

COLESTASIS: DE LA A LA Z

ASOCIACIÓN MEXICANA DE HEPATOLOGÍA, A.C.

Coeditores

Dra. Juanita del Socorro Pérez Escobar

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Dr. Edgar Santino García Jiménez

Editor General

Dr. José Luis Pérez Hernández



Schwabe Pharma
México®

Derechos Reservados © 2026, por:
Schwabe Pharma México®

Créditos de producción

Coeditores

Dra. Juanita del Socorro Pérez Escobar

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Dr. Edgar Santino García Jiménez

Editor General

Dr. José Luis Pérez Hernández

Cuidado de la edición

Fernando Arreola Coria

Coordinación de arte, diseño y formación

Marissa Elías Morales

Tania Mac Kinney Cortés

ISBN: 978-607-97926-7-1

Impreso en México // *Printed in Mexico*

El libro *Colestasis: De la A a la Z* se terminó de imprimir en marzo de 2026 en los talleres de **Litográfica Rimol, S.A. de C.V.**, ubicados en Virginia 361, Col. Nativitas, 03500, Ciudad de México. La edición consta de 1,000 ejemplares.

Colaboradores

Dra. Eira Cerda Reyes

Departamento de Investigación, Hospital Central Militar, Ciudad de México

Dra. Adriana Martínez Cuazitl

Departamento de Investigación, Hospital Central Militar, Ciudad de México

Dr. José Luis Pérez Hernández

Médico Especialista en Gastroenterología y Hepatología Clínica. Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Coordinador de la Clínica de Hígado, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores SNI 2

Dra. Kenia Michel Bastida Guadarrama

Médica Residente de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefa del Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México. Profesora Titular del Curso de Especialización en Gastroenterología y Profesora Adjunta del PAEM en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores SNI 2

Dr. Juan Rafael Murillo Eliosa

Servicio de Patología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dr. Jorge Antonio Zamora Domínguez

Dirección de Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dr. Gustavo Acosta Altamirano

Dirección de Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dr. Miguel Ángel Fonseca Sánchez

Dirección de Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

M en C. Juan Carlos Fernández Hernández

Dirección de Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Xanat Zacnite Maldonado Jiménez

Dirección de Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Tlalnepantla de Baz, Estado de México

Dr. Moisés Martínez Castillo

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Gabriela Gutiérrez Reyes

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, Ciudad de México

Dra. Viridiana López Ladrón de Guevara

Médica Adscrita a la Clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dr. Arturo Melgar Pliego

Médico Residente de Alta Especialidad de Hepatología Clínica y Trasplante Hepático del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Deborah Ernestina Espinoza López

Médica Residente del Curso de Gastroenterología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. María Beatriz Jourdan Rodríguez

Médica Pasante de Servicio Social, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Ruth Rábago Escoto

Gastroenteróloga y Hepatóloga, Hospital Ángeles Centro Sur, Querétaro

Dra. Elizabeth Buganza Torio

Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México

Dra. Angélica Sthella Ríos del Río

Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México

Dr. Ariel Jasqui Bucay

Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México

Dr. Edgar Santino García Jiménez

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco

Dr. José Antonio Velarde Chávez

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco

Dra. Dolores Ramírez Ceja

Ginecología y Obstetricia, Alta Especialidad en Medicina Materno-Fetal, Guadalajara, Jalisco

Dra. Fátima Azereth Reynoso Zarzosa

Gastroenteróloga Pediatra, Hospital Ángeles Puebla, Universidad UPAEP, Puebla

Dra. Denisse Corral Guízar

Especialista en Nutrición Clínica Infantil, Grupo Propedia Torres Médicas Angelópolis, Puebla

Dra. Ana Paulina Luna Orozco

Gastroenteróloga Pediatra, Hospital Puebla, Hospital para la Niñez Poblana, Hospital Infantil de Tlaxcala

Dr. Mario A. Sebastián Díaz

Servicio de Nefrología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Ciudad de México

Dr. Irving Fuentes Calvo

Servicio Social Investigación, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Ciudad de México

Dra. Iris E. Martínez Juárez

Facultad de Ciencias de Salud, Programa de Doctorado en Ciencias de Salud, Universidad Anáhuac Norte, Estado de México

Dr. Porfirio Visoso Palacios

Terapia Intensiva, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Ciudad de México

Dr. Josué Gerardo Esparza Correa

Terapia Intensiva, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Ciudad de México

Dra. Sarahí Anilu Jacinto Flores

Terapia Intensiva, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Ciudad de México

Dra. Anaís Servín Higuera

Bachiller Área III. Ciencias Químico-Biológicas, Centro Universitario México, Ciudad de México

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Departamento de Gastroenterología, Centro Médico ABC, Ciudad de México

Dr. Alejandro Tovar Durán

Médico Especialista en Gastroenterología y Hepatología Clínica, Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidad UMAE Núm. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, IMSS, Monterrey, Nuevo León

Dra. Raquel Yazmín López Pérez

Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Miriam Idalia Torres Ruiz

Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dr. Mauricio Castillo Barradas

Departamento de Gastroenterología, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, Ciudad de México

Dr. Francisco Arreola Banda

Departamento de Gastroenterología, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, Ciudad de México

Dra. Juanita Pérez Escobar

Servicio de Trasplantes, Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Dr. Jesús Ignacio Mazadiego Cid

Servicio de Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Dra. Sonia Lizbeth Zapata Ortega

Servicio de Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México



Índice

Prólogo	9
Capítulo 1. Prevalencia de las enfermedades colestásicas en México y en el mundo	10
Dra. Eira Cerda Reyes, Dra. Adriana Martínez Cuazitl	
Capítulo 2. Algoritmo diagnóstico en un paciente con colestasis	18
Dr. José Luis Pérez Hernández, Dra. Kenia Michel Bastida Guadarrama, Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera	
Capítulo 3. Histología hepática de la colestasis	26
Dr. Juan Rafael Murillo Eliosa	
Capítulo 4. Genética y epigenética en enfermedades colestásicas	38
Dr. Jorge Antonio Zamora Domínguez, Dr. Gustavo Acosta Altamirano, Dr. Miguel Ángel Fonseca Sánchez, M en C. Juan Carlos Fernández Hernández, Dra. Xanat Zacnite Maldonado Jiménez	
Capítulo 5. Inmunidad alterada en enfermedades colestásicas	48
Dr. Moisés Martínez Castillo, Dra. Gabriela Gutiérrez Reyes	
Capítulo 6. Colangitis biliar primaria: Espectro clínico, diagnóstico y tratamiento	56
Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño	
Capítulo 7. Colangitis esclerosante primaria: Espectro clínico y diagnóstico	62
Dra. Viridiana López Ladrón de Guevara, Dr. Arturo Melgar Pliego, Dra. Deborah Ernestina Espinoza López, Dra. María Beatriz Jourdan Rodríguez	
Capítulo 8. Síndrome de sobreposición, la colestasis en hepatitis autoinmune: Espectro clínico y diagnóstico	68
Dra. Ruth Rábago Escoto	
Capítulo 9. Colestasis secundarias	78
Dra. Elizabeth Buganza Torio Dra. Angélica Sthella Ríos del Río, Dr. Ariel Jasqui Bucay	
Capítulo 10. Colestasis del embarazo	84
Dr. Edgar Santino García Jiménez, Dr. José Antonio Velarde Chávez, Dra. Dolores Ramírez Ceja	

Capítulo 11. Colestasis intrahepática en la niñez y atresia de la vía biliar	90
Dra. Fátima Azereth Reynoso Zarzosa, Dra. Denisse Corral Guízar, Dra. Ana Paulina Luna Orozco	
Capítulo 12. Nefropatía por cilindros de bilirrubinas	98
Dr. Mario A. Sebastián Díaz, Dr. Irving Fuentes Calvo, Dra. Iris E. Martínez Juárez	
Capítulo 13. Colestasis inducida por sepsis: Diagnóstico y tratamiento	106
Dr. Porfirio Visoso Palacios, Dr. Josué Gerardo Esparza Correa, Dra. Sarahí Anilu Jacinto Flores	
Capítulo 14. Tratamiento con ácido ursodesoxicólico: Experiencia clínica	112
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera, Dra. Anaís Servín Higuera, Dr. José Luis Pérez Hernández	
Capítulo 15. Terapias de segunda línea en la colangitis biliar primaria	124
Dr. Aldo Torre Delgadillo	
Capítulo 16. Terapias emergentes	132
Dr. Alejandro Tovar Durán, Dr. José Luis Pérez Hernández	
Capítulo 17. Utilidad de la CPRE y USG endoscópico en colestasis: Indicaciones y beneficios	138
Dra. Raquel Yazmín López Pérez, Dra. Miriam Idalia Torres Ruiz	
Capítulo 18. Complicaciones extrahepáticas de la colestasis	146
Dr. Mauricio Castillo Barradas, Dr. Francisco Arreola Banda	
Capítulo 19. Opciones terapéuticas para el prurito	152
Dra. Juanita Pérez Escobar, Dr. Jesús Ignacio Mazadiego Cid, Dra. Sonia Lizbeth Zapata Ortega	

Prólogo

La colestasis constituye un síndrome hepatobiliar complejo, resultado de alteraciones en la formación, secreción o flujo de la bilis, y representa un eje común en un amplio espectro de enfermedades hepáticas y sistémicas. Su expresión clínica y bioquímica, aunque aparentemente homogénea, engloba mecanismos fisiopatológicos diversos que se modifican según la edad, la etiología y el contexto clínico del paciente.

El abordaje de la colestasis ha experimentado una evolución sustancial en las últimas décadas. El desarrollo del conocimiento sobre el transporte canalicular, la regulación nuclear de los ácidos biliares y los mecanismos celulares de daño colestásico, han permitido trascender el concepto clásico de obstrucción biliar, integrando una visión molecular y funcional del síndrome. Estos avances han tenido implicaciones directas en el diagnóstico, la estratificación pronóstica y el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas.

Desde el punto de vista clínico, la colestasis continúa representando un desafío diagnóstico, particularmente en sus formas iniciales o atípicas. La presencia de síntomas como prurito, fatiga o ictericia, así como las alteraciones en marcadores bioquímicos específicos, exigen una evaluación sistemática que incorpore criterios clínicos, bioquímicos, de autoinmunidad (anticuerpos), histológicos y de imagen. La identificación oportuna de la etiología subyacente resulta determinante para modificar el curso de la enfermedad y prevenir la progresión a fibrosis avanzada o cirrosis.

Esta obra ha sido concebida con el objetivo de ofrecer una revisión exhaustiva, crítica y actualizada de la colestasis, integrando los fundamentos fisiopatológicos con la evidencia clínica disponible. A lo largo de sus capítulos se abordan las principales entidades colestásicas, los algoritmos diagnósticos contemporáneos y las opciones terapéuticas actuales y emergentes, con especial atención a su aplicación en la práctica clínica especializada.

El contenido de este libro está dirigido a hepatólogos, gastroenterólogos, internistas, pediatras, cirujanos y profesionales en formación, así como a investigadores interesados en la biología hepatobiliar. Se espera que esta obra contribuya a fortalecer el razonamiento clínico, promover una comprensión integral del síndrome colestásico y servir como referencia académica para el estudio y manejo de estas entidades.

Agradecido siempre con todos los autores que, en forma desinteresada aportaron su valiosa experiencia haciendo del libro una obra muy valiosa. A los editores, la Dra. Juanita Pérez Escobar, la Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño y el Dr. Édgar Santino García Jiménez, quienes con su trabajo científico, objetivo y constante lograron que la obra llegara a un buen fin.

También agradecido con el laboratorio **Schwabe Pharma México**[®], por su apoyo para la realización de este libro. Pero, sobre todo, con el deseo de que el mismo permita ayudar a nuestros pacientes, que son el motor principal de nuestro existir como médicos.

Les invito a disfrutar la lectura de esta obra.

¡Gracias siempre!

Dr. José Luis Pérez Hernández

Presidente de la Asociación Mexicana de Hepatología 2024-2026



Capítulo 1

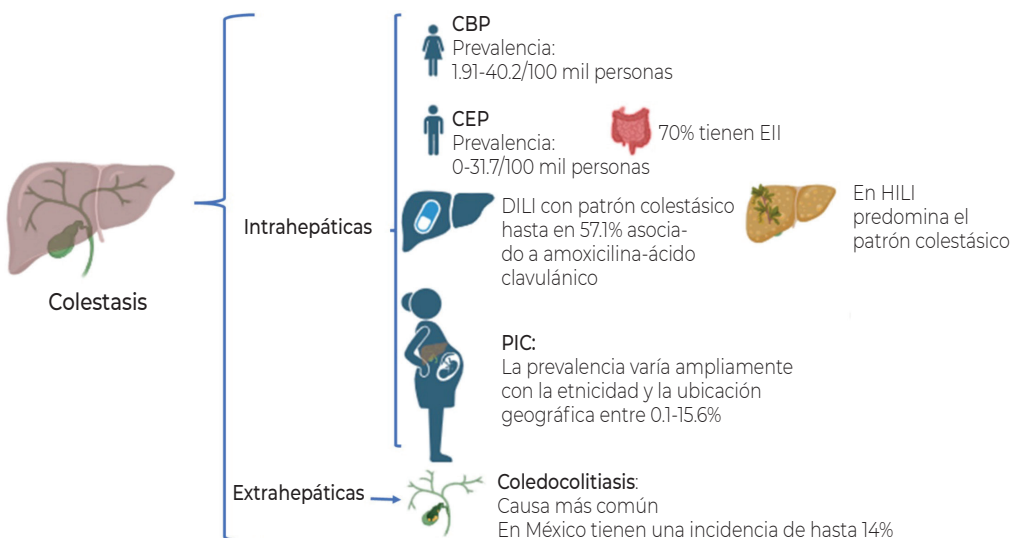
Prevalencia de las enfermedades colestásicas en México y en el mundo

1. Prevalencia de las enfermedades colestásicas en México y en el mundo

Dra. Eira Cerda Reyes
Dra. Adriana Martínez Cuazitl

Departamento de Investigación, Hospital Central Militar, Ciudad de México

Resumen gráfico



Introducción

El término colestasis proviene de las palabras griegas *chole*, que significa bilis, y *stasis*, que traduce quieto. Esta definición involucra el síndrome generado por la alteración en la síntesis, la secreción o el flujo de la bilis, a través del tracto biliar.¹

Sus principales manifestaciones clínicas son fatiga, prurito e ictericia; a nivel sérico se caracteriza por una elevación de fosfatasa alcalina (FA) mayor a 1.67 veces su valor normal, así como de gama glutamil transpeptidasa (GGT).²

La colestasis se presenta cuando existen defectos en la secreción hepatocelular y/o colangiocelular,

u obstrucción de conductos biliares por lesiones ductales, litos o tumores, pero también puede estar relacionada con mecanismos mixtos en condiciones como la colangitis biliar primaria (CBP) o la colangitis esclerosante primaria (CEP), por lo que por su origen se clasifica en intra y extrahepática. La duración puede ser menor a 6 meses (aguda) o mayor a 6 meses (crónica).²

Enfermedades colestásicas intrahepáticas

Las causas intrahepáticas generalmente son por condiciones inflamatorias y destructivas, a menudo denominadas síndrome del conducto biliar

desaparecido (VBDS).¹ Entre las causas de colestasis intrahepática pueden estar hepatitis virales o tóxicas, isquemia hepática, sepsis, diseminación tumoral, daño inducido por fármacos o herbolaria, así como patologías autoinmunes como CBP, CEP, hepatitis autoinmune (HAI) o enfermedad por IgG4.²

Colangitis biliar primaria

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica autoinmune crónica poco frecuente, caracterizada por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos que afecta predominantemente a las mujeres.³

La prevalencia de la CBP reportada va de 1.91-40.2 por 100 mil personas.³ En 2024, se reportó una prevalencia global de 14.6 por 100 mil personas por año, con predominio en mujeres 9:1; sin embargo, en los últimos 20 años esta proporción ha disminuido hasta 4:1 (mujeres: hombres). La incidencia aumenta con la edad, con un pico entre los 60-79 años. Aunque el predominio es en mujeres, se presenta con más severidad en hombres, con mayor incidencia de hepatocarcinoma y peor pronóstico.⁴

En Estados Unidos, entre 2003-2014 se reportó una prevalencia de 29.3 por 100 mil personas; sin embargo, esta prevalencia ha cambiado en parte por los ajustes en la nomenclatura, siendo los criterios de 2015 más precisos. En 2021 la prevalencia en adultos fue de 40.9 por 100 mil personas.³

En México, se desconoce la prevalencia de la CBP; en un estudio retrospectivo de enero de 2005 a octubre de 2012 del Centro Médico ISSEMyM del Estado de México se incluyeron 78 pacientes con CBP, de los cuales 75 eran mujeres; la edad promedio de diagnóstico fue de 55.8 años (32-78 años), siendo el objetivo de ese estudio evaluar la asociación con otras enfermedades autoinmunes. El 94.8% presentaba anticuerpos antimitocondriales, 70.5% anticuerpos antinucleares, 62.8% presentó una asociación con otras enfermedades autoinmunes, 25.6% con sólo una enfermedad autoinmune, 17.9% presentó dos y 19.2% con tres enfermedades

autoinmunes. El síndrome de Sjögren fue el más frecuente con 29.5%, seguido de distiroidismo (23%) y artritis reumatoide (13%).⁵

En el reporte preliminar de la cohorte de ALLATIN, el cual fue un estudio multicéntrico en Latinoamérica, se registraron 231 pacientes con CBP de Brasil, Argentina, Chile; 92% fueron mujeres con edad promedio de 50.5 años. En 26% se encontró cirrosis y 16% presentó sobreposición con otras enfermedades autoinmunes hepáticas; 71% presentó AMA (anticuerpos antimitocondriales) positivos.⁶

En el Hospital General de México, en un estudio retrospectivo de 2015-2022 se registraron 60 casos de CBP; 95% eran mujeres y presentaban AMA positivos, 68% con fibrosis significativa y 33% con algún grado de esteatosis detectado por elastografía; 33% presentaba asociación con el síndrome de Sjögren y esclerodermia.⁷

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por una inflamación con fibrosis y obliteración de las vías biliares intra y extrahepáticas.^{8,9}

Aunque existen pocos datos epidemiológicos, se ha establecido una prevalencia de 13.6 casos por 100 mil personas, con incidencia y prevalencia superior en varones; sin embargo, la prevalencia varía de 0-31.7 casos por 100 mil personas, reportándose un incremento de la incidencia y la prevalencia en especial en el norte de Europa.^{9,10}

En España, en 1994 la prevalencia fue de 2.2 casos/millón de personas; en Noruega, en 1998 fue de 85/millón; en Singapur, en 2002 fue de 13/millón; en Estados Unidos, en 2003 fue de 136/millón; mientras que en Gales fue de 127/millón. Por lo que la CEP es mucho menos prevalente en los países del sur de Europa, como España o Italia, comparado con otras regiones como Asia.⁹

En el metaanálisis de Cooper y cols. de 2024, se observó una incidencia global de 0.87 por 100 mil personas por año, corroborando una mayor incidencia en hombres, siendo de 0.1-2.34 eventos por

100 mil personas por año, comparado con 0.09-1.85 eventos por 100 mil personas por año en mujeres.⁸ Respecto a la prevalencia global calculada fue de 13.53 eventos por 100 mil personas, con mayor prevalencia en hombres (7.88-34.6 eventos por un millón de personas) comparado con la prevalencia reportada en mujeres (4.25-29.3 eventos por 100 mil personas).⁸

La CEP está altamente asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Hasta 70% de los pacientes con CEP tienen EII; el fenotipo CEP-EII confiere un mayor riesgo de cáncer colorrectal, cáncer hepatobiliar y muerte. En pacientes con colitis se recomienda realizar una endoscopia anual para la detección de cáncer colorrectal.^{8,10}

En 2015, en Inglaterra se reportó una prevalencia de CEP de 5.0 por 100 mil personas, aumentando de 1.5 a 5.7 por 100 mil al tener en cuenta a los pacientes que desarrollaron EII después del diagnóstico de CEP. En 2020, la prevalencia aumentó a 7.6 (8.6 representando el desarrollo de EII después de la CEP), estimando una prevalencia para el 2027 de 11.7 para CEP-EII.¹¹

En México, en 2016 Valdivia-Correa analizó 785 biopsias de hígado, de las cuales 67 eran compatibles con enfermedades hepáticas autoinmunes; la mayoría era compatible con hepatitis autoinmune, seguido de CBP y sólo un paciente fue compatible con CEP (1/67).¹²

Daño hepático inducido por fármacos

La lesión hepática idiosincrática inducida por drogas (DILI) es una reacción adversa poco frecuente, que puede llevar a ictericia, insuficiencia hepática e incluso la muerte. Tradicionalmente, la DILI se ha dividido en tres principales patrones bioquímicos con base en el valor de R, el cual se basa en la relación de la aminotransferasa de alanino (ALT) y la fosfatasa alcalina (FA): **a)** Hepatocelular: Valor de $R > 5$; **b)** Colestásico: Valor de $R < 2$, y **c)** Mixto: Valor de $R > 2 < 5$.^{13,14}

Algunos de los fármacos que se asocian con DILI de patrón colestásico son anabólicos, anticonceptivos

orales, amoxicilina-ácido clavulánico, flucloxacilina, enalapril, terbinafina, eritromicina, inhibidores de la ECA, neurolépticos fenotiazina e inhibidores de puntos de control (nivolumab).¹⁴

En el estudio prospectivo de Velarde-Ruiz de 2013-2015 se observó que 18.9% de los casos de DILI tenían un patrón colestásico (de 53 casos analizados).¹³

En Egipto, de enero de 2015 a enero de 2016 se reportaron 30.7% de DILI con patrón colestásico (de 75 casos).¹⁵

La lesión hepática con patrón colestásico fue asociada a amoxicilina-ácido clavulánico en 57.1% (ocho casos), diclofenaco 22.6% (siete casos), quimioterapéuticos 100% (dos casos), sofosbuvir-ribavirina 100% (dos casos), tramadol 33.3% (un caso), ibuprofeno 25% (un caso), metamizol 100% (un caso) y carbamazepina 100% (un caso).¹⁵

En Francia, entre 1997-2000 la incidencia de DILI fue de 13.9 casos por 100 mil; en Islandia, la incidencia entre 2010-2011 fue de 19.1 casos por 100 mil; en Estados Unidos, en 2014 la incidencia fue de 2.7 casos por 100 mil y en China de 2012-2014 fue de 23.8 casos por 100 mil; sin embargo, el estudio de China fue altamente criticado ya que la mayoría de los pacientes estaban hospitalizados, no cumplían con los criterios basados en las pruebas de función hepática y en 44% se desconocía el fármaco asociado. En estos estudios retrospectivos los fármacos con mayor asociación fueron los antibióticos.¹⁶

En 2004 la incidencia de DILI en el Reino Unido fue de 2.4 casos por 100 mil personas anualmente; de igual manera, en otro estudio retrospectivo de la base de datos de la Clínica Sueca de Enfermedades Hepáticas, se informó una incidencia de 2.3 casos por cada 100 mil personas al año. Los datos del registro español DILI mostraron una tasa de incidencia de 3.42 por cada 100 mil.¹⁷

En un estudio prospectivo en Francia se registró una incidencia de 13.9 casos por 100 mil habitantes al año, lo que es 16 veces mayor que lo estimado a partir de métodos de notificación espontánea. En Islandia, un estudio prospectivo de 2 años basado

en toda la población documentó una incidencia de DILI de 19.1 casos por 100 mil habitantes. Entre 96 pacientes con DILI, 75% fueron causados por un solo fármaco prescrito, siendo los agentes causales más frecuentes la amoxicilina-clavulánico, diclofenaco y azatioprina, seguidos de los suplementos dietéticos (16%) y múltiples fármacos (9%).¹⁷

Se observó una menor incidencia de DILI en Estados Unidos que en Europa, mientras que los datos de China indicaron una incidencia considerablemente mayor. Los fármacos más comunes que causan DILI difieren según la región. Los antibióticos, anticonvulsivos y psicofármacos son las clases de fármacos predominantes asociadas con DILI en Europa y Estados Unidos. En contraste, los remedios herbales y los suplementos dietéticos son las causas más comunes de DILI en Asia.¹⁷ Recientemente, se han reportado otros fármacos asociados a DILI como los antineoplásicos, en especial los inhibidores de puntos de control, así como vacunas contra el COVID-19 y suplementos herbales.¹⁶

Los estudios epidemiológicos de DILI relacionados con productos herbales o suplementos alimenticios (HDS) aún son limitados. En 2005, el registro español de DILI mostró que los medicamentos a base de hierbas ocupaban el noveno lugar en cuanto a frecuencia de DILI, al mismo nivel que la isoniazida. La Red Estadounidense de Lesiones Hepáticas Inducidas por Medicamentos (DILIN) ha estimado que los productos HDS representan 16% de los casos de DILI en general, con un aumento en la proporción de 7% en 2004-2005 al 20% en 2013-2014, similar a la prevalencia de 16% de hepatotoxicidad asociada a HDS encontrada en un estudio prospectivo realizado en Islandia.¹⁸

La lesión hepática inducida por hierbas (HILI) requiere un algoritmo diagnóstico válido, por lo que se ha establecido el Método de Evaluación de Causalidad de Roussel Uclaf (RUCAM).¹⁹ Considerando todos los casos de RUCAM, el total de 12,068 casos de HILI a nivel mundial incluye 443 casos de países no asiáticos, frente a 11,625 casos de países asiáticos. Por tanto, los países no asiáticos contribuyeron

con 3.7% de los casos mundiales, frente a 96.3% de los países asiáticos.¹⁹

En México se ha evaluado el HILI desde los años 90; al final de la década se reportó que 75% de los médicos mexicanos habían recomendado medicamentos herbales a sus pacientes, y casi 90% de los adultos los utilizaban regularmente como automedicación. Además, se ha reportado que el HILI aumenta el riesgo de falla aguda hepática y muerte (*odds ratio*, 8.7 y 35%, respectivamente).²⁰

En el REHEPATOX-MX, el cual registró los casos de HILI en siete hospitales de tercer nivel, registrando 195 casos siendo el patrón colestásico el más común (45.6%).²¹

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (PIC) es un trastorno hepático que se presenta al final del segundo trimestre y al principio del tercer trimestre del embarazo.²² La PIC afecta aproximadamente a 0.3-5.6% de los embarazos y tiene variaciones étnicas, geográficas y estacionales.²³⁻²⁵ La incidencia global es de 2.9%; estudios de tamaños de muestra más amplios tienen una incidencia estimada menor de 1.6% (1.3-2) vs. 4.7% (3.9-5.5).²⁶ La incidencia de la PIC varía ampliamente con la etnicidad y la ubicación geográfica oscilando entre 0.1-15.6%.²⁷

Es considerablemente más frecuente en las poblaciones del sur de Asia (0.8-1.46%) y sudamericanas, con una prevalencia máxima de hasta 25% en las mujeres de la India.^{23,28} Más recientemente, esto ha disminuido a aproximadamente 1.5-4% debido a la revisión de los criterios de diagnóstico.²³ El metaanálisis de 2025 reportó una incidencia global de 2.9%, los análisis de subgrupos mostraron que la región del sudeste asiático (SEAR) presentó la mayor incidencia de PIC con 4.7% (2.9-6.9%) mientras que la incidencia fue la más baja en la región del mediterráneo oriental (REM) con 1.6% (1.1-2.3%).²⁶

Recientemente, en una cohorte de población china se reportó una incidencia de 6.06%.²⁷ En Europa, la prevalencia es de 0.5-1.5% en todos los embarazos,

con una mayor incidencia en los países escandinavos (1.5% en Suecia).²⁹ Se ha informado que la tasa de recurrencia está entre 40-60%.

Enfermedades colestásicas extrahepáticas

La colestasis extrahepática es causada por una obstrucción del árbol biliar extrahepático. Entre sus causas principales se pueden incluir coledocolitiasis, estenosis del árbol biliar, tumores (colangiocarcinoma, carcinoma de cabeza de páncreas, ampuloma, etcétera) y otras causas menos comunes, como parasitosis o patologías autoinmunes.²

Coledocolitiasis

La coledocolitiasis es la causa más común de obstrucción de las vías biliares extrahepáticas. Independientemente de la composición de los cálculos biliares, es decir, el colesterol (el más frecuente), pigmentos o cálculos biliares mixtos, las repercusiones mecánicas del obstáculo son similares en todas las colestasis obstructivas extrahepáticas.³⁰

La incidencia de colelitiasis es de 5-15%, en la que la incidencia de coledocolitiasis es de alrededor de 5-30%.³¹ Hasta 20% de los pacientes con colecistitis desarrollarán coledocolitiasis con complicaciones como la pancreatitis o colangitis.³²

La tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III), realizada en Estados Unidos, incluyó a 14 mil sujetos e informó que aproximadamente 6.3 millones de hombres y 14.2 millones de mujeres padecen colelitiasis. La prevalencia más alta se observa en hispanos (8.9% en hombres y 26.7% en mujeres), seguida de blancos no hispanos (8.6% en hombres y 16.6% en mujeres) y negros no hispanos (5.3% en hombres y 13.9% en mujeres), siendo de las enfermedades digestivas más costosas para el sistema de salud y la causa más común de muerte por enfermedades no malignas del tracto gastrointestinal.³³

En Italia, la prevalencia de colelitiasis en una muestra de 33 mil personas de entre 30-69 años fue de 18.8% en mujeres y de 9.5% en hombres. En

Estados Unidos, se estimó que 20.5 millones de personas presentaban cálculos biliares, basado en una encuesta a 14 mil personas de entre 20-74 años, con una prevalencia que oscila entre 5.3% en hombres negros no hispanos y 26.7% en mujeres hispanas. En Latinoamérica, se encontró una prevalencia de 20.5 y 28.5% en Argentina y Chile, respectivamente. En Brasil, un estudio de mil personas de la población general informó una prevalencia de 12.9% en mujeres y de 5.4% en hombres, con una prevalencia general de 9.3%.³³

En un estudio realizado en Brasil se observó una prevalencia de 6.9% de datos de colelitiasis, en autopsias de pacientes que murieron por causas naturales; mientras que en otros estudios realizados en autopsias se había encontrado una prevalencia de colelitiasis de 9.1% en Chicago, Estados Unidos; 14.3% en México y 26.6% en Santiago de Chile.³³ En Bogotá, entre 2020-2022 se registró una prevalencia de coledocolitiasis de 16.1% en 124 pacientes.³²

Puntos clave para recordar

- La prevalencia de la CBP reportada va desde 1.91-40.2 por 100 mil personas, con predominio en las mujeres.
- La CEP tiene una prevalencia que va desde 0-31.7 casos por 100 mil personas, reportándose un incremento de la incidencia y la prevalencia en especial en el norte de Europa.
- La CEP está altamente asociada con la EII; hasta 70% de los pacientes con CEP tienen EII. El fenotipo CEP-EII confiere un mayor riesgo de cáncer colorrectal.
- La lesión hepática con patrón colestásica fue asociado a amoxicilina-ácido clavulánico en 57.1%.
- Respecto al HILI, el patrón colestásico es el más frecuente en México.
- La incidencia de la PIC varía ampliamente con la ubicación geográfica y etnicidad entre 0.1-15.6%.
- La coledocolitiasis es la causa más común de obstrucción de las vías biliares extrahepáticas, con una incidencia alrededor de 14% en México.

Referencias bibliográficas

1. Aldana AJG, Tapias M, Mendiola AL. Diagnostic and therapeutic approach for cholestasis in the adult. *Rev Colomb Gastroenterol* 2020; 35: 76-86.
2. Contreras-Omaña R, Velarde-Ruiz Velasco JA, Castro-Narro GE, et al. Approach to the patient with cholestasis and jaundice syndrome. Joint AMH, AMG, and AMEG scientific position statement. *Rev Gastroenterol Mex* 2022; 87 (1): 80-88.
3. Levy C, Buchanan-Pearl KA, MacEwan JP, et al. A nationwide study of primary biliary cholangitis prevalence, geographic distribution, and health care providers. *Hepatol Commun* 2025; 9 (5): e0677.
4. Tanaka A, Ma X, et al. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2024; 404 (10457): 1053-1066.
5. González-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Núñez AL, et al. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary cholangitis. *Rev Gastroenterol Mex [Engl Ed]* 2019; 84 (2): 130-135.
6. Couto CA, Villamil A, Terrabuo DRB, et al.; Latin American Association for the Study of the Liver. Autoimmune liver diseases in Latin America: Current landscape and challenges. *Hepatol Commun* 2025; 10 (1): e0830.
7. Domínguez Cardoso PF, Higuera de la Tijera F, López Ladrón de Guevara V. Characterization of primary biliary cholangitis in a Mexican population in patients from the Hospital General de México. *Annals of Hepatology* 2022; 27: Issue S3.
8. Cooper J, Markovinov A, Coward S, et al. Incidence and Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis: A Meta-analysis of Population-based Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2024; 30 (11): 2019-2026.
9. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento [Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis and treatment]. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (1): 41-52.
10. Shah YR, Nombra-Aznaran N, Cuevara-Lazo D, et al. Liver transplant in primary sclerosing cholangitis: Current trends and future directions. *World J Hepatol* 2023; 15 (8): 939-953.
11. Crothers H, Ferguson J, Quraishi MN, et al. Past, current, and future trends in the prevalence of primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease across England (2015-2027): a nationwide, population-based study. *Lancet Reg Health Eur* 2024; 44: 101002.
12. Valdivia-Correa B, Chablé-Montero F, Uribe M, et al. Epidemiology of chronic autoimmune liver disease: A histopathological study in third-level hospital in Mexico City. *Med Sur* 2016; 23 (1): 43-48.
13. Velarde-Ruiz Velasco JA. Lesión hepática idiosincrática inducida por drogas. *Revista de Gastroenterología de México* 2016; 81 (Supl 1): 113-115.
14. Koziellewicz DM, Stalke P, Skrzypek J. Drug-induced liver injury. Part I: Classification, diagnosis and treatment. *Clin Exp Hepatol* 2025; 11 (1): 25-33.
15. Alhaddad O, Elsabaawy M, Abdelsameea E, et al. Presentations, Causes and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in Egypt. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 5124.
16. Björnsson ES. The Epidemiology of Newly Recognized Causes of Drug-Induced Liver Injury: An Update. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024; 17 (4): 520.
17. Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int* 2022; 42 (9): 1999-2014.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70 (6): 1222-1261.
19. Teschke R, Eickhoff A, Schulze J, et al. Herb-induced liver injury (HILI) with 12,068 worldwide cases published with causality assessments by Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM): an overview. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 51.
20. Contreras-Omaña R, Moreno Alcántar R, Cerda Reyes E. Drug-Induced Liver Injury: A Mexican View. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2022; 19 (2): 78-81.
21. Velarde-Ruiz-Velasco JA, Castro-Narro GE, Higuera-de-la-Tijera F, et al. Sal490: Hili as a risk factor for acute liver failure: Mexican toxic hepatitis registry (REHEPATOX-MX). *Gastroenterology* 2025; 169 (Issue 1): S-1670.
22. Sadeghi A. Global incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep* 2024; 7 (2): e1901.
23. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88 (4): 487-493.
24. Kenyon AP, Tribe RM, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2010; 3 (1): 25-29.
25. Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, et al. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatal* 2006; 26 (9): 527-532.
26. Jamshidi Kerachi A, Shahlaee MA, Habibi P, et al. Global and regional incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2025; 23 (1): 129.
27. Gao XX, Ye MY, Liu Y, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 16307.
28. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (17): 2049-2066.
29. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006; 5 (3): 202-205.
30. Asensio M, Ortiz-Rivero S, Morente-Carrasco A, et al. Etiopathogenesis and pathophysiology of cholestasis. *Explor Dig Dis* 2022; 1: 97-117.
31. Wu Y, Xu CJ, Xu SF. Advances in Risk Factors for Recurrence of Common Bile Duct Stones. *Int J Med Sci* 2021; 18 (4): 1067-1074.
32. Mozo-Pacheco S, Flórez-Meneses A, Fuentes O. Prevalence of choledocholithiasis in patients with acute calculous cholecystitis and intermediate risk for choledocholithiasis during the years 2020 to 2022 in a 4th level hospital in Bogotá, Colombia. *Revista Colombiana de Cirugía* 2025; 40: 266-275.
33. Asperti AM, Reis P, Diniz MA, et al. The Lowest Prevalence of Cholelithiasis in the Americas-An Autopsy-based Study. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71 (7): 365-369.



Capítulo 2

Algoritmo diagnóstico en un paciente con colestasis

2. Algoritmo diagnóstico en un paciente con colestasis

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, UNAM

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores SNI 2

Dra. Kenia Michel Bastida Guadarrama

Médica Residente de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera






Jefa del Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Profesora Titular del Curso de Posgrado de Gastroenterología, UNAM

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores SNI 2

Resumen gráfico

Algoritmo diagnóstico de colestasis

-  **01** FA > 1.5 LSN
GGT > 3 x LSN
-  **02** Confirmar origen hepático
Si FA elevada → medir GGT
Considerar 5'-nucleotidasa si duda → Si origen hepático confirmado, continuar
-  **03** Diferenciar intrahepática vs. extrahepática
Ecografía abdominal
Vías biliares dilatadas → COLESTASIS EXTRAHEPÁTICA
Vías no dilatadas → COLESTASIS INTRAHEPÁTICA
-  **04** Estudios complementarios
Laboratorio: bilirrubina, ALT/AST, IgG, IgM, autoanticuerpos (AMA, ANA, ASMA), serologías
Imagen avanzada: CRM/TAC
Procedimientos: CPRE si obstrucción
Biopsia hepática: si no hay diagnóstico y no hay obstrucción
-  **05** Investigar causa
Si intrahepático: A) Tóxico-medicamentosa; B) Hepatopatías; C) Colestasis crónica
Si extrahepática: obstrucción – coledocolitiasis, tumores (páncreas, vía biliar), estenosis biliares, compresión extrínseca

FA: Fosfatasa alcalina; GGT: Gamma glutamil transferasa; CRM: Colangiorresonancia magnética; TAC: Tomografía axial computerizada; ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; IgG: Inmunoglobulina G; IgM: Inmunoglobulina M; AMA: Anticuerpos antimitocondriales; ANA: Anticuerpos antinucleares; ASMA: Anticuerpos antimúsculo liso; CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada.

Introducción

La colestasis puede aparecer en el contexto de ictericia obstructiva, aunque en etapas tempranas, la ictericia no se manifiesta. La ictericia se define como un cambio en la coloración de la piel y tegumentos, hacia un tono amarillento, causada por la interrupción o alteración de la excreción de bilirrubina y biliverdina; bioquímicamente, se define por una bilirrubina total por arriba de 3 mg/dL.

La ictericia puede tener diversas consecuencias fisiopatológicas, incluidos efectos locales en el parénquima hepático y las vías biliares y manifestaciones sistémicas. En consecuencia, los pacientes con ictericia tienen un alto riesgo de desarrollar disfunción hepática, insuficiencia renal, deficiencias nutricionales, tendencia al sangrado, inmunodepresión, infecciones y mayor morbilidad y mortalidad.¹

En cambio, la colestasis es un síndrome clínico-bioquímico caracterizado por la reducción del flujo biliar desde los hepatocitos hacia el intestino delgado, lo cual produce acumulación intrahepática de ácidos biliares, bilirrubina conjugada y demás componentes de la bilis. Esta condición clínicamente se traduce en ictericia, prurito (en particular en las formas crónicas), coluria, acolia, esteatorrea y deficiencia de vitaminas liposolubles, además de potencial daño hepático progresivo.

Fisiopatología

Existen múltiples consecuencias fisiopatológicas de la ictericia obstructiva, principalmente a nivel biliar. En condiciones fisiológicas, la presión en las vías biliares oscila entre 5-10 cmH₂O. Cualquier obstrucción del transporte y la excreción de bilis provocan un aumento de la presión en el conducto biliar, y cuando la presión supera los 10-15 cmH₂O, el hígado deja de excretar bilis.²

Esto produce dilatación, ruptura de pequeños conductos y el paso de bilirrubina a la sangre. Fomenta el crecimiento bacteriano, pudiendo causar colangitis, bacteriemia y sepsis. A nivel hepático promueve cambios inflamatorios, fibrosis, hiperplasia

ductal y necrosis. El daño puede ser reversible si se elimina la obstrucción, aunque en casos graves puede generar enfermedad hepática crónica. La obstrucción causa lesión epitelial, apoptosis y disrupción de las uniones celulares hepáticas.¹

Es esencial un abordaje sistemático, escalonado y basado en evidencia para orientar tanto las causas intrahepáticas como las extrahepáticas, evitando demoras diagnósticas y optimizando el tratamiento.

El objetivo de este capítulo es presentar un algoritmo diagnóstico estructurado de la ictericia obstructiva en el adulto, con énfasis en la integración clínica, bioquímica e imagenológica (figura 1).

Composición de bilis

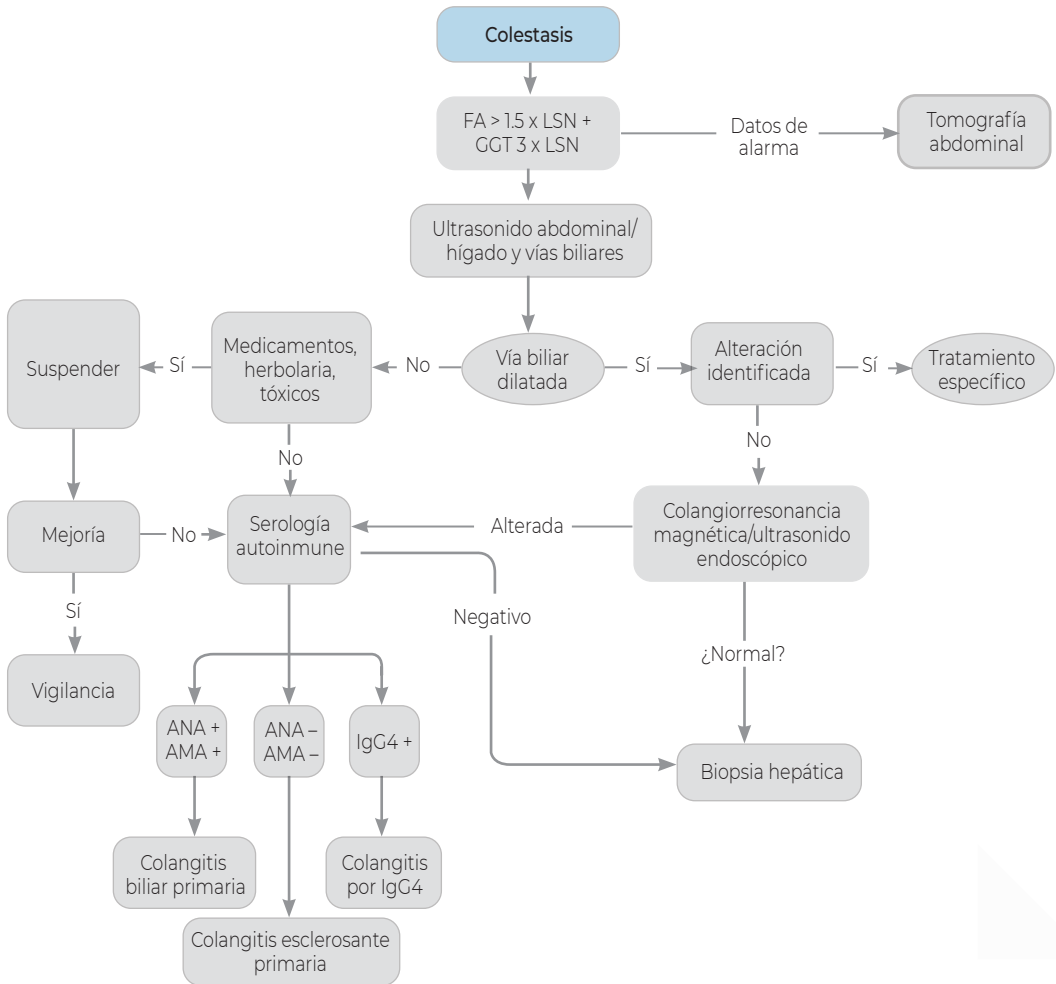
La bilis está compuesta principalmente por agua (82%), sales biliares (12%), fosfolípidos (4%), colesterol (1%), bilirrubina, inmunoglobulina A, sales inorgánicas y pueden encontrarse otras sustancias como fármacos y hormonas esteroideas. El hepatocito produce, a partir de colesterol, los ácidos biliares primarios, este conjuga los ácidos biliares con glicina o taurina y les añade sales de sodio y potasio, formando así sales biliares. Dichas sales son secretadas hacia los canalículos biliares, y durante su paso por los conductos biliares, los colangiocitos añaden bicarbonato y agua. En la vesícula biliar, la bilis se concentra, se modifican las concentraciones de iones (aumentan Ca²⁺ y K⁺; disminuyen Na⁺, Cl⁻ y bicarbonato) y aumenta la concentración de las sales biliares.³

La acumulación de ácidos biliares y bilirrubina conjugada provoca daño oxidativo, apoptosis de colangiocitos/hepatocitos, activación de células estelares y fibrosis progresiva.

Marcadores séricos en colestasis

La fosfatasa alcalina (FA) se encuentra en numerosos órganos, como la placenta, la mucosa íleal, el riñón, el hueso, los leucocitos y el hígado. La FA hepática y ósea son las isoenzimas más abundantes en el suero y los niveles séricos de esta se pueden

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de colestasis



aumentar como consecuencia de una obstrucción biliar intrahepática (colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, etcétera) o extrahepática (coledocolitiasis, estenosis biliar, etcétera). Este aumento en el nivel sérico de FA refleja la síntesis *de novo* (inducida por la acumulación de ácidos biliares en los hepatocitos, más que por una

alteración de la secreción biliar). A medida que los ácidos biliares se acumulan intracelularmente, se produce la solubilización de las membranas plasmáticas hepáticas, lo que conlleva la liberación de FA. Debido a este mecanismo (síntesis seguida de liberación), el aumento de la concentración sérica de fosfatasa alcalina (FA) suele retrasarse unos

días tras el inicio de la obstrucción biliar. La FA sérica tiene una vida media de 5-7 días y permanece elevada durante varios días a pesar de la resolución de la obstrucción del conducto biliar. Además de los procesos obstructivos, las enfermedades granulomatosas infiltrativas o malignas (primarias o metastásicas) pueden provocar un aumento de la FA debido a la compresión o infiltración de los pequeños conductos biliares intrahepáticos.⁴

La ingesta de alimentos ricos en grasas puede aumentar los niveles de FA en 30 U/L; el incremento del índice de masa corporal (IMC) puede aumentarlos 25%; el consumo de tabaco puede provocar un aumento de 10% en los niveles de FA; durante el tercer trimestre del embarazo, los niveles de FA pueden incrementar 2-3 veces; y los anticonceptivos orales pueden aumentarlos 20%. También se ha informado que la enfermedad renal crónica eleva los niveles séricos de la isoenzima intestinal de fosfatasa alcalina.⁴

Causas de colestasis

La colestasis inicialmente puede clasificarse por su origen (intrahepática y extrahepática),⁵ o por su duración (aguda: menor a 6 meses; crónica: mayor a 6 meses).⁶ Las causas más frecuentes de colestasis se encuentran en la tabla 1.

· **Colestasis intrahepática.** Debido a fallo en la formación o excreción de bilis por hepatocitos o pequeños conductos biliares intrahepáticos, sin evidencia de obstrucción de vía biliar principal.

· **Colestasis extrahepática (obstructiva).** Causada por dilatación de vías biliares, coledocolitiasis, tumores de vía biliar/páncreas, estenosis posquirúrgicas, etcétera.

Cuadro clínico

Como ante cualquier síndrome clínico que nos enfrentamos, debemos de realizar una adecuada semiología de los síntomas y una historia clínica

Tabla 1. Causas más frecuentes de colestasis

Coolestasis intrahepática	Coolestasis extrahepática
<ul style="list-style-type: none"> · Colangitis biliar primaria · Colangitis esclerosante primaria · Colangitis asociada a IgG4 · Colestasis intrahepática del embarazo · Síndromes paraneoplásicos · Hepatitis virales (VHA, VHB, VHC, VHE, VEB, CMV) · Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica · Fármacos · Enfermedad hepática crónica · Enfermedades vasculares · Enfermedad granulomatosa hepática · Ductopenia idiopática del adulto · Enfermedades genéticas · Sepsis · Nutrición parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> · Coledocolitiasis · Síndrome de Mirizzi · Estenosis biliares · Neoplasias hepatopancreatobiliares · Pancreatitis crónica · Complicaciones locales de pancreatitis · Parásitos · Colangitis esclerosante secundaria

VHA: Virus de hepatitis A; VHB: Virus de hepatitis B; VHC: Virus de hepatitis C; VHE: Virus de hepatitis E; VEB: Virus de Epstein Barr; CMV: Citomegalovirus.

detallada. En este caso se debe interrogar acerca de la ictericia; inicio, duración y evolución, para poderle asignar temporalidad al signo y catalogarlo como agudo o crónico. Si existen síntomas asociados como prurito, astenia, adinamia, coluria, acolia, dolor abdominal, así como antecedentes de patología y/o cirugía biliopancreática, entre ellas colangitis, litiasis, pancreatitis y colecistectomía.

Antecedentes de enfermedades autoinmunes como colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, hepatitis virales, síndrome metabólico, consumo de alcohol, ingesta de fármacos. Trastornos hematológicos, oncológicos e historia familiar de enfermedades y/o alteraciones hepáticas congénitas.

Dentro de la exploración física se debe buscar intencionadamente ictericia cutáneo-escleral, hepatoesplenomegalia, tumoración palpable en hipocondrio derecho y signos de enfermedad hepática avanzada.

Paraclínicos

Pruebas sanguíneas

Para realizar el protocolo diagnóstico se debe contar con paraclínicos séricos que incluyan un perfil bioquímico hepático, teniendo en cuenta los umbrales del límite superior normal (LSN) de la FA superiores a $1.5 \times \text{LSN}$ y de la gamma glutamil transferasa (GGT) superiores a $3 \times \text{LSN}$ son los indicadores más sensibles y tempranos de enfermedad hepática colestásica.⁷

Otros indicadores bioquímicos que nos sugieren colestasis son: elevación de la fracción conjugada de la bilirrubina, relación de alanina aminotransferasa (ALT/FA) generalmente es < 2 , transaminasas (AST/ALT) para valorar componente hepatocelular concomitante, albúmina y perfil de coagulación para evaluar función hepática. Ácidos biliares séricos si están disponibles (particularmente en prurito colestásico crónico).⁸ Así como marcadores tumorales como el antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA).⁹

Estudios de imagen

Una vez que se tiene el diagnóstico sindromático, corroborado con pruebas bioquímicas hepáticas, se debe realizar estudio de imagen.

El ultrasonido abdominal es el estudio inicial de elección por su accesibilidad y alta sensibilidad para detectar dilatación de la vía biliar y en la mayoría de los casos; permite localizar la obstrucción para así poder diferenciar entre colestasis intrahepática y extrahepática.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se considera la prueba diagnóstica de referencia para la detección de obstrucciones biliares. Sin embargo, es un procedimiento invasivo, conlleva diversos efectos secundarios, como el riesgo de infección, pancreatitis aguda grave, hemorragia, etcétera. Dentro de sus ventajas se encuentra la posibilidad de tratar la causa de la ictericia y tomar una biopsia de la lesión.¹⁰

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) permite la evaluación no invasiva del árbol biliar, obteniendo imágenes de proyección del conducto pancreático y la vía biliar. A diferencia de la CPRE, la CPRM es no invasiva y no requiere contraste oral ni intravenoso. Actualmente, se considera que la CPRM y la CPRE tienen la misma precisión para diagnosticar diversas enfermedades de las vías biliares y el páncreas, tanto malignas como benignas.¹⁰

La elastografía de transición (FibroScan[®]) es una técnica no invasiva que mide la **rigidez hepática**, la cual se correlaciona con el grado de **fibrosis**. Es principalmente útil en **enfermedades colestásicas crónicas**, como la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, permitiendo evaluar el estadio de fibrosis y monitorizar la progresión o respuesta al tratamiento.

Sin embargo, su utilidad es limitada en el contexto de **colestasis aguda** debido a que la rigidez hepática puede **elevarse falsamente**, independientemente de fibrosis, así como en presencia de **elevación marcada de bilirrubina directa** ($> 3\text{-}5 \text{ mg/dL}$).

En cuanto la biopsia hepática, continúa siendo el estándar diagnóstico cuando la **etiología de la colestasis es incierta**, especialmente en casos de **colestasis intrahepática** con estudios de imagen y serologías no conclusivas. Permite diferenciar patrones histológicos clave (como colestasis canalicular, ductopenia, fibrosis periductal o daño mixto por fármacos) y establecer diagnósticos como colangitis biliar primaria seronegativa, variantes de colangitis esclerosante o lesión hepática inducida por medicamentos.¹¹

Pruebas especiales

Por último, dentro del abordaje diagnóstico, cuando ya se han descartado todos los diagnósticos más frecuentes y, los antecedentes familiares, los síntomas clínicos y los hallazgos bioquímicos y de imagen sugieren un trastorno colestásico, se pueden utilizar pruebas genéticas debido a que se han descrito numerosos síndromes genéticos asociados a la colestasis. Entre los síndromes colestásicos monogénicos más estudiados se encuentran las mutaciones en los genes transportadores *ATP8B1*, *ABCB11* y *ABCB4*. Clínicamente, pueden manifestarse en la primera infancia, la adolescencia o la edad adulta como colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1-3 (PFIC1-3), colestasis intrahepática benigna recurrente, síndrome de Alagille, insuficiencia secretora hepatocelular persistente (PHSF), síndrome de colelitiasis asociada a bajos niveles de fosfolípidos o colestasis intrahepática del embarazo.¹²

Conclusiones

En conjunto, el abordaje diagnóstico de la ictericia obstructiva requiere una integración sistemática de la historia clínica, la exploración física, las pruebas de laboratorio y las modalidades de imagen, avanzando de métodos menos invasivos hacia estudios terapéuticos según sospecha diagnóstica y la disponibilidad. El uso racional de ultrasonido, tomografía, colangiorresonancia y técnicas endoscópicas como la ultrasonografía endoscópica

(USE) y la CPRE permite no sólo identificar el sitio y la causa de la obstrucción, sino también seleccionar el momento óptimo para intervenir. Una estrategia escalonada, basada en la seguridad del paciente y en la precisión diagnóstica, optimiza el manejo inicial y nos prepara para la toma de decisiones terapéuticas oportunas, reduciendo complicaciones y mejorando el pronóstico. Este algoritmo, aplicado de manera consistente y contextualizado al entorno clínico, constituye una herramienta esencial en la atención de pacientes con colestasis obstructiva.

Puntos clave para recordar

- La colestasis puede tener múltiples etiologías.
- Diferenciar si es intra o extrahepática es fundamental.
- Descartar obstrucción de la vía biliar es muy importante.
- Complementar el abordaje con estudios especiales como anticuerpos.

