

Factores predictores de hipertensión portal en los enfermos con colangitis esclerosante primaria

J.C. Zapata-Colindres^a, A. Montaño-Loza^a, S. Zepeda-Gómez^b y L. Uscanga^c

^aDepartamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Tlalpan.

^bDepartamento de Endoscopia. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Tlalpan.

^cDirección de Enseñanza. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Tlalpan. México.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La colangitis esclerosante primaria (CEP) se caracteriza por la destrucción progresiva de los conductos biliares que puede conducir a cirrosis e hipertensión portal. Los factores asociados a la presencia de varices esofágicas (VE) y la posibilidad de hemorragia no se han definido con claridad.

OBJETIVO: Determinar en una cohorte de enfermos con CEP la frecuencia de VE y los factores asociados para predecir su presencia y riesgo de hemorragia.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se evaluaron las características demográficas, bioquímicas, endoscópicas y la evolución clínica de 32 enfermos con CEP. En el momento del diagnóstico y con un seguimiento promedio anual a todos se les realizó estudio endoscópico para determinar la presencia de VE.

RESULTADOS: Veinticuatro pacientes eran varones (75%) y 8, mujeres (25%). El promedio de edad fue de 40,2 años (intervalo mínimo-máximo, 19-66). En su primera endoscopia ningún paciente tenía historia de hemorragia varicosa y 4 (13%) presentaron VE. En el análisis bivariado, los factores que se asociaron a la presencia de VE fueron: esplenomegalia (4/6 frente a 0/26; $p < 0,001$), ascitis (2/4 frente a 0/24; $p < 0,001$), trombocitopenia (96 ± 27 frente a $299 \pm 135/10^3$; $p < 0,001$) e hipoalbuminemia ($2,4 \pm 0,6$ frente a $3,5 \pm 0,6$ g/dl; $p = 0,005$). Durante un seguimiento promedio de 7 años (intervalo mínimo-máximo, 2-15) 6 pacientes desarrollaron VE y 7 tuvieron, al menos, un episodio de hemorragia. En el análisis de regresión logística los factores que se asociaron de manera independiente a la presencia de varices fueron trombocitopenia ($p = 0,001$) y esplenomegalia ($p = 0,01$). Los factores asociados a hemorragia varicosa fueron el deterioro de la función hepática ($p = 0,01$) y la esplenomegalia ($p = 0,02$).

CONCLUSIONES: En pacientes con CEP existen marcadores no invasivos de hipertensión portal que pueden ser útiles para predecir la presencia de VE y un mayor riesgo para

hemorragia varicosa. Es importante identificar la presencia de esplenomegalia, trombocitopenia y deterioro de la función hepática en estos pacientes, ya que podrían beneficiarse con la vigilancia endoscópica.

PREDICTIVE FACTORS FOR PORTAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

BACKGROUND: Primary sclerosing cholangitis (PSC) is characterized by progressive destruction of bile ducts, which may lead to cirrhosis and portal hypertension. The factors associated with the presence of esophageal varices (EV) and the risk of bleeding have not been well defined.

AIM: To determine the factors associated with the presence of EV and risk of bleeding in a cohort of patients with PSC.

MATERIAL AND METHODS: We analyzed the demographic, biochemical and endoscopic characteristics, and follow-up of 32 patients with a diagnosis of PSC. All patients underwent endoscopic evaluation to determine the presence of EV at diagnosis and annually during follow-up.

RESULTS: There were 24 men (75%) and 8 women (25%). The mean age was 40.2 years (range, 19-66). At diagnosis, none of the patients had a previous history of variceal bleeding and 4 (13%) had EV on endoscopic examination. In bivariate analysis, the factors associated with the presence of EV were: splenomegaly (4/6 vs 0/26; $p < 0,001$), ascites (2/4 vs 0/24; $p < 0,001$), thrombocytopenia (96 ± 27 vs $299 \pm 135 \times 10^3$; $p < 0,001$), and hypoalbuminemia ($2,4 \pm 0,6$ vs $3,5 \pm 0,6$ g/dl; $p = 0,005$). During a mean follow-up period of 7 years (range, 2-15 years), 6 patients developed EV and 7 patients had at least one episode of variceal bleeding. In logistic regression analysis, the factors independently associated with the presence of EV at diagnosis were thrombocytopenia ($p = 0,001$) and splenomegaly ($p = 0,01$). The factors associated with variceal bleeding were worsening of liver function ($p = 0,01$) and splenomegaly ($p = 0,02$).