Referencias bibliográficas

1. Liu R, Song L, Guo Z. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. *World J Gastrointest Surg* 2023; 15 (11): 1262-1275. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10405123/pdf/WJGS-15-1262.pdf>
2. Rizzo A, Ricci AD, Frega G, et al. How to Choose Between Percutaneous Transhepatic and Endoscopic Biliary Drainage in Malignant Obstructive Jaundice: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *In Vivo* 2020; 34 (4): 1701-1714. Doi: 10.21873/invivo.11964.
3. García García C. Fisiopatología de la colestasis. *Med Int Mex* 2006; 22 (5): 411-421.
4. Krier M, Ahmed A. The Asymptomatic Outpatient with Abnormal Liver Function Tests. *Clin Liver Dis* 2009; 13 (2): 167-177. Doi:10.1016/j.cld.2009.02.001
5. Díaz A, Gómez I, Payeras Otero, et al. Protocolo diagnóstico de la colestasis. *Medicine (Programa de Formación Médica Continuada Acreditado)* 2024; 14 (7): 392-396. Doi:10.1016/j.med.2024.04.008
6. Contreras-Omaña R, Velarde-Ruiz Velasco JA, Castro-Narro GE, et al. Abordaje del paciente con colestasis y síndrome icterico. Posicionamiento científico conjunto AMH, AMG, AMEG. *Rev Gastroenterol Mex* 2022; 87 (1): 80-88. Doi:10.1016/j.rgm.2021.04.006
7. Luo X, Lu LG. Progress in the Management of Patients with Cholestatic Liver Disease: Where Are We and Where Are We

Going? *J Clin Transl Hepatol* 2024; 12 (6): 581-588. Doi:10.14218/JCTH.2023.00519.

8. Del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Medina González N, et al. Colestasis: un enfoque actualizado. *MEDISAN* 2017; 21 (7): 913-933.

9. Wen N, Wang Y, Xiong X, et al. Integrating etiological insights with machine learning for precision diagnosis of obstructive jaundice: findings from a high-volume center. *Clin Transl Gastroenterol* 2025;16:e00849. Doi:10.14309/ctg.0000000000000849

10. Isram J, Haider E, Khan RSA, et al. Precisión diagnóstica de la colangiopancreatografía por resonancia magnética en comparación con la colangiopancreatografía retrógrada

endoscópica para la detección de la etiología de la ictericia obstructiva. *Cureus* 2023; 15 (2): e34484. Doi: 10.7759/cureus.34484. PMCID: PMC9982695. PMID: 36874324

11. Lindor KD, Bowlus CL, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; [Epub ahead of print]. Disponible en: https://www.aasld.org/sites/default/files/2022-04/PracticeGuidelines-PBC-November2018_1.pdf

12. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67 (1): 145-172. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022



Capítulo 3

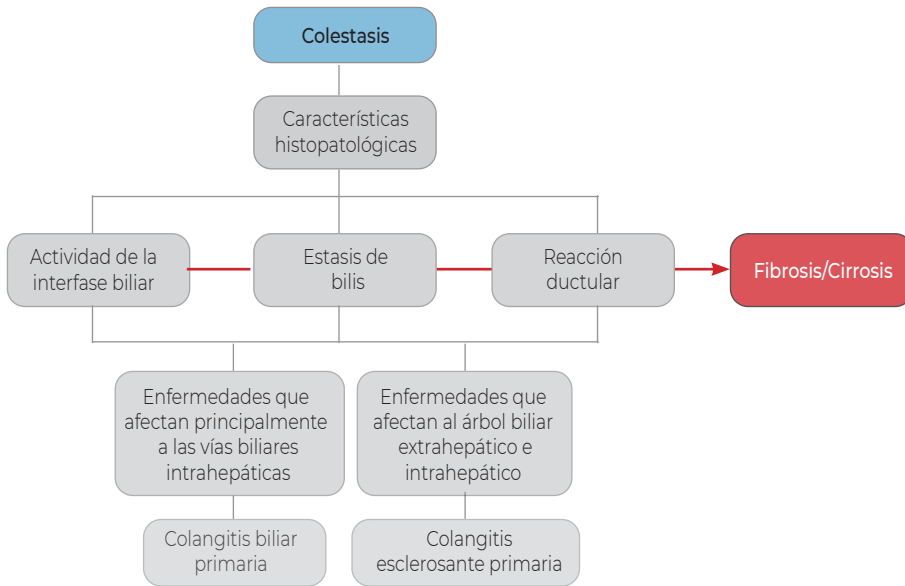
Histología hepática de la colestasis

3. Histología hepática de la colestasis

Dr. Juan Rafael Murillo Eliosa

Servicio de Patología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Resumen gráfico



Introducción

La colestasis es reflejo de un defecto en algunos de los mecanismos de secreción de la vía biliar, que conlleva a una acumulación en la sangre de sustancias que normalmente se excretan en la bilis. Esto por lo general se asocia con el depósito de bilis en el parénquima hepático, que se puede visualizar microscópicamente y que clínicamente se presenta como ictericia.¹

La colestasis es un hallazgo común en varias lesiones parenquimatosas de diversas etiologías, aunado a que puede haber una discrepancia notable entre la colestasis morfológicamente evidente en el estudio microscópico, y la colestasis clínica y bioquímicamente evidente.

Existe un gran grupo de enfermedades que pueden presentarse como colestasis, tanto morfológica como clínica-bioquímicamente, y en las que el denominador común es la obstrucción parcial por destrucción/inflamación de las vías biliares, tales como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, en donde es común la asociación con prurito y signos bioquímicos de colestasis, como fosfatasa alcalina sérica elevada, gama glutamil transferasa, colesterol y ácidos biliares, mientras que el nivel de bilirrubina conjugada permanece normal o sólo está marginalmente elevado y permanece así hasta que la enfermedad está muy avanzada.¹

Características histopatológicas de la colestasis

Microscópicamente, la colestasis, independientemente la etiología, se caracteriza por un depósito de bilirrubina en los hepatocitos, predominantemente en la región perivenular, caracterizada por una acumulación o depósito de bilis en los canalículos biliares, y que se puede acompañar por una "regurgitación biliar" en el espacio perisinusoidal, la cual suele ser fagocitada por las células de Kupffer, término que morfológicamente es descrito como "bilirrubinostasis". En los pacientes, el tiempo de duración de la colestasis es mayor, la bilis puede extenderse a la región periportal y desarrollarse rosetas de células hepáticas colestásicas o biliares. Esto último, se llega a observar con mayor frecuencia en pacientes pediátricos.

¿Por qué en la región perivenular es mayor el depósito de la bilis en la colestasis?

Una de las principales causas de la predilección por el depósito en esta región, es por la menor concentración de oxígeno en la región perivenular, asociado a que la secreción de ácidos biliares y el flujo de agua biliar correspondiente están regulados por mecanismos diferentes de los responsables de la secreción de bilirrubina; y dado que la zona periportal es la principal contribuyente al flujo biliar "dependiente de ácidos biliares", los canalículos de las zonas perivenulares se perfunden con una menor cantidad de líquido generado por mecanismos progresivamente independientes de los ácidos biliares a medida que uno se aproxima a la vénula hepática.

Otras características histopatológicas de la colestasis

Actividad de la interfase biliar

También conocida como "necrosis biliar fragmentada", se refiere a una interrupción de la placa limitante por estasis de bilis y reacción ductular. Este hallazgo es importante porque en ausencia de colestasis y de lesión característica del conducto biliar, es la principal pista para diagnosticar una enfermedad biliar.^{2,3}

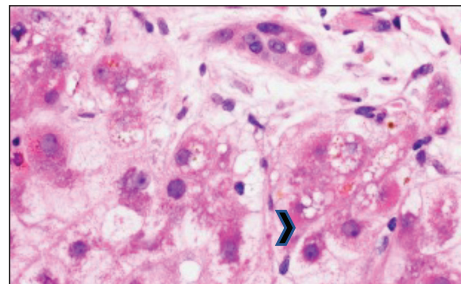
Estasis de bilis

Este término hace referencia a las alteraciones citológicas de los hepatocitos que son causadas por la acción detergente intracelular de los ácidos biliares retenidos. Como se comentó anteriormente, hepatocitos periportales son el sitio de transporte máximo de ácidos biliares en el hígado normal, por lo que tienen una apariencia "hinchada". Este hallazgo es una herramienta diagnóstica útil ya que, en una etapa temprana, en ausencia de bilirrubinostasis, la demostración de estos cambios en las regiones periportales es un buen indicador de un daño biliar crónico. Durante este proceso hay lesión del citoesqueleto, que a menudo resulta en la formación de cuerpos de Mallory-Denk, por un efecto tóxico de los ácidos biliares sobre los microtúbulos.⁴

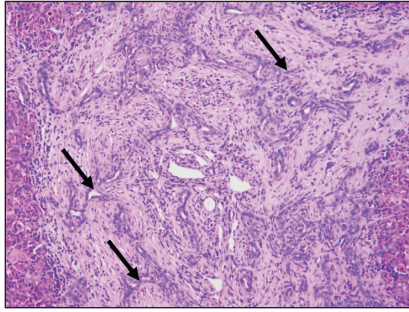
Reacción ductular

Los pequeños conductos biliares interlobulillares y los canales de Hering tienden a aumentar en número en muchas formas de hepatopatía, incluida la colestasis. Estos cambios se suelen acompañar de incremento del infiltrado inflamatorio y, en las etapas crónicas, de fibrosis.

Uno de los principales mecanismos fisiopatogénicos que explican este incremento de los conductos, es la "metaplasia ductular" de los hepatocitos periportales, y de una proliferación de conductos



Los hepatocitos periportales muestran hinchazón con pigmento granular (cobre) y fragmentos de hialina de Mallory (punta de flecha). **Fuente:** Torbenson MS. Biopsy interpretation of The liver. 2015 by wolter's kluwer health, pp. 193.



Proliferación de estructuras ductales (flechas) en el espacio portal, rodeado de fibrosis.

preexistentes. Esta proliferación se explica, ya que las células ductulares tienen la capacidad de reabsorber los ácidos biliares y, por tanto, pueden proteger a los hepatocitos del efecto nocivo de la sobrecarga de ácidos biliares; sin embargo, esta reabsorción siempre está acompañada de cierto grado de “fuga” de bilis, lo que conduce a una reacción inflamatoria, conformada por polimorfonucleares, término conocido como “colangiitis aguda”, secundaria a una reacción tisular por estímulos químicos irritantes y no a una infección bacteriana.^{5,6}

Tanto la reacción ductular y la reacción inflamatoria desempeñan un papel importante en la fibrosis portal y periportal progresiva en la enfermedad colestásica crónica, que finalmente resulta en cirrosis biliar.⁷

Es importante recordar que la reacción ductular y la fibrosis periductular son reversibles en la etapa temprana de la enfermedad, y que tras la eliminación del estímulo, las nuevas células ductulares entran a muerte celular por apoptosis. Esta regresión de la reacción ductular se acompaña también de la regresión de la fibrosis.⁵⁻⁹

Fibrosis/cirrosis biliar

En la obstrucción crónica de grandes conductos y la pérdida de conductos biliares intrahepáticos, la actividad de la interfaz biliar progresa de forma constante.

La fibrosis progresiva que inicia en la zona periportal como se describió anteriormente, produce un agrandamiento de los tractos portales, que

llevarán a la formación de tabiques fibrosos que unen los espacios portales adyacentes y, finalmente, al desarrollo de una cirrosis en la cual el hallazgo morfológico que la define es la formación de nódulo de regeneración.²

Todos los cambios observados conforme progresa la enfermedad, en tiempo y en gravedad, son explicados por daño celular y tisular por la retención de ácidos biliares, los cuales son citotóxicos.^{2,8,9}

Síndrome de conductos biliares evanescentes

Es un complejo clinicopatológico en el que la colestasis se asocia con la pérdida de los conductos biliares intrahepáticos, o también denominado como “ductopenia”.

Es importante reconocer que este hallazgo no es privativo ni patognomónico de daño crónico por colestasis, ya que se puede identificar en enfermedades inmunitarias, infecciones, fármacos e isquemia.

Esta desaparición progresiva de los conductos biliares puede evolucionar durante una o dos décadas, y siempre acompañada de los cambios de colestasis crónica, incluida la fibrosis portoseptal y, finalmente, la cirrosis biliar, como se puede observar en pacientes con colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante.¹⁰

Enfermedades que afectan principalmente a las vías biliares intrahepáticas.

Colangitis biliar primaria

Es una enfermedad hepática autoinmune de etiología desconocida que afecta de forma selectiva a las vías biliares intrahepáticas de pequeño calibre y, de forma variable, a los hepatocitos.¹¹⁻¹³

En esta enfermedad, el daño progresivo de las vías biliares y la colestasis crónica se ve acompañado de fibrosis/cirrosis biliar, que finalmente conduce a insuficiencia hepática.

El término “cirrosis biliar primaria” aunque se ha utilizado durante décadas, es inexacto para muchos pacientes en quienes una cirrosis verdadera sólo se desarrolla en las últimas etapas de la enfermedad, o algunas veces no se desarrolla, por lo

que recientemente se ha propuesto un término alternativo, "colangitis biliar primaria", para describir esta enfermedad.¹¹⁻¹³

Características histopatológicas de la colangitis biliar primaria

Las primeras etapas de la enfermedad se caracterizan por inflamación portal con lesión destructiva de los conductos biliares, asociado con cambios necroinflamatorios de localización periportal, con hallazgos colestásicos que conforme progresa la enfermedad serán predominantemente fibróticos que conducen a la cirrosis.

La lesión inicial afecta a los pequeños conductos biliares interlobulillares de 40-80 μm de diámetro, siendo las ramas más pequeñas las primeras en desaparecer. Las células epiteliales de los conductos biliares tienen extensos cambios reactivos; su citoplasma se hace amplio, de aspecto vacuolado, secundario al edema intracelular. Estos cambios están acompañados de intentos de reparación, caracterizados por cambios proliferativos con estratificación celular y ectasia del conducto después de la ruptura de su membrana basal.

La mayoría de los linfocitos en los espacios portales son células TCD4+ y CD8+, y en menor medida linfocitos B que pueden llegar a formar folículos linfoides. Un hallazgo característico de la colangitis biliar primaria, es que en las primeras etapas de la

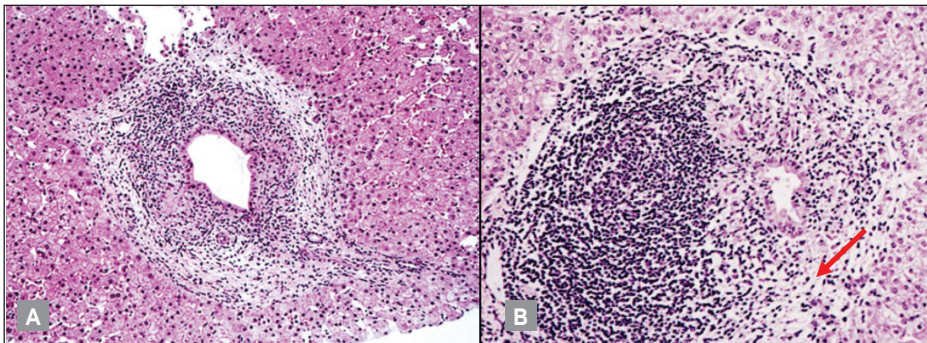
enfermedad hay abundancia de células plasmáticas, que se disponen de forma concéntrica alrededor de los conductos biliares.¹⁴

Otro de los hallazgos que se pueden identificar en las primeras etapas de la enfermedad, es la presencia de granulomas no caseosos, con macrófagos epitelioides, íntimamente asociados con los conductos biliares. Estas lesiones de los conductos biliares han sido denominadas como "colangitis destructiva crónica no supurativa".¹⁴

Además, se puede identificar esteatosis en hasta 50% de las biopsias hepáticas de pacientes con colangitis biliar primaria; sin embargo, en la actualidad es aún incierto su papel en la fisiopatología de la progresión de la enfermedad. Conforme el daño de los conductos biliares es progresivo, existe desaparición segmentaria de los conductos biliares interlobulillares, asociada a un grado variable de reacción granulomatosa y linfocítica.¹⁵

En etapas tardías de la enfermedad es frecuente la ductopenia, un hallazgo que se caracteriza por la presencia de arterias no acompañadas de conductos biliares, por lo que esto se utiliza como un marcador útil, de pérdida de conductos biliares.¹⁵

Como lo describió Scheuer en 1967, es característica la presencia de fibrosis periductal concéntrica; sin embargo, es un hallazgo que sólo se



A y B: Conducto biliar interlobulillar (flecha roja) rodeado por una reacción necroinflamatoria. **Fuente:** Burt AD, Ferrell LD, MacSween's SG. Pathology of the Liver. 8th Edition, 2023, Elsevier.

observa en hasta 20% de los pacientes, por lo que su ausencia no descarta el diagnóstico.¹⁶

Los conductos de mayor calibre, intrahepáticos, pueden presentar cierta inflamación en su pared y no están asociados a destrucción del conducto, ni ductopenia.

Otros hallazgos histopatológicos de la colangitis biliar primaria

· **Cambios parenquimatosos y en la interfase.** Los cambios parenquimatosos y en la interfase se caracterizan por cambios necroinflamatorios y cambios asociados a cronicidad. Entre los cambios necroinflamatorios se puede observar necrosis hepatocelular, cuerpos acidófilos, hiperplasia de células de Kupffer e infiltración sinusoidal con linfocitos y macrófagos pigmentados. También se pueden encontrar granulomas con macrófagos epitelioides fuera de los espacios portales.¹⁷

La actividad en la interfase puede simular una hepatitis autoinmune. En las primeras etapas de la colangitis biliar primaria, la lesión de la vía biliar y la inflamación suelen permanecer únicamente en los espacios porta; sin embargo, conforme hay progresión de la enfermedad, hay una extensión del proceso necroinflamatorio al parénquima periportal. Esta actividad de interfase es predominantemente linfocítica, por lo que es un hallazgo que puede dificultar en el diagnóstico diferencias con hepatitis autoinmune, por lo general en la forma temprana, junto con el daño de la vía biliar que ya se describió.¹⁸⁻²⁰

Es importante recordar que, aunque es poco frecuente, en hasta 10% de los pacientes puede asociarse con características clínicas de hepatitis autoinmune, conocido como el llamado "síndrome de superposición CBP-HAI". En este contexto, la elevación de IgM y el predominio de células plasmáticas IgM+ en los espacios portales son típicos de la colangitis biliar primaria, mientras que la elevación de IgG y el predominio de células plasmáticas IgG+ favorecen la hepatitis autoinmune.¹⁸⁻²⁰

Aunque en otras enfermedades que se caracterizan por hepatopatía crónica, como por ejemplo la hepatitis viral, el cambio de células pequeñas del

hepatocito generalmente está relacionado a un fenómeno precursor de malignidad, en la colangitis biliar primaria estos hallazgos de células pequeñas están asociados a cambios regenerativos.

· **Cambios asociados a cronicidad.** Hay fibrosis que progresa al desarrollo de nódulos de regeneración (cirrosis), que como se mencionó anteriormente, inicia con la expansión de los espacios portales, con desarrollo posterior de puentes que unen espacios porta con otros y, finalmente, hacia la formación de nódulos de regeneración.

Entre los principales mecanismos que se han descrito sobre la progresión en la colangitis biliar primaria, están la destrucción extensa del conducto biliar, la colestasis crónica y la actividad de la interfase.¹

Macroscópicamente, al igual que en otras enfermedades caracterizadas por hepatopatía crónica con cirrosis, hay transformación micronodular de todo el parénquima hepático; sin embargo, no debemos olvidar que este hallazgo se observa prácticamente en todas aquellas enfermedades que al progresar evolucionan a cirrosis.¹

El papel de la biopsia hepática en el diagnóstico de la colangitis biliar primaria

De acuerdo con lo propuesto por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), la biopsia hepática ya no se considera obligatoria para el diagnóstico de colangitis biliar primaria en pacientes con un patrón enzimático sérico colestásico y AMA sérico, dada la alta especificidad de los AMA para el diagnóstico. Sin embargo, la biopsia hepática es necesaria en pacientes con AMA negativo y para descartar otras enfermedades concomitantes, como la hepatitis autoinmune y la esteatohepatitis no alcohólica.²¹

Sistema para la estadificación y clasificación histológica

Nakanuma y otros investigadores japoneses propusieron un nuevo sistema aplicable a las muestras

de biopsia hepática con aguja. Tres características se utilizan para estadificar la enfermedad (tabla 1):

- Fibrosis.
- Pérdida del conducto biliar.
- **Colestasis crónica:** Se evalúa por el depósito de gránulos positivos para orceína, que son detectables en las etapas tempranas y que aumentan con la progresión de la enfermedad.

Se obtiene una etapa final (0-3) sumando las puntuaciones de los tres elementos, donde 0 es la etapa 1 (sin progresión o progresión mínima), 1-3 es la etapa 2 (progresión leve), 4-6 es la etapa 3 (progresión moderada) y 7-9 es la etapa 4 (enfermedad avanzada).

Si la tinción con orceína no está disponible, la suma de las puntuaciones de fibrosis y pérdida del conducto biliar se convierte en una puntuación de gravedad general (véase la tabla 1).^{22,23}

Tanto las características de la colangitis crónica como de la hepatitis se utilizan para gradificar la actividad necroinflamatoria (tabla 2).^{22,23}

La actividad de la colangitis crónica se clasifica en cuatro grados:

- El grado 0 representa daño ausente del conducto biliar, que puede incluir daño epitelial biliar leve.
- En el grado 1, se encuentra un conducto biliar dañado completamente rodeado por infiltrado linfoplasmocítico leve a moderado, un tipo de colangitis que ocasionalmente se encuentra en la hepatitis viral crónica. Los conductos biliares interlobulillares rodeados por una pequeña cantidad de infiltrado linfoplasmocítico o adyacentes a células linfoides no se consideran colangitis crónica evidente.
- En el grado 2, se presentan dos o más focos de colangitis crónica evidente.
- En el grado 3, al menos un conducto biliar dañado muestra características de CNSDA, incluyendo conductos biliares parcial o totalmente rodeados por granuloma de células epiteloides (colangitis granulomatosa).
- La actividad de la hepatitis (HA) se evalúa tanto por hepatitis de interfase como por hepatitis lobulillar y se clasifica en cuatro grados.
- El grado 0 representa la ausencia de hepatitis de interfase.
- Los grados 1 y 2 muestran hepatitis de interfase que afecta a unos 10 hepatocitos continuos en la interfase de

Tabla 1. Puntuación de las características utilizadas para la estadificación histológica de la colangitis biliar primaria

Puntaje	
	Fibrosis
0	Ausencia de fibrosis o fibrosis limitada a los espacios porta
1	La fibrosis se extiende más allá de las áreas portales, con tabiques incompletos
2	Fibrosis en puente
3	Cirrosis
	Pérdida de conductos biliares
0	Los conductos biliares están presentes en todos los espacios porta
1	Faltan conductos biliares en menos de un tercio de los espacios porta
2	Faltan conductos biliares en entre un tercio y dos tercios de los espacios porta
3	Faltan conductos biliares en más de dos tercios de los espacios porta
	Coolestasis crónica (depósito de gránulos orceína-positivos)
0	Sin depósito
1	Depósito en hepatocitos periportales en < 1/3 de los espacios porta
2	Depósito en un número variable de hepatocitos periportales en 1/3-2/3 de los espacios porta
3	Depósito en muchos hepatocitos en > 2/3 de los espacios porta

Fuente: Nakanuma Y, et al. Application of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. *Pathol Int* 2010; 60: 167-174.

Tabla 2. Clasificación histológica de la actividad necroinflamatoria (colangitis y hepatitis) en la colangitis biliar primaria

Grado	
	Actividad de colangitis (CA)
CA-0 (Sin actividad)	Ausencia de colangitis o daño leve del epitelio ductal
CA-1 (Actividad leve)	Al menos un foco de colangitis crónica evidente
CA-2 (Actividad moderada)	Dos o más focos de colangitis crónica evidente
CA-3 (Actividad intensa)	Al menos un foco de colangitis destructiva crónica no supurativa
	Actividad de hepatitis (HA)
HA-0 (Sin actividad)	Sin hepatitis de interfase y sin hepatitis lobulillar o con hepatitis lobulillar mínima
HA-1 (Actividad leve)	Hepatitis de interfase focal que afecta a 10 hepatocitos continuos en un espacio porta y hepatitis lobulillar leve a moderada
HA-2 (Actividad moderada)	Hepatitis de interfase focal que afecta a 10 hepatocitos continuos en ≥ 2 espacios porta y hepatitis lobulillar leve a moderada
HA3 (Actividad intensa)	Hepatitis de interfase que afecta a 20 hepatocitos continuos en $\geq 50\%$ de los espacios porta, hepatitis lobulillar moderada a marcada o necrosis zonal/en puente

Fuente: Nakanuma Y, *et al.* Application of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. *Pathol Int* 2010; 60: 167-174.

un tracto portal o tabique fibroso, así como a dos o más tractos portales o tabiques fibrosos, respectivamente.

- El grado 3 requiere la presencia de hepatitis de interfase que afecta a más de 20 hepatocitos continuos en la placa limitante de varios espacios portales o tabiques fibrosos. En este grado también se puede observar necrosis zonal y necrosis en puente.

Es importante mencionar que todos los sistemas de puntuación propuestos para la colangitis biliar primaria presentan ventajas e inconvenientes. La concordancia interobservador es un problema frecuente; el uso de definiciones precisas y la discusión previa entre patólogos deberían contribuir a aumentar la reproducibilidad interobservador. La variabilidad del muestreo es otro problema importante y se aplica especialmente a la gravedad variable de la fibrosis que se produce en la CBP y otras enfermedades biliares colestásicas crónicas. En la actualidad, el sistema de Nakanuma para la estadificación de la enfermedad es mejor que los sistemas propuestos por Ludwig y Scheuer; sin embargo, estos también puede ser de utilidad para predecir las respuestas al tratamiento. El valor predictivo mejorado del sistema de Nakanuma puede estar relacionado con su

evaluación de tres características separadas de la progresión de la enfermedad, en lugar de depender predominantemente del estadio de fibrosis.

Carcinoma hepatocelular y la colangitis biliar primaria

El carcinoma hepatocelular (CHC) generalmente se desarrolla varios años después del inicio de la cirrosis y conlleva un mal pronóstico, similar al de la cirrosis de otras etiologías. Se ha descrito que la incidencia general del CHC es de hasta 5.9% en pacientes con enfermedad en estadio 3-4.²⁴⁻²⁷

Se han descrito distintos factores de riesgo independientes para la progresión a CHC, entre los más importantes son el género masculino y el estadio de la enfermedad, además de la falta de respuesta bioquímica al tratamiento, el cual es considerado el factor predictivo más significativo del riesgo futuro de carcinoma.²⁴⁻²⁷

Relación de la colangitis biliar primaria y otras neoplasias

Diversos estudios han informado una mayor incidencia de neoplasias malignas extrahepáticas, en

particular cáncer de mama, en quienes es 4.4 veces mayor que para la población general.²⁴⁻²⁷

Enfermedades que afectan al árbol biliar extrahepático e intrahepático

Colangitis esclerosante primaria

Es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por fibrosis inflamatoria en la pared del árbol biliar que produce estenosis y ectasia distribuidas de forma desigual.^{28,29}

Puede afectar a los conductos biliares de todos los tamaños, tanto extrahepáticos como intrahepáticos. Sin embargo, aproximadamente entre 5-10% de los casos tienen una enfermedad que parece estar confinada a los conductos biliares intrahepáticos (CEP de conductos pequeños), mientras que otro 5-10% tiene una enfermedad que afecta sólo a los conductos grandes.^{28,29}

Los principales diagnósticos diferenciales de la patología son enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 y colangitis esclerosante secundaria, que se puede observar posterior a una cirugía de vía biliar, colelitiasis, enfermedades congénitas de la vía biliar, causas infecciosas o neoplasias como el colangiocarcinoma.

Los criterios diagnósticos para la colangitis esclerosante primaria son:^{28,29}

- Ausencia de cirugía previa de la vía biliar.
- Ausencia de coledocolitiasis.
- Afectación difusa de la vía biliar extrahepática.
- Exclusión de colangiocarcinoma.

- Exclusión de otras causas de colangiopatía esclerosante secundaria.

Hallazgos histopatológicos de la colangitis esclerosante primaria

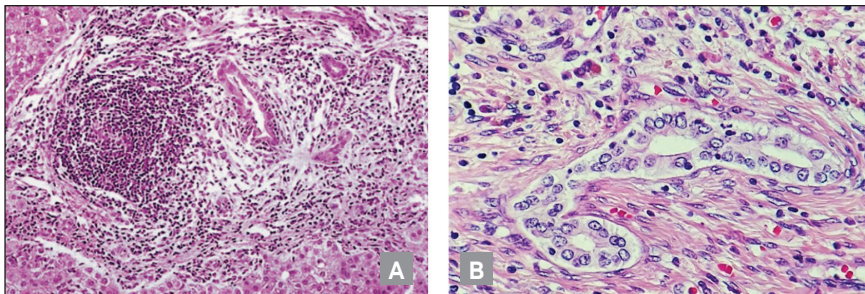
La lesión más característica del conducto biliar afectado en la colangitis esclerosante primaria es la denominada "lesión fibro-obliterativa", caracterizada por una fibrosis concéntrica de conductos biliares de tamaño mediano o grande en forma de "capas de cebolla" alrededor, asociada a daño y posterior atrofia de las células epiteliales que los revisten.

En las primeras etapas de la lesión de los conductos biliares, es evidente un infiltrado inflamatorio periductal y focalmente intraepitelial.

Conforme la enfermedad progresa, hay depósito de fibras de colágeno que se disponen de forma concéntrica alrededor de los conductos como se mencionó anteriormente, con posterior disminución progresiva de su luz, para luego identificarse el reemplazo completo del conducto biliar por tejido fibroso.³⁰

Estos hallazgos histopatológicos, acompañados de un número reducido de conductos biliares interlobulillares, son diagnósticos de colangitis esclerosante primaria.

Es importante hacer énfasis en que debido a que los conductos afectados pueden ser de gran tamaño, los hallazgos histopatológicos pueden estar presentes en menos de 20% de los pacientes que son sometidos



Etapa inicial de la enfermedad en donde se observa un infiltrado de células inflamatorias que rodea al conducto biliar interlobulillar con afectación del epitelio (figura B). **Fuente:** Burt AD, Ferrell LD, MacSween's SG. Pathology of the Liver. 8th Edition, 2023, Elsevier.

a biopsias con aguja cortante. Por tanto, los cambios histológicos pueden dividirse en cuatro etapas:

- **Etapa 1:** Los cambios se limitan a los espacios portales. Hay infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos, predominantemente alrededor de los conductos biliares. Los conductos biliares pequeños pueden mostrar cambios epiteliales reactivos y degenerativos. Hay edema y fibrosis portal incipiente.
- **Etapa 2:** Los tractos portales se acompañan con daño de interfase, con ruptura de la placa limitante, con infiltrado de predominio neutrofilico y linfocítica. El daño inflamatorio depende de la gravedad de la obstrucción biliar. El principal diagnóstico diferencial debido al patrón de daño de interfase es la hepatitis autoinmune. Hay expansión de los espacios portales por finas prolongaciones con fibrosis, que le da un aspecto "radial". Estos cambios no son diagnósticos, pero sí sugestivos, y es importante la correlación con estudios de imagen y CPRE.
- **Etapa 3:** La progresión posterior se caracteriza por un aumento de la fibrosis portal con la formación de puentes que unen espacio porta con espacio.
- **Etapa 4:** Cirrosis.

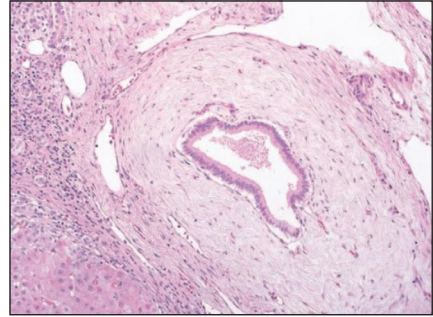
A medida que la enfermedad progresa, la inflamación tiende a remitir, dejando una combinación de fibrosis y reacción ductular, actividad de interfase y reducción progresiva de los conductos biliares.³¹ Los conductos biliares desaparecen y en su lugar pueden identificarse cicatrices de fibrosis y agregados de linfocitos o macrófagos.^{28,29}

Al igual que como se describió en la colangitis biliar primaria, la presencia de una rama de la arteria hepática en los espacios portales, sin identificarse conducto biliar, es un hallazgo de evanescencia de estos conductos.

Además de los hallazgos ya descritos, en etapas avanzadas de la enfermedad pueden identificarse cambios vasculares, principalmente hiperplasia de la íntima de las arterias de mediano calibre.

El diagnóstico diferencial histopatológico entre la colangitis esclerosante primaria y la colangitis biliar

El infiltrado afecta al epitelio de los conductos biliares



Un conducto biliar de tamaño mediano muestra un patrón laminar, concéntrico de fibrosis que rodea el conducto biliar.

Fuente: Torbenson MS. *Biopsy interpretation of The liver*. 2015 by wolter's kluwer health, pp. 193.

primaria es complejo, principalmente en biopsias con aguja cortante, ya que pueden no muestrear adecuadamente las lesiones de la vía biliar.

El papel de la biopsia hepática en el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria

El papel de la biopsia hepática en pacientes con sospecha de colangitis esclerosante primaria ha evolucionado, pues antes se realizaba para establecer el diagnóstico; en la actualidad, la biopsia hepática tiene varias limitaciones, por ejemplo, fibrosis concéntrica periductal característica; rara vez afecta a las ramas más pequeñas de la vía biliar, aunado a que rara vez proporciona información nueva que afecte o modifique el tratamiento de los pacientes. Sin embargo, la biopsia hepática todavía puede ser útil en el diagnóstico y tratamiento, ya que permite la identificación de pacientes con características atípicas, como aquellos casos en los que la enfermedad está limitada a conductos biliares pequeños, actividad inflamatoria de interfase que sugiera un síndrome de superposición colangitis esclerosante primaria-hepatitis autoinmune, y realizar el diagnóstico diferencial con enfermedades tales como la colangitis esclerosante relacionada con IgG4.

Además, el valor de la biopsia hepática en el abordaje diagnóstico de los pacientes con colangitis esclerosante primaria, está orientado con la evaluación de la gravedad de la enfermedad, principalmente la estadificación. El sistema de estadificación propuesto por Ludwig y cols. ha demostrado ser un predictor independiente de pronóstico adversos.

Otras enfermedades con características de colangitis esclerosante

Colangitis esclerosante asociada a IgG4

Esta forma de colangitis esclerosante es considerada como una manifestación biliar de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4.^{32,33}

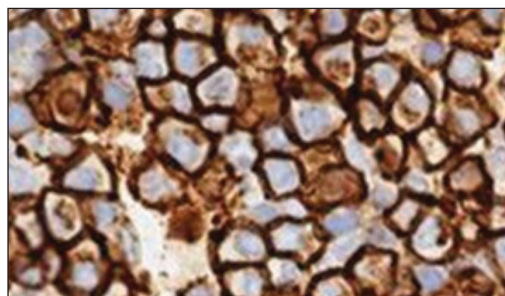
Una alta concentración sérica de IgG4 es una característica importante de esta enfermedad,³⁴ aunque no es completamente específica, ya que sólo 10-15% de los pacientes tienen IgG4 elevada, y entre 10-20% de los sujetos con enfermedad relacionada con IgG4 muestran valores normales.

Hasta 95% de los paciente con colangitis esclerosante relacionada con IgG4 se asocian con pancreatitis autoinmune tipo 1, por lo que, en el abordaje diagnóstico, es indispensable excluir la presencia o ausencia de pancreatitis. Además de las pancreatitis, en el espectro de enfermedades esclerosantes asociadas a IgG4 se encuentran la sialoadenitis, dacrioadenitis, fibrosis retroperitoneal y nefritis intersticial.^{32,33}

La colangitis esclerosante relacionada con IgG4 se caracteriza por un grado y extensión variables de engrosamiento fibroso en la pared de los conductos biliares extrahepáticos, hiliares y/o perihiliares.³⁵

Histológicamente, la inflamación esclerosante es transmural dentro de la pared del conducto biliar. Se diferencia de la colangitis esclerosante primaria clásica en que el revestimiento epitelial está conservado; además, se identifica un patrón fibrótico que se denomina "fibrosis en rehilete", en el que las fibras de colágeno se disponen en un patrón que semeja a un espiral.³⁵

La inflamación esclerosante incluye flebitis obliterante, abundantes eosinófilos e infiltrados linfoplasmocitarios densos, que en la inmunohistoquímica



Estudio de inmunohistoquímica que muestra expresión (línea café) en la membrana de las células plasmáticas para IgG4.

muestran un predominio de células plasmáticas IgG4, las cuales se evidencian con estudios de inmunohistoquímica.^{35,36}

El número de células plasmáticas debe ser mayor a 50 células por campo 40x en muestras quirúrgicas y más de 10 en biopsias incisionales. La proporción de células plasmáticas IgG4+/IgG+ es mayor a 40%.^{35,36}

Puntos clave para recordar

- La colestasis, como término clínico, tiene distintas formas de observarse bajo la microscopía de luz; estas son: Actividad de interfase, estasis de bilis y reacción/proliferación ductular.
- Independientemente de la causa de colestasis, cuando progresa la enfermedad de forma crónica, se identificará fibrosis en las biopsias hepáticas, lo que conllevará la cirrosis.
- Como enfermedades causantes de cirrosis, también incrementan el riesgo de carcinoma hepatocelular.
- La colangitis biliar primaria es un ejemplo de enfermedad que afecta principalmente a las vías biliares intrahepáticas.
- La colangitis esclerosante primaria es un ejemplo de enfermedades que afectan al árbol biliar extrahepático e intrahepático.
- Entre los principales diagnósticos diferenciales en las biopsias hepáticas de enfermedades que afectan al árbol biliar extrahepático e intrahepático está la enfermedad esclerosante por IgG4.

Referencias bibliográficas

1. Desmet VJ. Cholestasis: extrahepatic obstruction and secondary biliary cirrhosis. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, et al, editors. Pathology of the liver. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994: 425-476.
2. Portmann B, Popper H, Neuberger J, et al. Sequential and diagnostic features in primary biliary cirrhosis, based on serial histologic study in 209 patients. *Gastroenterology* 1985; 88: 1777-1790.
3. Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts-cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 2012; 60: 236-248.
4. Denk M, Lackinger E. Cytoskeleton in liver diseases. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 199-211.
5. Bucher NLR, Robinson GS, Farmer SR. Effects of extracellular matrix on hepatocyte growth and gene expression: implications for hepatic regeneration and the repair of liver injury. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 11-19.
6. Lamireau T, Zoltowska M, Levy E, et al. Effects of bile acids on biliary epithelial cells: proliferation, cytotoxicity, and cytokine secretion. *Life Sci* 2003; 72: 1401-1411.
7. Nakanuma Y. Distribution of B lymphocytes in nonsuppurative destructive cholangitis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 570-575.
8. Hillan KJ, Burt AD, George WD, et al. Intrasplenic hepatocyte transplantation in rats with experimental liver injury: morphological and morphometric studies. *J Pathol* 1989; 159: 67-73. Heuman DM, Pandak WM, Hylemon PB, et al. Conjugates of ursodeoxycholate protect against cytotoxicity of more hydrophobic bile salts: *in vitro* studies in rat hepatocytes and human erythrocytes. *Hepatology* 1991; 14: 920-926.
9. Ludwig J. New concepts in biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 29.
10. Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl 1): 31-35.
11. Ahrens T, Payne MA, Kunkel HG, et al. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 1950; 29: 299-364.
12. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015; 386: 1565-1575.
13. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from "cirrhosis" to "cholangitis". *Gastroenterology* 2015; 149: 1627-1629.
14. Kamihira T, Shimoda S, Harada K, et al. Distinct costimulation dependent and independent autoreactive T-cell clones in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1379-1387.
15. Sasaki M, Ikeda H, Haga H, et al. Frequent cellular senescence in small bile ducts in primary biliary cirrhosis: a possible role in bile duct loss. *J Pathol* 2005; 205: 451-459.
16. Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967; 60: 1257-1260.
17. Nakanuma Y. Necroinflammatory changes in hepatic lobules in primary biliary cirrhosis with less well-defined cholestatic changes. *Hum Pathol* 1993; 24: 378-383.
18. Daniels JA, Torbenson M, Anders RA, et al. Immunostaining of plasma cells in primary biliary cirrhosis. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 243-249.
19. Kobayashi M, Kakuda Y, Harada K, et al. Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis with interface hepatitis compared to autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3597-3608.
20. Abe K, Takahashi A, Nozawa Y, et al. The utility of IgG, IgM, and CD138 immunohistochemistry in the evaluation of autoimmune liver diseases. *Medical Molecular Morphology* 2014; 47: 162-168.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2009; 51: 237-267.
22. Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y, et al. Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. *Histopathology* 2006; 49: 466-478.
23. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. *Pathol Int* 2010; 60: 167-174.
24. Cavazza A, Caballeria L, Floreani A, et al. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. *Hepatology* 2009; 50: 1162-1168.
25. Harada K, Hirohara J, Ueno Y, et al. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: national data from Japan. *Hepatology* 2013; 57: 1942-1949.
26. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016; 65: 321-329.
27. Nakanuma Y, Terada T, Doishita K, et al. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: an autopsy study. *Hepatology* 1990; 11: 1010-1016.
28. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-1599.
29. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006; 44: 746-764.
30. Colling R, Verrill C, Fryer E, et al. Bile duct basement membrane thickening in primary sclerosing cholangitis. *Histopathology* 2016; 68: 819-824.
31. Casali AM, Carbone G, Cavalli G. Intrahepatic bile duct loss in primary sclerosing cholangitis: a quantitative study. *Histopathology* 1998; 32: 449-453.
32. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-351.
33. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460-1471.
34. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 732-738.
35. Zen Y, Nakanuma Y, Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: pathologic features and histologic mimics. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2012; 29: 205-211.
36. Burt AD, Ferrell LD, MacSween's SG. Pathology of the Liver. 8th edition. 2023. Elsevier.



Capítulo 4

Genética y epigenética en enfermedades colestásicas

4. Genética y epigenética en enfermedades colestásicas

Dr. Jorge Antonio Zamora Domínguez

Dr. Gustavo Acosta Altamirano

Dr. Miguel Ángel Fonseca Sánchez

M en C. Juan Carlos Fernández Hernández

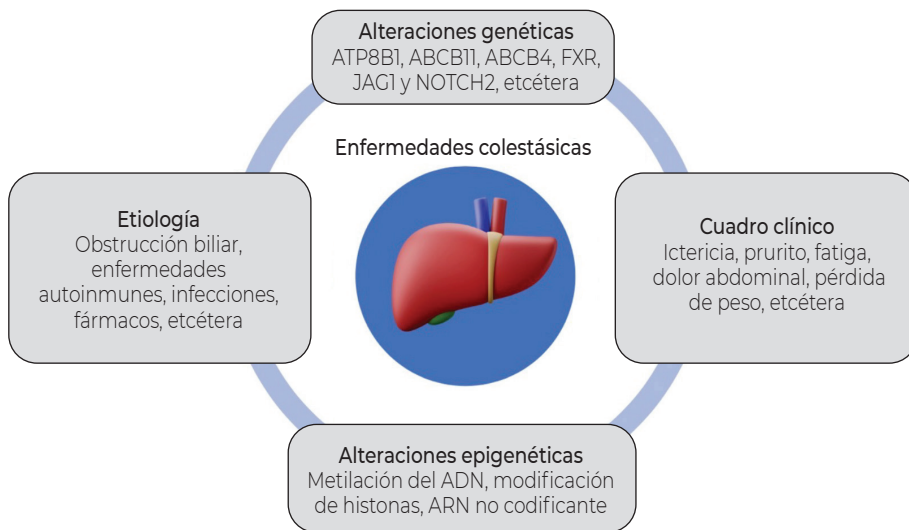
Dirección de Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Xanat Zacnite Maldonado Jiménez

Dirección de Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Tlalhepantla de Baz, Estado de México

Resumen gráfico



Introducción

Las enfermedades colestásicas son un grupo de afecciones hepáticas cuya característica principal es la alteración en la formación o el flujo de bilis (colestasis). Esta interrupción del flujo biliar resulta en la acumulación de componentes como las sales biliares en el hígado, lo que desencadena inflamación y daño progresivo que puede evolucionar a fibrosis o cirrosis. Trastornos como la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante

primaria (CEP) pueden tener causas subyacentes autoinmunes, genéticas, tóxicas u obstructivas (como los cálculos biliares), y se manifiestan clínicamente con síntomas como fatiga, prurito (picazón) e ictericia.¹ Estas afecciones surgen de una interacción compleja entre la predisposición genética individual, los desencadenantes ambientales y los mecanismos de origen inmunológico. Durante la última década, el desarrollo de tecnologías genómicas y epigenómicas ha permitido una

comprensión más profunda de los mecanismos moleculares subyacentes a estas enfermedades. Por un lado, los factores genéticos determinan la susceptibilidad de un individuo a la colestasis e incluso pueden causar directamente formas hereditarias de la enfermedad. Por otro lado, las modificaciones epigenéticas, modulan la expresión fenotípica, la progresión y la respuesta a estímulos ambientales como infecciones, microbiota intestinal, hormonas, fármacos y envejecimiento. Estas modificaciones ayudan a explicar aquello que la genética por sí sola no logra dilucidar, y sirven de puente entre las exposiciones ambientales y la función genética.²

Este capítulo tiene como objetivo dar a conocer algunos aspectos relevantes sobre este tema y que

el lector comprenda cómo los factores genéticos y epigenéticos contribuyen al desarrollo, la progresión y la respuesta al tratamiento de las enfermedades que afectan el flujo biliar.

Genética de las enfermedades colestásicas

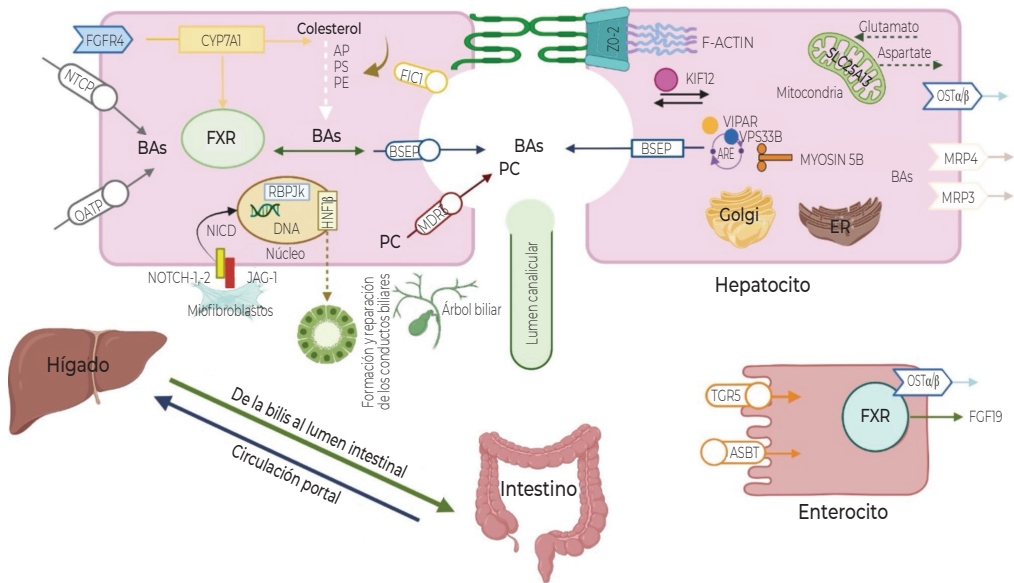
Genes involucrados en la patogénesis de las enfermedades colestásicas

Los principales genes involucrados en las enfermedades colestásicas hereditarias codifican proteínas transportadoras en la membrana canalicular de los hepatocitos, cuya disfunción causa la acumulación de bilis y daño hepático. A continuación, se detallan los genes clave, las proteínas que codifican y los trastornos asociados (tabla 1 y figura 1).

Tabla 1. Principales genes asociados con las enfermedades colestásicas

Gen	Proteína	Función	Trastornos asociados
ATP8B1	FIC1 (<i>Familial Intrahepatic Cholestasis 1</i>)	Proteína de los fosfolípidos que ayuda a mantener la integridad de la membrana canalicular del hepatocito	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (PFIC1) • Colestasis intrahepática familiar benigna recurrente tipo 1 (BRIC1)
ABCB11	BSEP (<i>Bile Salt Export Pump</i>)	Bomba exportadora de sales biliares, principal transportador de sales biliares del hepatocito a la bilis	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (PFIC2) • Colestasis intrahepática benigna recurrente tipo 2 (BRIC2) • Colestasis intrahepática del embarazo (ICP)
ABCB4	MDR3 (<i>Multidrug Resistant Protein 3</i>)	Transportador primario de fosfolípidos hacia la bilis, protegiendo los conductos biliares del daño causado por las sales biliares	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3 (PFIC3) • Colestasis intrahepática del embarazo (ICP) • Colelitiasis asociada a bajos niveles de fosfolípidos (LPAC)
NRIH4	FXR (<i>Farnesoid X receptor</i>)	Receptor nuclear que regula la expresión de genes clave en el metabolismo de los ácidos biliares (AB), incluido ABCB11 (BSEP)	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis neonatal grave, a menudo con progresión rápida a enfermedad hepática terminal
JAG1	Jagged-1 (<i>Jagged canonical Notch ligand 1</i>)	Ligando de superficie celular con participación esencial en la vía de señalización Notch, incluyendo la formación de los conductos biliares en el hígado	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Alagille, trastorno multisistémico que se refleja con colestasis
TJP2	ZO-2 (<i>Zónula Occludens-2</i>)	Proteína de las uniones estrechas que mantiene la polaridad y permeabilidad de la membrana del hepatocito	<ul style="list-style-type: none"> • PFIC tipo 4, caracterizada por una colestasis grave y progresiva
KIF12	KIF12 (<i>Microtubule motor protein</i>)	Proteína motora de microtúbulos implicada en la polaridad celular y la formación de bilis	<ul style="list-style-type: none"> • PFIC tipo 8, con un fenotipo variable desde remisión hasta enfermedad progresiva

Figura 1. Representación de las proteínas expresadas por los genes implicados en trastornos de colestasis y la principal vía de síntesis, transporte y recaptación de AB en el hígado y el intestino



Adaptado de: Vitale y cols. 2022.³

Mutaciones genéticas asociadas con enfermedades colestásicas

El progreso de la biología molecular permitió el descubrimiento de genes que intervienen en la secreción biliar y de las mutaciones que ocasionan un cuadro de colestasis. Los avances en biología celular nos brindan la posibilidad de explicar los mecanismos por los cuales las proteínas codificadas por esos genes pueden modificar o alterar la secreción de bilis hacia el polo apical (es decir, el canalículo biliar de los hepatocitos) o perturbar su tránsito hacia el intestino por los conductos biliares. Las enfermedades colestásicas genéticas están asociadas principalmente con mutaciones en los genes que codifican las proteínas responsables del transporte biliar. Estas mutaciones impiden el flujo normal de la bilis, lo que provoca su acumulación y daño hepático.⁴ A continuación, describimos de una manera más detallada la participación de

los genes antes mencionados y su asociación en las enfermedades colestásicas:

- **ATP8B1 (también conocido como FIC1):** Las mutaciones en este gen causan la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (PFIC1) y la colestasis intrahepática recurrente benigna tipo 1 (BRIC1). La PFIC1, también conocida como enfermedad de Byler, es un trastorno poco común causado por mutaciones o deleciones en el gen ATP8B1. Este gen codifica una proteína llamada ATPasa clase I tipo 8B miembro 1 (ATP8B1), que se encuentra principalmente en la membrana apical de varios tipos de células, incluyendo las del intestino, estómago, vejiga, hepatocitos, conductos biliares y los intestinos. En condiciones normales, la ATP8B1 ayuda a mantener la asimetría de la membrana plasmática al incorporar los lípidos al interior de la célula. Este proceso ayuda a proteger la célula de las sales biliares hidrófobas dañinas. Sin embargo,

en presencia de mutaciones en el gen ATP8B1, el exceso de lípidos puede permanecer en el exterior de la membrana celular, haciéndola más vulnerable al daño causado por los fosfolípidos y el colesterol. La alteración del gen ATP8B1 conlleva a las siguientes implicaciones clínicas: Colestasis grave, ictericia y prurito, daño hepático progresivo y manifestaciones extrahepáticas como diarrea crónica, esteatorrea y retraso en el crecimiento.⁵

· **ABCB11:** El gen ABCB11 codifica para la proteína BSEP, bomba de exportación de sales biliares, una proteína hepática esencial encargada de transportar las sales biliares al exterior de los hepatocitos. Si bien no sintetiza directamente los ácidos biliares a partir del colesterol, es el paso limitante en la formación y secreción de bilis, esencial para mantener la reserva de los ácidos biliares del organismo. BSEP es el transportador que bombea los ácidos biliares conjugados desde el hepatocito hasta los canalículos biliares.⁶ Las mutaciones del gen ABCB11 son responsables de la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (PFIC2), la colestasis intrahepática recurrente benigna tipo 2 (BRIC2) y la colestasis intrahepática del embarazo (ICP). Las mutaciones heterocigotas de ABCB11 se han asociado con varios fenotipos en adultos, como BRIC, colestasis crónica, colestasis intrahepática del embarazo (PIC), que a menudo se desencadenan por factores ambientales. Numerosos estudios demuestran que la evolución natural de la deficiencia de BSEP difiere considerablemente entre los distintos genotipos. Diversos estudios han demostrado que dos mutaciones específicas en ABCB11 (p.D482G y p.E297G) se asocian con un fenotipo de deficiencia de BSEP menos grave, probablemente debido al transporte residual de ácidos biliares. Dentro de las implicaciones clínicas por la alteración del gen ABCB11 los pacientes pueden manifestar colestasis grave, ictericia y prurito, daño hepático progresivo e incluso resistencia a la terapia con mayor riesgo de carcinoma hepatocelular.⁷

· **ABCB4:** El gen ABCB4 (miembro 4 de la subfamilia B del casete de unión de ATP), también conocido

como MDR3, codifica para la proteína MDR3 una “flopasa” que transporta fosfolípidos (principalmente fosfatidilcolina) desde la membrana interna al exterior de las células hepáticas para su secreción biliar, protegiendo así a las células de los ácidos biliares tóxicos. La disfunción de MDR3 reduce la secreción de fosfolípidos, lo que provoca toxicidad por ácidos biliares, lesión de las vías biliares y enfermedades como la PFIC3 (colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3), la PIC (colestasis intrahepática del embarazo) y los cálculos biliares (LPAC), afectando la composición de los ácidos biliares.⁸ Recientemente, gracias al estudio del gen ABCB4, se ha incrementado el reconocimiento de las enfermedades hepáticas colestásicas causadas por mutaciones en ABCB4. La deficiencia causada por mutaciones en ABCB4 provoca daño a los conductos biliares, lo que resulta en colestasis y fibrosis hepática. El resultado se presenta como una variedad de enfermedades hepáticas colestásicas e incluso insuficiencia hepática. Las enfermedades hepáticas colestásicas relacionadas con las variantes de ABCB4 incluyen la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3 (PFIC3), la colestasis intrahepática recurrente benigna, la colestasis intrahepática del embarazo (ICP), la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) y la colelitiasis asociada a bajos niveles de fosfolípidos (LPAC).⁹

· **FXR (NR1H4):** El gen FXR (NR1H4) codifica el receptor farnesoide X, un receptor nuclear que actúa como el principal sensor y regulador de los niveles de ácidos biliares (AB), controlando su síntesis, transporte y desintoxicación. Actúa uniéndose a los AB, formando un heterodímero con RXR y regulando genes diana como CYP7A1 (que sintetiza AB) y transportadores (BSEP, MDR3), lo que garantiza la homeostasis de los ácidos biliares y previene la toxicidad. Cuando los niveles de AB son altos, FXR se activa, lo que desencadena ciclos de retroalimentación para disminuir la producción de nuevos AB (p. ej., suprimiendo CYP7A1 mediante SHP), a la vez que promueve la excreción y desintoxicación

de AB, equilibrando el metabolismo de lípidos y glucosa. La mutación del gen NR1H4 se asocia con la colestasis neonatal grave, a menudo con progresión rápida a enfermedad hepática terminal y con la colestasis progresiva familiar intrahepática tipo 5 (PFIC5). Los pacientes manifiestan ictericia, prurito, fatiga y malabsorción de grasas.¹⁰

• **JAG1 y NOTCH2:** Otras mutaciones se presentan en estos genes y son las causas genéticas responsables del síndrome de Alagille (ALGS), una de las principales enfermedades colestásicas hereditarias. Se trata de enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por la escasez de conductos biliares intrahepáticos, alteraciones cardíacas, defectos vertebrales y una facies peculiar con abombamiento de la frente, mentón prominente e hipertelorismo. Este síndrome es consecuencia de mutaciones en uno de los genes localizados en el cromosoma 20. Este gen codifica un ligando del receptor transmembrana Notch, cuya ruta de señalización intracelular está involucrada en los procesos de diferenciación celular y morfogénesis durante el desarrollo embrionario. En lo que respecta al hígado, los resultados descritos apuntan a que este gen está implicado en el desarrollo de los conductos biliares. El espectro de mutaciones en Jag1 identificadas hasta la fecha es amplio. La mayoría consiste en pequeñas deleciones, inserciones o mutaciones puntuales, que dan lugar a una proteína truncada o incapaz de unirse al ligando. En el síndrome de Alagille, la hepatopatía tiene manifestaciones clínicas tempranas, desde la edad neonatal o de lactante pequeño, en 80% de los casos. Hay retraso de crecimiento, ictericia, hipocolia, coluria y hepatomegalia. A partir del segundo trimestre de vida o en el curso del primer año iniciarán un prurito intenso y liquenificación de la piel y las manos. Desde una edad temprana pueden desarrollar xantomas confluentes de predominio en flexuras y periorificiales. En ausencia de tratamiento, la intensa colestasis da lugar a raquitismo, fracturas de repetición, retinopatía pigmentaria, arreflexia, estrabismo, malnutrición

grave y hemorragia por deficiencia de vitamina K. Aun con tratamiento de la colestasis, suplementos nutricionales y de vitaminas, el crecimiento en talla es inferior al normal, siendo frecuentes la osteoporosis, las fracturas patológicas y los signos menores de deficiencia de vitamina E.¹¹

• **TJP2:** El gen TJP2 codifica la proteína de unión estrecha 2 (ZO-2), crucial para la organización de las uniones celulares epiteliales y endoteliales, conectando proteínas transmembrana con el citoesqueleto de actina y regulando barreras como la hematoencefálica y la hepática. Las mutaciones en TJP2 se asocian con enfermedades como la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 4 y la hipercolonemia familiar, afectando la función hepática y la señalización celular. A menudo se manifiesta con síntomas graves en la infancia temprana. Los pacientes pueden presentar prurito, ictericia y, si no se tratan, desarrollar cirrosis, insuficiencia hepática y un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular.¹²

• **KIF12:** El gen KIF12 codifica una proteína motora de kinesina implicada en el transporte intracelular y la división celular, crucial para la polaridad celular hepática y renal, y se asocia con enfermedades como la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC8) y anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT). Esta kinesina es esencial para el flujo biliar y la formación renal, y sus mutaciones causan disfunción en estos órganos, afectando el transporte y la organización celular. KIF12 protege al hígado contra la esteatosis (grasa) y cirrosis al degradar enzimas lipogénicas, y en el páncreas, afectando la secreción de insulina; también tiene un rol en el desarrollo renal y la función ciliar. Los pacientes con PFIC8 presentan ictericia, prurito severo y malabsorción en la infancia, y puede llevar a insuficiencia hepática.¹³

• **CYP7A1:** El gen CYP7A1 codifica la enzima colesterol 7 α -hidroxilasa, que cataliza el paso inicial en la vía clásica de la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol en el hígado. La función clave de la enzima CYP7A1 es introducir un grupo hidroxilo

en la posición 7 α del colesterol. Esta reacción es el punto de control principal que destina el colesterol a la producción de ácidos biliares, lo que facilita la excreción biliar del colesterol excedente del cuerpo.¹⁴

· **CYP27A1:** El gen CYP27A1, que codifica la esteroil 27-hidroxilasa mitocondrial, es crucial para la vía alternativa de síntesis de ácidos biliares, iniciando la degradación del colesterol mediante la 27-hidroxilación del colesterol a 27-hidroxicolesterol, un intermediario clave. La función de este gen va más allá de los ácidos biliares, ya que también participa en el metabolismo de la vitamina D. Sus mutaciones provocan xantomatosis cerebro tendinosa (XCT), un trastorno que causa problemas neurológicos y depósitos de lípidos debido a la acumulación anormal de alcohol biliar.¹⁵

Epigenética de las enfermedades colestásicas

Mecanismos epigenéticos involucrados en la regulación de la expresión génica

· **Metilación del ADN:** La metilación del ADN es un proceso bioquímico en el que las enzimas conocidas como ADN metiltransferasas (DNMT), agregan un grupo metilo (-CH₃) a la citosina del ADN, lo que puede silenciar o reprimir la expresión del gen asociado. Por tanto, este proceso o mecanismo epigenético es muy importante para regular la expresión génica, la diferenciación celular y a la estabilidad del genoma. La adición del grupo metilo a las citosinas evita que otras proteínas conocidas como factores de transcripción reconozcan secuencias específicas del ADN y puedan controlar la actividad de los genes. La metilación del ADN actúa como una obstrucción estérica que impide la unión de estos factores. Además, la adición de un grupo metilo también puede alterar la estabilidad o la posición del nucleosoma, excluyendo directamente el acceso de la maquinaria transcripcional.¹⁶

La colangitis esclerosante primaria (CEP) y la colangitis biliar primaria (CBP) son enfermedades hepáticas colestásicas inmunomediadas, de etiología

desconocida y patogénesis incierta. Hasta la fecha, se ha realizado una evaluación limitada y específica de la metilación del ADN tanto en la CBP como en la CEP. En la CEP, el interés en el ADN diferencialmente metilado se ha limitado principalmente a su uso como biomarcador del colangiocarcinoma (cáncer de las vías biliares). La metilación del ADN también puede ayudar a estratificar el riesgo de los pacientes con CPE, ya que se ha demostrado que la edad epigenética avanzada predice resultados clínicos como cirrosis compensada o descompensada, muerte, trasplante y colangiocarcinoma, independientemente de la edad cronológica. Los estudios de metilación del ADN en la CBP se han centrado principalmente en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y/o el cromosoma X.¹⁷

· **Epigenética en la colangitis biliar primaria:** En la CBP se han descrito alteraciones epigenéticas robustas tanto en células inmunes como en colangiocitos: Hipometilación del ADN en linfocitos T CD4⁺, alteraciones de acetilación de histonas que favorecen la transcripción de genes proinflamatorios y MicroARNs con impacto funcional directo. Un ejemplo paradigmático es la sobreexpresión de un microARN localizado en el cromosoma X que reduce la expresión del intercambiador AE2, comprometiendo la secreción de bicarbonato y la protección ductal. Este hallazgo conecta epigenética, disfunción colangiocelular y predominancia femenina.¹⁸

· **Modificaciones de histonas:** El nucleosoma es la unidad básica de la cromatina y consiste en ADN enrollado alrededor de un octámero de histonas (H2A, H2B, H3 y H4). Las "colas" de las histonas sobresalen del centro del nucleosoma y están sujetas a diferentes modificaciones postraduccionales que incluyen la fosforilación de serina y treonina, la acetilación de lisina, la metilación de lisina y arginina, la ubiquitinación de lisina y la isomerización de prolina. Las modificaciones de histonas se convirtieron así en un objetivo para una variedad de factores de remodelación y/o asociación de la cromatina, mejorando o restringiendo el acceso

de las proteínas reguladoras al ADN. Las histonas acetiltransferasas (HAT) y las histonas desacetilasas (HDAC) promueven la adición o eliminación, respectivamente, del grupo acetilo en los residuos lisina de las histonas. Las lisinas acetiladas son plataformas de unión a proteínas que contienen un dominio específico (*bromodomain*) presente en algunos factores de transcripción, así como en subunidades de complejos remodeladores de cromatina. En general, la acetilación de los residuos de lisina en las histonas conduce a la activación transcripcional. Por el contrario, la eliminación del grupo acetilo de las colas de las histonas está asociada con la condensación de la cromatina y su pasaje a heterocromatina, bloqueando la maquinaria transcripcional al impedir su acceso al ADN, lo que resulta en el silenciamiento de la transcripción. Las modificaciones de histonas (como la acetilación y metilación) influyen en si los genes se activan o reprimen al alterar la estructura de la cromatina. En las enfermedades colestásicas, estos cambios epigenéticos pueden afectar la expresión de genes clave involucrados en el transporte de ácidos biliares, la desintoxicación y la respuesta inflamatoria. Se ha investigado específicamente la acetilación de histonas de los genes transportadores de ácidos biliares, lo que sugiere un mecanismo regulador directo en la patogénesis de la colestasis. Las modificaciones epigenéticas también se consideran fundamentales en el desarrollo de la fibrosis, una vía final común a muchas enfermedades hepáticas crónicas, incluidas las colestásicas.¹⁹

• **ARN no codificante:** Además de la modificación de histonas y la metilación del ADN, las moléculas de ARN también pueden definir el fenotipo celular a través de sus funciones de regulación génica. Originalmente se consideraba que el ARN era una molécula intermediaria, responsable de transmitir la información codificante de los genes a las proteínas, y también se pensaba que las regiones del genoma que carecían de una secuencia codificante de proteínas evidente eran "basura". Sin embargo, los avances en biología molecular y técnicas

genómicas proporcionaron mapas genómicos completos. El proyecto ENCODE reveló que más de 80% del genoma tiene actividad biológica y sólo 2% se transcribe a genes codificadores de proteínas. Los ARN no codificantes (ARNnc) son moléculas de ARN funcionales no codificantes de proteínas que se concentran en el núcleo y se expresan en concentraciones más bajas que los ARN codificantes. Los mecanismos funcionales de los ARNnc implican la regulación epigenética de la expresión génica. Los ARNnc son los actores más recientemente identificados en el campo de la epigenética. Los ARNnc mejor caracterizados son los microRNA (miRNA). Son pequeños ARNnc que actúan a nivel postranscripcional, modulando la expresión génica. Si bien no alteran la estructura de la cromatina, se consideran mediadores de los mecanismos epigenéticos de regulación, ya que permiten cambios en la expresión génica sin alteraciones en la secuencia del ADN. Los ARNnc largos son una clase adicional de ARN no codificantes que desempeñan un papel importante en la regulación de la transcripción, a través de su interacción con la cromatina o los factores asociados a la cromatina.²⁰

En condiciones patológicas, numerosos estudios han informado que muchos ARNnc exosomales se expresan de forma diferencial en comparación con las muestras de control normales, lo que indica que los exosomas pueden empaquetar, secretar y transportar ARNnc y ejercer funciones biológicas específicas. Hasta la fecha, los ARN largos no codificantes exosomales se han considerado como posibles biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos en una amplia gama de patologías hepáticas, incluyendo el daño hepático colestático.²¹

Interacción entre genética y epigenética

A diferencia de la genética tradicional, que se centra en la herencia de características a través de los genes, la epigenética se ocupa de los mecanismos que regulan cuándo y cómo se activan o desactivan esos genes. Esto significa que, aunque la secuencia de nucleótidos en el ADN permanece intacta,

la forma en que se activan o desactivan los genes puede variar, lo que influye en el funcionamiento celular y en el fenotipo del organismo. Este fenómeno tiene implicaciones profundas en nuestra salud, desarrollo y comportamiento. La importancia de la epigenética radica en su papel fundamental en diversos procesos biológicos. En la biología, ayuda a explicar cómo las células pueden especializarse y diferenciarse en distintos tipos, a pesar de tener el mismo material genético. En medicina, la epigenética ha abierto nuevas vías para entender enfermedades complejas, como el cáncer, donde los cambios epigenéticos pueden contribuir a la progresión de la enfermedad. Además, en la investigación científica, la epigenética ofrece herramientas para explorar cómo factores ambientales, como la dieta y el estrés, pueden influir en la expresión génica y, por ende, en la salud y el desarrollo de los organismos.²²

Puntos clave para recordar

- **Frecuencia de alteraciones epigenéticas:** Los cambios en la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y la función del ARN no codificante (ncRNA), junto con mutaciones en componentes epigenéticos, son comunes en diversas patologías.
- **Avances en biología molecular:** El progreso en esta área ha permitido identificar genes específicos y mutaciones responsables de la secreción biliar y el desarrollo de cuadros de colestasis.
- **Aportes de la biología celular:** Los avances actuales permiten explicar cómo las proteínas codificadas alteran o modifican los mecanismos de la secreción biliar.
- **Impacto en la práctica clínica:** Comprender estos procesos es fundamental para identificar enfermedades en las que la epigenética determine el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.
- **Potencial terapéutico:** El análisis de la interacción entre componentes epigenéticos y otras vías patológicas facilitará la creación de nuevas estrategias de intervención combinatorias.

Referencias bibliográficas

1. Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic Liver Diseases: A Primer for Generalists and Subspecialists. *Mayo Clin Proc* 2020; 95 (10): 2263-2279.
2. Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, et al. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies. *Hepatology* 2022; 75 (6): 1627-1646.
3. Vitale G, Mattiaccio A, Conti A, et al. Genetics in Familial Intrahepatic Cholestasis: Clinical Patterns and Development of Liver and Biliary Cancers: A Review of the Literature. *Cancers* 2022; 14 (3421): 1-35.
4. Álvarez F, Ciocca M. Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular. *Arch Argent Pediatr* 2025; 123 (3): 1-6.
5. Xie S, Wei S, Ma X, et al. Genetic alterations and molecular mechanisms underlying hereditary intrahepatic cholestasis. *Frontiers in Pharmacology* 2023; 14: 1-27.
6. Sohail MI, Dönmez-Cakil Y, Szöllosi D, et al. The Bile Salt Export Pump: Molecular Structure, Study Models and Small-Molecule Drugs for the Treatment of Inherited BSEP Deficiencies. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (784): 1-22.
7. EASL (European Association for the Study of the Liver). Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2024; 81: 303-325.
8. Stättermayer AF, Halilbasic E, Wrba F, et al. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. *Journal of Hepatology* 2020; 73: 651-663.
9. Cao L, Ling X, Yan J, et al. Clinical and genetic study of ABCB4 gene-related cholestatic liver disease in China: children and adults. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2024; 19 (157): 1-11.
10. Yang CY, Tsai HW, Chou YY, et al. NR1H4 mutation and rapid progressive intrahepatic cholestasis in infancy: A case report and literature review. *Clin Case Rep* 2024; 12: 1-6.
11. Jara P, Álvarez L. Genética de las colestasis crónicas en la infancia. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25 (7): 475-480.
12. Li CH, Ogawa H, Seng S, et al. Human iPSC-derived hepatocyte system Models cholestasis with tight junction protein 2 deficiency. *JHEP Reports* 2022; 4 (4): 1-12.
13. Ciocca M, Álvarez F. Colestasis genéticas: características clínicas y de laboratorio de las diferentes enfermedades involucradas. *Arch Argent Pediatr* 2025; 123 (5): 1-9.
14. Chiang JYL, Ferrell JM. Up to date on cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) in Bile acid synthesis. *Liver Research* 2020; 1-17.
15. Norlin M, Von-Bahr S, Björkhem I, et al. On the substrate specificity of human CYP27A1: implications for bile acid and cholesterol formation. *Journal of Lipid Research* 2003; 44: 1515-1522.
16. Younesian S, Mohammadi MH, Younesian O, et al. DNA methylation in human diseases. *Heliyon* 2024; 10: 1-30.
17. Cheung AC, Juran BD, Schlicht EM, et al. DNA methylation profile of liver tissue in end-stage cholestatic liver disease. *Epigenomics* 2022; 14 (8): 481-497.
18. Czaja AJ. Epigenetic Aspects and Prospects in Autoimmune Hepatitis. *Frontiers* 2022; 13: 1-21.

19. Liu R, Li R, Zheng Q, et al. Epigenetic modification in liver fibrosis: Promising therapeutic direction with significant challenges ahead. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2024; 14 (3): 1009-1029.

20. Moran-Salvador E, Mann J. Epigenetics and Liver Fibrosis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 2017; 4 (1): 125-134.

21. Yang Z, Tang N, Zheng M, et al. Exosomal Long Non-coding RNAs Serve as Biomarkers for Liver Disease. *Turk J Gastroenterol* 2023; 34 (7): 674-680.

22. Langevin SM, Kelsey KT. Genetics, Epigenetics, and Environmental Interactions-Occupational Cancers. *Springer Cham* 2020; 21-38.



Capítulo 5

Inmunidad alterada en enfermedades colestásicas

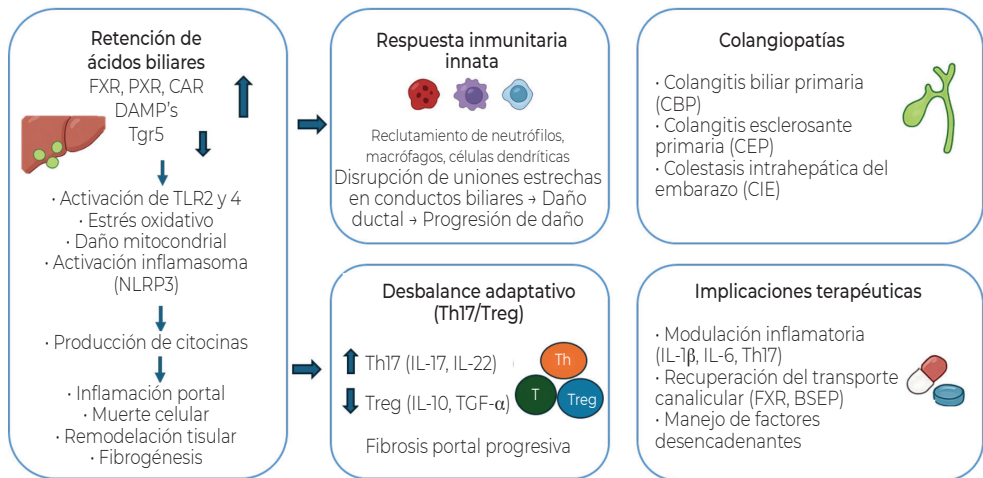
5. Inmunidad alterada en enfermedades colestásicas

Dr. Moisés Martínez Castillo
Dra. Gabriela Gutiérrez Reyes

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Resumen gráfico

Inmunidad alterada en enfermedades colestásicas



Las alteraciones inmunitarias inducidas por la retención de ácidos biliares explican la progresión de la colestasis hacia inflamación portal, lesión ductular y fibrosis

Introducción

Actualmente, el concepto de colestasis se ha transformado en una visión inmunometabólica, siendo un proceso dinámico en el que convergen alteraciones del transporte canalicular, disrupción de la homeostasis hepatobiliar y una intensa reprogramación inmunológica local y sistémica.^{1,2} A nivel clínico la colestasis se define como la disminución o detención del flujo biliar, con acumulación intrahepática de ácidos biliares (AB), bilirrubina conjugada y colesterol.^{3,4} Siendo que, dentro de los signos y

síntomas más comunes se incluye prurito, osteoporosis, dislipidemia y deficiencia de vitaminas.⁵ Su expresión en etapas iniciales y la acumulación de AB suele reflejarse de manera bioquímica, por la elevación de fosfatasa alcalina (ALP), gamma glutamil transferasa (GGT) y bilirrubina directa (BD).⁶ No obstante, si los mecanismos de regulación fallan y la inflamación se perpetúa, se puede presentar ictericia, hipercolesterolemia y seguir hasta el desarrollo de la colangiopatía, fibrosis periportal e incluso en algunos casos cáncer.^{4,7}

A nivel fisiopatológico, la acumulación intracelular de AB provoca estrés oxidativo, daño mitocondrial y liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), entre ellas la proteína *high mobility group box 1*; proteína de alta movilidad (HMGB1) capaces de activar receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) como receptores tipo *Toll* (TLR) 4.⁸⁻¹⁰ Esta activación inicial desencadena la vía MyD88-NF- κ B, que induce la expresión de IL-1 β , TNF- α e IL-6, citocinas fundamentales en la transición hacia inflamación portal crónica. Asimismo, la activación del inflammasoma mediante proteína 3 del receptor similar a NOD (del inglés *Nucleotide Oligomerization Domain*) que contiene el dominio pirina (NLRP3),¹¹ observada tanto en colestasis inducida por fármacos como en colangiopatías autoinmunes tales como son: la colangitis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), potenciando la liberación de IL-1 β y favoreciendo un microambiente citotóxico que perpetúa la lesión ductular y hepatocelular.¹⁰ De esta forma, la colestasis deja de ser una retención pasiva y se convierte en un fenómeno de inflamación crónica.

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que los AB actúan como moléculas inmunomoduladoras capaces de activar o inhibir vías metabólicas y transcripcionales relevantes, como receptor farnesoide X (FXR), receptor X de pregnano (PXR), receptor transmembrana de ácidos biliares acoplado a proteína G5 (TGR5), STAT3 o NF- κ B, integrando la señalización biliar con la inmunitaria.^{5,9}

En conjunto, la colestasis es la alteración del flujo biliar y estado de disfunción inmunometabólica, donde la interacción entre ácidos biliares, vías inflamatorias y metabólicas, así como mecanismos de reparación, determina la progresión hacia lesión ductular, fibrosis y enfermedad hepatobiliar avanzada, por lo que se entiende como un síndrome de comunicación fallida entre inmunidad e intercambio biliar.

Fisiología esencial del flujo biliar y su relación con la inmunidad

La fisiología canalicular está determinada por

la polaridad del hepatocito, la arquitectura del epitelio biliar y la actividad coordinada de transportadores dependientes de adenosín trifosfato (ATP).^{12,13} La captación de AB desde la circulación portal ocurre principalmente a través del polipéptido cotransportador de sodio/taurocolato (NTCP), mientras que su excreción hacia los canaliculos depende de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), proteína 2 y 3 de resistencia múltiple a drogas (MRP2 y MRP3), cuya regulación está estrechamente vinculada a los receptores FXR, PXR y receptor constitutivo de androstano (CAR).^{2,10} Además, las uniones estrechas mantienen la separación de los compartimentos sinusoidal y canalicular, pero si su disrupción ocurre, consecuencia frecuente de estrés oxidativo y citocinas inflamatorias, permite el escape paracelular de bilis hacia el espacio portal, donde estimula macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y células de Kupffer, amplificando la inflamación local.^{5,11} Este proceso se ha documentado tanto en colestasis obstructiva como en colestasis farmacológica y autoinmunitaria, y constituye un disparador central del daño colangiocitario temprano.⁸

Estudios recientes demuestran que la inflamación puede distribuirse de manera zonificada, concentrándose principalmente en las regiones periportales, donde convergen hepatocitos, colangiocitos y células inmunes residentes. En este circuito recursivo, la inmunidad adaptativa (Th17/Treg) y la señalización metabólica (FXR/TGR5) se entrelazan.^{2,10} Las células periportales son predominantemente inmunosensoras, con alta expresión de TLRs y moléculas de presentación antigénica, mientras que las perivenosas son metabólicamente activas, especializadas en oxidación y detoxificación.¹⁴

El manejo terapéutico de la colestasis ya no se limita a normalizar enzimas, sino a restaurar la inmunotolerancia local, la integridad canalicular y la función enterohepática. Una vez, comprendida la fisiología del flujo biliar, el siguiente paso es identificar cómo puede ser diagnosticada y, además, qué estímulos pueden desregular estos mecanismos y convertirlos en daño clínico observable.

Diagnóstico de la colestasis

El abordaje diagnóstico debe estar basado en la piedra angular, la cual es el registro y exploración de la historia clínica minuciosa, que incluya información personal, social, de viajes y antecedentes familiares, todo esto en conjunto puede aportar pistas críticas para el diagnóstico de una enfermedad hepática colestásica, aunque sea de origen desconocido.^{4,6} Sin embargo, el diagnóstico exige una aproximación multidimensional que considera la bioquímica, la serología inmunológica, la imagen, la genética y la biopsia hepática. La elevación de fosfatasa alcalina (ALP) representa el marcador bioquímico más característico y refleja la activación reactiva del colangiocito y la disrupción canalicular.^{4,15} Los AB séricos aumentan tempranamente, incluso antes de que se modifique la ALP, y constituyen un indicador sensible de estasis biliar.¹⁵ La elevación de la GGT refleja estrés del polo canalicular y remodelación de citoesqueleto inducida por citocinas inflamatorias.¹¹ La BD se eleva en fases más avanzadas y constituye un signo de disfunción sostenida del transporte biliar.

La serología inmunológica es fundamental en el diagnóstico diferencial. Los anticuerpos antimitocondriales tipo 2 (AMA-M2) son altamente específicos para CBP,^{5,7} mientras que los anticuerpos antinucleares (ANA) gp210 y sp100 se correlacionan con actividad inflamatoria y progresión acelerada.^{7,8,16} En la CEP, la elevación de IgG4 orienta hacia la variante asociada a IgG4, y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA) atípicos pueden apoyar el diagnóstico.^{8,17,18} El análisis de estos autoanticuerpos permite integrar la bioquímica con los mecanismos inmunitarios subyacentes.

Los estudios de imagen inician con ultrasonido, que permite descartar obstrucción extrahepática con sensibilidad de 70-95% y provee información inicial sobre dilatación ductal.^{6,7} La colangiografía resonancia es el método preferido para evaluar el árbol biliar intra y extrahepático, y es decisiva en la identificación del patrón en "cuentas de rosario"

típico de CEP.¹⁷ Mientras que la genética cobra importancia en colestasis de presentación temprana, mutaciones en genes ATP8B1, ABCB11 o ABCB4 producen fenotipos compatibles con colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), donde la retención crónica de bilis genera un microambiente inflamatorio que reproduce mecanismos similares a las colestasis adquiridas.¹⁹ La biopsia hepática continúa siendo esencial cuando la etiología es incierta, cuando los estudios serológicos son negativos o cuando la evolución clínica es atípica. Esta permite la identificación de ductopenia, colangitis destructiva, inflamación portal y fibrosis periductal, además de distinguir entre colestasis puras y patrones mixtos y aporta información pronóstica decisiva.²⁰ Así, la biopsia se consolida como un recurso decisivo, pero no universal, cuyo valor radica en integrar lo que la bioquímica, la imagen y la genética sólo pueden sugerir, cerrando el proceso diagnóstico con la confirmación histológica del daño canalicular y del microambiente inflamatorio asociado.

Inductores de colestasis y su modulación inmunitaria

Desde la perspectiva fisiopatológica, los inductores de colestasis pueden agruparse en mecánicos tóxicos, metabólicos, genéticos e inmunológicos, categorías que frecuentemente se solapan.¹¹ La colestasis obstructiva provoca aumento de la presión canalicular y filtración de bilis, generando inflamación estéril.^{8,11} La colestasis por fármacos se asocia con la inhibición de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), la reducción de la transcripción de transportadores canaliculares o la activación directa NF- κ B y NLRP3.^{3,11} La susceptibilidad a colestasis aumenta en situaciones de disfunción de receptores nucleares, especialmente FXR y PXR, como ocurre durante el embarazo, donde los estrógenos reducen la expresión de BSEP y MRP2 y potencian la inflamación portal.^{10,21,22} Por su parte, la colestasis inducida por endotoxinas es un fenómeno bien caracterizado en pacientes sépticos. El

lipopolisacárido (LPS) intestinal activa TLR4 tanto en colangiocitos como en células de Kupffer, promoviendo un infiltrado neutrofílico intenso y exacerbando la retención biliar.^{2,15} Este tipo de colestasis suele ser reversible, pero evidencia cómo el sistema inmune responde rápidamente a perturbaciones del transporte biliar.

Finalmente, las colestasis autoinmunes, como CBP y CEP, representan el punto máximo de interacción entre estasis biliar, pérdida de tolerancia y activación inmunitaria. En estos trastornos, la inflamación crónica no sólo es secundaria a la retención biliar, sino que forma parte constitutiva del mecanismo patogénico, alimentando la destrucción ductular progresiva.²⁰

Inmunidad alterada en la colestasis

La inmunidad alterada es el eje que define la transición de la colestasis a la enfermedad hepática crónica. La activación de TLR2 y TLR4 produce una liberación sostenida de citocinas como IL-1 β , TNF- α e IL-6, que induce apoptosis de colangiocitos, remodelación ductular y activación de fibroblastos portales.^{10,11,23} La activación de estos receptores inicia la cascada MyD88/NF- κ B, con producción de TNF- α , IL-1 β e IL-6, promoviendo el reclutamiento de neutrófilos y monocitos a la microvasculatura (sinusoides y venas post-sinusoidales) y al espacio portal.¹ Cuando los neutrófilos son activados (señal inductora), se adhieren a los hepatocitos dañados a través de sus integrinas β 2 y de las moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) expresadas en las células endoteliales hepáticas. La adhesión firme y los procesos de trans migración desencadenan la exocitosis de los gránulos de gelatinasa de los neutrófilos, lo que libera metaloproteinasas de matriz. Estas enzimas pueden contribuir a la degradación de la matriz extracelular, así como la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), causando daño en los hepatocitos adyacentes.²⁴ En paralelo, los ácidos biliares tóxicos pueden inducir disfunción mitocondrial y liberación de ATP y ácido desoxirribonucleico (ADN) oxidado, que activan el

inflammasoma mediante NLRP3 y potencian la maduración de IL-1 β e IL-18.^{11,25} Este eje inflamatorio innato contribuye al daño colangiocitario inicial, alterando las uniones estrechas y favoreciendo la permeabilidad canalicular.^{11,21,26} Un componente adicional en esta respuesta es la activación del sistema del complemento. En modelos experimentales, los fragmentos C3a y C5a se generan como resultado del daño oxidativo, actuando sobre macrófagos y colangiocitos para intensificar la secreción de TNF- α e IL-6, potenciando el reclutamiento neutrofílico y la respuesta inflamatoria estéril.² La exposición sostenida al estímulo colestásico transforma el perfil de los macrófagos de M2 reparadores a M1 proinflamatorios, exacerbando la respuesta tisular.^{10,15,27} En esta etapa, la respuesta Th17/Treg adquiere un papel central. El eje IL-17/IL-23 favorece la inflamación ductular y la fibrosis portal, actuando en sinergia con la señalización de FXR y TGR5 y con los metabolitos derivados de la microbiota intestinal.^{9,28} Cuando el estímulo persiste, la activación de NF- κ B y JAK/STAT3 perpetúa la inflamación portal y desencadena la transición epitelio-mesenquima, favoreciendo la progresión fibrogénica.^{2,11,24,27} Por su parte, las células dendríticas, especialmente el subtipo cDC2, adquieren una función proinflamatoria al presentar antígenos derivados de colangiocitos dañados y promover la diferenciación de linfocitos Th17, un perfil inmunológico esencial en enfermedades como CBP y CEP.^{17,25,29} Además, los mastocitos también interactúan con las DCs y los colangiocitos a través de la secreción de IL-10 e IL-13, modulando la fibrosis y la respuesta inflamatoria local.^{11,27,29,30}

El balance entre linfocitos Th17 y Treg determina el destino del proceso inflamatorio. En condiciones fisiológicas, las Treg (FoxP3+) inducen tolerancia hepática mediante IL-10 y TGF- β .³¹ Sin embargo, en la colestasis crónica la expansión de Th17 y la sobreproducción de IL-17 y IL-22 sobrepasan la capacidad reguladora, generando un entorno de inflamación sostenida y fibrosis periportal.^{31,32}

Colangiopatías inmunomediadas

Las colangiopatías inmunomediadas comparten mecanismos comunes, como la activación sostenida de TLRs, el reclutamiento de linfocitos y la remodelación periductal; sin embargo, cada enfermedad expresa un patrón distintivo que refleja su origen inmunológico particular. En este contexto, la CBP, la CEP, las formas mixtas de superposición y la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) ilustran cómo los mecanismos inmunes pueden dirigir la fisiopatología de la colestasis hacia entidades clínicas definidas.²⁰

Colangitis biliar primaria

La colangitis biliar primaria (CBP) constituye el paradigma de las colangiopatías autoinmunes. Su característica principal es la destrucción progresiva de los conductillos biliares interlobulillares, presencia de anticuerpos AMA dirigidos contra la E2-PDH, infiltrado linfocitario portal mixto (CD4⁺, CD8⁺, B) y fibrosis portal temprana.^{16,33} La fisiopatología se inicia con la presentación aberrante de antígenos mitocondriales por células dendríticas cDC2, que adquieren un fenotipo proinflamatorio al estar expuestas a estímulos derivados de colangiocitos dañados.^{29,30} El microambiente se caracteriza por la presencia de citocinas como IL-12, IL-23, IL-17A y TNF- α .^{25,27} La expansión de células Th17 constituye un hallazgo destacado, vinculada a la progresión del daño ductular y a la fibrosis temprana. De manera simultánea, la reducción de la función de células T reguladoras favorece la pérdida persistente de tolerancia inmunológica.^{11,20} La CBP se asocia con un perfil genético complejo en el que múltiples loci no-HLA ligados a vías de señalización linfocitaria, TLRs y NF- κ B contribuyen a establecer un estado inmunitario predisponente.²⁰

Los linfocitos B y células plasmáticas contribuyen mediante producción de AMA, anti-gp210 y anti-sp100, además de citocinas como IL-6 e IL-10, reforzando la interacción CD40-CD40L que mantiene activa la respuesta de células T.⁷ En este entorno colestásico se inhibe la señalización de FXR

y receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR γ), lo que reduce la transcripción de BSEP, MDR3 y SHP, acentuando la retención biliar y el estrés oxidativo.⁷ Por lo que el uso de agonistas de FXR como son el ácido obetícolico, cilofexor y tropifexor y los agonistas de PPAR α/γ , tales como son el bezafibrato, fenofibrato, restauran la excreción biliar, disminuyen IL-1 β , IL-6 y TNF- α , e inducen FGF19 e IL-10 con efecto inmunomodulador.^{324,34} El resultado clínico de no intervención terapéutica es un cuadro de colestasis progresiva, estenosis multifocal y remodelación ductular, con riesgo elevado de colangiocarcinoma en fases tardías.^{15,17}

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) representa una colangiopatía crónica, progresiva y multifactorial, caracterizada por inflamación del árbol biliar intra y extrahepático, seguida de fibrosis concéntrica y estenosis ductales que adoptan un patrón radiológico en "cuentas de rosario". Aunque su etiología permanece no ha sido totalmente esclarecida, se reconoce que la interacción entre la microbiota intestinal, factores genéticos y mecanismos inmunes innatos desempeña un papel central.²⁰

El contacto repetido con LPS y metabolitos bacterianos activa TLR2/TLR4 en colangiocitos, induciendo producción de IL-8, CXCL10, IL-17 y TNF- α , con reclutamiento de linfocitos CD4⁺, CD8⁺, Th17 y células B productoras de IgG4.¹⁷ Estas células conforman un infiltrado portal denso, donde los CD8⁺ citotóxicos y la producción local de IgG4 contribuyen al daño epitelial y la fibrosis concéntrica. El aumento de la permeabilidad intestinal observado en pacientes con CEP facilita la translocación bacteriana y refuerza la activación inmunitaria. En paralelo, se ha documentado un incremento de células Th17, mastocitos y células plasmáticas IgG4⁺, que sostienen la inflamación ductular y la fibrosis progresiva.^{11,27}

A diferencia de CBP, donde predomina la pérdida focal de conductillos, en CEP el daño afecta

segmentos largos de la vía biliar y se acompaña de fibrosis periductal en capas concéntricas, conocida como fibrosis en "piel de cebolla". Este patrón refleja una respuesta inflama-fibrosa intensa y sostenida, vinculada a la activación de fibroblastos portales y a la liberación de TGF- β e IL-13 por linfocitos CD4⁺.²⁰ Aunque p-ANCA y elevación de IgG4 pueden estar presentes, su valor diagnóstico es limitado. La inflamación crónica y el estrés ductular hacen de la CEP un terreno propicio para la aparición de colangiocarcinoma, por lo que el seguimiento estrecho constituye un componente fundamental del manejo clínico.^{16,20}

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) representa un ejemplo particular de colestasis inmunomodulada, en la cual los estrógenos y progesterona desempeñan un papel central. Durante la gestación, los niveles hormonales elevados reducen la expresión de BSEP y MRP2 mediante la inhibición de FXR y PXR, lo que disminuye la capacidad del hepatocito para excretar ácidos biliares y produce retención intracelular.²⁸ Este fenómeno se acompaña de un aumento en la producción de citocinas como IL-6 y una mayor sensibilidad de los colangiocitos a estímulos inflamatorios, lo que amplifica la disfunción del transporte biliar.

Terapias inmunomoduladoras y moduladoras del flujo biliar

El tratamiento de las enfermedades colestásicas se orienta tanto a restaurar el flujo biliar como a modular la respuesta inmunitaria. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) constituye la primera línea terapéutica para la CBP y ejerce efectos coleréticos, citoprotectores y antiapoptóticos.^{21,24} Su capacidad para desplazar AB y estabilizar las membranas canaliculares mejora la excreción biliar y reduce la inflamación.³⁵ En pacientes con respuesta incompleta, la obeticólico, un agonista de FXR, ha demostrado mejorar la bioquímica hepática mediante el aumento de la expresión de BSEP, la reducción de

la síntesis de ácidos biliares y la modulación de vías inflamatorias.^{3,24}

En CEP, la modulación inmunitaria continúa siendo un desafío, ya que ninguna terapia ha logrado alterar sustancialmente la progresión natural de la enfermedad. No obstante, la comprensión creciente de los mecanismos Th17/IL-23, la permeabilidad intestinal y la activación de TLRs ha impulsado el diseño de terapias inmunológicas dirigidas. La manipulación de la microbiota, mediante antibióticos específicos, probióticos o moduladores intestinales, constituye un área de investigación activa, aunque su eficacia aún no es concluyente.^{20,36,37}

En colestasis inducida por hormonas o fármacos, la intervención primaria consiste en retirar el agente causal. La capacidad de los estrógenos para reducir la expresión de transportadores canaliculares y reprimir FXR/PXR resalta la importancia de considerar factores hormonales en el abordaje terapéutico.^{3,7,18,21} Los agonistas de FXR y moduladores de TGR5 representan terapias emergentes en investigación, orientadas a reducir la inflamación biliar mediante la modulación directa de receptores nucleares.^{3,7,18,21}

Conclusiones

La colestasis no es un simple trastorno del flujo biliar, sino un proceso activo de inflamación sostenida en el que los ácidos biliares retenidos activan TLRs, inducen estrés oxidativo y favorecen la activación del inflamasoma NLRP3. Estos mecanismos impulsan un entorno dominado por respuestas Th17, reducción de Treg y daño progresivo del epitelio biliar. En enfermedades como CBP, CEP y colestasis del embarazo, este eje común de inflamación persistente y alteración del transporte biliar explica la evolución hacia fibrosis y complicaciones avanzadas. El reconocimiento del proceso inmunometabólico dibuja nuevas oportunidades terapéuticas basadas en la modulación de la inflamación, estrés oxidativo, la regulación de receptores nucleares y la restauración del transporte biliar.

Referencias bibliográficas

1. Zou M, Wang A, Wei J, et al. An insight into the mechanism and molecular basis of dysfunctional immune response involved in cholestasis. *Int Immunopharmacol* 2021; 92: 107328.
2. Fuchs CD, Simbrunner B, Baumgartner M, et al. Bile acid metabolism and signalling in liver disease. *J Hepatol* 2025; 82 (1): 134-153.
3. Mendez-Sanchez N, Coronel-Castillo CE, Ordonez-Vazquez AL. Current Therapies for Cholestatic Diseases. *Biomedicines* 2023; 11 (6).
4. Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic Liver Diseases: A Primer for Generalists and Subspecialists. *Mayo Clin Proc* 2020; 95 (10): 2263-2279.
5. Asensio M, Ortiz-Rivero S, Morente-Carrasco A, et al. Etiopathogenesis and pathophysiology of cholestasis. *Exploration of Digestive Diseases* 2022; 1: 97-117.
6. Lu L, Hepatology CSO, Chinese Medical Association JJoC, Hepatology T. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). 2022; 10 (4): 757-769.
7. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67 (1): 145-172.
8. Yokoda RT, Rodriguez EA. Review: Pathogenesis of cholestatic liver diseases. *World J Hepatol* 2020; 12 (8): 423-435.
9. Halilbasic E, Baghdasaryan A, Trauner M. Nuclear receptors as drug targets in cholestatic liver diseases. *Clin Liver Dis* 2013; 17 (2): 161-189.
10. Fiorucci S, Zampella A, Ricci P, et al. Immunomodulatory functions of FXR. *Mol Cell Endocrinol* 2022; 551: 111650.
11. Chen J, Zhang S. The Role of Inflammation in Cholestatic Liver Injury. *J Inflamm Res* 2023; 16: 4527-4540.
12. Fickert P, Wagner M. Biliary bile acids in hepatobiliary injury-What is the link? *J Hepatol* 2017; 67 (3): 619-631.
13. Kolaric TO, Nincevic V, Smolic R, et al. Mechanisms of Hepatic Cholestatic Drug Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7 (1): 86-92.
14. Ben-Moshe S, Itzkovitz S. Spatial heterogeneity in the mammalian liver. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16 (7): 395-410.
15. Horn P, Tacke F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis. *Cell Metab* 2024; 36 (7): 1439-1455.
16. Sierra L, Ferrigno B, Marenco-Flores A, et al. Primary biliary cholangitis has the worst quality of life indicators among the autoimmune liver diseases: A United States cohort. *Ann Hepatol* 2025; 30 (2): 101945.
17. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51 (2): 660-678.
18. Song S, Li X, Geng C, et al. Uncovering key molecules and immune landscape in cholestatic liver injury: implications for pathogenesis and drug therapy. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1171512.
19. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2024; 81 (2): 303-325.
20. Trivedi PJ, Hirschfield GM, Adams DH, et al. Immunopathogenesis of Primary Biliary Cholangitis, Primary Sclerosing Cholangitis and Autoimmune Hepatitis: Themes and Concepts. *Gastroenterology* 2024; 166 (6): 995-1019.
21. Bertolini A, Fiorotto R, Strazzabosco M. Bile acids and their receptors: modulators and therapeutic targets in liver inflammation. *Semin Immunopathol* 2022; 44 (4): 547-564.
22. Song G, Xie Y, Yi L, et al. Bile acids affect intestinal barrier function through FXR and TGR5. *Front Med (Lausanne)* 2025; 12: 1607899.
23. Mariotti V, Cadamuro M, Spirli C, et al. Animal models of cholestasis: An update on inflammatory cholangiopathies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865 (5): 954-964.
24. Al-Botaty B. Cholestasis: molecular mechanism, pathogenesis and possible management. *Az J Pharm Sci* 2018; 58 (2): 93-114.
25. Oleszycka E, O'Brien EC, Freeley M, et al. Bile acids induce IL-1alpha and drive NLRP3 inflammasome-independent production of IL-1beta in murine dendritic cells. *Front Immunol* 2023; 14: 1285357.
26. Coppole BL, Jaeschke H, Klaassen CD. Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis. *Semin Liver Dis* 2010; 30 (2): 195-204.
27. Bernard JK, Marakovits C, Smith LG, et al. Mast Cell and Innate Immune Cell Communication in Cholestatic Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2023; 43 (2): 226-233.
28. Tang B, Tang L, Li S, et al. Gut microbiota alters host bile acid metabolism to contribute to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Nat Commun* 2023; 14 (1): 1305.
29. Muller AL, Casar C, Preti M, et al. Inflammatory type 2 conventional dendritic cells contribute to murine and human cholangitis. *J Hepatol* 2022; 77 (6): 1532-1544.
30. Reuveni D, Assi S, Gore Y, et al. Conventional type 1 dendritic cells are essential for the development of primary biliary cholangitis. *Liver Int* 2024; 44 (8): 2063-2074.
31. Zhang S, Gang X, Yang S, et al. The Alterations in and the Role of the Th17/Treg Balance in Metabolic Diseases. *Front Immunol* 2021; 12: 678355.
32. Wu KJ, Qian QF, Zhou JR, et al. Regulatory T cells (Tregs) in liver fibrosis. *Cell Death Discov* 2023; 9 (1): 53.
33. Zollner G, Wagner M, Fickert P, et al. Expression of bile acid synthesis and detoxification enzymes and the alternative bile acid efflux pump MRP4 in patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27 (7): 920-929.
34. Fleishman JS, Kumar S. Bile acid metabolism and signaling in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther* 2024; 9 (1): 97.
35. Bessone F, Hillotte GL, Ahumada N, et al. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. *Semin Liver Dis* 2024; 44 (1): 1-22.
36. Lu H, Zhang M, Hu Y, et al. Short-chain fatty acids alleviate cholestatic liver injury by improving gut microbiota and bile acid metabolism. *Int Immunopharmacol* 2025; 154: 114564.
37. Xie XM, Zhang BY, Feng S, et al. Activation of gut FXR improves the metabolism of bile acids, intestinal barrier, and microbiota under cholestatic condition caused by GCDCa in mice. *Microbiol Spectr* 2025; 13 (4): e0315024.



Capítulo 6

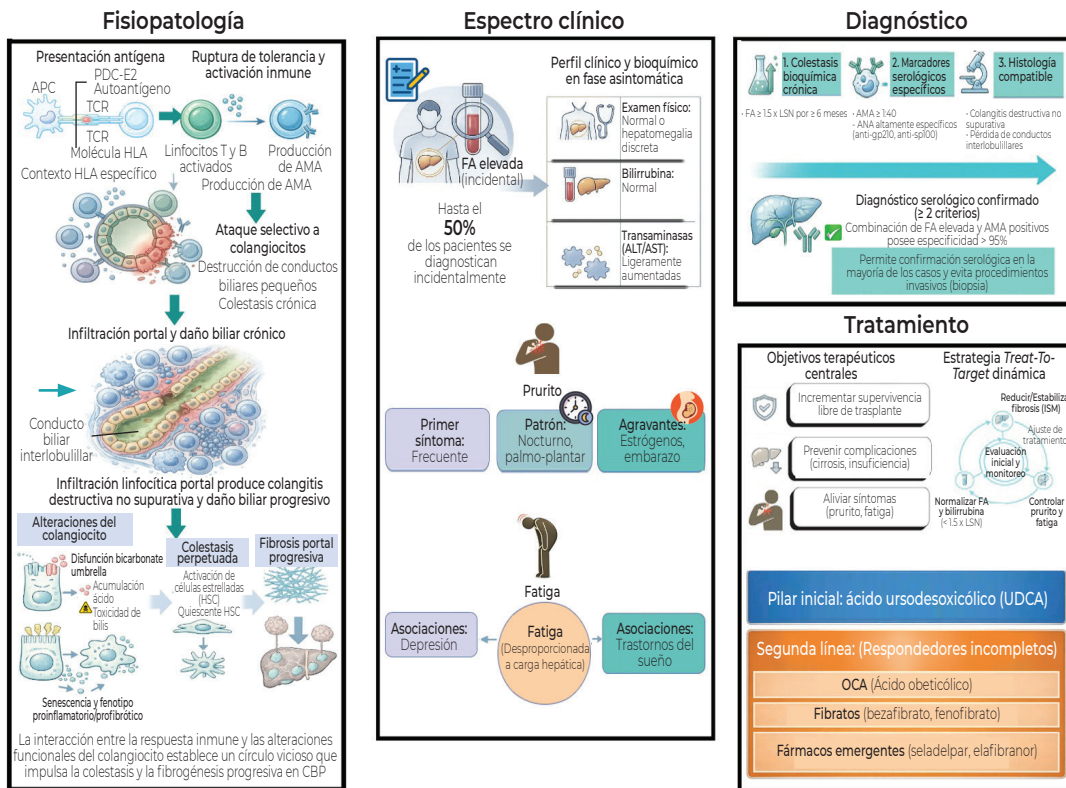
**Colangitis biliar primaria: Espectro clínico,
diagnóstico y tratamiento**

6. Colangitis biliar primaria: Espectro clínico, diagnóstico y tratamiento

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, Ciudad de México

Resumen gráfico



Introducción y concepto actual

La colangitis biliar primaria (CBP, del inglés *primary biliary colangitis* [PBC]) es una colangiopatía autoinmune crónica con destrucción progresiva, no supurativa, de los conductos biliares interlobulillares, que conduce a colestasis crónica, fibrosis portal, cirrosis e insuficiencia hepática si no se trata o si el tratamiento es ineficaz. Está mediada por autoanticuerpos (principalmente antimitocondriales

[AMA] frente al complejo piruvato deshidrogenasa E2 [PDC-E2]) y linfocitos T dirigidos selectivamente contra colangiocitos pequeños, en individuos genéticamente susceptibles expuestos a factores ambientales específicos.¹⁻⁶

Fisiopatología

La CBP presenta agregación familiar, alta concordancia en gemelos monogotos y fuerte asociación

con loci HLA y no HLA.^{2,4} Los alelos identificados son HLA-DRB108, DRB111, DPB1 y genes de señalización de IL-12 (IL12A, IL12RB2), vías Th1/Th17 (STAT4) y regulación de la inmunidad innata (IRF5, SPIB).^{2,3} Esto favorece la ruptura de tolerancia frente al autoantígeno principal del complejo piruvato deshidrogenasa subunidad E2 (PDC-E2) que, aunado a un microambiente inflamatorio, facilita que células dendríticas y B reconozcan PDC-E2, generando AMA de alta afinidad, mientras que linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ específicos infiltran espacios porta y conductos biliares interlobulillares, produciendo la colangitis destructiva típica.^{2,3} Los colangiocitos presentan, además, alteraciones en mecanismos de defensa frente a ácidos biliares y fenómenos de senescencia replicativa que favorecen un fenotipo proinflamatorio y profibrótico.^{3,4} El riesgo de CBP se incrementa con exposición a xenobióticos que mimetizan estructuras de PDC-E2, tabaquismo, ciertos cosméticos y antecedentes de infecciones urinarias o gastrointestinales, lo que refuerza el papel de la *molecular mimicry* y de la microbiota en la iniciación de la respuesta autoinmune.^{3,4,7}

Espectro clínico

El diagnóstico incidental por elevación de fosfatasa alcalina (FA) ocurre en aproximadamente 50% de los pacientes en fase asintomática.^{8,9} El examen físico suele ser normal o con hepatomegalia discreta; la bilirrubina es normal y la FA/GGT están moderadamente elevadas, con transaminasas en rango normal o ligeramente aumentadas.⁸ El prurito colestásico (generalmente nocturno, palmo-plantar) puede ser el primer síntoma reconocible y empeora durante el embarazo o con estrógenos. La fatiga es típicamente desproporcionada a la carga de enfermedad hepática; afecta hasta 50-70% de los pacientes y se asocia a trastornos del sueño, depresión y limitación funcional importante, sin correlación estrecha con parámetros bioquímicos.^{4,10} En colestasis prolongada se encuentran xantelasmas, xantomas tuberosos, hiperpigmentación cutánea, hipovitaminosis de vitaminas liposolubles y

osteopenia/osteoporosis, esta última hasta en 20-30% en series contemporáneas, lo que justifica el cribado por densitometría.^{8,10}

La CBP se asocia con alta frecuencia a enfermedades autoinmunes sistémicas: síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmune, síndrome CREST/esclerodermia limitada, enfermedad celíaca, artritis reumatoide y otras enfermedades tiroideas, entre otras.^{3,4,8}

Criterios diagnósticos (EASL/AASLD)

Las guías EASL y AASLD^{5,6,8} coinciden en que el diagnóstico de CBP puede establecerse sin biopsia en presencia de al menos dos de los siguientes criterios:

1. Colestasis crónica con elevación persistente de FA (≥ 1.5 veces el límite superior de la normalidad [LSN] por ≥ 6 meses).
2. AMA (título $\geq 1:40$ por inmunofluorescencia indirecta) o anticuerpos antinucleares (ANA) altamente específicos (anti-gp210, anti-sp100).
3. Histología compatible (colangitis destructiva no supurativa y pérdida de conductos interlobulillares).

En la práctica, la combinación de FA elevada y AMA positivos tiene especificidad $> 95\%$ y permiten el diagnóstico sin necesidad de biopsia hepática. Las transaminasas con discretamente elevación ($< 2-3 \times$ LSN), y la bilirrubina $> 2-3 \times$ LSN se asocian a enfermedad avanzada y peor pronóstico. Los AMA tipo M2 se detectan en $\sim 90-95\%$ de los pacientes; cuando están ausentes, ANA con patrón *rim-like* (anti-gp210) o *multiple nuclear dots* (anti-sp100) confirman el diagnóstico en la mayoría de CBP seronegativas para AMA.^{8,9}

La biopsia hepática no es obligatoria, pero está indicada en pacientes con AMA negativos con sospecha clínica/analítica de CBP; sobreposición CBP-hepatitis autoinmune (HAI) [ALT/AST elevadas $> 5 \times$ LSN, IgG elevada, ANA/SMA de alto título]; presentaciones atípicas (p. ej., patrón colestásico con lesiones radiológicas dudosas, dudas diagnósticas con colangitis esclerosante primaria) o reevaluación pronóstica en estudios clínicos o de investigación.^{5,6,8}

Estratificación pronóstica

La respuesta bioquímica a UDCA tras 6-12 meses de tratamiento es un determinante mayor de pronóstico. Los criterios "binarios" se describen a continuación y definen respuesta adecuada o fracaso terapéutico:^{9,11}

- **Barcelona:** Fracaso si a los 12 meses la FA no disminuye > 40% o permanece $\geq 1 \times$ LSN.
- **París I:** Fracaso si FA $\geq 3 \times$ LSN, AST $\geq 2 \times$ LSN o bilirrubina > 1 mg/dL tras 12 meses.
- **París II:** Criterios más estrictos, FA $\geq 1.5 \times$ LSN, AST $\geq 1.5 \times$ LSN o bilirrubina > 1 mg/dL en enfermedad inicial.
- **Rotterdam, Toronto, Rochester, Global:** Variantes que integran bilirrubina, albúmina y FA con diferentes umbrales.

El cumplimiento de criterios de París o Barcelona se asocia con supervivencia libre de trasplante similar a la población general; en cambio, el fracaso (no respuesta) multiplica el riesgo de descompensación, trasplante y muerte.^{8,11,12}

Los modelos continuos como **GLOBE Score** integran edad, bilirrubina, FA, albúmina y recuento plaquetario tras 12 meses de UDCA para estimar la supervivencia libre de trasplante frente a la población general. El **UK-PBC Score** añade AST y valores basales al año de UDCA, con buena discriminación de riesgo a 5, 10 y 15 años.⁷ El **UDCA Response Score** predice desde el inicio la probabilidad de respuesta a UDCA en función de edad, FA, bilirrubina, albúmina y plaquetas, permitiendo identificar pacientes candidatos a intensificación precoz.^{10,13}

La elastografía hepática transitoria (medición de rigidez hepática, *liver stiffness measurement*, LSM) es clave en la estratificación: valores de LSM < 6.5 kPa descartan prácticamente fibrosis avanzada; los valores entre 8-15 kPa permiten estratificar el riesgo bajo, intermedio y alto de desenlaces clínicos.⁹ Un incremento anual > 2.1 kPa se asocia con un aumento de 5-8 veces en el riesgo de descompensación, trasplante o muerte, incluso en respondedores bioquímicos.⁸ La combinación

de normalización de FA con LSM bajo confiere un pronóstico favorable, lo que respalda la estrategia de usar LSM como objetivo dinámico de tratamiento.^{9,14}

La incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en CBP es ~3-4/1,000 paciente-año, mayor en varones, en enfermedad avanzada y en no respondedores a UDCA.^{8,12}

Tratamiento: Objetivos terapéuticos y estrategia general

El objetivo central es incrementar la supervivencia libre de trasplante, prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida. La estrategia de "tratar para alcanzar objetivos" (*treat-to-target*) busca: normalizar FA y bilirrubina (o al menos FA < 1.5 \times LSN y bilirrubina normal), reducir fibrosis (LSM estable o descendente) y controlar el prurito, la fatiga y las comorbilidades colestásicas.^{5,6,10,14}

La piedra angular sigue siendo el ácido ursodesoxicólico (UDCA) a dosis de 13-15 mg/kg/día en dosis única o dividida, es el tratamiento de primera línea. Actúa como ácido biliar hidrofílico que desplaza ácidos tóxicos, mejora el flujo biliar, modula vías de supervivencia colangiocitaria y ejerce efectos antiapoptóticos e inmunomoduladores.^{5,6,10,14} El UDCA: normaliza o mejora FA y bilirrubina en ~60% de los pacientes, retrasa la progresión histológica y reduce la incidencia de descompensación y mejora la supervivencia libre de trasplante en quienes alcanzan criterios de respuesta (Barcelona/París).^{5,6,10,11,14}

La respuesta se evalúa a los 6-12 meses con criterios de París II o modelos continuos (GLOBE/UK-PBC).^{8,9}

Las terapias de segunda línea incluyen: **Ácido obeticólico (OCA):** Agonista del receptor farnesoi-de X (FXR) que reduce la síntesis de ácidos biliares, con efectos antiinflamatorios y antifibróticos. En el ensayo POISE, la combinación OCA (5-10 mg/d) + UDCA logró reducción de FA y bilirrubina en pacientes con respuesta incompleta a UDCA. La FDA aprobó OCA como terapia de segunda línea en CBP sin cirrosis avanzada por su perfil de seguridad, mientras que en Europa se cuenta

con autorización condicional.⁶⁹ El **bezafibrato** es un agonista pan-PPAR ($\alpha/\delta/\gamma$) con efectos coleréticos y antiinflamatorios; en el ensayo BEURSO, UDCA + bezafibrato (400 mg/d) normalizó FA en una proporción significativamente mayor de pacientes que UDCA + placebo y mejoró prurito y fibrosis. El bezafibrato y fenofibrato como terapia de segunda línea en respondedores incompletos a UDCA, con monitorización de función renal, CPK y síntomas musculares, evitando su uso en cirrosis descompensada; el bezafibrato ha mostrado mejor supervivencia libre de trasplante. Las **terapias emergentes** como los agonistas selectivos de PPAR (seladelpar, elafibranor) y moduladores de FXR/TGR5 han mostrado mejora del prurito y respuesta bioquímica en pacientes con respuesta insuficiente a UDCA, con perfil de seguridad favorable en estudios fase 2-3.¹⁴

El manejo sintomático y de las comorbilidades es un pilar del tratamiento: El **prurito** se trata con colestiramina de 2-4 h separado de otros medicamentos o rifampicina (150-300 mg/2 veces al día) o naltrexona (25-50 mg) en casos refractarios; la **fatiga** no tiene un tratamiento específico, por lo que se deben abordar las comorbilidades (depresión, trastornos del sueño, anemia, hipotiroidismo); suplementación de vitamina D en caso de **osteoporosis**.⁹

Estrategias de seguimiento y vigilancia de complicaciones

La vigilancia se realiza cada 6-12 meses: FA, bilirrubina, transaminasas, albúmina, INR, hemograma, perfil lipídico, IgM, además de reevaluación de síntomas y adherencia. La elastografía transitoria (LSM) al diagnóstico y cada 1-2 años. La vigilancia de CHC con ultrasonido cada 6 meses en cirrosis o fibrosis avanzada. El tamizaje de várices esofágicas con endoscopia siguiendo criterios de Baveno VII (plaquetas < 150 mil/mm³ o LSM > 20 kPa). El cribado de osteoporosis y comorbilidades autoinmunes con densitometría ósea, TSH y evaluación dirigida de síndrome de Sjögren y enfermedades del tejido conectivo.⁸

Es crucial intensificar el tratamiento y valorar derivación a centros de trasplante en pacientes con FA persistentemente > 1.5 × LSN o bilirrubina elevada pese a UDCA, LSM elevado y/o datos de descompensación (MELD ≥ 15 o bilirrubina ≥ 80 μmol/L).⁹

Puntos clave para recordar

- El diagnóstico sin biopsia si ≥ 2 FA elevada ≥ 6 meses, AMA ≥ 1:40 o ANA específicos (anti-gp210/anti-sp100), o histología compatible.
- La biopsia si AMA negativos o sospecha de sobreposición CBP-HAI (ALT/AST > 5 × LSN, IgG alta, ANA/SMA altos) o presentaciones atípicas/duda con CEP.
- Tratamiento (*treat-to-target*): UDCA 13-15 mg/kg/día como 1ª línea; reevaluar respuesta a 6-12 meses (París/Barcelona o GLOBE/UK-PBC).

Referencias bibliográficas

1. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, et al. Primary biliary cholangitis. *The Lancet* 2024; 404 (10457): 1053-1066.
2. Hourli I, Hirschfield GM. Primary Biliary Cholangitis. *Clinics in Liver Disease* 2024; 28 (1): 79-92.
3. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (2): 93-110.
4. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol* 2021; 27 (1): 1-21.
5. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017; 67 (1): 145-172.
6. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022; 75 (4): 1012-1013.
7. Floreani A, Gabbia D, De Martin S. Reviewing novel findings and advances in diagnoses and treatment of primary biliary cholangitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2025; 19 (8): 891-902.
8. Corpechot C, Heurgue A, Tanne F, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of primary biliary cholangitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2022; 46 (1): 101770.
9. Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun* 2023; 7 (6): e0179.
10. Cañado GGL, Lleo A, Levy C, et al. Primary biliary cholangitis and the narrowing gap towards optimal disease control. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2025; 10 (9): 855-870.

11. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology* 2008; 48 (5): 1549-1557.

12. Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. *American Journal of Gastroenterology* 2018; 113 (2): 254-264.

13. Carbone M, Nardi A, Flack S, et al. Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018; 3 (9): 626-634.

14. Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023; 21 (8): 2076-2087.



Capítulo 7

Colangitis esclerosante primaria: Espectro clínico y diagnóstico

7. Colangitis esclerosante primaria: Espectro clínico y diagnóstico

Dra. Viridiana López Ladrón de Guevara

Médica Adscrita a la Clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dr. Arturo Melgar Pliego

Médico Residente de Alta Especialidad de Hepatología Clínica y Trasplante Hepático del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. Deborah Ernestina Espinoza López

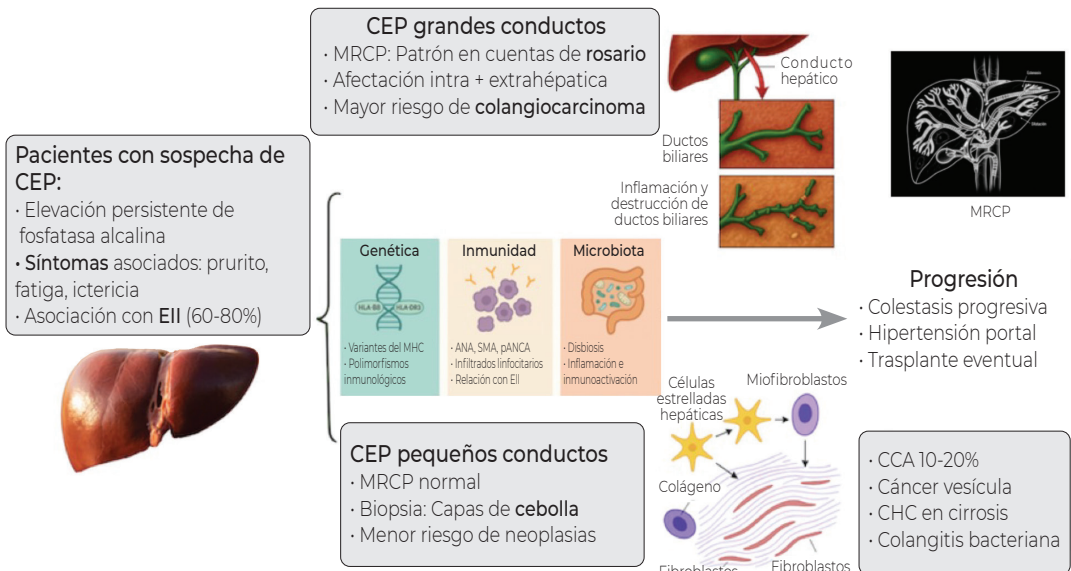
Médica Residente del Curso de Gastroenterología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Dra. María Beatriz Jourdan Rodríguez

Médica Pasante de Servicio Social, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Resumen gráfico

Colangitis esclerosante primaria: Espectro clínico y diagnóstico



Introducción

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática crónica, progresiva y poco frecuente, caracterizada por inflamación y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, lo que conduce a estenosis, colestasis y eventualmente, cirrosis.¹ Su asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), especialmente la colitis ulcerosa, es notable² y contribuye a su relevancia clínica, dado el impacto en la calidad de vida, el riesgo de complicaciones graves y la necesidad de una vigilancia estrecha. La CEP representa un reto diagnóstico y terapéutico, con implicaciones significativas en hepatología y gastroenterología.¹

Epidemiología

Datos globales

La incidencia global de CEP varía entre 0.5-2 casos por 100 mil personas/año,³ con una prevalencia estimada de 6-16 casos por 100 mil habitantes en países desarrollados.⁴ Es más frecuente en adultos jóvenes (30-50 años) y predomina en hombres (relación hombre:mujer de aproximadamente 2:1).⁴ La CEP es rara en la población pediátrica, aunque su presentación puede ser más agresiva.³

Diferencias regionales y enfoque en Latinoamérica y México

En Latinoamérica, los datos epidemiológicos son limitados, en parte por la subnotificación y la falta de registros específicos.⁵ En México, la CEP es considerada una entidad poco común,⁵ con incidencia aún menor que en Europa y Norteamérica. Sin embargo, el aumento en el diagnóstico de EII y la mejoría en métodos de imagen han permitido identificar más casos en los últimos años, aunque persisten desafíos en el acceso a diagnóstico y tratamiento especializado.⁶

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la CEP es multifactorial, involucrando aspectos genéticos, inmunológicos, ambientales y de la microbiota.⁷

- **Genética.** Se han descrito asociaciones con variantes genéticas del complejo mayor de histocompatibilidad, particularmente HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DR2.⁷ También, se han identificado polimorfismos en genes implicados en la inmunidad innata y adaptativa. Sin embargo, la herencia no sigue un patrón mendeliano y, aunque el riesgo familiar es bajo, es mayor en comparación con la población general.⁴
- **Inmunidad.** La CEP se considera una enfermedad autoinmune,⁸ con presencia de autoanticuerpos (p. ej., ANA, SMA, pANCA) y evidencia de infiltrado linfocitario en la histología. La activación inmunológica puede estar influida por factores genéticos y ambientales, y se observa una relación patológica con la EII, sugiriendo mecanismos de autoinmunidad compartidos.⁹
- **Microbiota.** Alteraciones en la microbiota intestinal y biliar han sido implicadas en la patogénesis de la CEP. La disbiosis puede promover inflamación y daño inmunomediado en los conductos biliares, favoreciendo la progresión de la enfermedad.⁹
- **Factores ambientales.** Exposiciones ambientales, infecciones previas y uso de ciertos medicamentos pueden contribuir al desarrollo de CEP, aunque no existe un factor desencadenante único identificado.⁷

Fisiopatología

El proceso fisiopatológico inicia con inflamación crónica de los conductos biliares, seguida de fibrosis progresiva y formación de estenosis segmentarias.¹⁰ Histológicamente, se observa fibrosis periductal en “capas de cebolla”, destrucción de la arquitectura ductal y eventual pérdida de los conductos biliares (“ductopenia”).¹⁰ Esto conduce a retención de bilis, colestasis, daño hepatocelular y, finalmente, cirrosis biliar secundaria.

Clasificación

- **CEP clásica.** Afecta conductos biliares grandes, intra y extrahepáticos; forma más común.¹¹
- **CEP de pequeños conductos.** Limita su afectación a conductos biliares intrahepáticos de pequeño calibre; diagnóstico por histología.¹¹

- **Síndrome de solapamiento HAI-CEP.** Presenta características de hepatitis autoinmune (HAI) y CEP; ocurre principalmente en pediatría y adultos jóvenes.¹²

Espectro clínico

- **Formas asintomáticas.** Hasta 50% de los pacientes pueden estar asintomáticos al momento del diagnóstico, detectados por alteración de la fosfatasa alcalina.¹¹
- **Manifestaciones de colestasis.** Los síntomas más frecuentes incluyen fatiga, prurito, ictericia progresiva y dolor abdominal en cuadrante superior derecho.¹ La colestasis se refleja en elevación de fosfatasa alcalina y bilirrubina.
- **Colangitis bacteriana.** La obstrucción biliar favorece episodios de colangitis bacteriana, caracterizados por fiebre, escalofríos y dolor abdominal, requiriendo tratamiento antibiótico urgente.¹
- **Asociación con EII.** El 60-80% de los pacientes con CEP presentan EII, principalmente colitis ulcerosa.⁹ La EII en estos pacientes suele ser extensa y de curso silente.
- **Enfermedad avanzada.** En etapas avanzadas, la CEP se asocia con cirrosis, hipertensión portal, insuficiencia hepática y síntomas sistémicos graves.¹

Complicaciones

- **Colangiocarcinoma.** El riesgo en CEP es de 10-20%, siendo la complicación maligna más temida.¹³
- **Neoplasias vesiculares.** Mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar; se recomienda vigilancia periódica.¹¹
- **Carcinoma hepatocelular (CHC).** Aunque menos frecuente que el colangiocarcinoma, el riesgo de CHC aumenta en presencia de cirrosis.¹¹
- **Complicaciones benignas.** Estenosis dominantes, colelitiasis, colecistitis y abscesos hepáticos.¹
- **Alteraciones metabólicas y óseas.** Osteopenia y osteoporosis son comunes, así como deficiencias nutricionales por malabsorción de vitaminas liposolubles.¹¹

Diagnóstico

Estudios de laboratorio

- Elevación persistente de fosfatasa alcalina y GGT.¹⁰

- Incremento de bilirrubina en etapas avanzadas.
- Positividad variable de autoanticuerpos (pANCA, ANA, SMA);⁴ pero no son específicos.

Estudios de imagen

- **Colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP).** Método de elección, identifica estenosis y dilataciones con aspecto en patrón de “cuentas de rosario”.¹⁰
- **Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).** Útil en casos seleccionados, permite toma de muestras y tratamiento de estenosis dominantes.¹¹
- **Ultrasonido (USG) y tomografía (TC).** Evaluación de complicaciones y exclusión de neoplasias.

Histología

La biopsia hepática es esencial en la CEP de pequeños conductos y en casos de solapamiento AIH-CEP. Hallazgos incluyen fibrosis periductal y destrucción de conductos biliares. La histología también permite descartar otras causas de colestasis.¹⁰

Exclusión de causas secundarias

Es fundamental descartar colangitis secundaria a causas infecciosas, tóxicas, medicamentosas o autoinmunes (IgG4), a través de historia clínica, laboratorio y estudios de imagen.¹⁰ (Tabla 1.)

Algoritmo diagnóstico

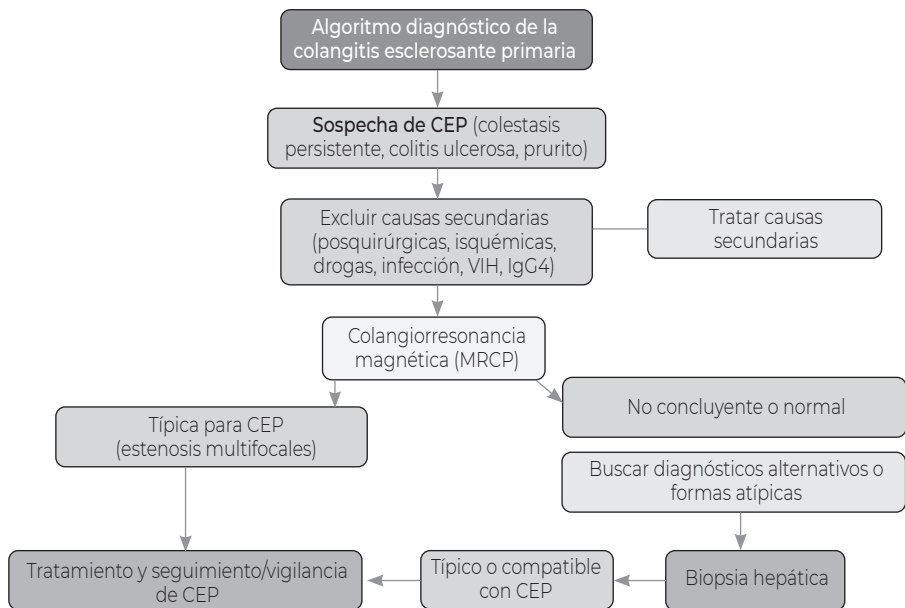
El diagnóstico de CEP sigue un enfoque secuencial, de acuerdo con las guías AASLD/EASL:

1. **Sospecha clínica.** Colestasis crónica, alteraciones hepáticas persistentes.
2. **Laboratorio.** Fosfatasa alcalina elevada, autoanticuerpos.
3. **Imagen.** MRCP como estudio de elección inicial;¹⁰ CPRE en casos seleccionados.
4. Exclusión de causas secundarias.
5. Biopsia hepática en casos de CEP de pequeños conductos o solapamiento AIH-CEP.¹²
6. Vigilancia de complicaciones (colangiocarcinoma, neoplasias vesiculares).¹³ (Figura 1.)

Tabla 1. CEP clásica vs. CEP de pequeños conductos

Característica	CEP clásica	CEP de pequeños conductos
Conductos afectados	Grandes (intra/extrahepáticos)	Pequeños (intrahepáticos)
Imagenología	Anormal (estenosis, dilataciones)	Normal
Diagnóstico	MRCP/CPRE	Biopsia hepática
Pronóstico	Peor, mayor riesgo de neoplasias	Mejor, menor riesgo de neoplasias

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de CEP



Pronóstico

La CEP es una enfermedad progresiva; la mediana de supervivencia desde el diagnóstico es de 10-20 años.¹² Factores de mal pronóstico incluyen edad avanzada, ictericia, colestasis grave, estenosis dominantes. Colestasis severa y desarrollo de colangiocarcinoma.¹³ Los modelos pronósticos (p. ej., *Mayo Risk Score*) ayudan a estratificar riesgo y guiar el manejo. El trasplante hepático es la única opción curativa en enfermedad avanzada.

Puntos clave para recordar

- La CEP es una enfermedad hepática crónica, progresiva y poco frecuente, caracterizada por inflamación y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, que conduce a estenosis, colestasis y, eventualmente, cirrosis.
- Existe una asociación puntual con enfermedad inflamatoria intestinal específicamente con colitis ulcerosa, por lo que debe buscarse intencionalmente la presencia de la misma entidad.

- El diagnóstico de la CEP se basa en presencia de colestasis (elevación persistente de fosfatasa alcalina y GGT),¹⁰ aunado a imagen por MRCP de la vía biliar con aspecto de estenosis y dilataciones con aspecto en patrón de “cuentas de rosario”.¹⁰ La realización de biopsia se considera en los casos atípicos o sospecha de CEP de pequeños conductos y en casos de solapamiento AIH-CEP.

Referencias bibliográficas

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022; 77 (3): 761-806.
2. Chapman RW, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2020; 69 (11): 1856-1872.
3. Sanders DS, et al. Primary sclerosing cholangitis in Latin America: Emerging data and challenges. *Ann Hepatol* 2024; 23 (1): 100-110.
4. Trivedi PJ, et al. Epidemiology, natural history, and prognosis of PSC: A systematic review. *Liver Int* 2023; 43 (2): 215-232.
5. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023; 77 (2): 659-702.
6. Chazouillères O, Ponsioen CY, Floreani A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022; 77 (4): 761-806.
7. Vlăduț C, Grigorescu M, Radu C, et al. An overview on primary sclerosing cholangitis. *J Clin Med* 2020; 9: 754.
8. Ponsioen CY, Assis DN, Boberg KM, et al. Defining primary sclerosing cholangitis: results from an International PSC Study Group consensus process. *Gastroenterology* 2021; 161: 1764-1775.e5.
9. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis: What is new in 2021? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 27.
10. Trivedi PJ, Török HP, Carey EJ, et al. Epidemiology, natural history, and outcomes of primary sclerosing cholangitis: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20 (7): e1398-e1416.
11. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Primary sclerosing cholangitis: Update 2021. *Hepatology* 2021; 74 (1): 287-304.
12. Trivedi PJ, Hirschfield GM, Webb GJ, et al. Primary sclerosing cholangitis-inflammatory bowel disease: new insights into epidemiology and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22 (5): e57-e69.
13. Olszewska A, et al. Etiology, epidemiology, and therapeutic approaches for primary sclerosing cholangitis: an updated review. *J Educ Health Sport* 2024; 14 (1): 1-15.



Capítulo 8

**Síndrome de sobreposición, la colestasis en
hepatitis autoinmune: Espectro clínico y
diagnóstico**

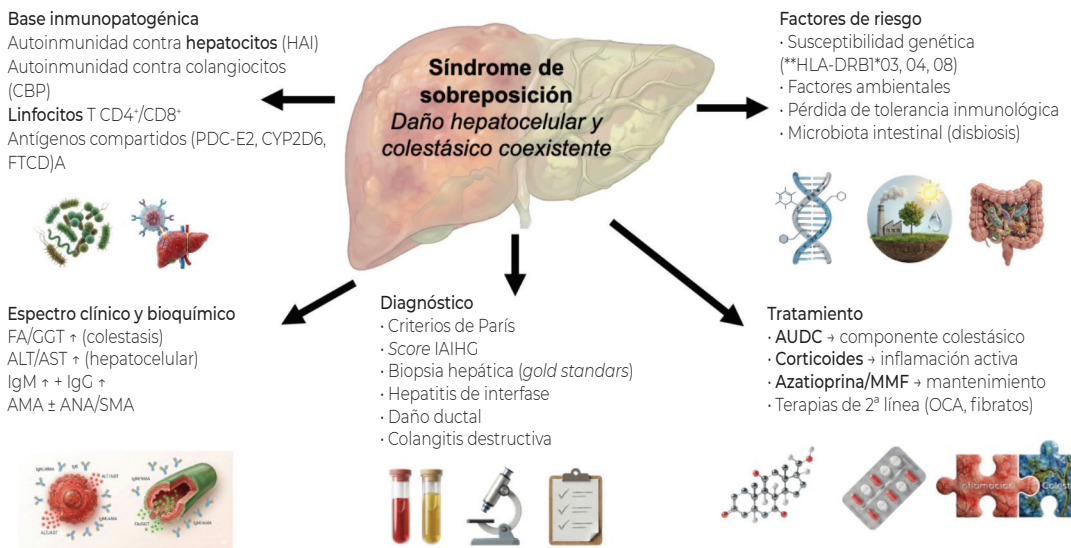
8. Síndrome de sobreposición, la colestasis en hepatitis autoinmune: Espectro clínico y diagnóstico

Dra. Ruth Rábago Escoto

Gastroenteróloga y Hepatóloga

Hospital Ángeles Centro Sur, Querétaro, Querétaro

Resumen gráfico



Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica, progresiva e inmunomediada, que puede asociarse a una alta mortalidad si no se identifica y trata oportunamente.¹ Por su parte, la colangitis biliar primaria (CBP) se define por un daño inmunológico dirigido contra los conductos biliares intrahepáticos, manifestándose clínicamente con un patrón colestásico persistente. En contraste, la hepatitis autoinmune se caracteriza principalmente por inflamación portal e interfase y lesión directa del hepatocito.²

Al referirnos al síndrome de sobreposición (SO), intentamos describir a aquellos pacientes que presentan un conjunto de características bioquímicas, serológicas, inmunológicas e histológicas compatibles tanto con hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria (CEP), configurando un fenotipo intermedio que puede implicar retos diagnósticos y terapéuticos particulares.³

El término síndrome de hepatitis autoinmune colestásica se ha utilizado para clasificar a pacientes con hepatitis autoinmune que presentan patrones

colestásicos de lesión hepática, pero que carecen de las características serológicas e histológicas propias de la CBP y colangiográficas compatibles para CEP; es decir, aquellos casos con autoanticuerpos negativos e histología poco compatible con dichas entidades.⁴

Aunque el mecanismo preciso implicado en la patogénesis de estas afecciones aún se desconoce, se ha propuesto que desencadenantes ambientales, una predisposición genética y fallas en los mecanismos de tolerancia inmunitaria desempeñan un papel fundamental en su desarrollo.⁵

Los síndromes de sobreposición pueden sugerirse por elevaciones persistentes de enzimas colestásicas en pacientes con diagnóstico de HAI o, de manera alternativa, por daño hepatocelular en pacientes previamente diagnosticados con CBP.⁶ Reconocer este estado de sobreposición es crucial, debido a su potencial de evolución acelerada, que puede conducir a fibrosis temprana, cirrosis y a una menor respuesta a la monoterapia convencional si no se identifica y se trata de manera adecuada.^{6,7} La sobreposición entre CBP y CEP es extremadamente rara, y sólo se han documentado unos pocos casos en la literatura.⁸

En las últimas dos décadas, el creciente reconocimiento sobre la sobreposición entre CBP y HAI ha impulsado esfuerzos más rigurosos para estandarizar su diagnóstico y tratamiento.⁹ El sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunes (IAIHG) y los criterios de París se han consolidado como marcos ampliamente utilizados para identificar estos casos; sin embargo, las variaciones en la presentación clínica pueden dificultar la aplicación estricta de dichos criterios.¹⁰ La complejidad diagnóstica surge en múltiples niveles: ambigüedad serológica (por ejemplo, la presencia concurrente de anticuerpos antimitocondriales y ANA/SMA), heterogeneidad histopatológica (como colangitis mixta o hepatitis de interfase),¹¹ y una evolución dinámica de la enfermedad, que puede modificar las características clínicas y bioquímicas a lo largo del tiempo.⁸

Epidemiología

Se observa una marcada predominancia femenina tanto en la CBP como en la HAI, y lo mismo ocurre en general en el síndrome de sobreposición CBP-HAI. Las mujeres representan típicamente entre 70-90% de los casos, con un inicio de la enfermedad que suele presentarse en la edad adulta media.^{12,13} Aunque la presentación en hombres y en personas más jóvenes es menos frecuente, un número creciente de reportes y series de casos demuestra que ningún grupo de edad está completamente exento.¹³ Se cree que la interacción entre factores hormonales y mecanismos de autoinmunidad contribuye a la marcada predominancia femenina observada en estas enfermedades.¹⁴

La colangitis biliar primaria y la hepatitis autoinmune se consideran enfermedades huérfanas, con tasas de prevalencia variables influenciadas por factores geográficos, étnicos y ambientales. La colangitis biliar primaria es más frecuente en Europa del Norte y Norteamérica, con tasas de incidencia que oscilan entre 0.7-2.7 por cada 100 mil personas-año en estas regiones.⁹

La hepatitis autoinmune también presenta un amplio rango de incidencia a nivel mundial, desde 0.1 hasta 2 por cada 100 mil personas-año, dependiendo de la población estudiada. De manera destacada, se estima que la condición de sobreposición CBP-HAI representa entre 5-10% de los pacientes con CBP, y una proporción similar de pacientes con HAI puede mostrar características compatibles con sobreposición con CBP.¹⁵

En México, la información sobre los síndromes de sobreposición HAI, CBP y CEP proviene principalmente de cohortes clínicas y series de casos desarrolladas en centros de tercer nivel. Diferentes estudios mexicanos han evidenciado que la frecuencia de sobreposición en pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes se sitúa aproximadamente entre 5-10%, una cifra comparable a la reportada en otras regiones alrededor del mundo, aunque con fenotipos clínicos y serológicos particularmente heterogéneos en la población mexicana.¹⁶ En cohortes

de pacientes con CBP se han identificado características sugestivas de HAI, mientras que estudios centrados en HAI se describieron patrones colestásicos persistentes y presencia de autoanticuerpos variables que apoyan la posibilidad de un síndrome de sobreposición dentro del espectro diagnóstico.¹⁷ Asimismo, en México se han documentado casos de sobreposición HAI-CEP, reforzando que, aunque menos frecuente, esta variante también se presenta en la población mexicana.¹⁸ Si bien la información es limitada, se ha visto un aumento en la prevalencia de enfermedades autoinmunes.

Factores de riesgo

Susceptibilidad genética

Los estudios en grupos familiares y algunos análisis de asociación de genoma completo han implicado ciertos haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) en la predisposición tanto a la CBP como a la HAI.^{19,20} Los haplotipos HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*03 y HLA-DRB1*04 se han asociado con HAI en diferentes poblaciones, mientras que HLA-DRB1*08 y HLA-DRB1*11 parecen estar vinculados al riesgo de CBP.²¹ Estas diferentes susceptibilidades genéticas sobrepuestas pudieran ser el origen, al menos en parte, porque ciertos individuos desarrollan un fenotipo híbrido que combina características colestásicas y/o hepatocelulares.

Factores ambientales

Diversos agentes virales se han propuesto como posibles desencadenantes, entre ellos el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y los virus de la hepatitis. Asimismo, la exposición a xenobióticos, particularmente aquellos presentes en productos cosméticos o industriales, también se ha considerado un factor que puede contribuir a una disminución de la tolerancia inmunológica en individuos con predisposición genética.²²

Fisiopatología

La inmunopatogenia del síndrome de sobreposición se ubica en el punto donde convergen los mecanismos

autoinmunes dirigidos tanto a los colangiocitos como a los hepatocitos. Cada entidad posee un perfil inmunológico propio: en la CBP predomina un proceso mediado por células T que provoca la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos de pequeño calibre, mientras que en la HAI la respuesta inmunitaria se orienta principalmente contra los hepatocitos, generando hepatitis periportal.²³ En los cuadros de sobreposición, ambos procesos pueden coexistir o presentarse de manera secuencial a lo largo de la evolución clínica en un mismo paciente.²⁴

En la CBP, se ha descrito que poblaciones auto-reactivas de linfocitos T (tanto CD4+ como CD8+) participan activamente en el daño a los colangiocitos, con especial afinidad hacia la subunidad E2 del complejo piruvato-deshidrogenasa (PDC-E2).²⁵ Los linfocitos T CD8+ pueden infiltrarse en los espacios portales y ocasionar lesión ductal mediante mecanismos citotóxicos.²⁶ En contraste, la HAI se distingue por una respuesta inmunitaria dirigida contra los hepatocitos, donde linfocitos T activados generan hepatitis de interfase con infiltración en la placa limitante. En los síndromes de sobreposición, se plantea la posibilidad de que ciertas poblaciones de linfocitos T autorreactivos reconozcan antígenos compartidos entre colangiocitos y hepatocitos, lo que favorecería la intensificación del proceso inflamatorio en ambos territorios.²⁷

La respuesta inmunitaria en la HAI se inicia por la presentación de péptidos autoantigénicos a los receptores de células T (TCR) de linfocitos T CD4 vírgenes (Th0). En la HAI tipo 2, los autoantígenos principales identificados son CYP2D6 y FTCD, dianas de los autoanticuerpos anti-LKM1 y anti-LC1, respectivamente. En la HAI tipo 1, el autoantígeno característico es el complejo SepSecS-tRNASec (SEPSECS), reconocido por el anticuerpo anti-antígeno hepático soluble (anti-SLA). La presentación de estos autoantígenos ocurre a través de diversas células presentadoras de antígeno (APC), como células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Importante, este proceso también ocurre dentro del

hígado, donde células de Kupffer, células endoteliales sinusoidales, células estrelladas hepáticas e incluso los propios hepatocitos pueden actuar como APC funcionales, permitiendo la activación local de células T CD4 y CD8.²⁸

El infiltrado inflamatorio hepático en la HAI está constituido predominantemente por células T α/β , con una proporción de células CD4 aproximadamente dos veces mayor que la de células CD8. Una vez activadas, las células T vírgenes se diferencian en subpoblaciones específicas según el microambiente de citocinas:

- Th1, en presencia de IL-12.
- Th2, en presencia de IL-4.
- Th17, en un entorno con IL-1 β , IL-6 y TGF- β .^{28,29}

Evidencia reciente sugiere que la microbiota intestinal también participa en la patogénesis de la HAI. Modelos experimentales han demostrado que la disbiosis y el aumento de permeabilidad intestinal favorecen la inflamación hepática. En un modelo "humanizado" de ratón transgénico HLA-DR3, la inmunización con un plásmido que codifica una proteína de fusión CYP2D6/FTCD produjo disminución de la diversidad bacteriana intestinal en comparación con ratones de tipo salvaje sometidos a la misma inmunización. En humanos con HAI no tratada se ha descrito alteración de las uniones estrechas intestinales, incremento de lipopolisacáridos plasmáticos y reducción de la población de anaerobios intestinales. Además, estudios recientes han identificado una "firma microbiana" específica y un enriquecimiento de *Veillonella* dispar en pacientes con HAI, correlacionado con niveles de transaminasas. Aunque estos hallazgos son prometedores, aún se requiere mayor investigación para definir el papel exacto del eje microbioma-inmunidad en la fisiopatología de la HAI.^{29,30}

Presentación clínica y abordaje diagnóstico

En la actualidad no existen criterios estrictos y ampliamente validados para el diagnóstico del

síndrome de sobreposición CBP-HAI; sin embargo, las clasificaciones más citadas son las propuestas por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG, por sus siglas en inglés)^{31,32} y los criterios de París desarrollados por Chazouillères y colaboradores.³³

Los sistemas de puntuación originales y revisados del IAIHG incorporan el perfil de autoanticuerpos, los niveles de inmunoglobulinas, los hallazgos histológicos, la exclusión serológica de infecciones virales y diversas características clínicas. Aunque fueron desarrollados específicamente para diagnóstico de hepatitis autoinmune, una puntuación elevada en un paciente con características de CBP puede sugerir un síndrome de sobreposición con HAI.³⁴ Existe la puntuación simplificada de HAI, la cual es una versión, más accesible y que principalmente se centra en los títulos de anticuerpos antinucleares(ANA)/anticuerpos antimúsculo liso (SMA), los niveles de inmunoglobulina G, la histología y la exclusión de hepatitis virales, es valiosa en la práctica clínica rutinaria, pero puede no detectar formas de sobreposición más sutiles, especialmente en presentaciones atípicas y de mayor complejidad para su diagnóstico.³⁵

Criterios de París

Desarrollados específicamente para la sobreposición CBP-HAI, los criterios de París proponen que, ante un diagnóstico de CBP (basado en histología compatible, positividad de anticuerpos anti-mitochondriales (AMA) y elevación de fosfatasa alcalina (FA), deben cumplirse al menos dos de tres características de HAI: alanino aminotransferasa (ALT) \geq 5 veces el límite superior de la normalidad, IgG \geq 2 veces el límite superior de la normalidad, hepatitis de interfase en la histología, o SMA positivo. Este enfoque es ampliamente aceptado para la clasificación de los síndromes de sobreposición tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual.³⁶ Estos criterios se caracterizan por su alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar la enfermedad, siendo mayor de 90%.

Alteraciones bioquímicas

Pruebas de función hepática:

- **Patrón colestásico.** Elevación de fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamil transferasa (GGT).
- **Patrón hepatocelular.** Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST).
- **Patrón de sobreposición.** Elevaciones tanto en enzimas para patrón colestásico como hepatocelular.

Niveles de inmunoglobulinas:

- **IgM.** Característicamente elevada en la CBP.
- **IgG.** Elevada en la HAI.
- **Sobreposición.** Elevaciones concomitantes de IgM e IgG.

Autoanticuerpos:

- **Anticuerpos antimitocondriales (AMA/AMA-M2).** Diagnósticos de CBP en la mayoría de los casos.
- **Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos antimúsculo liso (SMA).** Asociados a HAI; también presentes en aproximadamente 30% de los pacientes con CBP, pero generalmente en títulos bajos a menos que exista sobreposición.
- **Síndrome de sobreposición CBP-HAI.** Puede manifestarse con fluctuaciones en los marcadores bioquímicos a lo largo del tiempo, reflejando la interacción dinámica del cuadro clínico.

Histología

La biopsia hepática continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de los síndromes de sobreposición. Los patrones diagnósticos característicos incluyen:

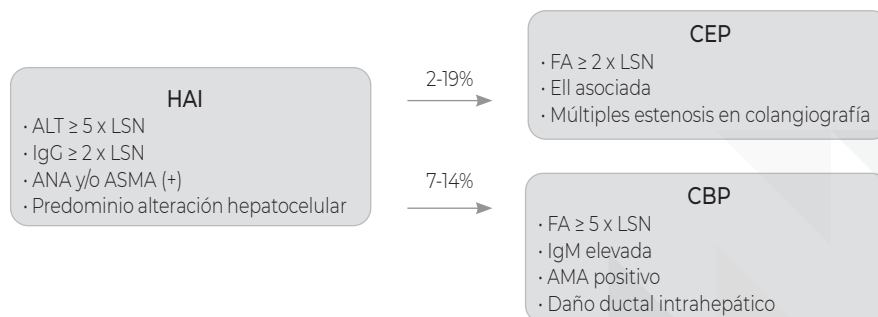
- **Hepatitis de interfase.** Característica de la HAI, con infiltrados linfoplasmocitarios periportales o periseptales que atacan la placa limitante.³⁷
- **Lesiones coexistentes.** En los síndromes de sobreposición, la biopsia puede demostrar hepatitis de interfase prominente junto con daño de los conductos biliares compatible con CBP.³⁸
- **Colangitis destructiva crónica no supurativa (CNSDC).** Este hallazgo característico de la CBP implica la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos pequeños, con frecuencia acompañada de inflamación granulomatosa.³⁹

La evaluación relativa de la severidad del daño ductal frente a la hepatitis de interfase puede guiar las decisiones terapéuticas, dado que los pacientes con características predominantes de HAI pueden beneficiarse de una inmunosupresión más agresiva. (Figura 1.)

Tratamiento

El abordaje terapéutico del síndrome de sobreposición debe contemplar simultáneamente los

Figura 1. Características clínicas y de laboratorio de HAI, CEP y CBP



elementos colestásicos y hepatocelulares presentes en la enfermedad. Ajustar el tratamiento puede resultar particularmente desafiante: una inmunosupresión insuficiente permite la persistencia del daño inflamatorio dirigido al hepatocito, mientras que no atender adecuadamente el componente colestásico favorece la progresión hacia ductopenia y fibrosis.⁴⁰

Ácido ursodesoxicólico

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) juega un papel medular en el tratamiento del síndrome de sobreposición, particularmente en aquellos casos donde existe un componente colestásico significativo. Su efecto terapéutico deriva de su capacidad para desplazar ácidos biliares hidrofóbicos y potencialmente citotóxicos, lo que reduce el estrés sobre los colangiocitos y atenúa la lesión inducida por la colestasis. Además de mejorar el flujo biliar, favorece la estabilización de los marcadores bioquímicos y puede contribuir a enlentecer la progresión de la fibrosis, sin impacto en HAI es limitado.⁴¹

Terapia inmunosupresora

Corticoesteroides

· **Prednisona.** Constituye el tratamiento de primera línea para inducir remisión en la hepatitis autoinmune, se utiliza en cuadros de sobreposición cuando existe actividad inflamatoria importante, manifestada por elevación de transaminasas y/o evidencia histológica de hepatitis de interfase.⁴²

· **Budesonida.** Juega un papel importante como alternativa de tratamiento por contar con metabolismo hepático, disminuye la exposición sistémica por lo que se asocia a menos efectos adversos comparado con la prednisona. Sin embargo, no se recomienda su uso en enfermos con cirrosis y/o con datos de hipertensión portal.⁴³

Fármacos ahorradores de esteroides

· **Azatioprina.** Es el agente clásico para sostener la remisión a largo plazo en HAI y disminuir la dosis de corticoesteroides. En el contexto de SO, suele

incorporarse cuando persiste la hepatitis de interfase en biopsia o cuando se requiere reducir gradualmente los esteroides.⁴⁴

· **Micofenolato mofetilo (MMF).** Utilizada cuando la azatioprina no es bien tolerada o está contraindicada. Estudios recientes indican que puede mejorar el control bioquímico en HAI refractaria y podría ser útil en determinados escenarios de sobreposición.⁴⁵

· **Tacrolimus y ciclosporina.** Los inhibidores de calcineurina representan una opción adicional en casos de pacientes de difícil manejo. Sin embargo, su potencial de efectos adversos exige vigilancia estrecha y valoración individualizada.⁴⁶

Como manejo de segunda línea se cuenta con el ácido obeticólico (OCA), un agonista del receptor farnesoides (FXR) indicado como terapia de segunda línea en la CBP y que puede utilizarse en pacientes con poca respuesta o intolerancia al AUDC y ha mostrado un posible beneficio en el componente colestásico de los síndromes de sobreposición, aunque su papel definitivo aún se encuentra en investigación.⁴⁷ De manera similar, los fibratos, principalmente el bezafibrato, han demostrado potenciar el efecto del AUDC y mejorar parámetros de colestasis en CBP, por lo que pueden considerarse cuando la respuesta bioquímica continúa siendo subóptima, si bien la evidencia específica para sobreposición es todavía escasa.

Finalmente, diversos agentes biológicos, incluidos rituximab, terapias anti-TNF y bloqueadores del receptor de IL-2, se han empleado de forma experimental en casos resistentes tanto de HAI como de CBP; aunque los resultados preliminares sugieren un posible beneficio, la limitada información disponible en el contexto de CBP-HAI hace indispensable la realización de estudios controlados que definan con mayor claridad su seguridad y eficacia en este subgrupo de pacientes.⁴⁸

El abordaje no farmacológico constituye una parte importante en el manejo integral de los síndromes de sobreposición. Las modificaciones en el estilo de vida, como evitar por completo el consumo

de alcohol, mantener una alimentación equilibrada y fomentar la actividad física regular, contribuyen a limitar daño hepático adicional y a mejorar el estado general del paciente.

El control del prurito, síntoma frecuente en cuadros con componente colestásico, suele iniciarse con secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina; otras alternativas incluyen antihistamínicos, rifampicina, naltrexona o sertralina. En años recientes, los inhibidores selectivos del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) han surgido como posibles opciones para casos refractarios. Asimismo, algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada, en especial aquellos con colestasis marcada, pueden presentar malabsorción de vitaminas liposolubles; por ello, puede ser necesaria la suplementación de vitaminas A, D, E y K para prevenir complicaciones asociadas a deficiencias nutricionales.⁴⁹ (Tabla 1.)

Conclusiones

A pesar del creciente reconocimiento clínico de los síndromes de sobreposición entre hepatopatías

autoinmunes, hasta la fecha no existen guías formales ni consensos internacionales específicamente diseñados para su diagnóstico o tratamiento. Esta ausencia refleja tanto la heterogeneidad de estas entidades, así como la limitada disponibilidad de estudios prospectivos que permitan establecer criterios uniformes. En la práctica, el manejo suele derivarse de las recomendaciones existentes para la hepatitis autoinmune y la colangitis biliar primaria por separado, lo que obliga a los clínicos a adoptar un enfoque individualizado, basado en el predominio de las características hepatocelulares o colestásicas, la respuesta terapéutica y los hallazgos histológicos. Esta falta de directrices específicas subraya la necesidad de generar investigación de mayor calidad y desarrollar marcos diagnósticos y terapéuticos más robustos para esta población compleja.

Puntos clave para recordar

- La hepatitis autoinmune es una enfermedad crónica mediada inmunológicamente, que en caso de no detectarse y tratarse oportunamente, tiene

Tabla 1. Opciones terapéuticas en el síndrome de sobreposición

Fármaco	Mecanismo principal	Rol clínico en síndrome de sobreposición
Ácido ursodesoxicólico (AUDC)	Sustituye ácidos biliares hidrofóbicos y disminuye la colestasis	Tratamiento inicial del componente colestásico; base terapéutica en fenotipos con rasgos de CBP
Corticoesteroides	Potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor de amplio espectro	Inducción del tratamiento en casos con actividad inflamatoria moderada a severa; esenciales cuando predomina el patrón de HAI
Azatioprina	Inhibe la proliferación de linfocitos; agente ahorrador de esteroide	Mantenimiento a largo plazo; útil para reducir dosis de esteroides
Micofenolato mofetilo	Inhibe la deshidrogenasa de inosina monofosfato, reduciendo activación y expansión de linfocitos	Alternativa cuando hay intolerancia o falta de respuesta a azatioprina
Ácido obeticólico	Agonista del receptor FXR; reduce la toxicidad de los ácidos biliares	Segunda línea en CBP y posible utilidad en sobreposición con predominio colestásico
Fibratos	Actúan los receptores PPAR, modulando el metabolismo biliar y la inflamación	Terapia complementaria en pacientes con respuesta parcial a AUDC; útiles cuando persiste la colestasis
Biológicos (p. ej., rituximab)	Actúan sobre linfocitos B y otras vías inmunitarias	Uso en casos refractarios; reservados para pacientes con SO de difícil control

un potencial de evolución grave. La colangitis biliar primaria, caracterizada por daño ductal y colestasis, puede combinarse con rasgos de hepatitis autoinmune y ocasionalmente colangitis esclerosante primaria denominándose síndrome de sobreposición.

- El síndrome de sobreposición combina rasgos de HAI, CBP, CEP, generando fenotipos intermedios.
- La hepatitis autoinmune colestásica describe patrones caracterizados por colestasis, sin cumplir criterios para CBP o CEP.
- En la fisiopatología se ven involucrados factores como predisposición genética, factores ambientales y pérdida de tolerancia inmunológica.
- En casos de colestasis persistente en HAI o daño hepatocelular en CBP, debemos de sospechar síndrome de sobreposición, ya que el diagnóstico temprano es clave para evitar progresión de fibrosis.
- Actualmente, los criterios de París y del IAIHG nos orientan hacia el diagnóstico; sin embargo, tiene sus limitantes.
- La biopsia hepática sigue siendo estándar de oro para definir el fenotipo predominante.
- El tratamiento debe ser individualizado.

Referencias bibliográficas

1. Malham M, Jansson S, Ingels H, et al. Paediatric-onset immune-mediated inflammatory disease is associated with an increased mortality risk: A nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther* 2024; 59: 1551-1558.
2. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 2015; 33 (Suppl 2): 53-64.
3. Beuers U, Rust C. Síndromes de superposición. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 311-320. Doi:10.1055/s-2005-916322
4. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 417-423. Doi:10.1155/2013/198070
5. Arndtz K, Hirschfield GM. Patogénesis de la enfermedad hepática autoinmune. *Dig Dis* 2016; 34: 327-333. Doi:10.1159/000444471
6. Graf M, Lange CM, Langer MM, et al. Primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis variant syndrome: Clinical features, response to therapy and long-term outcome. *J Clin Med* 2023; 12: 7047. Doi:10.3390/jcm12227047
7. Dwywicki J, Noyan F, Misslitz AC, et al. Hepatic T cell tolerance induction in an inflammatory environment. *Dig Dis* 2018; 36: 156-166. Doi:10.1159/000481341
8. D'Amato D, Carbone M. Prognostic models and autoimmune liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2023; 67: 101878. Doi:10.1016/j.bpg.2023.101878
9. Zhang W, De D, Mohammed KA, et al. New scoring classification for primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Hepatal Commun* 2018; 2: 245-253. Doi:10.1002/hep4.1148
10. Wu HM, Sheng L, Wang Q, et al. Performance of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 737-743. Doi:10.3748/wjg.v24.i6.737
11. Shen ZX, Wu DD, Xia J, et al. Prevalence and clinical characteristics of autoimmune liver disease in hospitalized patients with cirrhosis and acute decompensation in China. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 4417-4430. Doi:10.3748/wjg.v28.i31.4417
12. Floreani A, Gabbia D, De Martin S. Are gender differences important for autoimmune liver diseases? *Life (Basel)* 2024; 14: 500. Doi:10.3390/life14040500
13. Nejad SEM, Heiat M, Javanbakht M, et al. Evaluation of autoimmune liver disease natural history in patients referred to Middle East Liver Diseases (MELD) Center. *BMC Gastroenterol* 2024; 24: 17. Doi:10.1186/s12876-023-03105-7
14. Diaz-Ramirez GS, Marin-Zuluaga JI, Donado-Gómez JH, et al. Characterization of patients with autoimmune hepatitis at a university hospital in Medellín-Colombia: Cohort study. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 87-96. Doi:10.1016/j.gastrohep.2017.09.003
15. Terziroli Beretta-Piccoli B, Stirnimann C, Cerny A, et al. Geoepidemiology of primary biliary cholangitis: Lessons from Switzerland. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 295-306. Doi:10.1007/s12016-017-8656-x
16. Vélez-Carrión A, Moctezuma-Velázquez C, Torre-Delgadillo A. Characteristics of overlap syndrome in Mexican patients (HAI/CBP, HAI/CEP): A cohort type study in a reference center in Mexico 2008-2018. *Ann Hepatol* 2025.
17. Valdivia-Correa B, et al. Epidemiology of chronic autoimmune liver disease in a Mexican population. *Medica Sur* 2017.
18. Guerrero-Hernández I, et al. Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria: Síndrome de sobreposición. *Rev Gastroenterol Mex* 2007.
19. Sartoris S, Del Pozzo G. Exploring the HLA complex in autoimmunity: From the risk haplotypes to the modulation of expression. *Clin Immunol* 2024; 265: 110266. Doi:10.1016/j.clim.2024.110266
20. Wang CR, Tsai HW. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 2527-2545. Doi:10.3748/wjg.v28.i23.2527
21. Chen H, Han Z, Fan Y, et al. CD4+ T-cell subsets in autoimmune hepatitis: A review. *Hepatal Commun* 2023; 7: e0269. Doi:10.1097/HC9.0000000000000269
22. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from an NIEHS expert panel workshop. *J Autoimmun* 2012; 39: 259-271.

23. Abbas Z, Asim M, Saeed A, et al. The spectrum of autoimmune liver disorders, clinical presentation, and autoantibodies in patients from a tertiary care center in Pakistan. *Cureus* 2021; 13: e19789. Doi:10.7759/cureus.19789
24. Parlar YE, Ayar SN, Cagdas D, et al. Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity. *World J Hepatol* 2023; 15: 52-67. Doi:10.4254/wjhw.v15.i1.52
25. Zhu HX, Yang SH, Gao CY, et al. Targeting pathogenic CD8+ tissue-resident T cells with CAR therapy in murine autoimmune cholangitis. *Nat Commun* 2024; 15: 2936. Doi:10.1038/s41467-024-46654-5
26. Yang X, Li J, Ren M, et al. Comprehensive analysis of immune signatures in primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis. *J Leukoc Biol* 2024; 117: qiae085. Doi:10.1093/jleuko/qiae085
27. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol* 2022; 19 (2): 158-176. Doi:10.1038/s41423-021-00768-8
28. Messi M, Giacchetto I, Nagata K, et al. Memory and flexibility of cytokine gene expression in human Th1 and Th2 lymphocytes. *Nat Immunol* 2003; 4: 78-86. Doi:10.1038/ni872
29. Yuksel M, Wang Y, Tai N, et al. A novel humanized mouse model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation. *Hepatology* 2015; 62: 1536-1550. Doi:10.1002/hep.27998
30. Lin R, Zhou L, Zhang J, et al. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5153-5160.
31. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
32. Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 530-534.
33. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296-301.
34. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: Diagnosis and treatment. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80: 150-159. Doi:10.1016/j.rgmx.2015.04.001
35. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2022; 76: 841-849. Doi:10.1016/j.jhep.2021.12.041
36. Weinmann A, Sattler T, Unold HP, et al. Predictive scores in primary biliary cirrhosis: A retrospective single-center analysis of 204 patients. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 438-447. Doi:10.1097/MCG.0000000000000176
37. Fan X, Zhu Y, Men R, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy for PBC-AIH overlap syndrome accompanied by decompensated cirrhosis: A real-world study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 1965492. Doi:10.1155/2018/1965492
38. Weiler-Normann C, Lohse AW. Variant syndromes of autoimmune liver diseases: Classification, diagnosis and management. *Dig Dis* 2016; 34: 334-339. Doi:10.1159/000444472
39. Adeyi OA. Autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlaps: A syndrome both "well-understood" and "poorly understood". *Ann Diagn Pathol* 2023; 67: 152185. Doi:10.1016/j.anndiagpath.2023.152185
40. Wang CR, Tsai HW. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 2527-2545. Doi:10.3748/wjg.v28.i23.2527
41. Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Overlap syndromes in autoimmune liver disease: Diagnostic and therapeutic challenges. *Ann Hepatol* 2022; 27 (1): 100556.
42. Komori A, Kugiyama Y. Hard-to-treat autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis: The dawn of a new era of pharmacological treatment. *Clin Mol Hepatol* 2025; 31: 90-104. Doi:10.3350/cmh.2024.0821
43. Berry P, Kotha S. Letter to the Editor: Spectrum of autoimmune liver disease and real-world treatment experience from a tertiary care hospital. *J Clin Exp Hepatol* 2024; 14: 101258. Doi:10.1016/j.jceh.2023.07.411
44. Mercado LA, Gil-Lopez F, Chirila RM, et al. Autoimmune hepatitis: A diagnostic and therapeutic overview. *Diagnostics* 2024; 14: 382. Doi:10.3390/diagnostics14040382
45. Elkoshi Z. Autoimmune diseases refractory to corticosteroids and immunosuppressants. *Front Immunol* 2024; 15: 1447337. Doi:10.3389/fimmu.2024.1447337
46. Qin X, Jin Z. Progress and perspectives in overlapping primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Gastrointest Liver Dis* 2025; 34 (2): 241-249.
47. Fiorucci S, Urbani G, Di Giorgio C, et al. Current landscape and evolving therapies for primary biliary cholangitis. *Cells* 2024; 13: 1580. Doi:10.3390/cells13181580
48. Kasztelan-Szczerbinska B, Rycyk-Bojarzynska A, Szczerbinska A, et al. Selected aspects of the intricate background of immune-related cholangiopathies: A critical overview. *Nutrients* 2023; 15: 760. Doi:10.3390/nu15030760
49. Distler JHW, Györfi AH, Ramanujam M, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15 (12): 705-730. Doi:10.1038/s41584-019-0322-7



Capítulo 9

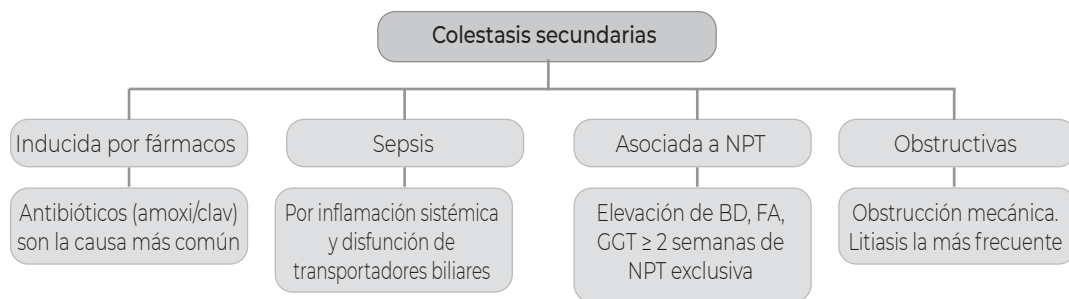
Colestasis secundarias

9. Colestasis secundarias

Dra. Elizabeth Buganza Torio
Dra. Angélica Sthella Ríos del Río
Dr. Ariel Jasqui Bucay

Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México

Resumen gráfico



Introducción

Las colestasis secundarias comprenden un grupo heterogéneo de trastornos en los que la reducción del flujo biliar ocurre como consecuencia de una condición sistémica, infecciosa, metabólica, farmacológica o mecánica, a diferencia de las colestasis primarias, donde el daño es intrínseco del hepatocito o del árbol biliar. Su reconocimiento es fundamental, ya que muchas de estas causas son potencialmente reversibles si se identifica y corrige el factor desencadenante.

Colestasis asociada a nutrición parenteral total

Los principales criterios clínicos que sugieren colestasis asociada a nutrición parenteral total (NPT) incluyen elevación persistente de bilirrubina directa > 2 mg/dL, incremento de fosfatasa alcalina y de la gamma glutamil transferasa (GGT) tras más de 2 semanas de soporte parenteral exclusivo. Entre los factores de riesgo más relevantes se encuentran

la duración prolongada de la NPT, sobrealimentación calórica, uso de emulsiones lipídicas ricas en fitoesteroles, sepsis asociada a catéter, falta de estímulo enteral y deficiencias de micronutrientes como colina y taurina.

La colestasis inducida por NPT representa uno de los componentes principales del espectro de la enfermedad hepática asociada a falla intestinal (IFALD), que ocurre en aproximadamente 15% de pacientes adultos con NPT. Aunque en la mayoría de los casos es leve, la progresión hacia fibrosis significativa puede ocurrir si el daño persiste.¹²

Su fisiopatología es compleja y multifactorial. La ausencia de nutrientes en la luz intestinal provoca atrofia de la mucosa, sobrecrecimiento bacteriano y disminución de hormonas como la colecistoquinina, lo que favorece traslocación bacteriana, estasis biliar y alteración de la circulación enterohepática de los ácidos biliares.²⁻⁴

La ausencia de tránsito luminal también favorece cambios en la microbiota, caracterizado por

aumento de mediadores proinflamatorios y traslocación bacteriana.⁵

Otro mecanismo relevante es la alteración del eje FXR-FGF19-CYP7A1: en condiciones fisiológicas, los ácidos biliares activan el receptor farnesoide X (FXR) en enterocitos e inducen la producción del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19), que al llegar al hígado suprime la actividad del colesterol 7-alfa-hidroxilasa (CYP7A1) y limita la síntesis de ácidos biliares. En pacientes con NPT, la ausencia de ácidos biliares en el intestino reduce la señalización de FXR, disminuye la producción de FGF19 y libera la inhibición fisiológica sobre CYP7A1, resultando en una síntesis aumentada y acumulación hepática de ácidos biliares. A esto se suman los cambios inducidos en la microbiota, con incremento de factores proinflamatorios que exacerban la pérdida de señalización de FXR.^{2,4}

La prevención de la colestasis asociada a NPT implica intervenir sobre los factores modificables que contribuyen al daño hepático:

- Evitar la sobrealimentación y mantener aportes < 25-30 kcal/kg/día para prevenir esteatosis inducida por exceso calórico.^{2,3}
- Limitar el uso de emulsiones basadas en soya a < 1 g/kg/día o, idealmente, sustituirlas por emulsiones con aceite de pescado ricas en omega-3 y con menor contenido de fitosteroles.^{2,6,7}
- Emplear regímenes de NPT cíclica para disminuir la exposición hepática continua a nutrientes.^{2,4}
- Reintroducir nutrición enteral tan pronto sea posible, incluso en forma mínima, para restablecer la activación intestinal de FXR y normalizar la señalización FGF19.^{2,3}
- Corregir deficiencias de micronutrientes esenciales como colina y taurina, fundamentales para la protección hepatocitaria.¹²
- Identificar y tratar oportunamente sepsis, sobrecrecimiento bacteriano y otras complicaciones que amplifican la lesión hepática.¹³

El ácido ursodesoxicólico es útil a dosis de 13-15 mg/kg en pacientes a quienes no se les puede

retirar la NPT; sin embargo, la evidencia que respalda su uso no es muy sólida.⁷

Colestasis asociada a sepsis

La colestasis asociada a sepsis es una de las manifestaciones hepáticas más características del estado inflamatorio sistémico y puede observarse tanto en pacientes gravemente enfermos en terapia intensiva, como en aquellos con infecciones severas sin disfunción multiorgánica completa.⁸ Desde el punto de vista clínico, la *Surviving Sepsis Campaign* define disfunción hepática mediante la presencia de bilirrubina sérica > 2 mg/dL acompañada de alteraciones en la coagulación con el índice internacional normalizado (INR) > 1.5, aunque en la práctica, cualquier elevación sostenida de bilirrubina puede reflejar deterioro orgánico progresivo y mayor mortalidad.^{8,9} Este fenómeno tiene implicaciones pronósticas importantes, ya que la hiperbilirrubinemia en pacientes sépticos se asocia con peores desenlaces y mayor riesgo de falla orgánica.

Las bacterias gramnegativas representan aproximadamente 70% de los casos de sepsis asociada a colestasis, principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.⁸ El principal mediador del daño son los lipopolisacáridos (LPS) estructurales de la membrana bacteriana externa. Estos activan la vía del receptor tipo *Toll* 4 (TLR4).^{8,9} Este entorno inflamatorio altera directamente la expresión y localización de transportadores hepatocelulares fundamentales para la formación y excreción de bilis. Se reduce la expresión de los principales transportadores de captación y excreción de ácidos biliares: NTCP (*Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide*), OATP (*Organic Anion Transporting Polypeptides*), BSEP (*Bile Salt Export Pump*) y MRP2 (*Multidrug Resistance-Associated Protein 2*), mientras que aumenta la expresión de los transportadores basolaterales MRP3 (*Multidrug Resistance-Associated Protein 3*) y MRP4 (*Multidrug Resistance-Associated Protein 4*), responsables de devolver bilirrubina

conjugada y ácidos biliares a la circulación sistémica, lo que explica el predominio de hiperbilirrubinemia conjugada en la sepsis.^{9,10}

Por otro lado, el estímulo por LPS induce en colangiocitos liberación de IL-6 (interleucina-6) e IL-8 (interleucina-8), promoviendo inflamación periductal y reclutamiento de neutrófilos. Asimismo, la producción de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) e IFN- γ (interferón gamma) por colangiocitos disminuye la secreción de bicarbonato y cloruro, reduciendo el flujo biliar dependiente de agua y exacerbando la colestasis generada durante la sepsis.¹¹

Un mecanismo clave descrito recientemente es la participación de la vía PI3K γ (fosfatidilinositol 3-cinasa gamma). Su activación durante la sepsis induce la internalización de transportadores canaliculares como MRP2 y BSEP, desorganiza el citoesqueleto hepatocelular y reduce la capacidad de biotransformación hepatocitaria.^{11,12}

La presencia de hiperbilirrubinemia sostenida en estos pacientes se correlaciona de manera directa con mayor mortalidad y peor pronóstico global, constituyendo un marcador clínico fundamental en la evaluación de la gravedad del estado séptico.⁸

El manejo se basa fundamentalmente en el control oportuno de la infección, la restauración de la perfusión tisular y la corrección de la disfunción orgánica asociada. Desde el punto de vista diferencial, la colestasis séptica debe distinguirse de obstrucción biliar mecánica y de lesión hepática inducida por fármacos (DILI), por lo que en presencia de ictericia persistente se recomienda descartar dilatación de la vía biliar mediante ultrasonido o tomografía contrastada.

Colestasis inducida por fármacos

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) puede manifestarse con un patrón hepatocelular, mixto o colestásico. Este último se caracteriza por elevación predominante de fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina directa, prurito y evolución en ocasiones más prolongada. Para apoyar la atribución causal se utiliza la escala RUCAM (*Roussel Uclaf*

Causality Assessment Method), una herramienta estandarizada que asigna puntuación según la latencia, evolución tras suspensión, exclusión de otras causas, datos de reexposición y evidencia previa del fármaco. Un puntaje ≥ 6 sugiere causalidad probable.

Los antibióticos, especialmente la amoxicilina/ácido clavulánico, son la causa más frecuente.¹³ Los mecanismos fisiopatológicos generadores de colestasis incluyen los que se muestran en la tabla de la página siguiente.

Existen más medicamentos asociados a colestasis inducida por fármacos; se recomienda consultar <http://www.livertox.nih.gov> para obtener información específica de cada fármaco.

El tratamiento se basa en la suspensión inmediata del medicamento sospechoso, manejo sintomático y tratamiento de la patología de base. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) es el tratamiento de primera línea, debido a su capacidad para estabilizar la membrana canalicular, mejorar la expresión y localización de transportadores como la bomba de exportación de ácidos biliares (BSEP) y MRP2, y ejercer efectos citoprotectores y antiapoptóticos sobre el hepatocito.^{21,22}

Colestasis secundarias obstructivas

La colestasis obstructiva ocurre cuando existe un impedimento mecánico o funcional para el flujo biliar, ya sea a nivel intrahepático o extrahepático. Se manifiesta con ictericia progresiva, coluria, acolia, prurito y elevación marcada de FA y bilirrubina directa. El manejo inicial se centra en identificar rápidamente la causa mediante ultrasonido y estudios de imagen contrastados, y en casos seleccionados utilizar colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o drenaje percutáneo para descompresión biliar. La corrección oportuna de la obstrucción es fundamental para prevenir colangitis y daño hepático irreversible.

Se genera cuando existe una alteración mecánica o funcional del flujo biliar. Las causas más relevantes son:

- Obstrucción biliar por litiasis vesicular.²³
- Complicaciones de intervenciones endoscópicas

Mecanismo	Descripción	Fármacos
Hepatitis colestásica por fármacos ¹³	Acumulación de bilis en el hígado que se acompaña de inflamación y lesión hepatocelular	<ul style="list-style-type: none"> · Penicilina · Sulfonamidas · Fluoroquinolonas · Tetraciclinas · Antifúngicos · Terapia antirretroviral · AINEs · Psicotrópicos
Inhibición directa de transportadores canaliculares de ácidos biliares ^{14,15}	Afectan especialmente la bomba exportadora de sales biliares	<ul style="list-style-type: none"> · Ciclosporina · Rifampicina · Tamoxifeno · Eritromicina · Glibenclamida · Ketoconazol
Alteración de la estructura y dinámica de los canalículos biliares ^{16,17}	Mediada por la disrupción de la citoarquitectura hepatocelular y la modulación de vías como Rho quinasa (ROCK) y la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), causando fosforilación/desfosforilación anormal de la cadena ligera de miosina (MLC2) y pérdida de contracciones canaliculares	<ul style="list-style-type: none"> · Clorpromazina · Eritromicina · Estradiol etinílico · Ciclosporina · Bosentan
Disminución de la expresión o función de otros transportadores canaliculares ^{14,18}	MRP2 (ABCC2) y MDR3 (ABCB4), lo que afecta la excreción de conjugados de bilirrubina y fosfolípidos	<ul style="list-style-type: none"> · Antibióticos · Anticonvulsivantes · Agentes inmunosupresores
Mecanismos inmunoalérgicos ^{13,19}	Una reacción idiosincrática a un fármaco genera daño ductal o pérdida de conductos biliares	<ul style="list-style-type: none"> · Fenotiazinas · Atípicos · Clorpromazina · Antiarrítmicos · Antibióticos · Tuberculostáticos · Salicilatos · Inmunosupresores · Antirreumáticos
Por hormonas sexuales ^{19,20}	Alteran la síntesis y el transporte de ácidos biliares, y pueden modular la expresión de transportadores canaliculares	<ul style="list-style-type: none"> · Estrógenos · Anticonceptivos orales · Esteroides anabólicos

como la CPRE o radiológicas como el drenaje percutáneo transhepático.²⁴

- Obstrucción tumoral.²³
- Obstrucción por prótesis (principalmente metálicas autoexpandibles cubiertas).²⁵
- Estenosis benignas posquirúrgicas o malignas.²⁴
- Colangiopatía portal hipertensiva, por colaterales que comprimen la vía biliar.²⁶

Puntos clave para recordar

- La clave para prevenir colestasis por NPT es reintroducir nutrición enteral lo antes posible, incluso en cantidades mínimas.

- Las emulsiones de soya y la sobrealimentación son los principales factores modificables, por lo que ajustar lípidos y calorías reduce significativamente el riesgo.
- Cualquier elevación de bilirrubina en un paciente séptico debe tomarse como señal de gravedad, ya que se asocia con peor pronóstico y mayor mortalidad.
- La colestasis en sepsis suele ser reversible, y mejora al controlar la infección y restaurar la perfusión.
- La amoxicilina/ácido clavulánico es la causa más frecuente de colestasis medicamentosa, por lo que siempre debe considerarse en la historia clínica.
- El tratamiento principal es suspender el fármaco

sospechoso, ya que la mayoría de los casos se resuelven con esta sola medida.

- La litiasis biliar sigue siendo la causa más común de obstrucción biliar, por lo que siempre debe descartarse en primer lugar.
- Tras procedimientos como CPRE o cirugía biliar, la aparición de ictericia debe hacer sospechar estenosis u obstrucción por prótesis.

Referencias bibliográficas

1. Beath SV, Kelly DA. Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2016; 20 (1): 159-176.
2. Zalikowska-Gardocka M, Przybytkowski A. Review of parenteral nutrition-associated liver disease. *Clin Exp Hepatol* 2020; 6 (2): 65-73.
3. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, et al. Cholestasis Induced by Total Parenteral Nutrition. *Clin Liver Dis* 2008; 12 (1): 97-110.
4. Lucchinetti E, Lou P, Wawrzyniak P, et al. Novel Strategies to Prevent Total Parenteral Nutrition-Induced Gut and Liver Inflammation, and Adverse Metabolic Outcomes. *Mol Nutr Food Res* 2021; 65 (5): 1901270.
5. Manithody C, Denton C, Mehta S, et al. Intraduodenal fecal microbiota transplantation ameliorates gut atrophy and cholestasis in a novel parenteral nutrition piglet model. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2024; 327 (5): G640-G654.
6. Lakananurak N, Tienchai K. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in hospitalized adults: A prospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 34: 81-86.
7. Mitra A, Ahn J. Liver Disease in Patients on Total Parenteral Nutrition. *Clin Liver Dis* 2017; 21 (4): 687-695.
8. Shah YR, Singh Dahiya D, Chitagi P, et al. Hyperbilirubinaemia in a Patient With Sepsis: A Diagnostic Challenge. *ACC Case Rep J* 2023; 10 (6): e01076.
9. Ghenu MI, Dragoş D, Manea MM, et al. Pathophysiology of sepsis-induced cholestasis: A review. *JGH Open* 2022; 6 (6): 378-387.
10. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, et al. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med* 2016; 42 (1): 16-27.
11. Beyer D, Hoff J, Sommerfeld O, et al. The liver in sepsis: molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation. *Mol Med* 2022; 28 (1): 84.
12. Strnad P, Tacke F, Koch A, et al. Liver-guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14 (1): 55-66.
13. Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatology Commun* 2017; 1 (8): 726-735.
14. Vitale G, Mattiaccio A, Conti A, et al. Molecular and Clinical Links between Drug-Induced Cholestasis and Familial Intrahepatic Cholestasis. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (6): 5823.
15. Yang K, Köck K, Sedykh A, et al. An updated review on drug-induced cholestasis: Mechanisms and investigation of physicochemical properties and pharmacokinetic parameters. *J Pharm Sci* 2013; 102 (9): 3037-3057.
16. Burbank MG, Burban A, Sharaneq A, et al. Early Alterations of Bile Canalicular Dynamics and the Rho Kinase/Myosin Light Chain Kinase Pathway Are Characteristics of Drug-Induced Intrahepatic Cholestasis. *Drug Metab Dispos* 2016; 44 (11): 1780-1793.
17. Li W, Chen H, Qian Y, et al. Integrated Lipidomics and Metabolomics Study of Four Chemically Induced Mouse Models of Acute Intrahepatic Cholestasis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 907271.
18. Stieger B, Mahdi ZM. Model Systems for Studying the Role of Canalicular Efflux Transporters in Drug-Induced Cholestatic Liver Disease. *J Pharm Sci* 2017; 106 (9): 2295-2301.
19. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-4.
20. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular Pathogenesis of Cholestasis. Epstein FH, editor. *N Engl J Med* 1998; 339 (17): 1217-1227.
21. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015; 62 (1): S25-S37.
22. Trauner M, Wagner M, Fickert P, et al. Molecular Regulation of Hepatobiliary Transport Systems: Clinical Implications for Understanding and Treating Cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (4): S111-S124.
23. Elmunzer BJ, Maranki JL, Gómez V, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Biliary Strictures. *Am J Gastroenterol* 2023; 118 (3): 405-426.
24. Ozden İ, Tekant Y, Bilge O, et al. Endoscopic and radiologic interventions as the leading causes of severe cholangitis in a tertiary referral center. *Am J Surg* 2005; 189 (6): 702-706.
25. Ghahremani GG, Crampton AR, Bernstein JR, et al. Iatrogenic biliary tract complications: radiologic features and clinical significance. *RadioGraphics* 1991; 11 (3): 441-456.
26. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 (1): 18-40.



Capítulo 10

Colestasis del embarazo

10. Colestasis del embarazo

Dr. Edgar Santino García Jiménez
Dr. José Antonio Velarde Chávez

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco

Dra. Dolores Ramírez Ceja

Ginecología y Obstetricia, Alta Especialidad en Medicina Materno-Fetal, Guadalajara, Jalisco

Resumen gráfico



Introducción

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la enfermedad hepática primaria más frecuente de la gestación. Se caracteriza por alteraciones en el transporte y excreción de los ácidos biliares a nivel del hepatocito materno, con su consecuente acumulación tanto en la circulación materna como en la fetal.^{1,2} Clásicamente, se consideró una entidad benigna para la madre; sin embargo, se ha demostrado que la CIE se asocia con mayor riesgo de desenlaces adversos, tales como prematuridad, sufrimiento fetal, muerte intraútero e incluso secuelas metabólicas en la descendencia de dicho embarazo.^{3,4}

Epidemiología

La incidencia puede variar de acuerdo con factores geográficos, étnicos y ambientales. En Europa y Norteamérica la prevalencia es inferior a 1%, mientras que en países latinoamericanos, como Chile y Bolivia, oscila entre 5-15%.² En series europeas recientes, la incidencia se sitúa en 0.3-0.7%,^{1,5} con cifras superiores en mujeres de ascendencia indígena o en gestaciones múltiples.^{2,5}

Mecanismos y factores de riesgo

La fisiopatología de la CIE involucra factores hormonales, genéticos y ambientales. Las concentraciones

elevadas de estrógenos y progesterona propias del tercer trimestre saturan los sistemas de transporte canalicular del hepatocito, disminuyendo el flujo biliar.² Este efecto es más marcado en embarazos gemelares, embarazos obtenidos por fertilización *in vitro* y en mujeres expuestas a anticonceptivos orales.² La susceptibilidad genética explica la mayor incidencia en algunos grupos poblacionales, existiendo mutaciones heterocigóticas en los genes ABCB4 y ABCB11, que codifican la fosfolipasa MDR3 y la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). Dichas anomalías se han identificado hasta en 25% de las pacientes con esta condición hepática.¹² Otros factores relacionados son el déficit de selenio en la dieta, las estaciones frías, la exposición a endotoxinas bacterianas y la infección por virus de la hepatitis C.²⁶ Existe una elevada tasa de recurrencia en gestaciones posteriores que varía entre 45-90%.^{5,6} Así, el principal factor de riesgo para desarrollar CIE es haberla presentado en algún embarazo previo.⁵ Otros factores descritos incluyen:

- Edad materna avanzada.
- Gestación múltiple.
- Tratamientos de reproducción asistida.
- Hepatopatía crónica (hepatitis C, cirrosis, litiasis biliar).
- Antecedentes familiares de colestasis o de reacciones colestásicas a anticonceptivos orales.⁵

Manifestaciones clínicas

El síntoma cardinal de la CIE es el prurito. Aunque no es un dato patognomónico, dicho síntoma puede iniciar en palmas y plantas y acentuarse por la noche.^{5,6} La piel puede presentar excoriaciones por rascado, pero generalmente no hay *rash*. Un 10% de las gestantes puede desarrollar ictericia y coluria debido a hiperbilirrubinemia.⁶ El prurito suele aparecer en el tercer trimestre; no obstante, puede manifestarse desde el segundo trimestre o incluso, de forma excepcional, en el primero.¹ Es importante destacar que la presencia e intensidad del prurito no se correlacionan siempre con

la elevación de los ácidos biliares y generalmente cede en las primeras semanas del puerperio.²

Diagnóstico

La sospecha clínica debe confirmarse mediante determinación de ácidos biliares séricos, que constituyen el marcador bioquímico más sensible, además de otorgar valor pronóstico. Un valor $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ en sangre en ayuno o posprandial establece el diagnóstico.^{2,5} Diversas guías recomiendan obtener las muestras en estado posprandial para registrar las concentraciones máximas y repetir las semanalmente a partir de las 32 semanas de gestación para definir el momento más adecuado para interrumpir el embarazo.¹ Dentro de los datos bioquímicos, las transaminasas pueden estar elevadas en 20-60% de los casos y las bilirrubinas totales en 10-20% de las afectadas. Puede existir también prolongación del tiempo de protrombina, con aumento del riesgo de hemorragia posparto por deficiencia de vitamina K.⁶ Estas alteraciones en la bioquímica hepática son variables e inespecíficas, por lo que no se consideran necesarias para el diagnóstico.⁵ Debido a que durante el embarazo, el riesgo de cualquier otra enfermedad hepática o de vías biliares persiste, se deben excluir otros diagnósticos hepatobiliares, tales como hepatitis virales, coleditiasis, hígado graso agudo del embarazo, síndrome de HELLP, etcétera, así como otras dermatosis pruriginosas del embarazo como prurigo gravídico, erupción polimorfa o penfigoide gestacional.^{2,5}

Complicaciones maternas y fetales

En cuanto a desenlaces relacionados a la salud hepática en la madre, a CIE se considera benigna, salvo la presencia de síntomas en un rango amplio de intensidad. No obstante, la CIE está asociada con mayor incidencia de preeclampsia (2-5 veces más cuando los ácidos biliares superan $40 \mu\text{mol/L}$) y diabetes gestacional.⁴ Existe el riesgo de absorción defectuosa de vitaminas liposolubles, lo cual puede originar esteatorrea y déficit de vitamina K,

que se puede manifestar con hemorragias.⁶ A largo plazo, las mujeres con antecedente de CIE tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas y biliares, cáncer hepático o de vías biliares, alteraciones tiroideas, diabetes *mellitus* y enfermedad cardiovascular.⁴ Además, en la descendencia de madres con CIE, se ha descrito mayor frecuencia de síndrome metabólico durante la infancia y adolescencia.⁴ Así, las complicaciones fetales constituyen la principal preocupación. El aumento de los ácidos biliares estimula la contractilidad uterina, incrementando la tasa de parto pretérmino espontáneo (19-60%) y el riesgo de sufrimiento fetal y expulsión de meconio intrauterino (26-58%).⁶ Debido a que este tipo de condiciones pueden motivar a la inducción electiva, la frecuencia de prematuridad iatrogénica es elevada.³ En un estudio mexicano de 25 casos, 40% de las pacientes tuvo parto pretérmino, 24% por inicio espontáneo y 16% por indicación médica.³ El 12% de los recién nacidos de dicha serie requirió cuidados intensivos neonatales y una minoría presentó bajo peso para la edad gestacional.³ La mortalidad perinatal se relaciona con niveles muy elevados de ácidos biliares. El riesgo de muerte fetal se incrementa cuando sus valores superan los 100 $\mu\text{mol/L}$, con una frecuencia aproximada de 1.2% en contraste con 0.1-0.3% en la población general.⁵ La etiopatogenia del óbito fetal no está del todo aclarada y puede estar vinculada a arritmias fetales o vasoespasmo placentario. Se han descrito niveles maternos elevados de ácido taurocólico con efectos directos sobre el miocardio fetal.⁴ La aparición de meconio en el líquido amniótico se observa en 27-30% de los casos y el parto pretérmino tiene una razón de momios cercana a 4.⁴

Tratamiento

El objetivo terapéutico es reducir los niveles de ácidos biliares maternos y aliviar el prurito, sin olvidar que no existe intervención capaz de prevenir con certeza el óbito fetal. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) es el fármaco de elección y se administra

a dosis iniciales de 10-15 mg/kg/día en 2-3 tomas. En casos de prurito persistente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 21 mg/kg/día,⁵ sin que exista evidencia sólida de mayor beneficio en dosis superiores. La evidencia demuestra que UDCA mejora el prurito en 2 semanas y normaliza las enzimas hepáticas y los ácidos biliares en 3-4 semanas.^{5,6} Aunque algunos metaanálisis mostraron reducción de la prematuridad, ensayos recientes no han confirmado beneficios fetales y su uso se centra en el alivio sintomático materno.⁵ El tratamiento debe iniciarse de forma temprana, sobre todo en colestasis severa diagnosticada antes de la semana 33 o en gestantes con antecedente de muerte fetal.⁶ Otras alternativas farmacológicas incluyen la colestiramina, la S-adenosil-metionina, la rifampicina y los antihistamínicos. Sin embargo, la evidencia que respalda su empleo es limitada.^{5,6} Las medidas coadyuvantes abarcan emolientes tópicos con mentol o alquitranes, baños con bicarbonato, antihistamínicos sedantes nocturnos y fototerapia, aunque su eficacia no está demostrada.¹ En casos de esteatorrea o coagulopatía, se recomienda suplementar vitamina K para prevenir hemorragias maternas y neonatales.^{1,6}

Manejo obstétrico

La vigilancia fetal intensiva no ha demostrado disminuir la incidencia de muerte fetal; por ello, se recomienda iniciar monitoreo (perfil biofísico, cardiotocografía) únicamente cuando se contempla el parto debido a resultados anómalos.⁵ La determinación seriada de ácidos biliares y pruebas de función hepática orientan el momento del nacimiento. En gestantes con ácidos biliares $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ se aconseja inducción del parto a partir de las 36 semanas.⁵ Si los valores son $< 100 \mu\text{mol/L}$ y la gestación es no complicada, el nacimiento puede programarse entre las 36-39 semanas; en presencia de síntomas severos, antecedentes de muerte fetal precoz o hepatopatía preexistente, se considera el parto a partir de las 34 semanas.⁵ Se recomienda monitorización fetal continua durante el trabajo

de parto y evitar métodos invasivos de vigilancia ante la posibilidad de hemorragia por coagulopatía. El nacimiento por vía vaginal es posible en la mayoría de los casos; la cesárea se reserva para indicaciones obstétricas habituales.

Pronóstico y seguimiento

Tras el parto, los síntomas y las alteraciones bioquímicas se resuelven en 2-8 semanas.² Se aconseja controlar la función hepática hasta su normalización y descartar hepatopatía subyacente en caso de persistencia de las alteraciones.⁵ Dada la alta tasa de recurrencia, las mujeres deben ser informadas del riesgo en embarazos posteriores y de la necesidad de vigilancia precoz. Se sugiere evitar anticonceptivos orales combinados y programar la concepción bajo asesoramiento médico. A largo plazo, el antecedente de CIE se asocia con mayor riesgo de enfermedades hepáticas crónicas, neoplasias hepatobiliares, trastornos tiroideos, diabetes *mellitus* y afecciones cardiovasculares, por lo que se recomienda seguimiento periódico.⁴ En la descendencia se ha documentado mayor prevalencia de síndrome metabólico, lo que invita a implementar hábitos de vida saludable desde la infancia.⁴

Conclusiones

La colestasis intrahepática del embarazo es una entidad frecuente en la práctica obstétrica y hepatológica. Su diagnóstico oportuno requiere un alto índice de sospecha ante la presencia de prurito gestacional sin lesiones cutáneas y su confirmación mediante la determinación de ácidos biliares séricos. Si bien la sintomatología materna suele ser reversible y el tratamiento con ácido ursodesoxicólico alivia eficazmente el prurito, el principal desafío radica en prevenir las complicaciones perinatales asociadas a niveles elevados de ácidos biliares. La adecuada selección del momento del parto en función de la gravedad bioquímica y clínica, junto con la información a la gestante sobre los

riesgos y el pronóstico, permite optimizar los resultados materno-fetales. El seguimiento posparto y a largo plazo es fundamental para detectar y tratar a tiempo las complicaciones metabólicas y hepatobiliares relacionadas con este trastorno.

Puntos clave para recordar

- La CIE es una entidad relativamente benigna para la mujer embarazada, aunque aumenta el riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia; sin embargo, las consecuencias para la descendencia de ese y futuros embarazos son considerables.
- El diagnóstico de CIE requiere la detección de ácidos biliares séricos elevados. Aunque puede presentarse con alteración en la bioquímica hepática, esta es inespecífica y no es necesaria para el diagnóstico. La manifestación clínica más común es el prurito.
- El tratamiento se divide en estrategias paliativas para los síntomas que confieren bienestar a la mujer embarazada; sin embargo, la parte más importante del tratamiento son los cuidados y el monitoreo obstétrico, con la toma de decisiones de acuerdo con su evolución.

Referencias bibliográficas

1. Hague WM, Williamson C, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: introduction and overview 2024. *Obstet Med* 2024; 17 (3): 138-143.
2. Frailuna MA, Etchegaray Larruy M, Estiu C, et al. Consenso FASGO 2016 sobre colestasis intrahepática gestacional. *Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)*; 2016.
3. Gallardo Gaona JM, Lemionet Escanero D, Acevedo Gallegos S, et al. Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo. *Perinatol Reprod Hum* 2018; 32 (3): 131-137.
4. Estiú MC, Frailuna MA, Dericco M, et al. Guía de práctica clínica: colestasis intrahepática gestacional. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2019; 1 (4): 48-58.
5. Society for Maternal-Fetal Medicine. SMFM Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. SMFM; 2020.
6. García Vega M, García A, Pérez C, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 (4): 189-191.



Capítulo 11

**Colestasis intrahepática en la niñez y atresia
de la vía biliar**

II. Colestasis intrahepática en la niñez y atresia de la vía biliar

Dra. Fátima Azereth Reynoso Zarzosa

Gastroenteróloga Pediatra, Hospital Ángeles Puebla, Universidad UPAEP, Puebla

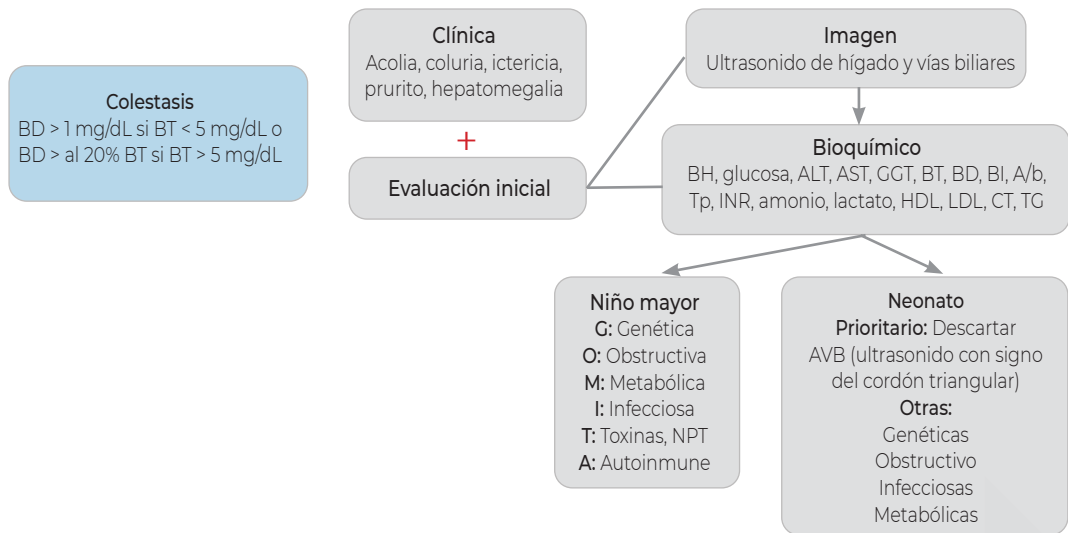
Dra. Denisse Corral Guízar

Especialista en Nutrición Clínica Infantil, Grupo Propedia Torres Médicas Angelópolis, Puebla

Dra. Ana Paulina Luna Orozco

Gastroenteróloga Pediatra, Hospital Puebla, Hospital para la Niñez Poblana, Hospital Infantil de Tlaxcala

Resumen gráfico



Colestasis intrahepática en la niñez

Introducción

La colestasis intrahepática en la niñez constituye un desafío clínico que requiere un abordaje oportuno debido al riesgo elevado de daño hepático progresivo, desnutrición y complicaciones sistémicas. Su identificación y diagnóstico temprano permiten orientar intervenciones específicas que mejoran el pronóstico. La colestasis se puede clasificar en biliar (obstructiva, conductos biliares extrahepáticos

grandes o intrahepáticos pequeños) o hepatocelular (defecto en el transporte de membrana, embriogénesis o disfunción metabólica).¹

Diagnóstico

El síndrome colestásico se define como la elevación de bilirrubina directa mayor de 1 mg/dL (17 mmol/L) cuando la bilirrubina total es menor de 5 mg/dL o bilirrubina directa mayor de 20%, si la bilirrubina total es mayor de 5 mg/dL.¹⁻³

En la ictericia neonatal, se debe diferenciar entre la hiperbilirrubinemia indirecta (ictericia fisiológica del recién nacido o asociada a lactancia materna) o directa (colestasis), ya que esta última siempre es patológica, siendo la atresia de vías biliares la causa más común, seguida por enfermedades genéticas monogénicas.^{1,3} La sospecha de enfermedad varía de acuerdo con el grupo de edad (tabla 1), dividiéndose en problemas anatómicos, metabólicas hereditarias, autoinmunes, infecciosas, tóxicas, entre otros.

Evaluación del niño icterico

La colestasis puede manifestarse clínicamente con ictericia (piel, escleras), hipocolia o acolia, coluria (coloración oscura de la orina), prurito y hepatomegalia. Es clínicamente evidente cuando el nivel

de bilirrubina excede 2.5-3.0 mg/dL.¹ El abordaje inicial bioquímico debe incluir un perfil hepático completo (tabla 2) y en el lactante, el análisis del tamiz metabólico neonatal.

En la historia clínica se deben interrogar antecedentes de consanguinidad (riesgo de desórdenes autosómico recesivos), historia familiar de colestasis en hermanos o padres (FQ, deficiencia de alfa 1 antitripsina, PFIC, síndrome de Alagille), pérdidas fetales (enfermedad hepática autoinmune), infecciones maternas durante la gestación (TORCH) y ultrasonidos prenatales (quistes de colédoco y/o malformaciones).¹

Tratamiento

El tratamiento farmacológico se enfoca en optimizar el flujo biliar, corregir deficiencias nutricionales

Tabla 1. Causas de colestasis por grupos de edad

Causas de colestasis por grupos de edad	
Neonato y lactante	Niño mayor
Anatómicas	Colestasis por obstrucción biliar
Atresia de vías biliares, quiste de colédoco, coledocolitiasis, síndrome de bilis espesa, colangitis esclerosante neonatal	Colecistitis calculosa o acalculosa, colelitiasis, quiste de colédoco, estenosis biliar, biliopatía portal, tumores de la vía biliar (rabdomyosarcoma, colangiocarcinoma), compresiones de la vía biliar por neoplasias (linfoma)
Metabólicas-hereditarias	Autoinmune-metabólica
Síndrome de Alagille, colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1, 2 y 3; deficiencia de alfa 1 antitripsina, tirosinemia tipo 1, galactosemia, déficit de síntesis de ácidos biliares, fibrosis quística	Hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante, lupus eritematosos sistémico, colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1, 2, 3 y 6; síndrome de Alagille (JAG1, NOTCH 2), fibrosis quística, déficit de alfa-1-antitripsina (SERPINA 1)
Infecciosas	Infecciosas
Herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, adenovirus, parvovirus B19, enterovirus, sífilis, toxoplasmosis, leptospirosis	Tuberculosis, ascariasis, VIH, herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, adenovirus, parvovirus B19, enterovirus, sífilis, toxoplasmosis, leptospirosis, dengue
Tóxicas	Tóxicas
Fármacos, nutrición parenteral más de 2 semanas, té, remedios caseros	Tóxicos (productos de herbolario) y fármacos (paracetamol, isoniazida, ácido valproico), hepatopatía por fracaso intestinal y nutrición parenteral prolongada
Endocrinológicas	Hematológicas
Hipotiroidismo, panhipopituitarismo	Enfermedad de injerto contra huésped (trasplante médula ósea), síndrome hemofagocítico
Otras	Otras
Colestasis neonatal transitoria asociada a sepsis, infección urinaria, asfisia, arritmias	Insuficiencia cardíaca, hipoperfusión, hipotiroidismo

(en 40% de los pacientes) y tratar síntomas asociados.³ El ácido ursodesoxicólico (UDCA) mejora la secreción biliar y reduce la lesión hepatocelular.⁴ Para el manejo del prurito, pueden utilizarse agentes como colestiramina, rifampicina o antagonistas del receptor opioide (tabla 3).⁵ La suplementación de vitaminas liposolubles es esencial debido a la malabsorción de grasas característica

de la colestasis. La intervención dietética debe ser individualizada y ajustarse según la tolerancia, crecimiento y evolución hepática del paciente (tabla 4).⁶

El tratamiento nutricional hospitalario es necesario en pacientes con falla de crecimiento, vómito persistente, diarrea o ictericia progresiva. Puede requerir nutrición enteral continua o nutrición

Tabla 2. Abordaje del paciente pediátrico con colestasis

Abordaje de estudio ³			
Abordaje inicial			
Citometría hemática (CH), glucosa, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD) e indirecta (BI), albúmina, tiempo de protrombina (TP), índice internacional normalizado (INR), amonio, lactato, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), colesterol (CT), triglicéridos (TG)			
Neonato/Lactante	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Imagen	Ultrasonido abdominal con ayuno de 4 horas, radiografía de tórax	Colangiografía intraoperatoria (sospecha de atresia de vías biliares), valoración por oftalmología y cardiología	Biopsia hepática guiada por ultrasonido o a cielo abierto (dependiendo de las condiciones y sospecha clínica del paciente)
Bioquímicos	Panel infeccioso: Toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes simple 1, 2 y 6; hepatitis A, B, C y E; parvovirus B19, virus Epstein Barr, adenovirus, enterovirus, coxsackie, VIH, sífilis, rubéola, listeria, tuberculosis, urocultivo, hemocultivo, alfafetoproteína, creatinquinasa, TSH/T4, cortisol Metabólico: Gasometría venosa, succinilacetona en orina, cuerpos reductores en orina, ácidos biliares en plasma, ferritina, índice de saturación de transferrina, cuantificación de alfa 1, antitripsina y fenotipo	Cromatografía de ácidos biliares en orina Metabólico: Aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, tamiz metabólico ampliado, anticuerpos anti Ro/La, ácidos biliares en orina, test del sudor	Estudio genético: Exoma clínico dirigido/exoma completo
Niño mayor	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Imagen	Ultrasonido abdominal con <i>doppler</i>	Colangiiorresonancia magnética, radiografía de tórax, ecocardiograma	Biopsia hepática guiada por ultrasonido
Bioquímicos	Panel infeccioso: Toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes simple 1, 2 y 6; hepatitis A, B, C y E, parvovirus B19, virus Epstein Barr, adenovirus, enterovirus, coxsackie, VIH, sífilis, rubéola, listeria Metabólico: Cobre sérico, recolección de cobre en orina de 24 horas, ceruloplasmina Autoinmune: Inmunoglobulina G, anticuerpos, antinucleares, anticuerpos, antimúsculo liso, anticuerpos anti LKM, anti SLA, anti LCI, alfa 1 antitripsina y fenotipo Enfermedades sistémicas: Pruebas de función tiroidea, ferritina, triglicéridos, fibrinógeno	Ácidos biliares totales séricos y en orina, cortisol, electrolitos en sudor	Estudio genético

parenteral total cuando la absorción intestinal está limitada.⁶ La nutrición parenteral debe manejarse cuidadosamente para reducir el riesgo de colestasis asociada mediante ciclos,⁷ monitoreo metabólico estricto y uso de emulsiones lipídicas mixtas de ácidos grasos (30% aceite de soya, 30% TCM, 25% aceite de oliva y 15% aceite de pescado) ya que se han asociado con una disminución de la lesión oxidativa y mejoría en la función hepática.^{5B}

Trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) es una opción de tratamiento en los casos en que la encefalopatía hepática no mejore con la terapia médica máxima y que tenga alteración en la calidad de vida del paciente, independientemente de que la función hepática se mantenga estable. Todo paciente con cirrosis descompensada o daño hepático avanzado, y ante el primer episodio de encefalopatía hepática, debe ser evaluado para TH.

Tabla 3. Tratamiento farmacológico en colestasis y prurito

Manejo farmacológico	
Ácido ursodesoxicólico	10-20 mg/kg/día o 600 mg/m ² /día
Rifampicina	20 mg/kg/día, máximo 300-600 mg/día en 2 dosis
Fenobarbital	3-10 mg/kg/día
Colestiramina	240 mg/kg/día (máximo 8-16 g/día) en 3 dosis
Hidroxicina	2 mg/kg/día
Naltrexona	0.25-5 mg/kg/día, máximo 50 mg/día
Sertralina	1-4 mg/kg/día, máximo 75-100 mg/día
Maralixibat*	Dosis inicial 142.5 µg/kg hasta dosis máxima 570 µg/kg cada
Odevixivat*	12 h 40-120 µg/kg por día
Fenofibrato	67 mg/20 kg/día en 1 dosis, máxima 200 mg/día
Bezafibrato	10-20 mg/día, máximo 200 mg/8 h

* Inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares: Aprobados en colestasis intrahepática familiar progresiva y síndrome de Alagille.

Tabla 4. Manejo nutricional y suplementos

Tratamiento nutricional y suplementos vitamínicos en colestasis		
Dieta	Ingesta calórica 125-140% sobre el requerimiento basal	Proteína 2-4 g/kg/día (considerar en caso de encefalopatía hepática); considerar el uso de dispositivos como sonda nasogástrica o la nutrición parenteral para mantener un estado nutricional óptimo
Triglicéridos de cadena media (TCM)	30-70% de la grasa total	En el caso de lactantes con fórmula, considerar aquellas enriquecidas con TCM; vigilar la proporción de TCM/TCL; aportes mayores a 80% de TCM del total incrementan el riesgo de deficiencia de ácidos grasos esenciales
Calcio elemento	25-100 mg/kg/ día	
Vitaminas	<ul style="list-style-type: none"> · Vitamina A: 3,000-10,000 UI/día · Vitamina D (colecalfiferol): 800-5,000 UI/día o 1.25 (OH) 2 colecalfiferol: 0.05-0.2 µg/kg/día · Vitamina E: 15-25 UI/kg/día · Vitamina K: 2.5-5 mg/día 2 veces por semana todos los días. 10 mg/día 	Iniciar cuando la bilirrubina sérica es mayor a 2 mg/dL; se ajusta dosis de acuerdo con las necesidades específicas de cada paciente según los niveles séricos de vitaminas; se ajusta de acuerdo con el porcentaje de tiempo de protrombina; en pacientes hospitalizados con malabsorción ^B

Puntos clave para recordar

- La evaluación inicial del niño icterico incluye toma de bilirrubinas, GGT, AST y ALT, TP, INR, amonio, ultrasonido hepático.
- Considerar a la ictericia colestásica como patológica siempre. La historia clínica, la exploración física y el tiempo de evolución orientan hacia el diagnóstico etiológico.
- La biopsia hepática precisa el diagnóstico en la mayoría de las condiciones patológicas, se sugiere realizar guiado por ultrasonido.

Atresia de la vía biliar

La atresia de la vía biliar (AVB) se considera la causa más frecuente de colestasis neonatal (25-45%) con una incidencia en América Latina de 1:20 mil recién nacidos vivos,⁹ tiene una prevalencia de entre 1:6 mil y 1:19 mil recién nacidos vivos, con predominio en mujeres.¹⁰

Es una colangiopatía neonatal progresiva, caracterizada por inflamación obstructiva progresiva de los conductos biliares intra y extrahepáticos que condiciona fibrosis progresiva y cirrosis y es la indicación más frecuente para el trasplante hepático pediátrico.^{11,12}

Etiología y clasificación

La etiología de la AVB es desconocida y se han propuesto diferentes teorías patogénicas: genética, infección viral, toxinas, injuria inflamatoria crónica o autoinmune de los conductos biliares.

Existen 2 tipos de AVB: No sindrómica, es la más frecuente (84%), también llamada adquirida, consecuencia de un insulto perinatal o posnatal, que se caracteriza por ictericia persistente en las primeras semanas de vida.¹⁰ La sindrómica, también considerada forma embrionaria o congénita, ocurre en 15% de los casos y se caracteriza por ictericia desde el nacimiento asociada a malformaciones como poliesplenía, malformaciones cardíacas, continuación del ácigos, malrotación y *situs inversus*. Con menor frecuencia se asocia a la enfermedad de Hirschsprung, síndrome de Zimmerman-Laband, síndrome de Kabuki y síndrome de Kartagener.^{12,13}

También se ha descrito la AVB con malformaciones quísticas, la cual se considera congénita y su presentación es tardía.¹⁴

De acuerdo con el tipo de obstrucción, se clasifican en: Tipo I (obstrucción del colédoco), tipo II (obstrucción del hepático común) y tipo III (obliteración completa de los conductos extrahepáticos), siendo este último el más frecuente.¹³

Clínica y diagnóstico

La sospecha clínica incluye ictericia persistente (a los 15 días de vida en bebés alimentados con fórmula y en alimentados con seno materno en la semana 3 de vida), acolia, coluria y hepatomegalia con o sin esplenomegalia. Bioquímicamente se sospecha con la presencia de BT 6-10 mg/dL, BD > 1 mg/dL, transaminasemia moderada, elevación de GGT y fosfatasa alcalina.¹⁰

El ultrasonido permite definir la presencia o no de vesícula biliar y el signo del cordón fibroso (área ecogénica del porta hepatis) tiene una sensibilidad de 70-100% y una especificidad de 98-100%. En la biopsia hepática, la histología se caracteriza por la presencia de proliferación ductular, tapones biliares en los conductos interlobulillares y fibrosis portal. Tiene especificidad de 95% si se realiza con una muestra apropiada (más de 10 espacios porta) y cuando es informada por un patólogo con experiencia pediátrica.

La colangiografía más la biopsia hepática transoperatoria se consideran el estándar de oro para el diagnóstico. Se han utilizado otros métodos no invasivos como la cuantificación en sangre de matriz metaloproteinas 7, la cual se asocia a fibrosis en AVB con un valor predictivo positivo de 92%.

Tratamiento

La AVB es una urgencia quirúrgica, se realiza una portoenteroanastomosis en Y de Roux o cirugía de Kasai antes de los primeros 45 días de vida, ya que influye en la supervivencia del paciente con el hígado nativo, aunque entre 50-65% requieren un trasplante de hígado (TH) en la edad adulta.¹⁵ Si la ictericia

desaparece a los 3 meses después de la cirugía, las tasas de supervivencia sin TH a los 10 años son de 75-90%; si la ictericia persiste, la tasa de supervivencia sin TH a los 3 años es de 20%.^{14,16} En los casos de Kasai fallido (BD > 2 mg/d a los 3 meses) o los no candidatos a cirugía, el trasplante hepático es la elección de tratamiento. La preparación para trasplante hepático requiere optimizar el estado nutricional para mejorar los resultados posquirúrgicos.

Puntos clave para recordar

- La colestasis es una entidad que siempre se considera patológica.
- Realizar abordaje diagnóstico a todos los pacientes de 15 días de vida con ictericia prolongada que tomen fórmula y a las 3 semanas de vida a los alimentados con seno materno exclusivo.
- En el periodo neonatal, ante el diagnóstico de colestasis se priorizará en descartar atresia de vías biliares.
- El abordaje inicial incluye pruebas de función hepática: BT, BD, BI GGT, AST, ALT, amonio, TP, INR y ultrasonido abdominal con *doppler*.

Referencias bibliográficas

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]* 2017; 64 (1): 154-168. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001334>
2. Pandita A, Gupta V, Gupta G. Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. *Clin Med Insights Pediatr [Internet]* 2018; 12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1179556518805412>
3. Mercadal-Hally M, Loverdos I, Reyes-Andrade J, et al. Valoración y manejo de la colestasis: Documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP). *An Pediatr (Barc) [Internet]* 2025; (504034): 504034. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2025.504034>
4. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg [Internet]* 2020; 29 (4): 150945. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150945>

5. Jackson RL, White PZ, Zalla J. SMOFlipid vs. Intralipid 20%: Effect of Mixed-Oil vs. Soybean-Oil Emulsion on Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in the Neonatal Population. *JPEN J Parenter Enteral Nutr [Internet]* 2021; 45 (2): 339-246. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jpen.1843>
6. Cober MP, Gura KM. Enteral and parenteral nutrition considerations in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm [Internet]* 2019; 76 (19): 1492-1510. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zx174>
7. Suryadevara S, Celestin J, DeChicco R, et al. Type and prevalence of adverse events during the parenteral nutrition cycling process in patients being prepared for discharge. *Nutr Clin Pract [Internet]* 2012; 27 (2): 268-273. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0884533611434325>
8. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]* 2019; 69 (4): 498-511. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002443>
9. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, et al. International incidence and outcomes of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]* 2013; 56 (4): 344-354. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e318282a913>
10. Godoy M, López C, Álvarez Chavez F, et al. Colestasis neonatal: revisión narrativa del grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam [Internet]* 2022; 52 (3): 344-354. Available from: <http://dx.doi.org/10.52787/agl.v52i3.134>
11. Tam PKH, Wells RG, Tang CSM, et al. Biliary atresia. *Nat Rev Dis Primers [Internet]* 2024; 10 (1): 47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-024-00533-x>
12. Miller PN, Baskaran S, Nijagal A. Immunology of Biliary Atresia. *Semin Pediatr Surg [Internet]* 2024; 33 (6): 151474. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2025.151474>
13. Davenport M, Muntean A, Hadzic N. Biliary Atresia: Clinical Phenotypes and Aetiological Heterogeneity. *J Clin Med [Internet]* 2021; 10 (23). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10235675>
14. Davenport M, Grieve A. Maximizing Kasai portoenterostomy in the treatment of biliary atresia: medical and surgical options. *S Afr Med J [Internet]* 2012; 102 (11 Pt 2): 865-867. Available from: <http://dx.doi.org/10.7196/samj.6120>
15. Kwon Y, Ahn YJ, Yang J, et al. Long-term outcomes of liver transplantation for biliary atresia and results of policy changes: over 20 years of follow up experience. *Front Pediatr [Internet]* 2023; 11: 1242009. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2023.1242009>
16. Rabbani T, Shah J. Newborn screening for biliary atresia using direct bilirubin: An implementation science study. *J Med Screen [Internet]* 2025; 32 (2): 61-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/09691413241284243>



Capítulo 12

Nefropatía por cilindros de bilirrubinas

12. Nefropatía por cilindros de bilirrubinas

Dr. Mario A. Sebastián Díaz

Servicio de Nefrología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Ciudad de México

Dr. Irving Fuentes Calvo

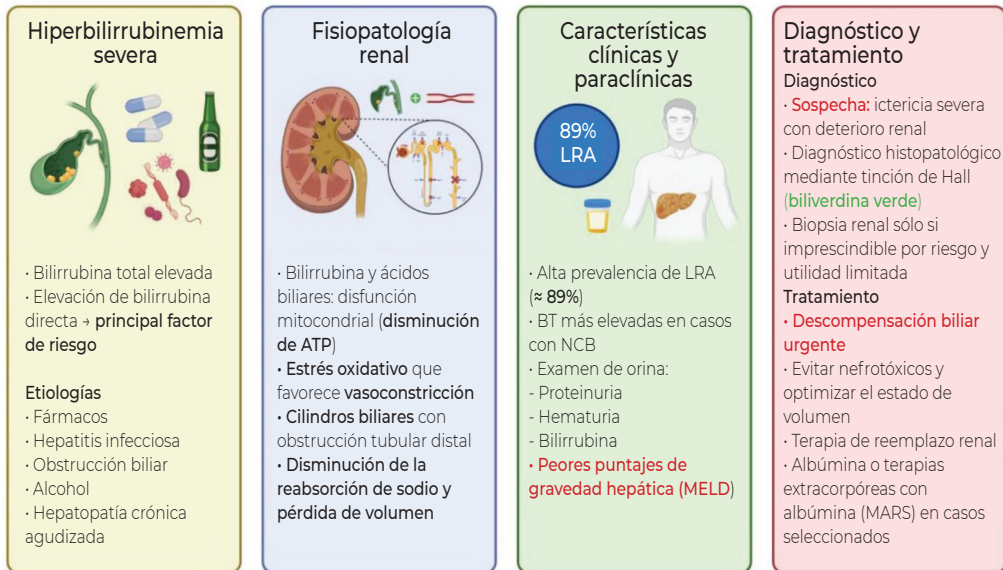
Servicio Social Investigación, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Ciudad de México

Dra. Iris E. Martínez Juárez

Facultad de Ciencias de Salud, Programa de Doctorado en Ciencias de Salud, Universidad Anáhuac Norte, Estado de México

Resumen gráfico

Nefropatía por cilindros de bilirrubinas



La nefropatía por cilindros biliares es una causa subdiagnosticada de LRA en colestasis grave.
La reducción temprana de bilirrubina mejora los desenlaces.

Antecedentes históricos

La primera asociación entre ictericia e insuficiencia renal fue por Quincke en 1899.¹ En 1911 Clairmont y Von Haberer reportaron los primeros casos de pacientes que fallecían de insuficiencia renal después

de una cirugía de vesícula; mientras que Dawson en 1965 reportaba ya una prevalencia de 6.7% pacientes (7 de 103) posoperados de diversas causas con ictericia asociada a cuadros de insuficiencia renal aguda, 6 pacientes tuvieron bilirrubinas de más de

20 mg/dL y todos fallecieron.² Cuatro años más tarde, Baum y cols. realizaron un diseño experimental con ratas Gunn, con ausencia congénita de la enzima glucoronil transferasa y sometieron a un grupo de animales a obstrucción de la vía biliar y a otro no; dentro de los hallazgos, se encontró que ambos grupos desarrollaron insuficiencia renal aguda y ambos presentaron necrosis papilar.³

Medición de la función renal

La evaluación de la función renal en la cirrosis hepática es importante y compleja, pues la creatinina se encuentra disminuida en pacientes con cirrosis hepática debido a la frecuente desnutrición y reducción de la masa muscular con la que cursan; por lo que no es tan cierta su precisión como biomarcador de filtración glomerular, lo que puede provocar una sobreestimación de la tasa de filtración glomerular.⁴⁻⁶ A diferencia de la creatinina, la cistatina C, inhibidor de proteasas de pequeño tamaño (aprox. 13 kDa) que circula libremente en plasma, se filtra en el glomérulo, es reabsorbida y metabolizada completamente por el túbulo proximal, tiene una producción constante y no depende de la masa muscular, edad, género y no es influenciada por los niveles de bilirrubina, por lo que puede ser útil en estos pacientes, como en aquellos que cursan con hiperbilirrubinemia.⁷

Lesión renal aguda

En 2015, el *International Club of Ascites* (ICA) estableció un consenso armonizado con los criterios KDIGO, definiendo lesión renal aguda (LRA) como: un aumento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) en un lapso de 48 horas, o un incremento $\geq 50\%$ respecto al valor basal, ocurrido o probablemente ocurrido dentro de los 7 días previos.⁸⁻⁹ Además de las formas clásicas de LRA descritas en la población general, en los pacientes con cirrosis puede presentarse el síndrome hepatorenal (SHR). Este cuadro corresponde a una insuficiencia renal funcional causada por hipoperfusión

renal secundaria a profundas alteraciones hemodinámicas sistémicas, caracterizadas por vasodilatación arterial esplácnica e hiperactivación de los sistemas vasoconstrictores endógenos, lo que finalmente compromete el flujo sanguíneo renal.⁹⁻¹⁰

Definición

Debido a la escasez de información asentada en estudios retrospectivos o prospectivos, la mayor cantidad de información proviene de reportes y series de casos; por tanto, existe una gran cantidad de términos para referirse al cuadro de un deterioro de la función renal en la presencia de bilirrubinas elevadas, dentro de las que destacan nefrosis icterica, nefropatía asociada a ictericia, nefropatía por cilindros de bilirrubina, nefrosis colémica, nefropatía colémica, entre otros.^{11,12} Van Slambrouck y cols. sugirieron el término "nefropatía por cilindros biliares" (NCB) para describir una patología asociada a la presencia de cilindros biliares que causan toxicidad y obstrucción tubular, con eventual deterioro de la función renal.¹³ La NCB es un tipo de LRA en pacientes con ictericia, que se acompaña de un amplio espectro de cambios histológicos; y se ha reportado en diversas circunstancias como ictericia obstructiva, colestasis asociada a fármacos, insuficiencia hepática y renal asociada a infecciones, cirrosis hepática y hepatitis fulminante.^{7,13-15} Este tipo de lesión puede causar disfunción tubular y caída del filtrado glomerular, la cual en ocasiones es reversible una vez que mejoran los niveles de bilirrubina.¹⁶

Prevalencia

El estudio realizado por Nayak y cols., de biopsias renales en pacientes *post mortem* que se presentaron con LRA y portadores de falla hepática aguda y crónica, demostró que 44.8% de los pacientes tenían NCB; en pacientes con hepatopatía aguda se detectó en 74%, así como en 29.7% en sujetos con cirrosis hepática descompensada, siendo este el estudio más grande con correlato histopatológico.¹⁴

Papel de la bilirrubina

La bilirrubina tiene dos fuentes de producción:

1) Se produce por la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos que llegaron al final de su vida y a aquellos que sufren destrucción prematura en médula ósea, y **2)** Se produce por el resto de la degradación de proteínas que puedan contener grupo hemo presente en hígado, músculo u otros tejidos. La bilirrubina que pasa al plasma se une fuertemente a proteínas, especialmente albúmina, su transportador principal, con un enlace tan fuerte que es el motivo por el que no hay presencia de bilirrubina no conjugada en la sangre; esto también impide su filtración a nivel renal y su escape a tejidos. La bilirrubina unida a albúmina, llega a los hepatocitos, en donde se une al ácido glucurónico mediante las enzimas uridina-difosfato-glucuronosiltransferasas (UDPGT). La conjugación rompe los puentes de hidrógeno, permite que se vuelva hidrosoluble para emitir secreción biliar. A nivel renal los ácidos biliares filtrados y reabsorbidos a nivel del asa de Henle a través de sistemas de transporte activo, incluido el transportador apical dependiente de sodio y el transportador de solutos orgánicos α/β .¹⁷ Los estudios que se han realizado no son del todo concluyentes para el papel patológico de la bilirrubina en la NCB, incluso se ha propuesto que los cilindros son simplemente hallazgos en un paciente con colestasis y aumento de la secreción tubular, y las teorías e hipótesis parten de modelos animales y casos aislados. Existen estudios que no demuestran alteraciones en la hemodinamia renal, como por ejemplo el de Levy y Finestone, quienes establecieron que en oclusiones agudas de la vía biliar no hubo cambios hemodinámicos e incluso se observó un aumento de 15.3% en la tasa de filtración glomerular (TFG), un incremento de 13.3% en la depuración de para-amino-hipurato y un aumento de 13% en el flujo sanguíneo renal, todos con significancia estadística ($p < 0.05$).¹⁸ Lo que podría explicar en parte lo reportado en diversos casos, donde niveles elevados de bilirrubina pueden tener un efecto protector al

disminuir el estrés oxidativo en pacientes con trasplante renal y disfunción de este.^{19,20}

Sin embargo, desde 1966 estudios en perros encontraron que una infusión continua de bilirrubina induce un aumento la excreción de sodio posiblemente asociado a una disminución de la absorción tubular y, por tanto, pérdida de agua que puede condicionar hipovolemia. Hallazgos similares encontrados en estudios en ratas con cirrosis que muestran también un aumento en la actividad plasmática de renina y una caída del filtrado glomerular eventualmente.^{21,22} Existen estudios que han demostrado que el exceso de bilirrubina es captado a nivel tubular a través del sistema de aniones orgánicos, lo que puede provocar inhibición en la producción de ATP.^{12,23}

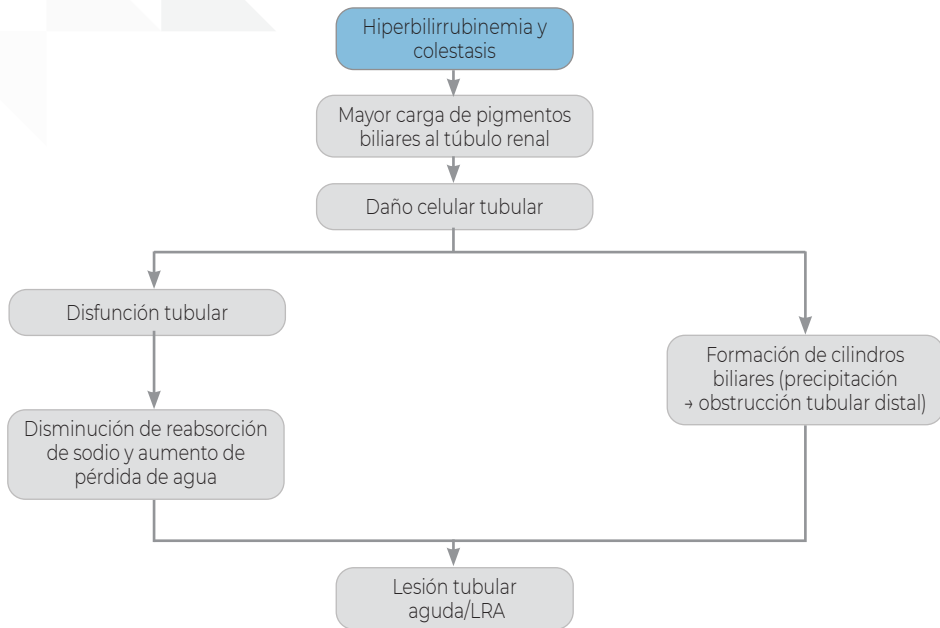
La posible nefrotoxicidad de la bilirrubina no conjugada y de otras sustancias colefilicas se ha relacionado con su acumulación en las mitocondrias, donde puede inhibir la fosforilación oxidativa y reducir la actividad de las ATPasas, comprometiendo la producción de energía. Estos efectos generan daño estructural mitocondrial y un aumento de la permeabilidad de las membranas celulares, lo que altera el equilibrio electrolítico y modifica el volumen celular.

Además, el estrés oxidativo asociado a este proceso puede estimular la formación de mediadores vasoactivos, como endotelina-1, leucotrienos cisteinílicos y F2-isoprostanos, estos últimos derivados endógenos de la peroxidación lipídica, contribuyendo a la disfunción renal.^{7,24} (Figura 1.)

Etiología y factores de riesgo

La revisión sistemática de reportes y casos de Alabdul y cols. encontraron que las enfermedades más asociadas a la NCB fueron la lesión hepática inducida por fármacos (30.4%), hepatitis infecciosa (19.0%), la obstrucción biliar maligna (13.9%), la asociada con alcohol (12.7%), obstrucción biliar benigna (11.4%) y otras (12.7%), tal como lo han reportado diferentes estudios.^{7,13-15,25} Nayak y cols. demostraron que los factores de riesgo para desarrollar NCB,

Figura 1. Fisiopatología de la nefropatía por cilindros de bilirrubinas



fueron la bilirrubina directa (OR 1.27, $p < 0.001$) y la presencia de hepatopatía crónica agudizada (OR 2.6, $p = 0.041$).¹⁴

Características clínicas

Un estudio *post mortem* de pacientes con LRA y sujetos con cirrosis y hepatopatía crónica agudizada, demostró que los segundos tenían niveles significativamente más altos de bilirrubina total con una mediana de 25.8 (5.0-72.8) mg/dL frente a 6.2 (1.0-44.3) mg/dL; y que los pacientes con NCB, en la biopsia, presentaron niveles significativamente más altos de bilirrubina total en suero 27 (1.5-72.8) mg/dL frente a 8.1 (1.0-32.7) mg/dL; recuento total de leucocitos 25 mil (1,200-60,800) por mm^3 frente a 20,400 (1,000-54,900) por mm^3 ; y puntuación MELD de 36.0 (18.0-59.0) frente a 28.0 (12.0-55.0), $p = 0.01$, con respecto a los que no tenían NCB.¹⁴

En su estudio, Slambrock y cols. encontraron que los pacientes con NCB tenían un promedio de bilirrubinas totales más alto en comparación con los que no tenían cilindros (26.2 vs. 15.1 mg/dL, $p = 0.001$), mientras que los valores de bilirrubina directa fueron de 16.3 vs. 9.2 mg/dL ($p = 0.003$), respectivamente. Los niveles de aspartato transaminasa y alanina transaminasa, no presentaron diferencias estadísticamente significativas.¹³

La revisión sistemática de casos y reportes realizada por Alabdul y cols. evidenció una hiperbilirrubinemia marcada, con una bilirrubina total promedio de 30.3 mg/dL (rango: 4.7-53 mg/dL) y una bilirrubina directa media de 17.8 mg/dL (rango: 3.3-45 mg/dL). La albúmina sérica, disponible en 33 pacientes, mostró un promedio de 2.9 g/dL (rango: 1.6-4.7 g/dL), mientras que el INR presentó una mediana de 1.9 (rango: 1.0-6.0), lo que reflejó

distintos grados de compromiso en la función sintética hepática. En cuanto a las enzimas hepáticas, los valores iniciales indicaron lesión hepatocelular significativa, con una ALT media de 705 U/L (rango: 20-5592 U/L) y una AST media de 619 U/L (rango: 21-6205 U/L). La fosfatasa alcalina registró un promedio de 404 U/L (rango: 40-1419 U/L), hallazgo congruente con un componente colestásico asociado.²⁵ En la cohorte analizada, 89% de los pacientes ($n = 70$) desarrolló LRA (LRA/AKI), mientras que 9 individuos (11%) presentaron LRA sobre enfermedad renal crónica preexistente. A su ingreso, la creatinina sérica media fue de 3.85 mg/dL (rango: 0.6-14.3 mg/dL); en la evaluación final, este valor disminuyó a 2.1 mg/dL (rango: 0.8-8.0 mg/dL), lo que sugiere una recuperación renal parcial en una proporción significativa de los casos.

El examen urinario mediante tira reactiva reveló hematuria en 15 de los 36 pacientes evaluados (41.7%), y proteinuria en 22 de 39 (56.4%). La bilirrubinuria fue positiva en 65.4% de los casos.²⁵

Histopatología

En el estudio de Nayak y cols., el análisis histopatológico de biopsias realizadas después del fallecimiento mostró cilindros biliares en 57 de 127 pacientes (44.8%). Además, en ese grupo se identificó edema intersticial en 11 casos (19.3%), fibrosis intersticial en 6 casos (10.5%) y atrofia tubular en 1 caso (1.7%). No se encontraron lesiones vasculares en ninguna de las muestras.¹⁴ Betjes y Bajema, en 2 casos en 2006, demostraron en la biopsia renal una arquitectura renal intacta con numerosas mitocondrias en las células tubulares, sin evidencia de toxicidad mitocondrial y en otra necrosis extensa de las células tubulares y con pigmento biliar intratubular.¹⁵

Slambrouck y cols. realizaron un estudio histopatológico en 44 pacientes con ictericia (41 autopsias y 3 biopsias). En las autopsias, los riñones mostraban una coloración amarillo-verdosa, especialmente en la médula. Se identificaron cilindros biliares, confirmados mediante la tinción de Hall

(Fouchet), observándose material verde-amarillo dentro de los túbulos, a veces mezclado con células epiteliales descamadas; en la tinción PAS, estos cilindros podían aparecer de color rojo oscuro. En 73% de las muestras se documentó lesión tubular, caracterizada por adelgazamiento del citoplasma, pérdida del borde en cepillo en túbulos proximales y células descamadas dentro de la luz tubular. Asimismo, se identificó inflamación intersticial en 33% de los casos, con predominio de linfocitos alrededor de los túbulos dañados.¹³

Uslu y cols., en un estudio que incluía a 20 pacientes con obstrucción de la vía biliar y que fueron sometidos a biopsia, demostró que todos los pacientes tenían datos de necrosis tubular aguda (40% leve y 55% severo) que incluía cambios como: edema y tumefacción epitelial, pérdida de bordes en cepillo, pérdida nuclear progresiva según el grado; dilatación de capilares peritubulares en 100% de los casos y ausencia de depósitos de IgG, IgA, IgM, C3, C1q y microtrombos. Sólo un paciente tuvo nefritis intersticial y todos sin alteraciones en el glomérulo.²⁶

Diagnóstico

No existe un consenso para establecer los criterios diagnóstico de NCB, salvo por los hallazgos de ictericia y deterioro de la función renal; el diagnóstico se realiza de manea histopatológica por la presencia de cilindros de bilirrubina positivos con la tinción de Hall, localizados especialmente en las porciones distales de la nefrona, con colores que van de tono verde amarillento, o de rojo claro a rojo oscuro. Para verificar que los cilindros contienen bilirrubina, los patólogos aplican la tinción de Hall, en la cual el reactivo de Fouchet transforma la bilirrubina en biliverdina de color verde.^{11,27} Sin embargo, la utilidad de la biopsia renal está limitada debido al riesgo que representa el procedimiento y a la ausencia de verdaderas intervenciones terapéuticas; por lo que el diagnóstico seguirá en función de la elevada sospecha diagnóstica clínica.

Tratamiento

Debido a lo raro del padecimiento, no existen pautas internacionales para el manejo, el cual se debe enfocar en la liberación de la vía biliar, pues las terapias médicas como esteroide, colestiramina, ácido ursodesoxicólico o lactulosa no han mostrado un beneficio.^{11,27} Los reportes en manejo también incluyen uso de albúmina, plasmaféresis, apoyo con terapia sustitutiva mediante hemodiálisis, pero son manejos de sostén con poca evidencia clínica.²⁵ Dado que los pacientes con elevación de bilirrubina tienen elevada predisposición a la lesión renal aguda, mucho del manejo debe estar enfocado a detectar de manera temprana la lesión renal aguda, optimizar el estado de volumen y evitar nefrotóxicos.¹²

En los casos más graves, se ha planteado el uso de terapias de depuración extracorpórea con albúmina, como el sistema de recirculación con adsorbente molecular (MARS) que pueden apoyar en la reducción de los niveles de bilirrubinas en sangre, que en la mayoría de las veces se asocia a terapias de hemodiálisis intermitentes o continuas.²⁷

Conclusión

La nefropatía por cilindros biliares es una entidad que muchas veces se pasa por alto, y se debe pensar en ella en todos los pacientes con cuadros ictericos que muestran deterioro de la función renal, pues sin la posibilidad de una biopsia, el diagnóstico es por exclusión; pero las complicaciones y la morbimortalidad pueden ser elevadas.

Puntos clave para recordar

- No existe un consenso real en el diagnóstico y manejo.
- Bilirrubinas totales por arriba de 20 mg/dL aumentan la probabilidad del cuadro, aunque no hay un valor bien definido.
- El tratamiento es por liberación de la vía biliar y soporte para las complicaciones asociadas.

Referencias bibliográficas

1. Krones E, Pollheimer MJ, Rosenkranz AR, et al. Cholemic nephropathy-Historical notes and novel perspectives. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864 (4 Pt B): 1356-1366.
2. Dawson JL. The incidence of postoperative renal failure in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1965; 52: 663-665.
3. Baum M, Stirling GA, Dawson JL. Further study into obstructive jaundice and ischaemic renal damage. *Br Med J* 1969; 2 (5651): 229-231.
4. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (2): 269-278.
5. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154 (2): 201-205.
6. Singapura P, Ma T, Sarmast N, et al. Estimating glomerular filtration rate in cirrhosis using creatinine-based and cystatin C-based equations: systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant* 2021; 27 (11): 1538-1552.
7. Krones E, Wagner M, Eller K, et al. Bile acid-induced cholemic nephropathy. *Dig Dis* 2015; 33 (3): 367-375.
8. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1-138.
9. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62 (4): 968-974.
10. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71 (4): 811-822.
11. Patel J, Walayat S, Kalva N, et al. Bile cast nephropathy: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (27): 6328-6334.
12. Fickert P, Rosenkranz AR. Cholemic Nephropathy Reloaded. *Semin Liver Dis* 2020; 40 (1): 91-100.
13. Van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, et al. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int* 2013; 84 (1): 192-197.
14. Nayak SL, Kumar M, Bihari C, et al. Bile Cast Nephropathy in Patients with Acute Kidney Injury Due to Hepatorenal Syndrome: A Postmortem Kidney Biopsy Study. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5 (2): 92-100.
15. Betjes MGH, Bajema I. The pathology of jaundice-related renal insufficiency: cholemic nephrosis revisited. *J Nephrol* 2006; 19 (2): 229-233.
16. Jain K, Gupta A, Singh HK, et al. Bile cast nephropathy. *Kidney Int* 2015; 87 (2): 484.
17. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Physiology, Bilirubin. *In Treasure Island (FL)* 2025.

18. Levy M, Finestone H. Renal response to four hours of biliary obstruction in the dog. *Am J Physiol* 1983; 244 (5): F516-F525.
19. Deetman PE, Zelle DM, Homan van der Heide JJ, et al. Plasma bilirubin and late graft failure in renal transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2012; 25 (8): 876-881.
20. Oh SW, Lee ES, Kim S, et al. Bilirubin attenuates the renal tubular injury by inhibition of oxidative stress and apoptosis. *BMC Nephrol* 2013; 14: 105.
21. Topuzlu C, Stahl WM. Effect of bile infusion on the dog kidney. *N Engl J Med* 1966; 274 (14): 760-763.
22. Rivera-Huizar S, Rincón-Sánchez AR, Covarrubias-Pinedo A, et al. Renal dysfunction as a consequence of acute liver damage by bile duct ligation in cirrhotic rats. *Exp Toxicol Pathol [Internet]* 2006; 58 (2): 185-195. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S094029930600056X>
23. Elías MM, Comin EJ, Grosman ME, et al. Possible mechanism of unconjugated bilirubin toxicity on renal tissue. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 1987; 87 (4): 1003-1007.
24. Bomzon A, Holt S, Moore K. Bile acids, oxidative stress, and renal function in biliary obstruction. *Semin Nephrol* 1997; 17 (6): 549-562.
25. Alabdul Razzak I, El Naamani H, Dimitrov D, et al. Bile cast nephropathy: A systematic review of case reports and case series. *World J Hepatol* 2025; 17 (4): 105120.
26. Uslu A, Taşlı FA, Nart A, et al. Human kidney histopathology in acute obstructive jaundice: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22 (12): 1458-1465.
27. Tinti F, Umbro I, D'Alessandro M, et al. Cholemic Nephropathy as Cause of Acute and Chronic Kidney Disease. Update on an Under-Diagnosed Disease. *Life (Basel, Switzerland)* 2021; 11 (11).

Capítulo 13

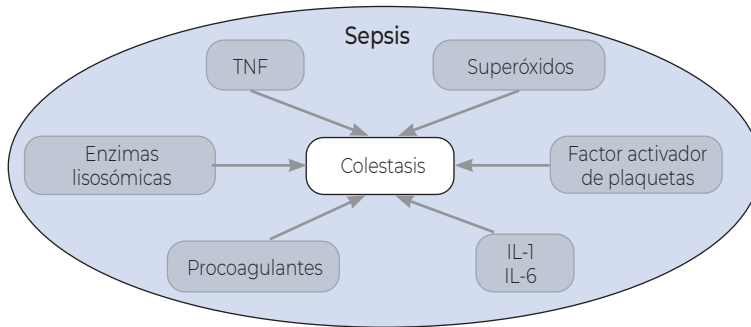
**Colestasis inducida por sepsis:
Diagnóstico y tratamiento**

13. Colestasis inducida por sepsis: Diagnóstico y tratamiento

Dr. Porfirio Visoso Palacios
Dr. Josué Gerardo Esparza Correa
Dra. Sarahí Anilu Jacinto Flores

Terapia Intensiva, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Ciudad de México

Resumen gráfico



Introducción

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, y esta se puede identificar como un cambio agudo en cualquiera de los seis dominios de la escala SOFA (del inglés *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment*) ≥ 2 puntos.¹

Una de las seis disfunciones orgánicas que califica la escala es la hepática, el incremento de la bilirrubina es el parámetro estándar para la valoración de esta falla en pacientes sépticos críticamente enfermos; y el mecanismo principal de ictericia en sepsis es la colestasis.¹⁻³

El objetivo de este capítulo es revisar y actualizar los conceptos sobre la colangitis inducida por sepsis, en especial su presentación clínica, abordaje diagnóstico y manejo óptimo.

Definición

La colestasis inducida por sepsis es una forma de

colestasis hepatocelular que se presenta en el contexto (durante o después) de un proceso séptico y, fisiopatológicamente, es resultado de una afección en el flujo biliar intrahepático.⁴

Fisiopatología

El hígado tiene un papel central en la respuesta desregulada del huésped a la infección y el proceso infeccioso causal es frecuentemente extrahepático; la fisiopatología de la colestasis en sepsis es multifactorial y afecta al flujo biliar intrahepático; la endotoxemia (secundaria a enzimas lisosómicas y superóxidos) y los productos liberados como mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral), respuesta inmune (interleucina 1 y 6) y procoagulantes (factor activador de plaquetas) son los principales mecanismos.⁵⁻⁸

Diagnóstico

Aunque no existen criterios diagnósticos uniformemente aceptados, se han propuesto algunos

elementos clave para su identificación, el primordial es la bilirrubina total mayor a 2 mg/dL, ausencia de dilatación de la vía biliar en estudios de imagen, elevación moderada de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa, elevación leve de transaminasas, de forma general asociación temporal con un cuadro infeccioso confirmado y resolución progresiva tras el control del foco séptico. Estos elementos clave, si bien útiles, no son específicos, por lo que deben ser interpretados en conjunto con el contexto clínico general y la evolución del paciente.

Clínica

La ictericia presente en la sepsis es predominantemente secundaria a colestasis y puede presentarse pocos días después del inicio de la infección o incluso antes de que se manifiesten otras características clínicas. Se realizó un estudio observacional, prospectivo y uncéntrico, en el que se analizaron 608 pacientes (de 2025 a 2011) con sepsis, 66 presentaron colestasis asociada a sepsis, adicionalmente la hepatomegalia estuvo presente en 50% de los casos; como conclusión, la edad avanzada y la gravedad calificada con escalas (APACHE II y SOFA) estuvieron asociadas a la colestasis.^{9,10}

Laboratorio

La hiperbilirrubinemia conjugada en el rango de 2-10 mg/dL es el marcador predominante (rara vez se observan niveles más altos), acompañada de niveles incrementados de fosfatasa alcalina. Los niveles séricos de transaminasas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) no están apreciablemente elevados, lo que refleja la ausencia de daño hepatocelular significativo en esta afección. Los niveles séricos de presepsina se correlacionan con parámetros que indican colestasis en la sepsis.¹¹

En una revisión de 100 casos consecutivos de pacientes pediátricos y adultos con cultivos positivos, 54% de ellos tuvieron elevados los niveles de bilirrubina sérica total y 34% presentaron niveles de bilirrubina sérica total superior a 2.0 mg/dL.¹²

En pacientes con sepsis por gramm negativos, la asociación entre hiperbilirrubinemia y elevación de ácido hialurónico son marcadores de colestasis inducida por sepsis. La mayoría de los reportes actuales muestran una asociación con sepsis por bacterias gramm negativas, como *Escherichia coli* (37.2% en series publicadas) *Klebsiella spp.* (6.1%) y *Pseudomona aeruginosa* (5%), así como infecciones por bacterias gramm positivas (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus pneumoniae*, 6.7 y 2.6%, respectivamente).^{13,14}

Gabinete

Los estudios de imagen se realizan tanto para identificar el origen potencial de la sepsis como para descartar diagnósticos alternativos que puedan estar causando hiperbilirrubinemia, ictericia y alteraciones en las enzimas hepáticas; la ecografía abdominal es la primera línea para diferenciar la colestasis intrahepática de la extrahepática; en la ecografía no es infrecuente que el hígado presente una apariencia heterogénea con una ecotextura ligeramente hiperecoica.¹⁵

Biopsia hepática

La biopsia hepática no suele emplearse para evaluar la colestasis inducida por sepsis; sin embargo, su papel cobra mayor importancia en pacientes con ictericia prolongada o sin causa clara; en este caso, su utilidad reside en diferenciar la colestasis hepatocelular de otras formas de colestasis; es importante destacar que no existen características patognomónicas de la colestasis inducida por sepsis; más bien, hay características que deberían estar ausentes, como fibrosis más allá de leve.¹⁶

Diagnósticos diferenciales

A pesar de que la principal causa de ictericia en sepsis es la colestasis, se requiere la exclusión de otras múltiples etiologías; algunas de las patologías más importantes a considerar en el diagnóstico diferencial al evaluar a un paciente con colestasis inducida por sepsis, son: obstrucción biliar, lodo

biliar, colecistitis alitiásica, colangitis bacteriana aguda, enfermedad hepática crónica no diagnosticada, colestasis inducida por fármacos, nutrición parenteral total, malignidad, etcétera.¹⁷⁻¹⁹

Tratamiento

El punto más retador en el manejo de los pacientes con colestasis inducida por sepsis es la discriminación a tiempo entre este y los diagnósticos diferenciales.²⁰

El manejo con antibióticos, el control del foco y el soporte de las fallas orgánicas son la piedra angular del manejo de la colestasis inducida por sepsis. La selección adecuada de antibióticos es importante; adicionalmente, la selección y las dosis de antibióticos pueden requerir ajustes en pacientes cuyo metabolismo y excreción son predominantemente hepáticos; finalmente, evitar hepatotóxicos y soporte nutricional son complementos del manejo;²¹ en casos extremos algunos pacientes podrían ser candidatos a soporte hepático extracorpóreo.²²

Pronóstico

El pronóstico de la colestasis asociada a sepsis es bueno en general, pero en pacientes con edad avanzada, biomarcadores de disfunción orgánica y puntajes altos en escalas APACHE II y SOFA la mortalidad puede llegar hasta 10.6%.⁹

La colestasis inducida por sepsis es reversible en etapas iniciales, pero si no es manejado adecuadamente progresa a daño hepático estructural.²²

En pacientes con enfermedad crítica prolongada, se ha observado la progresión hacia formas más graves, como la colangitis esclerosante secundaria, que puede llevar a insuficiencia hepática crónica.²³

Puntos clave para recordar

- La colestasis inducida por sepsis se presenta durante el proceso infeccioso y fisiopatológicamente es resultado de una afección en el flujo biliar intrahepático.

- La ictericia presente en la sepsis es predominantemente secundaria a colestasis.
- El manejo con antibióticos, el control del foco y el soporte de las fallas orgánicas son la piedra angular del manejo de la colestasis inducida por sepsis.

Referencias bibliográficas

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-810. Doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574
2. Guo Y, Guo W, Chen H, et al. Mechanisms of sepsis-induced acute liver injury: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol* 2025; 15: 1504223. Doi: 10.3389/fcimb.2025.1504223. PMID: 40061452; PMCID: PMC11885285
3. Pedersen PB, Hrobjartsson A, Nielsen DL, et al. Prevalence and prognosis of acutely ill patients with organ failure at arrival to hospital: A systematic review. *PLoS One* 2018; 13 (11): e0206610. Doi: 10.1371/journal.pone.0206610. PMID: 30383864; PMCID: PMC6211733
4. Contreras-Omaña R, Velarde-Ruiz Velasco JA, Castro-Narro GE. Approach to the patient with cholestasis and jaundice syndrome. Joint AMH, AMG, and AMEG scientific position statement. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2022; 87 (1): 80-88. Doi: 10.1016/j.rgmex.2021.04.003. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34866042
5. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007; 45 (1): 230-241. Doi: 10.1002/hep.21480. PMID: 17187426
6. Chen JW, Liu CY, Li S, et al. Sepsis-associated liver injury: Mechanisms and potential therapeutic targets. *World J Gastroenterol* 2024; 30 (42): 4518-4522. Doi: 10.3748/wjg.v30.i42.4518. PMID: 39563749; PMCID: PMC11572628
7. Ghenu MI, Dragoş D, Manea MM, et al. Pathophysiology of sepsis-induced cholestasis: A review. *JGH Open* 2022; 6 (6): 378-387. Doi: 10.1002/jgh3.12771. PMID: 35774351; PMCID: PMC9218521
8. Nesslerer N, Launey Y, Aninat C, et al. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care* 2012; 16 (5): 235. Doi: 10.1186/cc11381. PMID: 23134597; PMCID: PMC3682239
9. Fan HB, Yang DL, Chen AS, et al. Sepsis-associated cholestasis in adult patients: a prospective study. *Am J Med Sci* 2013; 346 (6): 462-466. Doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182955457. PMID: 23689050
10. Yu L, Jia Jia L, Rong An L, et al. Clinical features of patients with sepsis-induced cholestatic jaundice and risk factors for death. *J Clin Hepatol* 2020; 36 (5): 1065-1071. Doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.023
11. Ghenu MI, Dragoş D, Manea MM, et al. The Pivotal Role of Presepsin in Assessing Sepsis-Induced Cholestasis. *Diagnostics (Base)* 2024; 14 (16): 1706. Doi: 10.3390/diagnostics14161706. PMID: 39202194; PMCID: PMC11353418

12. Franson TR, Hierholzer WJ Jr, LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (1): 1-9. Doi: 10.1093/clinids/7.1.1. PMID: 3983523
13. Kluge M, Tacke F. Liver impairment in critical illness and sepsis: the dawn of new biomarkers? *Ann Transl Med* 2019; 7 (Suppl 8): S258. Doi: 10.21037/atm.2019.12.79. PMID: 32015977; PMCID: PMC6976419
14. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8 (1): 83-94. Doi: 10.1016/S1089-3261(03)00134-X. PMID: 15062195
15. Collares M, Valverde M, Fernández I, et al. Cholestasis intra-hepática: un desafío diagnóstico. *Arch Med Int [Internet]* 2014; 36 (1): 33-38.
16. Bsirini C, Katerji R, Lee EJ, et al. Liver Histology in Septic Patients: Is It All About Ductular Cholestasis? *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146 (11): 1329-1337. Doi: 10.5858/arpa.2021-0190-OA. PMID: 35196387
17. Shah YR, Singh Dahiya D, Chitagi P, et al. Hyperbilirubinemia in a Patient With Sepsis: A Diagnostic Challenge. *ACC Case Reports Journal* 2023; 10 (6): e01076. Doi: 10.14309/crj.0000000000001076
18. Hossein-Javaheri N, Rafa O, Reese A, et al. Acute Sepsis-Induced Cholestatic Disease Presenting With Isolated Hyper-Bilirubinemia. *Cureus* 2023; 15 (2): e35378. Doi:10.7759/cureus.35378
19. Shah YR, Singh Dahiya D, Chitagi P, et al. Hyperbilirubinemia in a Patient With Sepsis: A Diagnostic Challenge. *ACC Case Rep J* 2023; 10 (6): e01076. Doi: 10.14309/crj.0000000000001076. PMID: 37312757; PMCID: PMC10259638
20. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12 (1): 151-172, ix. Doi: 10.1016/j.cld.2007.11.002. PMID: 18242502
21. Jenniskens M, Langouche L, Van den Berghe G. Cholestatic Alterations in the Critically Ill: Some New Light on an Old Problem. *Chest* 2018; 153 (3): 733-743. Doi: 10.1016/j.chest.2017.08.018. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28847548
22. Bottari G, Ranieri VM, Ince C, et al. Use of extracorporeal blood purification therapies in sepsis: the current paradigm, available evidence, and future perspectives. *Crit Care* 2024; 28 (1): 432. Doi: 10.1186/s13054-024-05220-7. PMID: 39722012; PMCID: PMC11670469
23. Juan-Juan W, He-Bin F, Ya-Bing G, et al. Sepsis-Induced Cholestasis is Associated with Increased Rates of Complications and 1-Year Mortality in Patients with Liver Cirrhosis. *Med Sci Tech* 2016; 57: 116-121. Doi: 10.12659/MST.902027



Capítulo 14

14. Tratamiento con ácido ursodesoxicólico: Experiencia clínica

14. Tratamiento con ácido ursodesoxicólico: Experiencia clínica

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefa del Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México
Profesora Titular del Curso de Especialización en Gastroenterología y Profesora Adjunta del PAEM en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México

Dra. Anaís Servín Higuera

Bachiller Área III. Ciencias Químico-Biológicas, Centro Universitario México, Ciudad de México

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado, Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Resumen gráfico

Indicaciones de UDCA

Primera línea incuestionable (estándar de oro):

- Colangitis biliar primaria
- Colestasis intrahepática del embarazo
- Prevención de litiasis biliar posbariátrica
- Profilaxis de enfermedad hepática de injerto contra huésped

Uso aceptado pero con eficacia variable o adyuvante:

- Colangitis esclerosante primaria
- Colestasis inducida por fármacos
- Colestasis relacionada con fibrosis quística hepática
- Colestasis neonatal y síndromes colestásicos genéticos

Usos emergentes/en investigación:

- Gastritis por reflujo biliar
- Enfermedades metabólicas hepáticas (p. ej.: MASLD con colestasis leve)

Abreviaturas: MASLD: Esteatosis hepática metabólica; UDCA: Ácido ursodesoxicólico.

Patologías donde el ácido ursodesoxicólico se considera estándar de primera línea

Colangitis biliar primaria

El ácido ursodesoxicólico (UDCA) es un ácido biliar hidrofílico que desplaza ácidos biliares más hidrofóbicos, mejora el flujo biliar, reduce la citotoxicidad colestásica y modula vías de apoptosis/inflamación; aunque el mecanismo molecular exacto es multifactorial, estos efectos se alinean

con la mejoría bioquímica y clínica observada en colangitis biliar primaria (CBP), donde se recomienda como terapia de primera línea, independientemente del estadio histológico, a una dosis de 13-15 mg/kg/día de forma crónica. Esta recomendación se basa en ensayos controlados y en evidencia observacional robusta que demuestran mejoría bioquímica, retardo en la progresión histológica de la enfermedad y reducción de la necesidad de trasplante.^{1,2} En cohortes grandes tratadas con

UDCA, la respuesta bioquímica al año (p. ej., criterios de París/Toronto: fosfatasa alcalina [FA] $\leq 1.67 \times$ LSN, bilirrubina normal o casi normal) se asocia a supervivencia similar a la población general y a menor riesgo de trasplante o muerte. Modelos validados como GLOBE y UK-PBC cuantifican el riesgo post-UDCA y predicen supervivencia libre de trasplante.³⁻⁵ Análisis poblacionales multicéntricos recientes confirman que UDCA mejora la supervivencia libre de trasplante vs. no uso, independientemente del estadio y aun considerando el grado de respuesta bioquímica (beneficio de clase). Adicionalmente, los cambios inducidos por UDCA en la puntuación GLOBE se correlacionan con el pronóstico individual, aportando un marcador dinámico de efecto terapéutico.⁶ El tiempo esperado de respuesta oscila entre 6-12 meses; las guías de práctica clínica en general recomiendan reevaluar a los 12 meses con criterios validados (París-I, París-II, Toronto, GLOBE/UK-PBC).⁷ En no respondedores parciales o completos, deben considerarse terapias de segunda línea, pero siempre manteniendo UDCA como base. El UDCA se caracteriza por excelente perfil de seguridad y tolerabilidad a largo plazo, con baja tasa de eventos adversos.¹²

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una hepatopatía caracterizada por prurito intenso habitualmente palmo-plantar y elevación de los ácidos biliares séricos, asociada con incremento del riesgo fetal de parto pretérmino, sufrimiento fetal agudo, líquido meconial y muerte intrauterina, especialmente cuando los ácidos biliares son $\geq 40-100 \mu\text{mol/L}$.⁸ En este contexto, el UDCA también se ha consolidado como el tratamiento farmacológico de primera línea, donde sus efectos terapéuticos son pleiotrópicos: desplaza a los ácidos biliares endógenos más hidrofóbicos y tóxicos, aumenta la expresión de transportadores canaliculares (BSEP, MDR3), mejora la secreción hepatocitaria de sales biliares y ejerce acciones citoprotectoras y antiapoptóticas sobre el hepatocito y el

trofoblasto.⁹ Además, se ha demostrado que modula el transporte placentario de ácidos biliares, reduciendo la exposición fetal a concentraciones potencialmente lesivas.¹⁰

En los ensayos clínicos tempranos, el UDCA mostró de forma consistente mejoría del prurito materno y de parámetros bioquímicos (descenso de ácidos biliares y transaminasas) frente a placebo o colestiramina, aunque con tamaños muestrales pequeños y heterogeneidad metodológica.¹⁰⁻¹⁸ El cambio de paradigma llegó con el ensayo PITCHES, un estudio aleatorizado multicéntrico ($n \approx 600$) que comparó UDCA vs. placebo en mujeres con CIE: no se observó reducción significativa en el desenlace primario compuesto perinatal (muerte perinatal, parto pretérmino, ingreso a UCI neonatal) pese a una discreta mejoría del prurito y de los ácidos biliares.¹⁷ Estos resultados llevaron a cuestionar el uso rutinario de UDCA como estrategia para prevenir complicaciones fetales.

Sin embargo, análisis posteriores y metaanálisis con datos de paciente individual han matizado esta visión. El trabajo de Ovadia y cols. reunió a 6,974 mujeres con CIE, de las cuales 4,726 recibieron UDCA; se observó una reducción del riesgo de parto pretérmino (especialmente espontáneo) y de un compuesto de eventos perinatales adversos en embarazos únicos, con beneficio más claro en mujeres con ácidos biliares elevados ($\geq 40 \mu\text{mol/L}$).¹⁸ De forma concordante, otros metaanálisis han descrito menor tasa de parto pretérmino y menos ingresos a UCI neonatal en gestantes tratadas con UDCA, aunque sin impacto demostrable sobre la mortalidad perinatal o la tasa de óbito intrauterino.¹³

En términos de seguridad, la experiencia acumulada es amplia: ni los ensayos clínicos ni los grandes estudios observacionales han identificado señales de teratogenicidad ni de efectos adversos significativos a largo plazo en la descendencia; UDCA se considera seguro durante la gestación y la lactancia, si bien sigue siendo formalmente un uso “no oficialmente autorizado” en muchos países.⁹ La tolerabilidad materna es generalmente excelente,

con eventos adversos leves (diarrea, dispepsia) en una minoría de pacientes.

Las guías clínicas recientes coinciden en recomendar UDCA como tratamiento de primera línea para el alivio sintomático del prurito y la mejoría bioquímica en la CIE, con dosis de 10-15 mg/kg/día en 2-3 tomas, titulables hasta ~20-21 mg/kg/día si persisten los síntomas.¹³ La mayoría de consensos internacionales lo consideran parte integral del manejo, aunque algunos creen que no hay evidencia sólida de reducción de muerte perinatal, recomendando su uso principalmente para control de síntomas.⁸ En todos los documentos, la prevención de eventos fetales graves se basa más en la estratificación del riesgo según el pico de ácidos biliares y en la planificación del momento del parto (inducción entre 36-39 semanas según niveles y comorbilidades) que en el uso de UDCA *per se*.

Entre las áreas de investigación emergentes destacan los esquemas de dosificación gradual de UDCA (que podrían asociarse a mejores desenlaces neonatales en algunos estudios), la combinación con S-adenosil-L-metionina o rifampicina en casos refractarios, y el interés en nuevos moduladores de receptores nucleares (p. ej., agonistas del receptor farnesoide X [FXR]) para colestasis gestacional, aunque estas estrategias aún no forman parte de la práctica estándar.⁹

Prevención de litiasis biliar posbariátrica

La litiasis biliar es una de las complicaciones más frecuentes tras la cirugía bariátrica. La rápida pérdida ponderal (≥ 1.5 kg/semana), la supersaturación de colesterol en la bilis y la hipomotilidad vesicular explican que entre 10-30% de los pacientes desarrollen colelitiasis en el primer año y una proporción menor pero clínicamente relevante presente litiasis sintomática y requiera colecistectomía.^{19,20}

La administración de UDCA se ha propuesto como estrategia farmacológica para prevenir la litiasis posbariátrica. UDCA es un ácido biliar hidrofílico que disminuye la absorción intestinal y la secreción hepática de colesterol, reduce 40-60% la

sobresaturación de colesterol en la bilis y mejora el perfil de ácidos biliares, con menor citotoxicidad sobre el epitelio biliar. Estos efectos se traducen en menor nucleación de cristales de colesterol y, de forma indirecta, en mejor vaciamiento vesicular, lo que explica su utilidad profiláctica durante la fase de pérdida rápida de peso.^{19,20}

Diversos estudios muestran reducción de colelitiasis y de eventos biliares, pero con tamaños muestrales limitados y esquemas de dosis variables (300-1,200 mg/día, 3-12 meses).²¹⁻²⁵ Mulliri y cols. incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con cerca de 3,600 pacientes y demostraron que el uso profiláctico de UDCA reduce la formación de cálculos (razón de momios [OR] 0.25; intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 0.21-0.31), la litiasis sintomática (OR 0.29) y la necesidad de colecistectomía (OR 0.33), con efectos consistentes.²² Fearon y cols. analizaron 10 ECA (2,583 pacientes) y encontraron una reducción de la incidencia de litiasis de 24.7% en el grupo control a 7.3% con UDCA (riesgo relativo [RR] 0.36; $p < 0.00001$), con mejor relación eficacia-tolerabilidad para dosis ≤ 600 mg/día que para dosis superiores.²³

Metaanálisis más recientes han confirmado y reforzado estos hallazgos. Sharma y cols. evaluaron 14 ECA (3,619 pacientes) y reportaron que UDCA disminuye la formación de cálculos de 38.1% a 8.3% (RR 0.27) y los episodios sintomáticos (RR 0.30), sin diferencias significativas entre tipos de cirugía ni entre rangos de dosis, aunque en la práctica se favorecen 500-600 mg/día por 6 meses como esquema estándar.²⁴ A su vez, Al-Huniti y cols. incluyeron 12 ECA (2,767 pacientes) y observaron una reducción global de colelitiasis con UDCA (RR 0.13; $p < 0.0001$), así como menor incidencia de litiasis sintomática y menor tasa de colecistectomía, con heterogeneidad moderada pero resultados robustos en análisis de sensibilidad.²⁵

La mayor parte de las revisiones recientes concluyen que UDCA es una intervención eficaz para prevenir la litiasis posbariátrica, especialmente en pacientes con vesícula *in situ* y sin cálculos al momento de

la cirugía, durante los primeros 6-12 meses donde la pérdida ponderal es más acelerada.²⁰ La dosis más utilizada en la práctica es 500-600 mg/día (≈ 8-10 mg/kg/día en pacientes ya intervenidos) por 6 meses, iniciando en las primeras 2-4 semanas posoperatorias. Los efectos adversos suelen ser leves (diarrea, molestias gastrointestinales) y rara vez obligan a suspender el fármaco. Desde el punto de vista de salud pública, análisis de costo-efectividad sugieren que UDCA es coste-efectiva tras *bypass* gástrico y en Y de Roux, al evitar reingresos y procedimientos biliares complejos.²⁰

La evidencia de UDCA es mucho más limitada como tratamiento disolutivo; es decir, cuando la litiasis posbariátrica ya está establecida, similar a la de la litiasis no asociada a obesidad: puede considerarse únicamente en cálculos pequeños, radiolúcidos, en vesícula funcionante, cuando la colecistectomía está contraindicada, pero no sustituye al manejo quirúrgico o endoscópico estándar de la enfermedad litiasica sintomática. Su papel principal en este contexto es claramente profiláctico, reduciendo la probabilidad de que el paciente bariátrico llegue a presentar una litiasis complicada en un escenario anatómico que hace más difícil y costoso el acceso a la vía biliar.²⁶

Profilaxis de enfermedad hepática de injerto contra huésped

La profilaxis de enfermedad hepática de injerto contra huésped (EICH hepática) y el síndrome de obstrucción sinusoidal/veno-oclusivo (SOS/VOD) constituyen complicaciones mayores tras el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACH), asociadas a elevada mortalidad no relacionada con recaída (NRM) y prolongación de la estancia hospitalaria. El UDCA se ha incorporado como estrategia profiláctica estándar en numerosos centros, con evidencia de reducción de complicaciones hepáticas y de EICH aguda grave.²⁷

Desde el punto de vista fisiopatológico, el UDCA es un ácido biliar hidrofílico que desplaza ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos del *pool* biliar, disminuyendo

el daño colestásico sobre hepatocitos y colangiocitos; además, ejerce efectos citoprotectores y antiapoptóticos (estabilización mitocondrial, menor estrés oxidativo) y puede modular la expresión de antígenos HLA en el epitelio biliar, lo que teóricamente atenúa el reconocimiento alógeno y la intensidad de EICH hepática.²⁸

Los primeros ensayos aleatorizados se centraron en la prevención de SOS/VOD. Essell y cols. realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo, en pacientes sometidos a TMO con busulfán/ciclofosfamida, demostrando una reducción de VOD de 40-15% con ursodiol, sin impacto adverso en recaída ni en otras toxicidades.²⁸ De forma concordante, el ensayo multicéntrico japonés de Ohashi y cols. comunicó una incidencia de VOD de 3.0% en el grupo UDCA frente a 18.5% en controles ($p = 0.0043$), sin efectos secundarios atribuibles al fármaco.²⁹

Ruutu y cols. evaluaron específicamente UDCA (12 mg/kg/día) frente a no tratamiento en 242 receptores de TACH, desde el día previo al acondicionamiento hasta el día +90. El uso de UDCA se asoció a menor proporción de pacientes con hiperbilirrubinemia significativa y elevación marcada de alanina aminotransferasa (ALT), así como a una reducción de la EICH aguda grado III-IV, incluyendo EICH hepática e intestinal, con mejor supervivencia al año (71 vs. 55%) y menor NRM (19 vs. 34%). El seguimiento a 10 años confirmó la persistencia del beneficio en supervivencia (48 vs. 38%) y NRM (28 vs. 41%), consolidando el papel de UDCA en la prevención de complicaciones relacionadas con el trasplante.³⁰

Una revisión sistemática de Tay y cols. que integró 6 estudios controlados (824 pacientes) mostró que el UDCA reduce de manera significativa la incidencia de SOS/VOD (RR ≈ 0.34) y la mortalidad relacionada con el trasplante (RR ≈ 0.58), sin señal de toxicidad relevante.³¹ Aunque el efecto sobre la incidencia global de EICH aguda fue menos consistente, el ensayo nórdico documentó una disminución clara de EICH aguda grave y de EICH hepática, que explica en parte la reducción de NRM.³²

Se recomienda la administración de UDCA (10-15 mg/kg/día, habitualmente 12 mg/kg/día) desde el inicio del acondicionamiento hasta el día +90 post-TACH como parte de la profilaxis estándar de SOS/VOD y complicaciones hepáticas, destacando explícitamente su asociación con menor EICH aguda grave, incluida la afectación hepática, y mejor supervivencia. Estudios observacionales recientes en cohortes contemporáneas que combinan UDCA con heparina a dosis bajas confirman incidencias de SOS/VOD cercanas a 2-3%, con baja mortalidad en pacientes tratados precozmente.³³

Patologías en las que UDCA tiene uso aceptado o adyuvante

Colangitis esclerosante primaria

El UDCA ha sido el fármaco más estudiado en la colangitis esclerosante primaria (CEP), aunque su papel sigue siendo controvertido. Los primeros ensayos controlados con dosis estándar (13-15 mg/kg/día) mostraron mejoría significativa de bilirrubina, fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), así como de índices histológicos de inflamación portal, en comparación con placebo, pero sin impacto en la supervivencia libre de trasplante ni en la progresión clínica global.^{34,35} Una revisión sistemática y metaanálisis de los ensayos disponibles (dosis estándar y altas) confirmó la mejoría bioquímica, pero no demostró reducción consistente de mortalidad, necesidad de trasplante o complicaciones relacionadas con la CEP.³⁶ La búsqueda de un mayor efecto llevó a estudios con UDCA en dosis altas (28-30 mg/kg/día). En un ensayo aleatorizado multicéntrico, esta dosis se asoció a mejoría de las pruebas hepáticas pero sin beneficio en supervivencia y con un incremento significativo de eventos adversos graves, incluyendo progresión a cirrosis, várices esofágicas y trasplante.³⁷ Estos hallazgos llevaron a desaconsejar el uso de dosis altas de UDCA en CEP.^{37,38}

Las guías clínicas europeas actuales sugieren administrar UDCA a dosis moderadas de 15-20 mg/kg/día, dado que puede mejorar pruebas de colestasis

y marcadores pronósticos, pero enfatizan que no existe evidencia firme de beneficio en desenlaces duros y recomiendan no usar 28-30 mg/kg/día.³⁹ Por su parte, la guía de práctica clínica de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) señala que UDCA 13-23 mg/kg/día puede considerarse en pacientes con elevación persistente de FA o GGT, y sugiere continuar el tratamiento sólo si, en 6-12 meses, se documenta una reducción clínicamente relevante de FA (o normalización) y/o mejoría sintomática.⁴⁰

Colestasis inducida por fármacos

El UDCA se utiliza desde hace décadas como tratamiento de apoyo en la colestasis inducida por fármacos (DILI colestásico), aunque la evidencia sigue siendo limitada y fundamentalmente observacional. Desde el punto de vista mecanístico, UDCA es un ácido biliar hidrofílico que desplaza ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos, estabiliza la membrana hepatocitaria y colangiocitaria, estimula la secreción biliar y ejerce efectos antioxidantes y antiapoptóticos; estos mecanismos proporcionan una base sólida para su uso en cualquier colestasis, incluida la de origen farmacológico.^{41,42}

En revisiones clásicas sobre colestasis inducida por fármacos, se señala que el manejo es principalmente de soporte, con retirada inmediata del agente causante y tratamiento sintomático; UDCA y colestiramina se proponen como opciones para reducir prurito y acelerar la resolución bioquímica, pero sin ensayos controlados que confirmen beneficio en desenlaces duros.⁴³ Estudios más recientes describen que UDCA puede prescribirse, aunque los datos en DILI colestásica son escasos, y que su beneficio principal es acortar el tiempo hasta la caída de bilirrubina y la normalización de pruebas hepáticas.⁴⁴

Una revisión sistemática de Robles-Díaz y cols. recopiló 24 casos y 6 estudios clínicos (prospectivos y retrospectivos) de UDCA en DILI idiosincrásico, la mayoría con patrón colestásico o mixto, observando mejoría de bilirrubina y enzimas, e incluso efecto

preventivo en algunos escenarios; sin embargo, la heterogeneidad y el bajo nivel de evidencia impidieron emitir recomendaciones firmes y se subrayó la necesidad de ensayos aleatorizados.⁴⁵ Un análisis más reciente de Bessone y cols., así como de revisiones sobre colestasis inducida por fármacos, coinciden en que guías internacionales permiten el uso de UDCA como terapia coadyuvante en DILI colestásico persistente o con prurito importante, pero enfatizan que su utilización es empírica y no debe considerarse tratamiento específico estándar.⁴⁶⁻⁴⁸ En la práctica, muchos expertos emplean UDCA a 10-15 mg/kg/día tras suspender el fármaco implicado, monitorizando estrechamente la evolución clínica y bioquímica.

Colestasis relacionada con fibrosis quística hepática

La enfermedad hepática relacionada con fibrosis quística (CFLD) se caracteriza por colestasis crónica secundaria a bilis espesa, obstrucción de pequeños conductos biliares y progresión potencial a cirrosis multilobulillar e hipertensión portal en una minoría de pacientes. En este contexto, el UDCA se ha utilizado históricamente como fármaco colerético e “hidrofílico” para mejorar el flujo biliar y reducir la toxicidad de los ácidos biliares endógenos.^{49,50} Los primeros ensayos clínicos mostraron señales favorables: en un ensayo doble ciego multicéntrico, Colombo y cols. demostraron que UDCA (≈ 20 mg/kg/día) mejoró pruebas de función hepática y algunos parámetros clínico-nutricionales en CFLD establecida, con buena tolerancia, aunque sin poder estadístico para desenlaces como trasplante o mortalidad.⁴⁹ De forma concordante, un estudio prospectivo con biopsias seriadas reportó reducción de inflamación portal y cierta mejoría de la arquitectura hepática tras 2 años de tratamiento.⁵⁰

Sin embargo, la actualización Cochrane de 2017, que integró los ensayos aleatorizados disponibles, concluyó que, aunque UDCA mejora índices bioquímicos, la evidencia es de baja a muy baja calidad y no demuestra reducción de trasplante, mortalidad ni

complicaciones de hipertensión portal, por lo que no puede justificarse su uso rutinario para modificar la historia natural de CFLD.⁵¹ Estudios observacionales posteriores, incluyendo cohortes con elastografía hepática, han sugerido estabilización o ligera mejoría de la rigidez hepática en subgrupos seleccionados, pero sin confirmar un efecto claro en la incidencia de cirrosis o hipertensión portal.^{52,53} Un gran estudio multicéntrico reciente comparó centros que prescriben UDCA de forma sistemática frente a aquellos que no lo hacen, sin encontrar menor incidencia de hipertensión portal ni de enfermedad hepática grave en los centros “UDCA-rutinarios”, lo que cuestiona su valor profiláctico.⁵³

En consonancia, las guías y consensos más recientes recomiendan no utilizar UDCA de forma sistemática en todos los pacientes con fibrosis quística para prevenir enfermedad hepática avanzada, reservando su empleo individualizado en CFLD establecida, especialmente en presencia de colestasis y/o prurito, y siempre como parte de una estrategia global que incluya optimización nutricional, manejo de complicaciones de hipertensión portal y evaluación periódica de progresión hepática.^{51,54-56}

Colestasis neonatal y síndromes colestásicos genéticos

En la colestasis neonatal, el UDCA se utiliza de forma extendida, aunque *off-label*, como ácido biliar hidrofílico con efectos coleréticos, citoprotectores sobre el colangiocito, antiapoptóticos e inmunomoduladores.⁵⁷ En recién nacidos se recomiendan dosis de 10-15 mg/kg cada 12 h (máximo 30 mg/kg/día), con monitorización estrecha de pruebas de función hepática.⁵⁸ Un documento de consenso australiano de 2024 resume que, en un ensayo clínico cruzado preterminado, UDCA fue significativamente más eficaz que fenobarbital para reducir la bilirrubina directa en neonatos con colestasis, mientras que fenobarbital tuvo impacto mínimo.^{57,59} Series retrospectivas en colestasis asociada a nutrición parenteral en muy bajo peso muestran menor duración de la colestasis y menores picos

de bilirrubina con UDCA (10-30 mg/kg/día), aunque con calidad de evidencia baja.⁵⁷ Una revisión sistemática y metaanálisis de 2023 que incluyó > 30 estudios pediátricos (neonatos y lactantes) documentó que UDCA reduce de forma consistente bilirrubina total/directa, ácidos biliares y enzimas hepáticas frente a placebo o control, sin aumento global de reacciones adversas; sin embargo, advierte que dosis altas (20-40 mg/kg/día) se han asociado en estudios retrospectivos con complicaciones graves y recomienda evitar sobrepasar 30 mg/kg/día.⁵⁸ Guías de manejo y revisiones sobre colestasis neonatal subrayan que UDCA es parte del soporte (mejoría bioquímica, prurito), pero nunca debe retrasar el diagnóstico etiológico, en especial de atresia biliar ni sustituir tratamientos específicos.⁶⁰⁻⁶²

En los síndromes colestásicos genéticos de inicio neonatal (colestasis intrahepáticas familiares progresivas [PFIC] 1-3, defectos de síntesis o conjugación de ácidos biliares, síndrome de Alagille, entre otros), UDCA se emplea de forma individualizada.⁶⁰⁻⁶² En una serie clásica de 39 niños con PFIC tratados con UDCA 20-30 mg/kg/día durante 2-4 años, alrededor de dos tercios presentaron mejoría significativa de bilirrubina, ácidos biliares y prurito, con regresión parcial de fibrosis en algunos casos, mientras otros progresaron a cirrosis o trasplante.⁶³ Estudios posteriores y revisiones expertos indican que la respuesta es mejor en PFIC3 y en un subgrupo de PFIC1, mientras que PFIC2 responde poco y con frecuencia requiere derivación biliar o trasplante hepático.^{63,64} Un análisis reciente sobre colestasis genética resalta que UDCA es especialmente útil en trastornos con lesión predominante de colangiocitos y secreción residual de ácidos biliares (p.ej., enfermedad por déficit de MDR3, fenotipos de coleditiasis asociada a bajo contenido de fosfolípidos [LPAC]), pero sus beneficios son limitados o inciertos en defectos primarios de síntesis o de exportación biliar (BSEP, FXR/NR1H4), donde se prefieren terapias dirigidas (ácidos biliares primarios, inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares [IBAT1], abordajes avanzados).⁶⁴ En el síndrome de

Alagille, series observacionales y revisiones para clínicos señalan que UDCA (10-20 mg/kg/día) se utiliza casi universalmente para mejorar el flujo biliar, disminuir el prurito y optimizar la absorción de vitaminas liposolubles, aunque la necesidad de IBAT1, derivaciones biliares o trasplante permanece elevada, lo que sugiere un impacto limitado sobre la historia natural.^{64,65}

En conjunto, en la colestasis neonatal y los síndromes colestásicos genéticos UDCA es una terapia coadyuvante razonable, con evidencia sólida de beneficio bioquímico y sintomático, pero con datos aún escasos sobre desenlaces duros (supervivencia libre de trasplante), por lo que se recomienda usarlo a dosis moderadas, en el contexto de un abordaje etiológico integral y soporte nutricional intensivo.^{57-59,63,64}

Indicaciones emergentes o en investigación

Gastritis por reflujo biliar

El reflujo biliar (duodenogástrico y duodenogastroesofágico) expone de forma crónica la mucosa gástrica y esofágica a ácidos biliares hidrofóbicos, favoreciendo gastritis alcalina, síntomas dispépticos y, en algunos casos, esofagitis y Barrett. En este contexto, el UDCA se plantea como terapia coadyuvante “emergente” porque desplaza ácidos biliares tóxicos del *pool*, hace el reflujo menos detergente y potencialmente menos carcinogénico. Los primeros ensayos en gastritis por reflujo biliar mostraron que UDCA (250-1,000 mg/día) reduce de forma significativa dolor epigástrico, náusea y vómito, con mejoría endoscópica e histológica frente a placebo.^{66,67} En un ensayo aleatorizado más reciente, UDCA añadido a inhibidores de bomba de protones (IBP) y sucralfato fue superior al esquema sin UDCA en la resolución de síntomas y en la cicatrización de la gastritis por bilis. Un metaanálisis reciente sobre gastritis por reflujo biliar concluye que UDCA mejora de forma consistente los síntomas y los hallazgos endoscópicos, apoyando su uso como opción de primera línea en este fenotipo,

aunque la mayoría de estudios son pequeños y de corta duración.⁶⁸

En el esófago, estudios en pacientes con esófago de Barrett han demostrado que UDCA, añadido a IBP, cambia la composición de los ácidos biliares del reflujo hacia un perfil más hidrofílico y reduce marcadores de daño oxidativo y roturas del ácido desoxirribonucleico en el epitelio metaplásico, lo que ha generado interés en un posible papel quimio-preventivo.⁶⁹ Sin embargo, una revisión reciente subraya que los datos siguen siendo exploratorios y que las guías no recomiendan todavía UDCA de forma rutinaria en enfermedad por reflujo biliar, reservándolo como terapia coadyuvante en casos seleccionados, mientras se esperan ensayos mayores y de larga duración.⁷⁰

Colestasis leve asociada a esteatosis hepática metabólica (MASLD)

En el contexto de MASLD, algunos pacientes presentan un patrón de colestasis leve (FA y/o GGT discretamente elevadas) sin otra colangiopatía demostrable. En estos casos se ha utilizado UDCA de forma *off-label* como ácido biliar hidrofílico con efectos citoprotectores, coleréticos y antioxidantes, buscando mejorar la colestasis bioquímica más que modificar la historia natural de la enfermedad. En el ensayo aleatorizado de Lindor y cols., UDCA a 13-15 mg/kg/día mejoró discretamente las transaminasas, pero no produjo mejoría histológica significativa frente a placebo, por lo que se descartó como terapia específica.⁷¹ De forma similar, el ensayo de Dufour y cols. (UDCA + vitamina E) y el estudio de Leuschner con UDCA a dosis altas, mostraron cierta mejoría bioquímica sin beneficio consistente en inflamación, esteatosis o fibrosis.^{72,73}

Una revisión sistemática un metaanálisis actualizado de Zhang y otros confirmaron que UDCA en MASLD reduce de forma modesta ALT y otros parámetros de función hepática, pero sin evidencia robusta de mejoría histológica sostenida.^{74,75} En consecuencia, UDCA podría ser útil como tratamiento coadyuvante para mejorar colestasis leve y

pruebas hepáticas en pacientes seleccionados; sin embargo, requiere de mejores estudios. UDCA no es terapia específica estándar ni tampoco modifica la enfermedad, por lo que el eje principal del manejo de MASLD continúa siendo el manejo metabólico (pérdida de peso, control de diabetes, dislipidemia e hipertensión) y la evaluación de fibrosis.⁷⁵

Puntos clave para recordar

- UDCA es un ácido biliar hidrofílico con excelente perfil de seguridad, que actúa desplazando ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos, ejerciendo efectos citoprotectores, antiapoptóticos e inmunomoduladores sobre hepatocitos y colangiocitos, lo que explica su utilidad transversal en múltiples etiologías colestásicas.
- Existen indicaciones donde UDCA sigue siendo el tratamiento estándar de primera línea.
- Hay escenarios donde UDCA tiene un papel aceptado como terapia coadyuvante, donde mejora sobre todo parámetros bioquímicos y prurito, pero con impacto incierto sobre desenlaces duros.
- En indicaciones emergentes o en investigación, UDCA muestra beneficio sintomático y bioquímico, así como cambios favorables en el *pool* biliar, pero aún no se considera terapia estándar ni modificadora de la historia natural, a la espera de ensayos más grandes y de larga duración.
- UDCA debe usarse a dosis moderadas, individualizando según etiología y objetivos (bioquímicos vs. pronósticos); es pilar en algunas colestasis (CBP, CIE) y coadyuvante razonable en muchas otras, pero no sustituye el abordaje etiológico específico ni las intervenciones sobre factores metabólicos o estructurales de base.

Referencias bibliográficas

1. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance From the AASLD. *Hepatology* 2019; 69 (1): 394-419.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67 (1): 145-172.

3. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent Long-Term Survival in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; 130 (3): 715-720.
4. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and Validation of the GLOBE Score to Predict Transplant-Free Survival in Ursodeoxycholic Acid-Treated PBC. *Gastroenterology* 2015; 149 (7): 1804-1812.e4.
5. Van Buuren HR. How the Concept of Biochemical Response Influenced PBC Management. *Neth J Med* 2016; 74 (9): 381-388. (Resumen de criterios Paris/Toronto y su valor pronóstico.)
6. Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in PBC. *J Hepatol* 2019; 71 (2): 357-365.
7. De Veer RC, Gulamhusein A, Lammers WJ, et al. UDCA Treatment-Induced GLOBE Score Changes and Transplant-Free Survival in PBC. *Hepatal Commun* 2022; 6 (8): 2075-2088.
8. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393 (10174): 899-909. Doi:10.1016/S0140-6736(18)31877-4
9. Girling J, Knight CL, Chappell LC; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. *BJOG* 2022; 129 (13): e95-e114. Doi:10.1111/1471-0528.17206
10. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2020 (7): CD000493. Doi:10.1002/14651858.CD000493.pub3
11. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121 (12): 523-544.
12. Serrano MA, Brites D, Larena MG, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998; 28 (5): 829-839.
13. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, et al. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One* 2014; 9 (1): e83828.
14. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27 (6): 1022-1028.
15. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42 (6): 1399-1405. Doi:10.1002/hep.20952
16. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143 (6): 1492-1501. Doi:10.1053/j.gastro.2012.08.004
17. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al; PITCHES Study Consortium. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394 (10201): 849-860. Doi:10.1016/S0140-6736(19)31270-X
18. Ovadia C, Sajous J, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6 (7): 547-558. Doi:10.1016/S2468-1253(21)00074-1
19. Son SY, Song JH, Shin HJ, et al. Prevention of gallstones after bariatric surgery using ursodeoxycholic acid: a narrative review of the literature. *J Metab Bariatr Surg* 2022; 11 (2): 30-38. Doi:10.17476/jmbs.2022.11.2.30
20. Chen S, Zheng Y, Cai J, et al. Gallstones after bariatric surgery: mechanisms and prophylaxis. *Front Surg* 2025; 12: 1506780. Doi:10.3389/fsurg.2025.1506780
21. Haal S, Guman MSS, Boerlage TCC, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery (UPGRADE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled superiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6 (12): 993-1001. Doi:10.1016/S2468-1253(21)00301-0
22. Mulliri A, Menahem B, Alves A, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol* 2022; 57 (8): 529-539. Doi:10.1007/s00535-022-01886-4
23. Fearon NM, Kearns EC, Kennedy CA, et al. The impact of ursodeoxycholic acid on gallstone disease after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Obes Relat Dis* 2022; 18 (1): 77-84. Doi:10.1016/j.soard.2021.10.004
24. Sharma A, Shanti H, Nageswaran H, et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones formation in bariatric patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Obes Surg* 2023; 33 (12): 4115-4124. Doi:10.1007/s11695-023-06893-9
25. Al-Huniti M, Alsardia Y, Odeh A, et al. Ursodeoxycholic acid prophylaxis and the reduction of gallstone formation after bariatric surgery: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus* 2023; 15 (12): e50649. Doi:10.7759/cureus.50649
26. Guarino MP, Cocco S, Altomare A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (31): 5029-5034. Doi:10.3748/wjg.v19.i31.5029
27. Mohty M, Malard F, Abecasis M, et al. Prophylactic, preventive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (3): 485-495.
28. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128 (12): 975-981.

29. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2000; 64 (1): 32-38.
30. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 100 (6): 1977-1983.
31. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, et al. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (2): 206-217.
32. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (8): 1186-1193.
33. Fleming S, Bajel A, Blyth E, et al. ANZTCT practice statement: sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease management in Australia. *Intern Med J* 2024; 54 (11): 1548-1556.
34. Beuers U, Spengler U, Kruijs W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16 (3): 707-714.
35. Lindor KD; Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336 (10): 691-695.
36. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (8): 901-910.
37. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50 (3): 808-814.
38. Imam MH, Sinakos E, Gossard AA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (10): 1185-1192.
39. Chazouillères O, Drenth JPH, Janssen HLA, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022; 77 (3): 761-806.
40. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023; 77 (2): 659-702.
41. Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998; 28 (6): 1449-1453.
42. Roma MC, Toledo FD, Boaglio AC, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121 (12): 523-544.
43. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12 (2): 113-124.
44. Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun* 2017; 1 (8): 726-739.
45. Robles-Díaz M, Nezić L, Vujic-Aleksic V, et al. Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury: a systematic review. *Front Pharmacol* 2021; 12: 744488.
46. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70 (6): 1222-1261.
47. Bessone F, Hillotte GL, Tamagnone N, et al. Ursodeoxycholic acid for the management of drug-induced liver injury: role of hepatoprotective and anti-cholestatic mechanisms. *J Clin Transl Hepatol* 2025; 13 (2): 162-168.
48. Pinazo-Bandera JM, González-Jiménez A, Blanco-Rodríguez M, et al. Drug-induced cholestasis: causative agents and challenges in diagnosis and management. *Explor Drug Discov* 2023; 3 (2): 100527.
49. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23 (6): 1484-1490.
50. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998; 27 (1): 166-174.
51. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD000222.
52. Van der Feen C, Van der Doef HPJ, Van der Ent CK, et al. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2016; 15 (5): 763-769.
53. Colombo C, Alicandro G, Oliver MR, et al. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: a multicenter cohort study. *J Cyst Fibros* 2022; 21 (2): 220-226.
54. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10 (Suppl 2): S29-S36.
55. Stauffer K. Current treatment options for cystic fibrosis-related liver disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (22): 8586.
56. Sellers ZM, Assis DN, Debray D, et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease: consensus recommendations. *Hepatology* 2024; 79 (5): 1690-1707.
57. Bolisetty S, ANMF Consensus Group. *Ursodeoxycholic Acid-Newborn use only*. Australian Neonatal Medicines Formulary (ANMF). Version 3.0; 2024.
58. Huang L, Li S, Chen J, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023; 18 (1): e0280691.
59. Maldonado SR, Castañeda-Gutiérrez NC, Yescas-Buendía G, et al. Effectiveness of ursodeoxycholic acid vs. phenobarbital for the treatment of neonatal cholestasis: A cross-randomized clinical trial. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2010; 67: 418-423.
60. Bhatia V, Bavdekar A, Matthai J, et al. Management of neonatal cholestasis: Consensus statement of the Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr* 2014; 51 (3): 203-210. Doi:10.1007/s13312-014-0375-2

61. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, *et al.* Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American and European Societies for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64 (1): 154-168.
62. Mohammadi Sh, Mohammadi Sh, Kadirav M. Neonatal cholestasis: Definition, clinical manifestation and management; a mini review. *Immunol Genet J* 2024; 7 (1): 24-29. Doi:10.18502/igj.v7i1.17517
63. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, *et al.* Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997; 25 (3): 519-523.
64. Thompson RJ, Vilarinho S, Miquel R, *et al.* Challenges in the diagnosis and treatment of genetic cholestasis in adults. *JHEP Rep* 2025; 7 (2): 101625.
65. Alagille Syndrome: Treatment and management. RareDiseaseAdvisor website. Accessed November 24, 2025 (rarediseaseadvisor.com).
66. Stefaniwsky AB, Meshkinpour H, Vierra M, *et al.* Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; 89 (5): 1005-1010.
67. Rosman AS. Efficacy of UDCA in treating bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1987; 92 (1): 269.
68. Wu ZY, Zhang MH, Li Y, *et al.* Clinical Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Bile Reflux Gastritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2025. Doi: 10.1007/s10620-025-09334-y. Epub ahead of print. PMID: 40849871
69. Bozikas A, *et al.* Effect of oral ursodeoxycholic acid on bile acid composition in Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2008; 21 (7): 641-648.
70. Khayyat YM. Potential therapeutic benefit of ursodeoxycholic acid in the management of upper gastrointestinal disorders. *Saudi Med J* 2023; 44 (5): 431-439.
71. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, *et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39 (3): 770-778 (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).
72. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (12): 1537-1543 (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).
73. Leuschner UFH, Lindenthal B, Herrmann G, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52 (2): 472-479 (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).
74. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, *et al.* The role of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140 (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).
75. Zhang W, Tang Y, Huang J, *et al.* Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2020; 29 (4): 696-705.



Capítulo 15

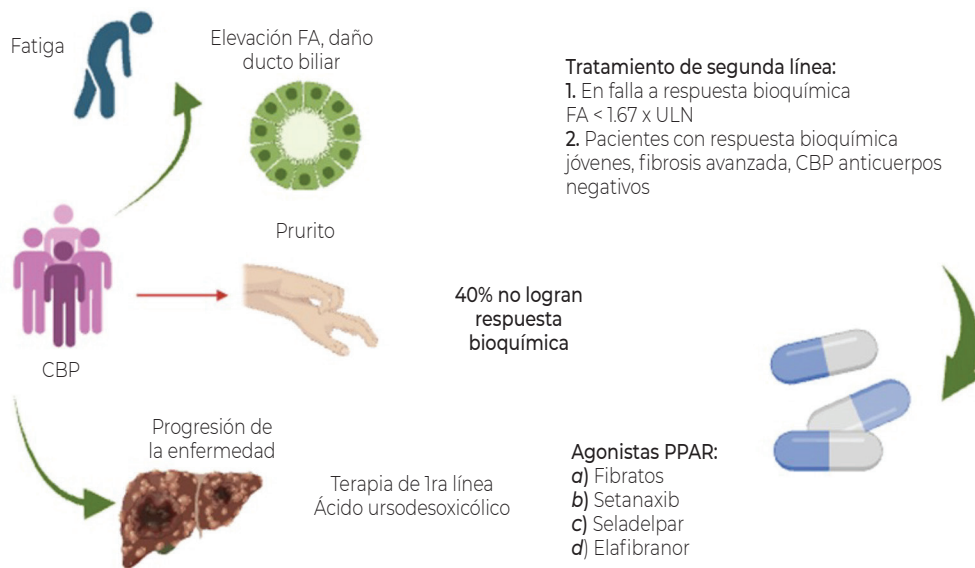
Terapias de segunda línea en la colangitis biliar primaria

15. Terapias de segunda línea en la colangitis biliar primaria

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Departamento de Gastroenterología, Centro Médico ABC, Ciudad de México

Resumen gráfico



Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune, crónica, progresiva, la cual se caracteriza por la destrucción de los ductos biliares intrahepáticos. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por la presencia de colestasis, fibrosis, cirrosis e hipertensión portal.¹ En presencia de colestasis crónica, el diagnóstico de CBP puede ser confirmado por la presencia de anticuerpos antimitocondriales positivos, o anticuerpos antinucleares específicos para CBP como anti-Sp100 y anti-gp120, reservando la biopsia hepática a los pacientes seronegativos o síndromes de sobreposición.²

El síntoma característico de la CBP es la fatiga, la cual se llega a manifestar en 80% de los casos, con un impacto importante en la calidad de vida. El segundo síntoma más frecuente es el prurito, que se llega a reportar en 30-70% de los pacientes, llegando a ser la indicación de trasplante hepático en pacientes no cirróticos (prurito severo 12% de los casos).³ Los pacientes con CBP presentan frecuentemente dislipidemia con alto nivel de proteína de alta densidad (HDL), afección ósea metabólica, deficiencia de vitaminas hidrosolubles y síndrome de Sicca.

La CBP afecta tanto a hombres como a mujeres, siendo el grupo más afectado las mujeres en

la quinta década de la vida:⁴ Estadísticas recientes estiman que 105,506 individuos en Estados Unidos tienen diagnóstico de CBP, siendo una prevalencia ajustada de 40.9 por cada 100 mil adultos.⁵

Las opciones de tratamiento en la CBP son orientadas a evitar la progresión histológica de la enfermedad, siendo el ácido ursodesoxicólico (AUDC) el tratamiento de elección aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA).⁶ El AUDC mejora los parámetros bioquímicos, disminuye la progresión histológica e incrementa la sobrevida libre de trasplante.² El reto es evaluar la respuesta tanto bioquímica como histológica, siendo definida la primera por un nivel de fosfatasa alcalina (FA) < 1.67 veces su límite superior normal, así como niveles normales de bilirrubinas al año de tratamiento.⁷ Pese a un manejo apropiado, 40% de los pacientes no logran una adecuada respuesta bioquímica, o tienen efectos colaterales al uso de AUDC, siendo los más comunes pérdida de cabello, malestar gastrointestinal, cefalea y fatiga, por lo que este grupo es candidato a terapia de segunda línea buscando mitigar los efectos colaterales, impactar en calidad de vida y sobrevida libre de trasplante.⁸ Los datos muestran un riesgo de 5.5 veces más de progresión a cirrosis y tres veces mayor mortalidad.

El objetivo del tratamiento en la CBP es retrasar la progresión de la fibrosis, evitar la hipertensión portal y el trasplante hepático. Dentro de estos objetivos varios factores están involucrados, como la respuesta incompleta al AUDC, la presencia de autoanticuerpos gp2108 y la CBP con anticuerpo mitocondrial negativo. Evidencia reciente sugiere que la elastografía hepática transitoria y los niveles de FA a los 6 meses de iniciado el tratamiento, predicen la respuesta o no a la terapia de primera línea, con lo cual se debería optar tempranamente a tratamiento de segunda línea.⁹

Sólo 70% de los pacientes con CBP reciben el tratamiento de primera línea (AUDC),¹⁰ siendo los hombres y los afroamericanos los que menos reciben el tratamiento al compararse con las mujeres de etnia blanca. Otro punto que puede impactar

en la no respuesta a los tratamientos de primera línea son las dosis subóptimas de AUDC (< 13 mg/kg/día).¹¹ Sin embargo, sólo la mitad de los pacientes que no presentan respuesta al AUDC logran recibir terapias de segunda línea.¹²

¿Cómo evaluar la respuesta a AUDC?

Numerosos puntajes de riesgo han sido establecidos para evaluar la respuesta al tratamiento con AUDC. Entre estos puntajes tenemos los criterios de Barcelona, París, Rotterdam y Toronto como los principales, siendo puntajes que valoran la respuesta a un año y se centran en una reducción a la normalidad de la FA (< 1.5-1.67 veces sobre valor de referencia), o bien descensos de más de 40%, manteniendo la normalidad en bilirrubinas y transaminasas.¹³

Recientemente, Corpechot y cols. compararon la sobrevida libre de complicaciones en los pacientes con FA normal (< 1 x ULN), contra aquellos con FA levemente elevada (valores entre 1-1.5 x ULN) acorde con los criterios de París II, y observaron un impacto mayor en sobrevida libre de complicaciones en los pacientes con niveles < 1.0 x ULN, aunado al grupo de mayor impacto caracterizado por tener menos de 52 años, y rigidez hepática ≥ 10 kPa, mostrando una ganancia absoluta en sobrevida libre de complicaciones a 10 años de 52.8 meses.^{14,15}

Por último, se ha intentado identificar a los pacientes de alto riesgo a no tener respuesta al tratamiento de primera línea, agregando a los objetivos de normalizar la FA y tener normales las bilirrubinas, el tener fibrosis avanzada (elastografía > 9.6-11 kPa),¹⁶ un puntaje de fibrosis hepática ELF > 9.8¹⁷ y niveles de gama glutamil transpeptidasa > 3.2 x ULN.¹⁸ El ser joven al momento del diagnóstico se asocia con un riesgo incrementado de progresión de la enfermedad, observando que pacientes de más de 65 años tienen 5.5 más probabilidad de respuesta al AUDC, menor progresión a trasplante y muerte cuando se compara con personas < 45 años (RR 14.6 vs. 1.4).¹⁹

Terapias de segunda línea

Ácido obeticólico (OCA)

El receptor nuclear farnenoide (FXR) se expresa en el hígado, glándulas adrenales, intestino y riñones, tiene la capacidad de unir sales biliares regulando la transcripción de numerosos genes, incluyendo aquellos involucrados en la hemostasia de los ácidos biliares.²⁰

El OCA, un receptor X farnenoide, inicialmente se presentó como una molécula muy promisoría en el tratamiento de la CBP. Su rápida aprobación en Estados Unidos al igual que en Europa se debió a una respuesta bioquímica superior al placebo.²¹ Sin embargo, estudios posteriores demostraron efectos adversos mayormente en pacientes con hipertensión portal y cirrosis descompensada, sin impacto favorable en reducir mortalidad o disminuir las muertes relacionadas al daño hepático.²² Con la evidencia acumulada reciente, tanto Europa como Estados Unidos han retirado la aprobación del uso de OCA como medicamento de segunda línea en la CBP. Adicionalmente, OCA ha demostrado un incremento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con disminución en las HDL, aumentando de manera considerable el riesgo cardiovascular.²³ Su uso en cirrosis compensada debe ser estrechamente vigilado.

Agonistas de los receptores de peroxisomas (PPAR)

Los PPAR son receptores nucleares activados por varios ligandos regulando la transcripción de múltiples genes involucrados en procesos metabólicos, incluyendo hemostasia de ácidos biliares.²⁴ Los PPAR consisten en tres isoformas primarias: PPAR- α , PPAR- δ y PPAR- γ , los cuales difieren en su expresión tisular, ligandos de unión e inducción de genes, conservando efectos anticolestasis en los pacientes con CBP. Dentro del agonismo específico de PPAR- α se tiene al fenofibrato²⁵ y pema-fibrato;²⁶ el agonismo PPAR- δ corresponde al seladepar,²⁷ mientras que el agonismo dual PPAR- $\alpha\delta$ a elafibranor,²⁸ el agonismo dual PPAR- $\alpha\gamma$ al saragli-tazar²⁹ y el panagonista al bezafibrato.³⁰

Fibratos

Los fibratos tienen su potencial efectivo a través de la unión a los receptores de peroxisomas (PPAR), receptores nucleares que regulan el metabolismo de los ácidos biliares con impacto directo en la citotoxicidad de los mismos. El bezafibrato, un agonista pan-PPAR, ha sido aprobado en Europa con una evidencia robusta para su uso en CBP. En las colangiopatías fibrosantes, el uso de bezafibrato redujo los niveles de FA en 35% comparado contra el 6% del grupo placebo, con un impacto a la vez importante en el prurito de más de 50%.³¹ El uso conjunto con AUCD reduce todas las causas de mortalidad hepáticas y no hepáticas, así como la necesidad de trasplante hepático cuando se compara con el uso aislado de AUCD (RR 0.32). Sin embargo, se debe vigilar la función renal, los datos de rabdomiólisis, y hepatotoxicidad mayormente en los grupos de cirrosis descompensada.^{32,33}

El fenofibrato en Estados Unidos ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la dislipidemia; es un agonista PPAR- α , que ha demostrado impacto en remisión bioquímica en pacientes con CBP.² Cuando los fibratos se usan de manera combinada con el AUCD, los niveles de FA mejoran de forma importante, con 86% de mejora o estabilidad en la fibrosis, comparado con aquellos que sólo reciben monoterapia con AUCD.³⁴

Otra opción viable es el pema-fibrato, agonista PPAR- α , con impacto favorable en disminuir los niveles de FA, siendo sólo de venta en Japón.² Dentro de los efectos secundarios a vigilar en los pacientes bajo tratamiento con fibratos es la elevación en las transaminasas, y mostrando al momento una evidencia escasa en los pacientes con cirrosis descompensada.³⁵

No fibratos: Elafibranor y seladepar

En los estudios fase 3 ELATIVE y RESPONSE, cuyo objetivo primario es la normalización de los niveles de FA < 1.67 x ULN a un año de tratamiento, los porcentajes de respuesta se logran en 51 y 62%,

con normalización de FA en 15 y 25%, respectivamente.^{35,36} Asimismo, ambos estudios muestran 40% de mejora en el prurito moderado a severo, con una ligera ventaja hacia el Seladelpar. La dosis de elafibranor es de 80 mg/día, mientras que la seladelpar de 10 mg/día. Datos presentados en ESLD 2025 reportan el efecto positivo en la inflamación y antifibrótico del elafibranor.

Actualmente, el saroglitazar se encuentra en segunda fase, siendo un agonista dual de receptor α y γ , mostrando a dosis de 2 y 4 mg una reducción significativa en los niveles de FA (51, 49 vs. 3%) a las 16 semanas de tratamiento, siendo el efecto mantenido.³⁷

Especial interés representan los pacientes con cirrosis compensada. Al momento se tienen dos estudios, ELFIDENCE (elafibranor) y AFFIRM (seladelpar), cuyo objetivo principal es ver el impacto en no descompensación, mortalidad de cualquier causa y sobrevida libre de trasplante, incluyendo pacientes *Child A/B*, cirrosis compensada e intolerancia a AUDC.^{38,39}

Terapias en desarrollo: Setanaxib

Es un inhibidor de óxido nítrico con efectos antifibróticos en estudios de segunda fase de pacientes con CBP. Los resultados iniciales han fallado en demostrar mejora en los niveles de gama glutamilo (objetivo primario), pero sí logrando descenso en FA. De manera interesante, Setanaxib se ha asociado con mejoría importante en la fatiga, así como en mejores resultados en pacientes con fibrosis avanzada confirmada por elastografía superior a 8.8 kPa.⁴⁰ Moléculas más recientes son las orientadas a inhibir el transporte ileal de ácidos biliares, como linerixibat y volixibat, cuyos objetivos primarios son orientados a disminuir la mortalidad, así como la severidad del prurito.⁴¹

Pronóstico

El pronóstico basado en los datos de vida real de los pacientes con CBP se clasifica en bajo riesgo en aquellos con respuesta bioquímica completa al AUDC. La normalización en los niveles de fosfatasa

alcalina se asocia con mejora en los desenlaces a largo tiempo en pacientes bajo tratamiento con AUDC, con resultados inciertos en pacientes con terapia combinada.⁴²

Conclusiones

El AUDC sigue siendo el agente de primera línea en el manejo de los pacientes con CBP. Posterior al inicio del tratamiento, la respuesta bioquímica debe ser evaluada a los 6-12 meses usando los criterios validados. La falla a la respuesta bioquímica se define como el no descenso en los niveles de FA inferiores a 150-200 UI, siendo este el momento en el que se deben considerar fármacos de segunda línea. Si la FA llegara a estar por debajo de este nivel, variables asociadas a progresión de la enfermedad como edad joven, fibrosis avanzada y rigidez hepática superior a 10 kPa obligan también a pensar en fármacos de segunda línea de tratamiento. Los agonistas de PPAR han emergido con alto porcentaje de normalización de la FA en aquellos pacientes que no logran la respuesta bioquímica, siendo superiores al ácido ursodesoxicólico, el cual ha sido cuestionado por el perfil lipídico aterogénico que presentan, así como por no lograr el impacto en sobrevida favorable o la no presencia de complicaciones hepáticas.

Puntos clave para recordar

- La colangitis biliar primaria es una enfermedad colestásica autoinmune caracterizada por inflamación crónica no supurativa de los ductos biliares intrahepáticos.
- El tratamiento de primera línea es el ácido ursodesoxicólico, el cual se asocia con mejoría en sobrevida libre de trasplante hepático.
- Las opciones de segunda línea de tratamiento se indican en pacientes sin respuesta bioquímica inicial, o síntomas persistentes como fatiga y prurito.
- Los tratamientos de segunda línea consisten en fibratos, ácido obeticoólico, elafibranor y seladelpar.

Referencias bibliográficas

1. Zapata M, Pagan-Torres H, Mayo MJ. Systemic complications of primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis* 2024; 28 (1): 115-128.
2. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; 69 (1): 394-419.
3. Faisal A. Understanding fatigue and pruritus in primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2024; 23 (1): e0216.
4. Bhushan S, Sohal A, Kowdley KV. Primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis therapy landscape. *Am J Gastroenterol* 2025; 120 (1): 151-158.
5. Buchanan-Pearl KA, MacEwan JP, Levine A, et al. United States (US) Prevalence of Diagnosed Primary Biliary Cholangitis: 41 per 100,000 Adults With Wide Regional Variability. *Hepatology* 2023; 78: S2088.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67 (1): 145-172.
7. Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, et al. Goals of treatment for improved survival in primary biliary cholangitis: Treatment targets should be bilirubin within the normal range and normalization of alkaline phosphatase. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 (7): 1066-1074.
8. Yamagawa S, Kamimura H, Takamura M, et al. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (10): 2606-2012.
9. Murillo Perez CF, Ioannou S, Hassanally I, et al. Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival. *Liver Int* 2023; 43 (7): 1497-1506.
10. Lu M, Li J, Haller IV, et al. Factors Associated With Prevalence and Treatment of Primary Biliary Cholangitis in United States Health Systems. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1333-1341 e1336.
11. Abbas N, Smith R, Flack S, et al. Critical shortfalls in the management of PBC: Results of a UK-wide, population-based evaluation of care delivery. *JHEP Rep* 2024; 6: 100931.
12. Meloni ST, Zein CO, Smither AR, et al. Real-world study of reasons for non-utilization of second-line treatment in patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2024; 80: S326.
13. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136: 1281-1287.
14. Corpechot C, Lemoine S, Soret PA, et al. Adequate versus deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: To what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain? *Hepatology* 2024; 79: 39-48.
15. Bowlus CL, Levy C. Optimizing treatment of primary biliary cholangitis: Is good, good enough? *Hepatology* 2024; 79: 3-5.
16. Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 1127-1136.
17. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 198-208.
18. Gerussi A, Bernasconi DP, O'Donnell SE, et al. Measurement of Gamma Glutamyl Transferase to Determine Risk of Liver Transplantation or Death in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1688-1697 e1614.
19. Cheung AC, Lammers WJ, Murillo Perez CF, et al. Effects of Age and Sex of Response to Ursodeoxycholic Acid and Transplant-free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2076-2084 e2072.
20. Calkin AC, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 213-224.
21. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375 (7): 631-643.
22. Kowdley KV, Hirschfield GM, et al. COBALT: A confirmatory trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis with placebo and external controls. *Am J Gastroenterol* 2025; 120 (2): 390-400.
23. Jang H, Han N, Staats CE, et al. Effect on lipid profile and clinical outcomes of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2023; 47 (10): 102227.
24. Colapietro F, Gershwin ME, Lleo A. PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: Old and new tales. *J Transl Autoimmun* 2023; 6: 100188.
25. Grigorian AY, Mardini HE, et al. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 296-306.
26. Joshita S, Umemura T, Yamashita Y, et al. Biochemical and plasma lipid responses to pemafibrate in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Res* 2019; 49: 1236-1243.
27. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390: 783-794.
28. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390: 795-805.
29. Vuppalanchi R, Caldwell SH, Pylsopoulos N, et al. Proof-of-concept study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2022; 76: 75-85.
30. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018; 378: 2171-2181.

31. De Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2021; 160 (3): 734-743.e6.
32. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2021; 75: 565-571.
33. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 423-431.
34. Wang L, Sun K, Tian A, et al. Fenofibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and histological features in primary biliary cholangitis. *Minerva Med* 2022; 113 (6): 974-982.
35. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, et al. Efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390 (9): 795-805.
36. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390: 783-794.
37. Vuppalanche R, Caldwell SH, Pyrsopoulos N, et al. Proof-of-concept study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2022; 76 (1): 75-85.
38. Clinical Trials gov. NCT 06016842.
39. Clinical Trials gov. NCT06051617.
40. Jones D, Carbone M, Invernizzi P, et al. Impact of setanaxib on quality of life outcomes in primary biliary cholangitis in a phase 2 randomized controlled trial. *Hepatol Commun* 2023; 7: e0057.
41. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, et al. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2024; 404: 1053-1066.
42. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2019; 71: 357-365.



Capítulo 16

Terapias emergentes

16. Terapias emergentes

Dr. Alejandro Tovar Durán

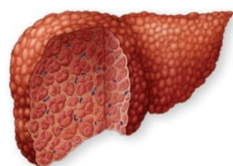
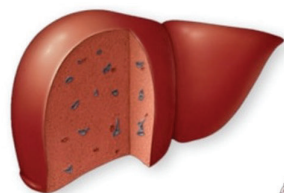
Médico Especialista en Gastroenterología y Hepatología Clínica, Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidad UMAE Núm. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, IMSS, Monterrey, Nuevo León

Dr. José Luis Pérez Hernández

Médico Especialista en Gastroenterología y Hepatología Clínica, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Resumen gráfico

Terapias emergentes en enfermedades colestásicas



Principales grupos de terapias:

1. Agonistas del receptor FXR
2. Moduladores del PPAR
3. Modificadores del *pool* de ácidos biliares
4. Moduladores del FGT19/FGF21
5. Otras dianas (inmunomodulación, microbiota, etcétera)

Objetivos:

- Mejorar las alteraciones bioquímicas (fosfatasa alcalina)
- Aumentar la supervivencia
- Terapias combinadas
- Beneficiar a pacientes con respuesta incompleta

Introducción

La utilización de bilis animal como tratamiento para enfermedades hepáticas tiene un origen milenario, especialmente en la medicina china, donde la bilis de oso fue considerada durante siglos un agente eficaz contra la ictericia.^{1,2} Mientras en Occidente se interpretó la bilis como un desecho corporal hasta bien entrado el Renacimiento, los avances científicos entre los siglos XVII y XX permitieron caracterizar sus componentes y culminaron en la identificación del ácido ursodesoxicólico (UDCA) a partir de la bilis de oso.³ Este conocimiento transformó un remedio empírico en el fundamento de las terapias modernas basadas en ácidos biliares.

Sin embargo, pese al progreso diagnóstico, las colestasis continúan cursando con inflamación ductal, alteraciones en el transporte de ácidos biliares y progresión fibrosante. Aunque el UDCA y, más recientemente, el ácido obeticólico (OCA) han mejorado los resultados en varias colestasis, un número importante de pacientes persiste con respuesta bioquímica incompleta y síntomas no resueltos, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias con dianas más específicas en la última década.⁴

Panorama fisiopatológico

Las colestasis representan un espectro de alteraciones que comparten un denominador común:

alteración en la formación, modificación, transporte o excreción de ácidos biliares (AB) y otros solutos canaliculares. El entendimiento moderno integra mecanismos moleculares, inmunológicos y estructurales que explican tanto la diversidad clínica como la progresión hacia fibrosis ductal y cirrosis.⁵ La fisiopatología moderna de la colestasis se entiende como la disrupción de un sistema integrado que involucra al hepatocito, el intestino, el colangiocito, el microbioma y el microambiente portal.⁶ En el hepatocito, la alteración de transportadores clave como BSEP, MRP2 o MDR3, ya sea por mutaciones, inflamación crónica o fármacos colestásicos, compromete la excreción canalicular y favorece la acumulación intracelular de ácidos biliares hidrofóbicos, desencadenando estrés oxidativo y apoptosis. A ello se suma la desregulación del circuito enterohepático, donde la disfunción del eje FXR-FGF19-FGFR4 aumenta la síntesis *de novo* de ácidos biliares y perpetúa el daño hepatobiliar, razón por la cual han surgido agonistas de FXR y análogos de FGF19 más selectivos. Paralelamente, el colangiocito ha pasado a considerarse un actor inmunológico activo: en CBP y CEP adquiere un fenotipo proinflamatorio, amplifica la lesión ductal y contribuye al deterioro del “paraguas bicarbonatado” que protege al epitelio biliar.⁷ La interacción con el microbioma intestinal constituye otro eje crítico. La disbiosis y la mayor permeabilidad intestinal reducen la generación de ácidos biliares secundarios y alteran la señalización dependiente de FXR, a la vez que facilitan la llegada al hígado de productos bacterianos capaces de activar receptores tipo *Toll* y promover inflamación y fibrosis.⁸ Este eje microbiota-bilis se ha convertido en una diana terapéutica especialmente relevante en CEP. Finalmente, la remodelación portal refleja la consecuencia estructural del daño ductal mantenido: la activación de miofibroblastos y células estrelladas conduce a una fibrosis ductocéntrica característica, distinta de la fibrosis lobulillar de las hepatopatías metabólicas o virales. Esta arquitectura fibrosa concéntrica ha

impulsado la búsqueda de estrategias antifibróticas dirigidas al microambiente portal y al nicho periductal, elementos clave en la progresión de las colangiopatías crónicas.⁹

Brechas terapéuticas actuales

Aunque el ácido ursodesoxicólico sigue siendo el pilar en varias colestasis crónicas, una proporción sustancial de pacientes permanece con inflamación persistente, progresión de fibrosis o síntomas refractarios. En CEP, pese a múltiples ensayos, ningún fármaco ha demostrado modificar de manera concluyente la historia natural. Esta falta de terapias efectivas ha impulsado una ola de investigación en terapias dirigidas.

Avances terapéuticos emergentes **Nuevos moduladores del receptor FXR**

Los agonistas de FXR actúan como moduladores clave de la síntesis, transporte y detoxificación de ácidos biliares, reproduciendo la señalización fisiológica que limita el daño colestásico, la inflamación y la fibrosis.¹⁰ El ácido obeticólico (OCA), agonista esteroideo de FXR y terapia de segunda línea en CBP, reduce eficazmente la FA y otros marcadores de colestasis, pero su utilidad se ve limitada por prurito, alteraciones lipídicas y su contraindicación en cirrosis descompensada o hipertensión portal. En contraste, los agonistas de FXR no esteroideos: como cilofexor, tropifexor, MET409 y fexaramina, representan una generación emergente con mayor selectividad farmacológica, menor impacto sobre el perfil lipídico y mejor tolerabilidad. Estudios fase II muestran que estos compuestos reducen de manera consistente FA, GGT, bilirrubina y marcadores inflamatorios, con señales de mejoría en fibrosis, lo que sugiere un beneficio más amplio sobre la colestasis y la remodelación ductocéntrica.¹¹ Aunque aún no están aprobados para uso clínico, su perfil de seguridad y su capacidad de modular la homeostasis biliar de forma más precisa los posicionan como candidatos prometedores, especialmente en pacientes con respuesta insuficiente o

intolerancia al UDCA y en estrategias combinadas dirigidas simultáneamente a inflamación, colestasis y fibrosis.¹²

Moduladores de PPAR y su impacto en el epitelio biliar

Estos agonistas están emergiendo como una estrategia terapéutica innovadora en colestasis, especialmente en CBP refractaria al tratamiento estándar con UDCA.¹³ Entre los compuestos más avanzados se encuentran: seladelpar, un agonista selectivo de PPAR δ , y elafibranor, un agonista dual PPAR α/δ , que han demostrado en ensayos fase III tasas de respuesta bioquímica superiores al placebo, con normalización de fosfatasa alcalina en subgrupos significativos de pacientes y reducciones claras de prurito y otros marcadores colestásicos. En particular, seladelpar alcanzó respuestas bioquímicas de 61.7% frente a 20% con placebo y normalización de FA en cerca de 25% de participantes en estudios recientes; mientras que elafibranor mostró respuesta bioquímica en 51% frente a 4% con placebo, con perfiles de seguridad favorables en ambos casos. Estas mejoras se han observado sin incrementos significativos en eventos adversos graves, apoyando su potencial para uso clínico como terapias de segunda línea más potentes y mejor toleradas que los fibratos clásicos. Además, revisiones sistemáticas y metaanálisis han confirmado que los agonistas de PPAR reducen de forma significativa los niveles de FA y aumentan las tasas de respuesta bioquímica en conjunto, consolidando su papel como opciones terapéuticas emergentes para colestasis con actividad persistente pese al uso de UDCA.¹⁴

Modificadores del pool de ácidos biliares

Los modificadores del pool de ácidos biliares constituyen uno de los avances más relevantes en el manejo moderno de las colestasis, al intervenir directamente en la sobrecarga hepatobiliar de sales biliares tóxicas y en la dinámica enterohepática que perpetúa la inflamación ductal. Entre ellos, el

nor-ursodesoxicólico (norUDCA) ha destacado por su mecanismo característico de recirculación co-lehépática, que potencia su efecto colerético y antiinflamatorio, favoreciendo un "lavado ductal" sostenido, reduce la presión biliar, mejora la secreción de bicarbonato y ejerce efectos antiinflamatorios y antifibróticos particularmente significativos en pacientes con CEP. En un ensayo fase II, norUDCA mostró reducciones marcadas de fosfatasa alcalina y otros marcadores de colestasis, y los análisis preliminares del ensayo fase III han confirmado su superioridad frente a placebo, posicionándolo como un potencial primer fármaco modificador de la historia natural en CEP.¹⁵ De manera complementaria, los inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT), como maralixibat y odevixibat, representan una estrategia que disminuye la carga hepática de AB al bloquear la reabsorción ileal y aumentar la pérdida fecal de ácidos biliares. Estas moléculas han demostrado eficacia especialmente en colestasis pediátricas como PFIC y síndrome de Alagille, donde reducen de forma robusta el prurito y los niveles séricos de AB. Aunque su papel en colestasis del adulto aún es experimental, ambos grupos de fármacos amplían el paradigma terapéutico más allá de la UDCA tradicional, consolidando la modulación del pool biliar como un eje fundamental en el futuro tratamiento de las enfermedades colestásicas.¹⁶

Moduladores de FGF19/FGF21 (factores de crecimiento fibroblástico 19 y 21) y de la síntesis de ácidos biliares

Representan una estrategia emergente orientada a intervenir la síntesis hepática de ácidos biliares desde el eje intestino-hígado, particularmente relevante en colestasis donde la sobreproducción o el recambio alterado de ácidos biliares perpetúan la inflamación y la progresión de la fibrosis hepática.¹⁷ El análogo de FGF19, aldafermin (NGM282), es el agente más desarrollado de este grupo: induce una inhibición rápida y potente del CYP7A1, disminuyendo de forma marcada la síntesis de ácidos

biliares y reduciendo la carga hepatobiliar en modelos y estudios clínicos iniciales. En ensayos clínicos fase II en CEP, aldafermin ha demostrado reducciones significativas en ácidos biliares séricos, actividad inflamatoria hepática y biomarcadores de fibrosis, aunque sin efectos contundentes sobre la FA como variable primaria. Por su parte, los moduladores del eje FGF21- β -Klotho, con efecto metabólico e inflamatorio sistémico, han generado interés por su potencial sinergia en escenarios donde coexisten disfunción mitocondrial, estrés celular y colestasis crónica. Aunque ninguno de estos agentes cuenta aún con aprobación para las enfermedades colestásicas, su perfil sugiere un papel futuro como terapias combinadas capaces de modular síntesis, inflamación y remodelación tisular.¹⁸

Otras dianas en desarrollo: inmunomodulación, microbiota, antifibróticos, etcétera

La modulación de la microbiota intestinal y su interacción inmunológica con el hígado ha emergido como un enfoque prometedor, dado que la disbiosis y la translocación bacteriana contribuyen a la inflamación hepática y a la progresión de la fibrosis en modelos preclínicos de colestasis, lo que ha impulsado estudios de probióticos, prebióticos y trasplante fecal en contextos experimentales.¹⁹ En paralelo, la inmunomodulación dirigida, aunque con resultados clínicos mixtos hasta la fecha, permanece en evaluación, con terapias que buscan atenuar la respuesta autoinmune y la activación de células inflamatorias en entidades como la CBP y CEP; sin embargo, los datos hasta ahora no han demostrado beneficios clínicos consistentes suficientes para su incorporación rutinaria. Asimismo, los antifibróticos y enfoques de medicina regenerativa, incluidos inhibidores de la activación de miofibroblastos y células madre mesenquimales, representan un campo en expansión con potencial para revertir o atenuar la fibrosis hepática crónica, aunque la mayoría de estas intervenciones aún se encuentran en fases preclínicas o tempranas de investigación clínica.²⁰

Puntos clave para recordar

- La colestasis es un proceso dinámico que involucra al hepatocito, al colangiocito, al eje enterohepático y al microbioma, y su disfunción integrada explica la progresión hacia inflamación ductal, fibrosis portal y cirrosis.
- Las terapias emergentes apuntan a dianas específicas del metabolismo biliar y de la inflamación ductocéntrica, incluyendo agonistas FXR no esteroideos, moduladores PPAR, inhibidores IBAT, norUDCA y análogos FGF19/FGF21, con evidencia creciente de eficacia en CBP y CEP.
- El futuro terapéutico de la colestasis se dirige a la combinación de estrategias que modulan la síntesis de ácidos biliares, reducen toxicidad biliar, atenúan inflamación y bloquean la fibrosis ductocéntrica, integrando enfoques metabólicos, inmunológicos, microbioma-dirigidos y antifibróticos.

Referencias bibliográficas

1. Beuers U, Banales JM, Karpen SJ, et al. The history and future of bile acid therapies. *Journal of Hepatology* 2025; 83 (5):1172-1188.
2. Mani N. Die historischen Grundlagen der Leberforschung. II. Die Geschichte der Leberforschung von Galen bis Claude Bernard. Basel: Schwabe & Co. Verlag; 1967.
3. Hagey LR, Crombie DL, Espinosa E, et al. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores. *J Lipid Res* 1993; 34: 1911-1917.
4. Goldstein J, Levy C. Novel and emerging therapies for cholestatic liver diseases. *Liver Int* 2018; 38: 1520-1535.
5. Castro I, Martínez M. Transportadores de lípidos biliares: una revisión actualizada. *GEN* 2013; 67 (1): 49-57.
6. Ding C, Wang Z, Dou X, et al. Farnesoid X receptor: From structure to function and its pharmacology in liver fibrosis. *Aging Dis [Internet]* 2024; 15 (4): 1508-1536.
7. Del Barrio M, Díaz-González Á, et al. Primary biliary cholangitis: Immunopathogenesis and the role of bile acid metabolism in disease progression. *Int J Mol Sci [Internet]* 2025; 26 (16): 7905.
8. Guzior DV, Quinn RA. Review: microbial transformations of human bile acids. *Microbiome* 2021; 9 (1): 140.
9. Zhang YL, et al. The gut microbiota-bile acid axis in liver fibrosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2022; 12: 945368.
10. Wells RC. Portal fibroblasts in biliary fibrosis. *Curr Pathobiol Rep* 2014; 2 (4): 185-190.
11. Fuchs CD, Sroda K, Offenbacher J, et al. Non-steroidal FXR agonist cilofexor improves cholestatic liver injury in the Mdr2-/- mouse model of sclerosing cholangitis. *JHEP Rep* 2023; 5 (9): 100859.

12. Trauner M, Fuchs CD. Novel therapeutic targets for cholestatic and fatty liver disease. *Gut* 2022; 71 (1): 194-209.
13. Schramm C, Hirschfield GM, Mason AL, et al. Tropifexor, a non-steroidal FXR agonist, attenuates markers of cholestasis in patients with primary biliary cholangitis: results from a randomized trial. *JHEP Rep* 2020; 2 (6): 100140.
14. Liao W, Fu S, Yang A, et al. Efficacy and safety of PPAR agonists in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2025; 25 (1).
15. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390 (9): 795-805.
16. Hirschfield GM, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390 (9): 783-794.
17. Silveira IB, Rezende RAA, Neto CAML, et al. Ileal bile acid transporter inhibitors for adult patients with autoimmune cholestatic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Insights* 2025; 16 (3): 30.
18. Harrison SA, et al. Efficacy and safety of aldafermin, an engineered FGF19 analog, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2021; 160 (1): 219-231.e1.
19. Yan S, et al. Gut microbiome in liver pathophysiology and cholestatic liver disease: mechanisms and prospects for therapy. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 746.
20. Saacs-Ten A, et al. Intestinal microbiome-macrophage crosstalk contributes to cholestasis-mediated cell death and inflammation. *Hepatology* 2020; 72 (2): 614-626.

Capítulo 17

**Utilidad de la CPRE y USE endoscópico en
colestasis: Indicaciones y beneficios**

17. Utilidad de la CPRE y USE endoscópico en colestasis: Indicaciones y beneficios

Dra. Raquel Yazmín López Pérez
Dra. Miriam Idalia Torres Ruiz

Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

Resumen gráfico

Proceso de tratamiento de obstrucción biliar con CPRE

Diagnóstico

Identificación de la causa de la obstrucción



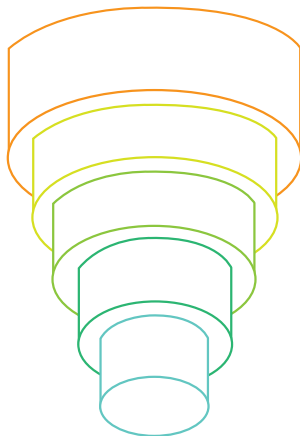
Extracción de litos

Eliminación de cálculos biliares del conducto biliar



Biopsia y litotripsia

Toma de muestras de tejido y eliminación de cálculos específicos



Drenaje

Eliminación de la obstrucción para aliviar los síntomas



Tratamiento de estenosis

Dilatación o colocación de stents para abrir conductos estrechos

Introducción

Desde la primera descripción de la colangitis a finales de siglo XXI por el neurólogo francés Martin Charcot, el tratamiento de la colangitis obstructiva ha tenido un importante avance terapéutico, desde resolverse de manera quirúrgica hasta el momento actual que coloca a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) como tratamiento de primera línea y cada día el mayor posicionamiento del ultrasonido endoscópico como una herramienta mínimamente invasiva para evaluación de la vía biliar y resolución endoscópica en contexto de falla de canulación por CPRE.¹

La colestasis es un síndrome caracterizado por la reducción o interrupción del flujo biliar, que puede

originarse por causas intrahepáticas o extrahepáticas. Su diagnóstico oportuno es esencial para prevenir complicaciones como colangitis, cirrosis biliar secundaria o insuficiencia hepática.² En este contexto, los métodos endoscópicos avanzados, especialmente la CPRE y la ultrasonografía endoscópica (USE), han demostrado un papel central tanto en la evaluación como en el tratamiento de alteraciones biliares. Además, la colestasis obstructiva se define como una reducción o detención del flujo biliar, que se manifiesta clínicamente por ictericia, elevación de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa. La etiología de esta obstrucción está ligada a obstrucción de vía biliar extrahepática como coledocolitiasis, estenosis benignas y neoplasias.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La CPRE es un procedimiento endoscópico terapéutico que combina endoscopia y fluoroscopia para acceder y tratar la vía biliar y pancreática. Actualmente su principal indicación es terapéutica, ya que las técnicas de imagen no invasivas como la colangiografía resonancia (CRM) han desplazado su uso diagnóstico.³ La CPRE permite canular el esfínter de Oddi, o pacificar los conductos y realizar intervenciones como esfinterotomía, extracción de litos, colocación de *stents* y dilataciones. Su uso es esencial en obstrucciones biliares demostradas por imágenes previas.⁴

Es importante definir las indicaciones actuales de la CPRE en el contexto de colestasis, entre las que destaca: Coledocolitiasis confirmada, colangitis aguda, estenosis biliares benignas o malignas, fugas biliares posoperatorias o disfunción del esfínter de Oddi.⁵

La colestasis obstructiva y no obstructiva constituye una indicación frecuente para procedimientos endoscópicos biliares. Actualmente, la CPRE y el USE son una herramienta diagnóstica-terapéutica de primera línea para el drenaje biliar y manejo de obstrucción extrahepática. El USE se posiciona como un complemento, sobre todo cuando la CPRE resulta fallida o no existe modificaciones anatómicas.

Además de los cuidados de soporte y los agentes antimicrobianos, se ha descrito ampliamente que el drenaje biliar mediante CPRE mejora los resultados y, de manera importante, la mortalidad en pacientes con colangitis aguda.⁶

En el momento actual la CPRE permite el abordaje diagnóstico y terapéutico principalmente mediante drenaje de la obstrucción biliar sintomática, extracción de litos en colédoco, tratamiento de estenosis benignas y malignas mediante dilatación o colocación de prótesis plásticas o *stents* metálicos autoexpandibles (SEMS). La tecnología de colangioscopia indirecta permite además toma de biopsias en colédoco y la litotripsia electrohidráulica

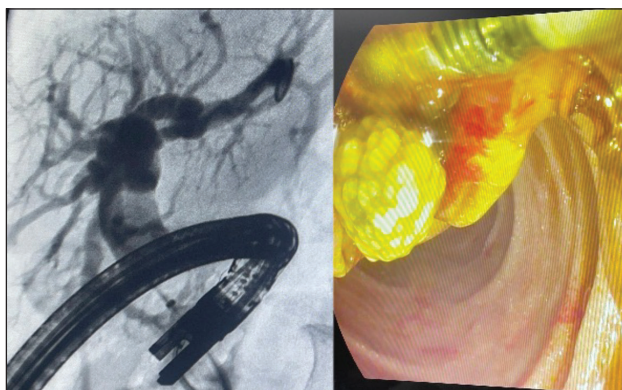
en condiciones específicas como la desproporción lito colédoco y litiasis intrahepática.

Las guías ASGE abordan específicamente el rol de la endoscopia en el diagnóstico de estenosis biliares. Algunos puntos a considerar como destacados son: La esfinterotomía endoscópica es la técnica principal utilizada para extraer litos y permite la derivación de la vía biliar mediante prótesis plásticas o metálicas. Esta técnica presenta dos ventajas: La prevención de la pancreatitis obstructiva causada por la colocación de *stents* biliares al separar los conductos biliares y pancreáticos, y la posibilidad de extraer los cálculos en una sola sesión. Se ha descrito que se asocia con una reducción significativa de la pancreatitis obstructiva cuando se coloca un *stent* de plástico de 10 F o un *stent* metálico de gran diámetro en casos sin obstrucción del conducto pancreático (figura 1).⁷

A lo largo del tiempo los resultados para resolución de colangitis mediante CPRE ha sido favorable, ya que las cohortes reportan una mortalidad significativamente menor (9.8% frente a 31.7%, $p < 0.05$) una vez realizada la derivación y una menor incidencia de eventos adversos (34.1% frente a 65.9%, $p < 0.05$) cuando se compara CPRE vs. resolución quirúrgica.⁸

Estudios informan que los pacientes sometidos a una CPRE de urgencia (definida como dentro de las 48 horas posteriores al ingreso) presentaron una mortalidad hospitalaria significativamente menor (OR: 0.52; IC de 95%: 0.28-0.98) en comparación con aquellos sometidos a una CPRE después de 48 horas. Además, los pacientes sometidos a una CPRE de urgencia tuvieron estancias hospitalarias más cortas (media: 6 días) y mostraron una tendencia a tasas más bajas de fallo orgánico (OR: 0.69; IC de 95%: 0.33-1.46) y mortalidad a los 30 días (OR: 0.39; IC de 95%: 0.14-1.08). Además, los pacientes con colangitis aguda leve a moderada sometidos a CPRE en las primeras 48 horas presentaron una mortalidad hospitalaria significativamente menor (OR: 0.51; IC de 95%: 0.30-0.85) y una mortalidad a los 30 días (OR: 0.59; IC de 95%: 0.44-0.81). Estos hallazgos subrayan la importancia de realizar la CPRE en

Figura 1. a) Colangiografía que muestra dos defectos de llenado en tercio proximal y distal, con balón extractor; b) Extracción de lito



las primeras 48 horas tras el diagnóstico de colangitis aguda.⁹

Las directrices actuales permiten normar conducta del momento ideal para realización de CPRE en los pacientes estratificando el riesgo de mortalidad de acuerdo con la actualización de los criterios de TOKIO 2018.¹⁰

De acuerdo con esto, en el momento actual lo ideal es realizar la descompresión biliar en un plazo de 48 horas en la colangitis aguda, pero el reto pendiente sigue siendo la estratificación del riesgo de los pacientes para determinar el tiempo específico

para el procedimiento; para ello, las guías ASGE y ESGE establecen los criterios de riesgo para definir los pacientes que se benefician de un drenaje inmediato de vía biliar en CPRE y aquellos que deben ser abordados previamente por otros estudios no invasivos, entre ellos ultrasonido endoscópico (tabla 1).

Los pacientes con anatomía alterada quirúrgicamente y en colangitis no relacionada con litos, representan otro reto, en el cual el papel del ultrasonido endoscópico es determinante para lograr la resolución terapéutica.

Tabla 1. Criterios de asociaciones internacionales de endoscopia para definir la presencia de coledocolitiasis

Criterio	ASGE	ESGE
• Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> • Colangitis • Cálculo en el colédoco en examen de imagen • Bilirrubina > 4 mg/dL y dilatación de la vía biliar en el ultrasonido 	<ul style="list-style-type: none"> • Colangitis • Cálculo en el colédoco en examen de imagen
• Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de enzimas • Dilatación de la vía biliar • Edad > 55 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de enzimas • Dilatación de la vía biliar • Edad > 55 años
• Riesgo bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de los criterios anteriores 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de los criterios anteriores

Técnicas de derivación de vía biliar con ultrasonido endoscópico

El ultrasonido endoscópico no sólo permite obtener muestras de tejido con la técnica FNA/FNB en sospecha de estenosis benignas o malignas que condicionan estenosis, sino que también es de utilidad cuando no es posible lograr la derivación de vía biliar en contexto de colangitis. Para las estenosis biliares indeterminadas es importante combinar toma de biopsia mediante USE en modalidad FNA/FNB y CPRE con muestreo por cepillado/biopsia, e incluso biopsias guiadas por colangioscopia indirecta para maximizar el rendimiento diagnóstico.¹¹

Existen diversos abordajes actuales que permiten el acceso a la vía biliar en condiciones especiales, por ejemplo, en los pacientes con anatomía modificada por antecedente quirúrgico o en sujetos en quienes la CPRE no logra este objetivo. La hepatogastrotomía o la coledocoduodenostomía guiada por ultrasonido endoscópico son una alternativa al drenaje percutáneo en pacientes con falla a CPRE o imposibilidad de la técnica en anatomía modificada. Incluso se reporta que puede realizarse de primera estancia en los centros con experiencia. La Asociación Europea de Endoscopia

aconseja la derivación de vía biliar guiada por ultrasonido endoscópico como primera opción, incluso antes que la derivación percutánea en centros con experiencia. Esta técnica permite drenaje interno sin catéter externo, menor tasa de molestias y posibles complicaciones relacionadas con drenajes percutáneos, así como opción para anatomías posquirúrgicas o acceso difícil por CPRE. Sin embargo, su disponibilidad y curva de aprendizaje la limitan a centros especializados (tabla 2).

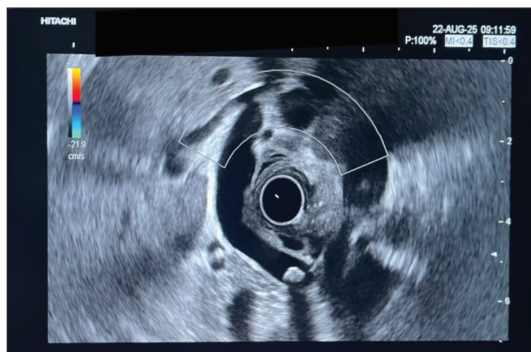
Para la aplicación práctica y definir el posicionamiento de CPRE o el USE en contexto de colestasis, las guías ESGE proponen un sistema jerárquico para elección de estudio, donde se señala lo siguiente: Sospecha elevada de coledocolitiasis o colestasis obstructiva sin complejidad anatómica; es posible realizar CPRE como primera opción diagnóstico-terapéutica. En caso de que el riesgo se considere bajo o intermedio, se puede buscar la presencia de lito en vía biliar principal por medio de ultrasonido endoscópico (figura 2).

Si la CPRE es técnicamente imposible (anatomía alterada) o fracasa, se puede optar por la derivación de vía biliar guiada por ultrasonido endoscópico siendo preferible a derivación percutánea si no existe experiencia.

Tabla 2. Comparación de estrategias de drenaje endoscópico de vía biliar

Características	CPRE	USE/EUS
Tipo de procedimiento	Diagnóstico-terapéutico	Diagnóstico y terapéutico (EUS-BD)
Indicaciones principales	Coledocolitiasis, estenosis, colangitis	Estenosis indeterminadas, biopsia, drenaje cuando falla CPRE
Ventajas	Tratamiento inmediato	Acceso alternativo, evita drenaje percutáneo
Limitaciones	Complicaciones, requiere acceso papilar	Curva de aprendizaje, disponibilidad limitada
Complicaciones	Pancreatitis, hemorragia, perforación	Biloma, fuga biliar, infección
Indicación	Descripción	
Estenosis dominantes Sospecha de colangiocarcinoma Colangitis recurrente	Tratamiento mediante dilatación o prótesis Toma de muestras dirigida Drenaje y manejo terapéutico	

Figura 2. USE radial que muestra imagen de lito en colédoco en su porción intrapancreática, observando imagen hiperecogénica que produce sombra acústica



En la evidencia, un metaanálisis incluyó siete estudios para la evaluación comparativa de la derivación de la vía biliar por USE ($n = 533$) y la derivación percutánea de la vía biliar ($n = 513$), encontrando que el éxito técnico de la derivación de la vía biliar guiada por USE fue similar a la derivación percutánea (95.7% frente a 97.5%, OR = 0.55; IC de 95%: 0.27-1.15; $p = 0.11$; $I^2 = 0\%$), mientras que la derivación de vía biliar tuvo un éxito clínico significativamente mayor al compararlo con el abordaje percutáneo (93.6% frente a 84.0%, OR = 2.64; IC de 95%: 1.70-4.09; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$).¹²

Al comparar el éxito técnico con la derivación quirúrgica, un estudio recoge la experiencia que compara la derivación guiada por ultrasonido endoscópico en 457 pacientes vs. derivación quirúrgica de 314 pacientes, señalando que la derivación biliar por USE tuvo un éxito técnico significativamente menor que la derivación quirúrgica (95.6% frente a 99.7%, OR = 0.17; IC de 95%: 0.06-0.55; $p = 0.003$; $I^2 = 0\%$). No se observaron diferencias significativas en el éxito clínico (93.4% frente a 88.2%, OR = 1.42; IC de 95%: 0.63-3.21; $p = 0.40$; $I^2 = 56\%$).

Los efectos adversos a considerar en las derivaciones de vía biliar guiadas por ultrasonido endoscópico pueden ocurrir en 6-27% en manos expertas y se deben considerar como liberación fallida

del SEMS, desalojamiento de prótesis de aposición intraluminal, hemorragia, LAMS enterrado y desarrollo de úlceras marginales.¹³

Además, en complicaciones a un plazo mayor se documenta la fístula persistente (10-20%) que puede evidenciarse con un estudio de imagen radiológica o por endoscopia a las 8 semanas del retiro de la LAMS. Esta puede ser tratada con aplicación de argón plasma en los bordes o mediante sutura endoscópica. Se considerará refractaria cuando estas opciones terapéuticas no logran cerrar el trayecto fistuloso y puede cerrarse con un ocluser septal cardiaco.¹⁴

Consideraciones específicas en colangitis esclerosante primaria (PSC) asociada a colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI)

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad fibro-inflamatoria de la vía biliar que cursa con estenosis multifocales y riesgo incrementado de colangiocarcinoma; la coexistencia con CUCI es frecuente y modifica vigilancia y terapéutica; por tanto, es importante tener algunas consideraciones en la indicación de CPRE en su abordaje diagnóstico y terapéutico.

La CPRE se indica principalmente en PSC para evaluación y tratamiento de estenosis dominantes

sintomáticas (ictericia, colangitis recurrente) mediante dilatación y/o colocación temporal de prótesis.

Permite la obtención de muestras para descartar colangiocarcinoma (citología, *brushing*, biopsia) cuando hay cambios clínicos o imagenológicos sospechosos.

En CEP la indicación es típicamente terapéutica (alivio de estenosis dominantes), no diagnóstica de rutina, por el riesgo de intervención y por la naturaleza multicéntrica de la enfermedad. Las guías recomiendan un abordaje conservador y dirigido por síntomas y hallazgos de imagen.

El procedimiento en CEP puede asociarse a mayor riesgo de colangitis posprocedimiento y de bacteriemia; la profilaxis antibiótica periprocedimiento es frecuentemente recomendada cuando se van a realizar intervenciones que pueden obstruir temporalmente el drenaje biliar o cuando hay estasis. La mínima manipulación diagnóstica innecesaria y el uso de técnicas dirigidas reducen riesgos.¹⁵

El USE tiene un papel complementario para evaluar lesiones hepáticas o ganglionares peribiliares y para obtener biopsias cuando la sospecha de neoplasia no puede resolverse con CPRE. En CEP con estenosis dominantes complicadas, EUS-BD puede considerarse cuando la CPRE fracasa, aunque la experiencia en CEP es más limitada y se deben sopesar riesgos.¹⁶

Las guías de la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (ECCO), así como las sociedades de hepatología, recomiendan vigilancia estrecha por el riesgo aumentado de colangiocarcinoma y de neoplasia colónica; es obligatorio un abordaje multidisciplinario (hepatología, endoscopia, cirugía y gastroenterología de EII). Deben realizarse intervenciones endoscópicas en CEP a indicaciones claras (estenosis dominantes sintomáticas, sospecha de malignidad).^{17,18}

Conclusión

La CPRE continúa siendo la piedra angular del manejo endoscópico de la colestasis obstructiva por su capacidad diagnóstica y terapéutica simultánea.

La USE y las técnicas terapéuticas guiadas por USE han ampliado el arsenal diagnóstico-terapéutico y son alternativas indispensables tras el fracaso de la CPRE o como complemento diagnóstico. En colangitis esclerosante primaria asociada a CUCI, la endoscopia debe emplearse de forma selectiva y orientada (estenosis dominantes, sospecha de colangiocarcinoma), con especial atención a medidas de prevención de complicaciones y manejo multidisciplinario.

Referencias bibliográficas

1. Asensio M, Ortiz-Rivero S, Morente-Carrasco A, et al. Etiopathogenesis and pathophysiology of cholestasis. *Explor Dig Dis* 2022; 1: 97-117.
2. Anderson B, Doyle MBM. Surgical considerations of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2019; 28: 601-617.
3. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018; 391: 2547-2559.
4. Pena-Perez CA, Diaz-Ponce-Medrano JA. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Cir Cir* 2019; 86: 49-55.
5. Zhang J, Liu LL, Gong JY, et al. TJP2 hepatobiliary disorders: novel variants and clinical diversity. *Hum Mutat* 2020; 41: 502-511.
6. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 689-696.
7. Kim KH, Kim TN. Endoscopic management of bile leakage after cholecystectomy: A single-center experience for 12 years. *Clin Endosc* 2014; 47: 248-253.
8. Shah SL, Carr-Locke D. ERCP for acute cholangitis: timing is everything. *Gastrointest Endosc* 2020; 91 (4): 761-762.
9. Xu MM, Carr-Locke DL. Early ERCP for severe cholangitis? Of course. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 193-195.
10. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25 (1): 41-54.
11. Dhir V, Jaurrieta-Rico C, Singh VK. Endoscopic ultrasound-guided gastrointestinal anastomosis: Are we there yet? *Dig Endosc* 2024; 36 (9): 981-994. Epub 2024 May 2. PMID: 38695110.
12. Li JS, Lin K, Tang J, et al. EUS-guided gastroenterostomy for gastric outlet obstruction: a comprehensive meta-analysis. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2023; 32 (6): 285-299. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37310282.
13. Ichkhanian Y, Runge T, Jovani M, et al. Management of adverse events of EUS-directed transgastric ERCP procedure. *VideoGIE* 2020; 5 (6): 260-263. Doi: 10.1016/j.vgie.2020.02.005. PMID: 32529164; PMCID: PMC7276935.

14. Krafft MR, Fang W, Nasr JY. Shortened-Interval Dual-Session EDGE Reduces the Risk of LAMS Dislodgement While Facilitating Timely ERCP. *Dig Dis Sci* 2021; 66 (8): 2776-2785. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32816212; PMCID: PMC7895849.
15. Tabibian JH, Baron TH. Endoscopic management of primary sclerosing cholangitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12 (7): 693-703. Epub 2018 Jun 18.
16. ASGE Standards of Practice Committee; Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy

- in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89 (6): 1075-1105.e15. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30979521; PMCID: PMC8594622.
17. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2024; 18 (1): 1-37. PMID: 37351850.
 18. Facciorusso A, Crinò SF, Gkolfakis P, et al. Diagnostic work-up of bile duct structures: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2025; 57 (2): 166-185.



Capítulo 18

Complicaciones extrahepáticas de la colestasis

18. Complicaciones extrahepáticas de la colestasis

Dr. Mauricio Castillo Barradas

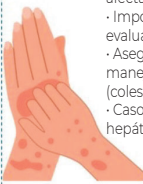

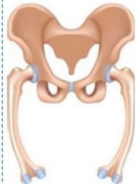
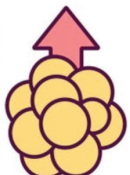

Dr. Francisco Arreola Banda

Departamento de Gastroenterología, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret",

Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, Ciudad de México

Resumen gráfico

Complicaciones extrahepáticas de la colestasis

 <p>Prurito colestásico</p> <ul style="list-style-type: none">· Intenso, predominio nocturno; afecta palmas y plantas· Importante excluir otras causas y evaluar la intensidad· Asegurar el cuidado de la piel y el manejo farmacológico (colestiramina, fibratos)· Casos graves: Valorar trasplante hepático	 <p>Fatiga crónica</p> <ul style="list-style-type: none">· De origen multifactorial· Afecta la calidad de vida y el estado de ánimo· El tratamiento se basa en corregir trastornos metabólicos, brindar apoyo psicológico, fomentar estrategias de afrontamiento y ofrecer empatía	 <p>Osteodistrofia hepática</p> <ul style="list-style-type: none">· En colestasis crónica, realizar DEXA al diagnóstico y repetir cada 2-4 años· El tratamiento se basa en una dieta equilibrada, suplementación con calcio y vitamina D, así como uso de bifosfonatos en casos de osteoporosis
 <p>Dislipidemia</p> <ul style="list-style-type: none">· ↑ LDL y VLDL, ↓ HDL· Presencia de xantelasma y xantomas· No suele incrementar el riesgo cardiovascular· El tratamiento dirigido a la colestasis mejora la dislipidemia	<p>Deficiencia vitamínica por malabsorción</p> <p>A</p> <ul style="list-style-type: none">· Ceguera nocturna, xeroftalmia· IDR: 2,000-3,000 UI· DTR: 25,000-30,000, 2-3 veces por semana <p>D</p> <ul style="list-style-type: none">· Osteomalacia, fracturas· IDR: 600-800 UI· DTR: 25,000-50,000 UI/semana <p>E</p> <ul style="list-style-type: none">· Debilidad muscular, ataxia· IDR: 22 UI (forma natural)· DTR: 400 UI/día <p>K</p> <ul style="list-style-type: none">· Prolongación de TP, sangrado· IDR: 90-120 mcg· DTR: 5-10 mg/día	 <p>Desnutrición</p> <ul style="list-style-type: none">· De origen multifactorial· Asegurar:· Ingesta proteica de 1-1.5 g/kg/día· Ingesta calórica no proteica de 25-35 kcal/kg/día <p>Recomendaciones generales</p> <ul style="list-style-type: none">· Corrección de causa primaria de colestasis· Soporte nutricional y suplementación· Manejo sintomático· Evaluación periódica: perfil lipídico, DEXA y niveles de vitaminas

Introducción

La colestasis se define como una alteración en la formación, secreción o en el flujo de la bilis y/o ácidos biliares que puede ocurrir a cualquier nivel entre la membrana basolateral, sinusoidal, del hepatocito y la vía biliar intra o extra hepática.^{1,2} Este proceso ocasiona un espectro de manifestaciones clínicas que varían desde alteraciones leves en las pruebas de función hepática hasta insuficiencia hepática o el desarrollo de neoplasias hepatobiliares, debido a la proliferación y fibrosis de los conductos

biliares.³ Cuando la alteración del flujo biliar persiste por más de 6 meses, se considera colestasis crónica, condición que no sólo se asocia con daño hepático progresivo, sino también con múltiples complicaciones extrahepáticas derivadas de la acumulación prolongada de componentes biliares en otros órganos y tejidos.⁴ Estas complicaciones incluyen prurito, fatiga crónica, manifestaciones óseas, endocrinas y hematológicas, entre otras, que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes con enfermedad colestásica crónica.⁵

La comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos y su adecuada identificación clínica son fundamentales para un manejo integral que permita prevenir la afectación sistémica y mejorar la calidad de vida del paciente.

A continuación, se describen las principales complicaciones extrahepáticas de la colestasis.

Prurito colestásico

El prurito es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con hepatopatías colestásicas.⁶ Puede alcanzar gran intensidad, causando lesiones por rascado, insomnio, fatiga, alteraciones del ánimo y limitación en las actividades diarias. En casos graves, puede asociarse con ideación suicida y ser indicación de trasplante hepático.⁷ Su prevalencia varía según la etiología: se presenta en hasta 70-80% de los pacientes con colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, y en 16-45% de los casos de colestasis extrahepática secundaria a litiasis biliar o neoplasias malignas.⁸

La fisiopatología es multifactorial y aún no se comprende por completo; se postula que ciertos lípidos y metabolitos sulfatados de la progesterona, recirculantes por vía enterohepática, actúan como mediadores pruritógenos al estimular vías neuronales periféricas y centrales, mientras que la activación de receptores opioides endógenos y el aumento de la enzima autotaxina también

contribuyen a su desarrollo.^{9,10} El prurito colestásico puede presentarse en cualquier etapa de la enfermedad hepática, con mayor intensidad durante la noche y sin correlación con la severidad del daño hepático. Afecta principalmente las palmas de las manos y las plantas de los pies, aunque puede llegar a ser generalizado. No se asocia con lesiones cutáneas primarias; sin embargo, el rascado persistente puede provocar excoriaciones, folliculitis, liquenificación o prurigo nodular.^{6,8}

El diagnóstico presuntivo de prurito colestásico se establece en pacientes con colestasis que presentan prurito; no obstante, cuando la causa es incierta, debe recordarse que hasta 20% de los casos de prurito generalizado se asocian con enfermedades sistémicas. Por ello, la valoración inicial debe incluir una exploración cutánea detallada, anamnesis completa y estudios de laboratorio básicos, complementados con imagen cuando sea necesario. Además, es esencial evaluar la intensidad del prurito y su impacto en la calidad de vida mediante herramientas como la Escala Visual Analógica, la Escala Numérica o cuestionarios multidimensionales como la Escala de Prurito 5D y el Cuestionario de Prurito de Eppendorf.⁸ El tratamiento del prurito colestásico es complejo y debe individualizarse en cada paciente, abarcando medidas farmacológicas y no farmacológicas, que se resumen en la tabla 1.^{11,12}

Tabla 1. Medidas farmacológicas y no farmacológicas del prurito colestásico

Intervención	Consideraciones especiales
Medidas no farmacológicas	Mantener la piel hidratada, usar emolientes con mentol al 1%, evitar el rascado, las uñas largas, los baños calientes y el calor excesivo
Colestiramina	Tratamiento de primera línea para prurito leve a moderado según guías y evidencia clínica Dosis: 4 g, 1-4 veces al día
Fibratos	Considerados de primera línea según guías europeas (EASL) Ejemplo: Bezafibrato 400 mg/día
Fármacos segunda línea	Rifampicina, naltrexona o sertralina, de acuerdo con guías y estudios clínicos El ácido ursodesoxicólico favorece el flujo biliar, aunque no se considera de primera línea por la limitada evidencia en el control del prurito
Otras terapias	Plasmaféresis, terapia MARS (<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>), fototerapia o trasplante hepático en casos refractarios

Fatiga crónica

La fatiga patológica se define como falta de energía, sensación de agotamiento que no se alivia con el sueño o el descanso, y/o la percepción de no poder realizar actividades mentales y físicas debido al cansancio.¹³ Se presenta en hasta 80% de los pacientes con colestasis y tiene un origen multifactorial, relacionado con disfunción autonómica, alteraciones metabólicas, del sueño y efectos secundarios de medicamento.⁵ No existe un tratamiento específico, y algunos pacientes continúan refiriéndola incluso después del trasplante hepático. Por ello, su abordaje debe ser multifactorial e interdisciplinario, orientado a corregir trastornos metabólicos (hipovitaminosis, deficiencia de hierro, hipotiroidismo, diabetes, factores de riesgo metabólicos o sensibilidad al gluten), tratar la etiología de la colestasis, brindar apoyo psicológico (manejo del sueño, disfunción autonómica y trastornos del estado de ánimo), fomentar estrategias de afrontamiento (ajuste del ritmo diario, ejercicio aeróbico y de resistencia, evitar turnos irregulares) y ofrecer empatía a los pacientes cuya sintomatología no puede aliviarse completamente.¹⁴

Enfermedad ósea metabólica por colestasis

La enfermedad ósea metabólica asociada a la colestasis, también denominada osteodistrofia hepática, combina osteomalacia por mineralización defectuosa y disminución de la densidad mineral ósea secundaria a colestasis crónica y fibrosis hepática.¹⁵ Afecta hasta a 60% de los pacientes y tiene una etiología multifactorial, que incluye deficiencias vitamínicas, alteraciones inmunes, endocrinas y farmacológicas, así como factores individuales (género femenino, edad avanzada y progresión de la enfermedad hepática).⁵ La colestasis ejerce un papel directo, ya que la bilirrubina aumenta la viabilidad y reduce la apoptosis de los osteoclastos.¹⁶ Por tanto, en los pacientes con patologías crónicas, como colangitis biliar primaria, se recomienda una densitometría ósea de doble energía (DEXA)

al diagnóstico y repetirla cada 2-4 años, junto con el control periódico de vitamina D. El manejo se basa en dieta equilibrada, ejercicio regular, suplementación con calcio y vitamina D, y bifosfonatos en casos de osteoporosis.^{15,17}

Trastornos nutricionales y metabólicos

Malabsorción de las grasas y vitaminas liposolubles (A, D, E, K)

La colestasis manifiesta altera la secreción de bilis desde el hígado hacia el intestino delgado, disminuyendo la concentración de sales biliares intestinales y pudiendo provocar esteatorrea y deficiencia de vitaminas liposolubles. La prevalencia exacta de esta deficiencia aún se desconoce. El diagnóstico se confirma mediante la medición de la vitamina deficiente; la determinación de vitamina K suele omitirse, ya que su déficit se evidencia con un tiempo de protrombina (TP) prolongado. Las manifestaciones clínicas y su tratamiento se resumen en la tabla 2.^{14,17}

Alteraciones del perfil lipídico y metabolismo energético

La colestasis crónica se caracteriza por hipercolesterolemia secundaria a la retención de colesterol, fosfolípidos y ácidos biliares, derivada de una alteración en el flujo biliar.¹⁸ Afecta alrededor de 80% de los pacientes y en etapas tardías se caracteriza por un aumento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL) y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL). También pueden presentar xantelasma y xantomas. Estas alteraciones lipídicas no suelen estar relacionadas con eventos cardiovasculares. Aun así, se recomienda perfil de lípidos en paciente con colestasis crónica y especialmente aquellos con factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento propio para la colestasis tiende a mejorar la dislipidemia.^{15,17}

Desnutrición

La desnutrición en la colestasis es de origen multifactorial y se presenta en hasta 40% de los pacientes,

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y tratamiento de la deficiencia de vitaminas liposolubles en la colestasis

Vitamina	Manifestaciones clínicas	Tratamiento
A	Nictalopía, xeroftalmía, piel seca, queratomalacia, aumento de infecciones respiratorias	IDR: 2,000 UI (mujer), 3,000 UI (hombre) DTR: 25,000-50,000 UI 2-3 veces por semana
D	Osteomalacia, dolor óseo, fracturas patológicas, hipocalcemia	IDR: 600-800 UI DTR: 25,000-50,000 UI semanales
E	Neuropatía periférica, ataxia, debilidad muscular, retinopatía	IDR: 22 UI (forma natural) DTR: 400 UI/día
K	Hemorragia secundaria a prolongación de TP. Puede ser clínicamente significativa en casos de colestasis severa	IDR: 90 mcg (mujer), 120 mcg (hombre) DTR: Administrar una dosis oral de prueba de vitamina K (5-10 mg/día); si mejora el TP, continuar con 5 mg/día Hemorragia activa: 10 mg/IV o IM/día
Recomendaciones generales:		
<ul style="list-style-type: none"> · Monitorizar periódicamente los niveles séricos de vitaminas liposolubles · En caso de esteatorrea, usar triglicéridos de cadena media, reducir la ingesta de grasas (40-50 g/día) y corregir las condiciones que favorezcan la malabsorción 		

IDR: Ingesta diaria recomendada; DTR: Dosis terapéutica recomendada; TP: Tiempo de protrombina; IV: Intravenosa; IM: Intramuscular.

por lo que es indispensable realizar una evaluación nutricional integral. Se recomienda asegurar una ingesta proteica de 1-1.5 g/kg/día, una ingesta calórica no proteica de 25-35 kcal/kg/día y la corrección de las deficiencias vitamínicas identificadas.⁵

Conclusión

La colestasis crónica representa un conjunto complejo de alteraciones hepáticas y sistémicas derivadas del estancamiento prolongado de la bilis y/o ácidos biliares. Su repercusión extrahepática constituye un desafío clínico relevante, por lo que el reconocimiento oportuno de estas manifestaciones y su manejo integral resultan esenciales para mejorar la calidad de vida y prevenir complicaciones irreversibles. Un abordaje multidisciplinario, orientado a la corrección del trastorno colestásico, el apoyo nutricional y el control sintomático, continúa siendo la piedra angular en el tratamiento del paciente con enfermedad colestásica crónica.

Puntos clave para recordar

- La colestasis crónica trasciende el ámbito hepático y se manifiesta como un proceso sistémico con repercusiones clínicas amplias.
- El reconocimiento temprano de sus manifestaciones extrahepáticas es fundamental para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.
- Un abordaje terapéutico integral, que combine el control etiológico, la optimización del estado nutricional y el manejo sintomático resulta esencial para reducir las consecuencias metabólicas y sistémicas de la colestasis prolongada.

Referencias bibliográficas

1. Rini SS, I Dewa Nyoman Wibawa. Evaluation and Management of Chronic Cholestatic Liver Diseases. *Middle East J Dig Dis* 2023; 15 (3): 148-155.
2. Hegade VS, Jones DEJ. Complications of cholestasis. *Medicine* 2019; 47 (12): 818-823.
3. Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME. Pathogenesis of Cholestatic Liver Disease and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2010; 139 (5): 1481-1496.

4. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017; 67 (1):145-172.
5. Contreras-Omaña R, Velarde-Ruiz Velasco JA, et al. Abordaje del paciente con colestasis y síndrome icterico. Posicionamiento científico conjunto AMH, AMG, AMEG. *Rev Gastroenterol Mex* 2022; 87 (1): 80-88.
6. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, et al. Pruritus in cholestasis: Facts and fiction. *Hepatology* 2014; 60 (1): 399-407.
7. Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (19): 3418.
8. Nietsche TR, Dotta G, Barcaui CB, et al. Cholestatic pruritus: a knowledge update. *An Bras Dermatol* 2022; 97 (3): 332-337.
9. Langedijk JAGM, Beuers UH, et al. Cholestasis-Associated Pruritus and Its Pruritogens. *Frontiers in Medicine* 2021; 9: 8.
10. Beuers U, Wolters F, et al. Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20 (1): 26-36.
11. Verkade HJ, Felzen A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2024; 81 (2): 303-325.
12. Kode V, Yimam KK. Cholestatic Pruritus: Pathophysiology, Current Management Approach, and Emerging Therapies. *Curr Hepatol Rep* 2024; 23: 123-136.
13. Younossi ZM, Kremer AE, Swain MG, et al. Assessment of fatigue and its impact in chronic liver disease. *J Hepatol* 2024; 81 (4): 726-742.
14. Al-Shakhshir S, Trivedi PJ. Complications of cholestasis: symptoms and extrahepatic manifestations. *Medicine* 2023; 51 (6): 422-426.
15. Assis DN. Chronic Complications of Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2018; 22 (3): 533-544.
16. Jurado S, Parés A, et al. Bilirubin increases viability and decreases osteoclast apoptosis contributing to osteoporosis in advanced liver diseases. *Bone* 2022; 162: 116483.
17. Lu L; Chinese Society of Hepatology and Chinese Medical Association. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). *J Clin Transl Hepatol* 2022; 10 (4): 757-769.
18. Hlušička J, Žák A. Dyslipidaemia in Liver Diseases. *Folia Biologica (Praha)* 2024; 70 (5-6): 239-247.



Capítulo 19

Opciones terapéuticas para el prurito

19. Opciones terapéuticas para el prurito

Dra. Juanita Pérez Escobar

Servicio de Trasplantes, Hospital Juárez de México, Ciudad de México

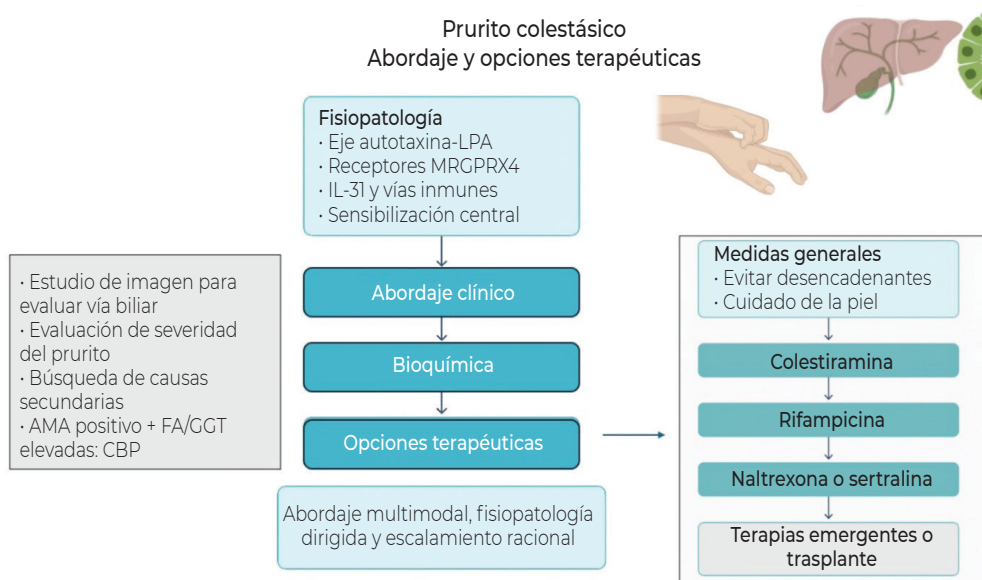
Dr. Jesús Ignacio Mazadiego Cid

Dra. Sonia Lizbeth Zapata Ortega

Servicio de Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Resumen gráfico

Prurito colestásico Abordaje y opciones terapéuticas



LPA: Ácido isofosfatídico; **MRGPRX4:** Miembro X4 del receptor acoplado a proteína G; **IL-31:** Interleucina 31; **AMA:** Anticuerpo antimitocondrial; **FA:** Fosfatasa alcalina; **GGT:** Gamma glutamil transferasa; **CBP:** Colangitis biliar primaria.

Introducción

El prurito por colestasis tiene una fisiopatología compleja y multifactorial. Diversos pruritógenos activan terminaciones nerviosas y receptores específicos en la piel, iniciando la sensación de prurito. No existe un mediador único; múltiples rutas convergen para generar y mantener el síntoma. Estas vías hoy representan los principales blancos

terapéuticos para los tratamientos disponibles y en desarrollo.

Fisiopatología

Pruritógenos periféricos

Entre los principales pruritógenos periféricos relacionados con la colestasis se encuentran componentes biliares como los ácidos biliares (AB), la

bilirrubina y diversos péptidos endógenos, incluidos las encefalinas, la sustancia P, la serotonina y la histamina.

El mediador mejor caracterizado hasta ahora es el eje autotaxina (ATX)-ácido lisofosfatídico (LPA). La colestasis incrementa la síntesis y la actividad de ATX, lo que eleva las concentraciones circulantes de LPA. Este, a su vez, se une a receptores como LPA5 presentes en las fibras C y desencadena la despolarización mediante la activación de canales iónicos de la familia *Transient Receptor Potential* (TRPA1 y TRPV1). TRPV1, iniciando la señal pruriginosa. Clínicamente, este eje se ha correlacionado con la severidad del síntoma.¹²

Aunque tradicionalmente se han considerado pruritógenos primarios a los AB, su papel es secundario; sus niveles séricos no se correlacionan con la intensidad del prurito. Su efecto se relaciona con la activación de receptores pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteína G: TGR5 y miembro X4 del receptor acoplado a proteína G (MRGPRX4). Su acción parece depender del contexto molecular en el que se encuentren, especialmente en piel inflamada o sensibilizada.^{3,4}

Una vía emergente clave es el papel de la IL-31. Esta citocina pruritogénica se produce por células T bajo la influencia de la activación del receptor X de ácidos biliares (FXR). La colestasis incrementa esta señal inmunológica, que actúa directamente sobre neuronas sensoriales intensificando la transmisión del prurito.⁵

Receptores y canales sensoriales

La activación de pruritógenos converge en receptores especializados de la piel y la médula espinal que transforman las señales en impulsos eléctricos. Los canales de potencial receptor transitorio ankirina 1 (TRPA1) y los canales de potencial receptor transitorio vainilloide 1 (TRPV1), facilitan la entrada de cationes, desencadenando potenciales de LPA y otros mediadores. La sensibilización de estos canales, promovida por neurotrofinas como el factor de crecimiento nervioso (NGF) o el factor

neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), amplifican la excitabilidad neuronal.¹⁶ El receptor MRGPRX4 se activa por ciertos AB y desempeña un papel importante en una vía diferente a la señal clásica histaminérgica.²

Modulación humoral sistémica

La regulación de la señal se realiza principalmente por el sistema opioide endógeno. El aumento en el tono μ -opioide amplifica el prurito, mientras que la vía κ -opioide ejerce un efecto supresor; las alteraciones en estas vías se han relacionado con el mantenimiento del prurito colestásico.^{3,4} La serotonina también tiene un rol modulador, alterando la percepción del prurito, lo que explica la respuesta parcial a los inhibidores de la recaptura de serotonina.⁵

Sensibilización central

La sintomatología intensa y refractaria del prurito colestásico ocurre en el sistema nervioso central (SNC). En la médula espinal, la colestasis y los pruritógenos sistémicos causan disfunción de las interneuronas inhibitorias, incluyendo las dependientes de neuropéptido Y. La pérdida de la inhibición facilita la hiperexcitabilidad en la vía del péptido liberador de gastrina (GRP) y su receptor (GRPR), fundamental en la transmisión del prurito.⁶ Las vías inhibitorias descendentes, originadas en centros supramedulares, pueden presentar atenuación, lo que potencia la entrada de señales prurito-específicas a nivel medular.

A nivel cerebral, el prurito persistente induce cambios funcionales y estructurales en áreas como la corteza somatosensorial primaria y secundaria, ínsula, corteza cingulada anterior, amígdala y la corteza prefrontal medial. Estos cambios generan amplificación sensorial y carga activa.⁶ El rascado activa circuitos dopaminérgicos mesolímbicos, lo que genera un reforzamiento que perpetúa el prurito-rascado promoviendo la sensibilización central.⁶ Se generan fenómenos como aloquinesis (estímulos no pruriginosos percibidos

como prurito) e hiperquinesis (respuesta exagerada a un estímulo pruriginoso).

Mecanismos adaptativos

La colestasis desencadena cambios metabólicos, inmunológicos y neurobiológicos. Las adaptaciones hepatobiliares inducen la expresión de transportadores MRP3 y MRP4, y reducen la actividad de NTCP, favoreciendo la exportación de AB hacia la circulación sistémica, lo que incrementa la exposición a pruritógenos.^{1,2,5} El aumento de la permeabilidad cutánea favorece que moléculas pruritogénicas, incluyendo mediadores inflamatorios y metabolitos biliares, interactúen más fácilmente con las fibras sensoriales periféricas.^{2,6} Esto potencia la sensibilización local y facilita la transición a prurito crónico. Por otro lado, la acción de la IL-31, IL-13 y TNF- α puede incrementar la excitabilidad de la vía pruriginosa al actuar en neuronas periféricas y centrales.^{5,6} Finalmente, la disbiosis intestinal puede modificar la composición y la transformación de AB, favoreciendo la formación de metabolitos potencialmente pruritogénicos. El estudio del eje microbiota-hígado-piel es un campo emergente.

Evaluación clínica

Las guías internacionales abordan el prurito colestásico principalmente en el contexto de colangitis biliar primaria y enfermedades colestásicas genéticas.^{7,8} Estas guías recomiendan una evaluación sistemática para confirmar la colestasis, caracterizar el prurito, medir su impacto y descartar causas dermatológicas o sistémicas. Tanto AASLD como EASL proponen un enfoque ordenado basado en historia clínica dirigida, exploración física, estudios bioquímicos e imagenología inicial.^{7,10}

Caracterización del prurito

El prurito es generalizado con predominio en palmas, plantas, cuero cabelludo y tronco. Usualmente con un patrón intermitente o fluctuante, típicamente con periodos de exacerbación y peor intensidad por la noche.^{2,5,9} No suelen presentarse lesiones dermatológicas

primarias, pero son frecuentes las lesiones secundarias al rascado crónico.³ Pueden cursar con síntomas sugestivos de colestasis como excoriaciones lineales, erosiones y liquenificación, xantomas o xantelasmas y estigmas de hepatopatía crónica.^{3,4}

Evaluación bioquímica inicial

Se recomienda la evaluación de fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transferasa (GGT), bilirrubina, albúmina, TP e INR7-10. Sin embargo, la colestasis temprana puede cursar con bilirrubinas normales^{2,3,9} y sus niveles no se correlacionan con la intensidad del prurito. La elevación de la FA y GGT son los datos bioquímicos más consistentes.^{4,7,8}

Imagen: Diferenciación intrahepática vs. extrahepática

El primer estudio es el ultrasonido hepatobiliar para descartar dilatación de la vía biliar y valorar la estructura hepática. Ocasionalmente se puede evidenciar litiasis.^{7,9} En caso de no explicar la colestasis, se recomienda para la caracterización de la vía biliar intra y extrahepática.

Estudios etiológicos

Una vez documentada la colestasis, se realiza un estudio etiológico basado en los hallazgos clínicos.^{7,10} Posteriormente, se enfocan en estudios especiales como: autoinmunes (IgG, AMA, ANA, ASMA), marcadores virales, ferritina, ceruloplasmina, alfa1-antitripsina, TSH y ácidos biliares plasmáticos.

Evaluación de la severidad del prurito

La escala numérica 0-10, 5-D *Itch Scale* o *Itch Severity Scale*, nos ayuda a cuantificar la severidad y evaluar la respuesta al tratamiento.^{9,10} También se evalúa la alteración del sueño, ansiedad y distracción, interferencia con actividades diarias, y afección laboral o social.^{9,10} Existen signos de alerta que deben evaluarse, como el dolor abdominal, la fiebre y la respuesta inflamatoria que obliga a descartar colangitis. La pérdida de peso e ictericia progresiva obliga a descartar etiología maligna.

Medidas no farmacológicas

Las intervenciones de estilo de vida son el primer paso en el manejo del prurito. Incluyen el uso regular de emolientes, baños tibios con jabones suaves sin perfume, evitar ropa ajustada o irritante, mantener ambientes frescos y evitar el calor excesivo. También se recomienda mantener las uñas cortas o usar guantes de algodón por la noche para reducir excoriaciones.¹¹

La terapia cognitivo-conductual y la acupuntura han mostrado eficacia en prurito no colestásico, pero no han sido evaluadas específicamente en el prurito por colestasis.¹¹

La fototerapia UVB (de banda ancha o estrecha) puede disminuir el prurito en colestasis crónica al degradar mediadores pruritogénicos y modular fibras nerviosas.¹² No obstante, la evidencia es limitada y requiere unidades dermatológicas especializadas. Sus riesgos incluyen eritema, fotodaño y un posible aumento del riesgo de cáncer cutáneo con uso prolongado. Por ello, se considera una opción no farmacológica de segunda o tercera línea en casos moderados-severos refractarios.

Las medidas físicas, como aplicar compresas frías o geles mentolados en áreas localizadas (por ejemplo, palmas y plantas), ofrecen alivio transitorio. Son estrategias simples, seguras y de bajo riesgo, aunque con evidencia limitada.¹¹⁻¹³

Medidas farmacológicas

Las guías internacionales proponen una secuencia terapéutica basada en el mecanismo fisiopatológico predominante (un resumen se puede observar en la tabla 1).

Primera línea: Colestiramina

Mecanismo. Resina secuestrante de ácidos biliares que impide su reabsorción intestinal. **Dosis.** La dosis es de 4 g, 1-4 veces al día, 30-60 minutos antes o 4 horas después de otros medicamentos (incluido el ácido ursodesoxicólico). **Efectos adversos.** Constipación, distensión abdominal, interferencia con la absorción de vitaminas liposolubles y otros fármacos. Es la primera opción recomendada por AASLD y EASL; la respuesta suele observarse en 1-2 semanas.¹⁴

Segunda línea: Rifampicina

Mecanismo. Induce el receptor pregnano X (PXR) y acelera el metabolismo de pruritógenos, incluida la autotaxina. **Dosis:** 150-300 mg cada 12 horas. Precauciones: hepatotoxicidad en 10-20% de los pacientes; suspender si ALT/AST > 3 × LSN. **Contraindicaciones.** Ictericia significativa o insuficiencia hepática avanzada. Reduce significativamente el prurito en 70% de los casos refractarios a colestiramina.¹⁵

Tercera línea: Antagonistas opioides

Mecanismo. Bloquean la sobreactividad de los receptores μ -opioides que amplifican el prurito colestásico. **Fármacos.** Naltrexona (25-50 mg/día), naloxona IV en casos graves. **Efectos secundarios.** Síntomas tipo abstinencia (náusea, cólico, mialgia) durante los primeros días. **Recomendación.** Iniciar con dosis bajas (12.5 mg/día) y titular progresivamente.^{16,17}

Cuarta línea: Inhibidores de recaptura de serotonina (ISRS)

Sertralina (75-100 mg/día). Ha demostrado mejoría

Tabla 1. Fármacos utilizados en el manejo de prurito colestásico

Fármaco	Dosis habitual	Mecanismo	Efectos adversos principales
Colestiramina	4-16 g/día	Secuestra ácidos biliares	Distensión, constipación
Rifampicina	150-600 mg/día	Inductor enzimático (PXR)	Hepatotoxicidad, interacciones
Naltrexona	25-50 mg/día	Antagonista μ -opioide	Síntomas de abstinencia
Sertralina	75-100 mg/día	ISRS	Náusea, somnolencia

del prurito refractario, probablemente al modular la percepción central. **Ventaja adicional.** Mejora el estado de ánimo y la calidad del sueño.¹⁸

Nuevas terapias y estrategias emergentes

Fibratos

Los agonistas de los receptores PPAR- α (bezafibrato, fenofibrato) han demostrado mejorar tanto el perfil bioquímico como los síntomas de prurito en CBP refractaria.¹⁹

Estudio BEZURSO. El bezafibrato (400 mg/día) logró alivio completo del prurito en 45% de los pacientes vs. 11% con placebo.²⁰ **Mecanismo.** Reduce la autotaxina y modula la síntesis de ácidos biliares. **Precaución.** Monitorizar creatinina y CK; evitar en falla renal significativa.

Inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares (ASBT inhibitors)

Estos agentes bloquean la reabsorción ileal de ácidos biliares, reduciendo su circulación entero-hepática.

Maralixibat y linerixibat. En estudios fase II y III disminuyen significativamente el prurito medido por VAS y mejoran el sueño.^{21,22} **Efectos adversos.** Diarrea y malabsorción de grasas. **Aprobación.** Maralixibat fue aprobado en colestasis intrahepática familiar; en CBP se encuentra en evaluación avanzada.

Terapias extracorpóreas y trasplante hepático

En casos de **prurito intratable** que no responde a fármacos orales, pueden considerarse:

- **Plasmaféresis o recambio de albúmina (MARS)**, que remueven mediadores pruritogénicos circulantes.
- **Trasplante hepático**, indicado cuando el prurito es **refractario y severo**, deteriora la calidad de vida y persiste pese a función hepática conservada.²³ El alivio postrasplante suele ser inmediato y completo.

Puntos clave para recordar

- El prurito en CBP no se relaciona con la severidad bioquímica, pero sí impacta de forma significativa la calidad de vida.

- El manejo debe ser **escalonado**: colestiramina → rifampicina → naltrexona → sertralina.
- Los **fibratos y los inhibidores de ASBT** son opciones prometedoras en casos refractarios.
- El **trasplante hepático** es una indicación válida en prurito intratable, incluso con función hepática preservada.
- Es esencial el abordaje integral, incluyendo apoyo psicológico, educación y seguimiento continuo.

Referencias bibliográficas

1. Sanjel B, Shim WS. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of cholestatic pruritus: A review. *BBA-Molecular Basis of Disease* 2020; 1866 (9): 165958.
2. Gabrielli F, Crepaldi E, Cavicchioli A, et al. Itching for Answers: A Comprehensive Review of Cholestatic Pruritus Treatments. *Biomolecules* 2024; 14 (10): 1227.
3. Nietsche TR, Dotta G, Barcaui CB, et al. Cholestatic pruritus: a knowledge update. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2022; 97 (3): 332-337.
4. Selim R, Ahn J. Pruritus in Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2023; 27 (1): 47-55.
5. Kode V, Yimam KK. Cholestatic pruritus: Pathophysiology, current management approach, and emerging therapies. *Curr Hepatol Rep* 2024; 23: 123-136.
6. Mahmoud O, Oladipo O, Mahmoud RH, et al. Itch: from the skin to the brain-peripheral and central neural sensitization in chronic itch. *Front Mol Neurosci* 2023; 16: 1272230.
7. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer JL, et al; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. 8. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; 69 (1): 394-419.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2024; 81 (2): 303-325.
9. Düll MM, Kremer AE. Newer Approaches to the Management of Pruritus in Cholestatic Liver Disease. *Curr Hepatol Rep* 2020; 19 (2): 86-95.
10. Marenco-Flores A, Sierra L, Goyes D, et al. Managing pruritus in chronic liver disease: An in-depth narrative review. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2024; 23 (1): e0187.
11. Ebhohon E, Chung RT. Systematic review: efficacy of therapies for cholestatic pruritus. *Ther Adv Gastroenterol* 2023; 16: 17562848231172829.
12. Decock S, Roelandts R, Van Steenberghe W, et al. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol* 2012; 57 (3): 637-641.
13. Butler DC, Berger T, Elmariah S, et al. Chronic Pruritus: A Review. *JAMA* 2024; 331 (24): 2114-2124.

14. Dervout C, Boulais N, Barnetche T, et al. Efficacy of Treatments for Cholestatic Pruritus: A Systemic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2022; 102: adv00653. Doi: 10.2340/actadv102.310. PMID: 35088869; PMCID: PMC9609979
15. Hofmann AF. Rifampicin and treatment of cholestatic pruritus. *Gut* 2002; 51 (5): 756-757. Doi: 10.1136/gut.51.5.756. PMID: 12377823; PMCID: PMC1773428
16. Hegade VS, Kendrick SF, Jones DE. Drug treatment of pruritus in liver diseases. *Clin Med (Lond)* 2015; 15 (4): 351-357. Doi: 10.7861/clinmedicine.15-4-351. PMID: 26407384; PMCID: PMC4952797
17. Andrew J, Sweigart, Astrela Moore, et al. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2023; 28 (6): 524-529. Doi: 10.5863/1551-6776-28.6.524
18. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45 (3): 666-674. Doi:10.1002/hep.21553
19. Dyson JK, Jeffreys Jones DE. Bezafibrate for the Treatment of Cholestatic Pruritus: Time for a Change in Management? *Gastroenterology* 2021; 160 (3): 649-651. Doi:10.1053/j.gastro.2020.12.019
20. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018; 378 (23): 2171-2181. Doi:10.1056/NEJ-Moa1714519
21. Hirschfield GM, Bowlus CL, Jones DEJ, et al. Lincexibat in patients with primary biliary cholangitis and cholestatic pruritus (GLISTEN): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* Published online October 28, 2025. Doi:10.1016/S2468-1253(25)00192-X
22. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet* 2021; 398 (10311): 1581-1592. Doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol* 2024; 81 (6): 1040-1086. Doi:10.1016/j.jhep.2024.07.032