CONCLUSIONS: There are noninvasive indicators of portal hypertension that could predict the presence of EV and risk of bleeding in patients with PSC. The presence of thrombocytopenia, splenomegaly or worsening of liver function should be detected in these patients, as they could benefit from endoscopic surveillance.

Correspondencia: Dr. A. Montaño-Loza.

Departamento de Gastroenterología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, sección XVI, Tlalpan. 14000 México DF. México.

Correo electrónico: aldomontano@hotmail.com

Recibido el 29-3-2005; aceptado para su publicación el 16-6-2005.

TABLA I. Características demográficas, clínicas, bioquímicas e histológicas en el momento del diagnóstico de los 32 pacientes con CEP

	Con VE (n = 4)	Sin VE (n = 28)	p
Sexo, n (%)			
Varones	4 (100)	20 (71)	NS
Mujeres	—	8 (29)	
Edad (años) ^a	38,5 ± 10,9	40,9 ± 10,2	NS
Duración de la CEP (años) ^a	1,6 ± 0,7	1,8 ± 0,5	NS
CUCI, n (%)	3 (75)	22 (79)	NS
Fosfatasa alcalina (U/l) ^b	573 ± 269	630 ± 339	NS
AST (U/l) ^b	147 ± 76	123 ± 69	NS
ALT (U/l) ^b	117 ± 54	132 ± 91	NS
Bilirrubina total (mg/dl) ^b	3,1 ± 1,7	2,9 ± 1,9	NS
Albúmina (g/l) ^b	2,4 ± 0,6	3,5 ± 0,6	0,005
Tiempo de protrombina (s)	10,2 ± 1,9	11,6 ± 2,3	NS
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,6	NS
Plaquetas (×10 ³)	96 ± 27	299 ± 135	< 0,001
Esplenomegalia, n (%)	4 (100)	0 (0)	< 0,001
Ascitis, n (%)	2 (50)	0 (0)	< 0,001
Biopsia hepática, n (%)	6 (21)	—	
Estadio histológico avanzado (3-4), n (%)	2 (50) ^c	2 (33) ^c	NS

NS: no significativo; CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica; CEP: colangitis esclerosante primaria; VE: varices esofágicas.

^aMediana (intervalo mínimo-máximo).

^bMedia ± desviación estándar.

^cDe un total de 10 casos con biopsia hepática.

INTRODUCCIÓN

La frecuencia de varices esofágicas (VE) en los enfermos con cirrosis hepática (CH) varía del 30 al 80%, con un riesgo de hemorragia del 25 al 35% en un período de 2 años y una mortalidad asociada al primer episodio de hemorragia que puede ser tan alta como del 40%¹⁻³.

La vigilancia endoscópica es importante para la identificación de las VE y la prevención de la hemorragia varicosa⁴. Entre los enfermos con CH, el tamaño de las VE⁵⁻⁸, la presencia de puntos rubí sobre las varices y la gravedad de la enfermedad hepática se han identificado como factores que aumentan el riesgo de hemorragia varicosa⁵⁻⁷.

Actualmente, se recomienda la realización de una endoscopia en todos los pacientes con diagnóstico reciente de CH, para determinar si son candidatos a recibir manejo profiláctico para hemorragia varicosa^{5,8,9}. Sin embargo, esta conducta es controvertida debido a que no existen estudios prospectivos que hayan demostrado una relación coste-efectividad de realizar estudios endoscópicos en estos enfermos^{10,11}.

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica y progresiva que se asocia con el desarrollo eventual de CH, hipertensión portal y defunción si no se realiza trasplante hepático¹²⁻¹⁴. Los pacientes con CEP usualmente desarrollan VE, pero la frecuencia exacta no se conoce. En este estudio decidimos analizar a un grupo de enfermos con CEP para determinar la frecuencia de VE y los factores asociados para predecir su presencia y riesgo de hemorragia varicosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se evaluaron las características demográficas, bioquímicas, endoscópicas y la evolución clínica de 32 enfermos con CEP vistos durante el período comprendido entre el 1 de febrero de 1992 y el 30 de septiembre de 2004 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Veinticuatro pacientes eran varones (75%). El promedio de

edad fue de 40,2 años con un intervalo mínimo-máximo de 19 a 66. Veinticinco pacientes (78%) tuvieron colitis ulcerativa crónica inespecífica. En el momento del diagnóstico, 22 (69%) se encontraban en estadio funcional Child-Pugh A y 10 (31%) en Child-Pugh B. Las características demográficas, clínicas, bioquímicas e histológicas de los 32 pacientes de acuerdo con la presencia de VE en el momento de su ingreso se observan en la tabla I.

El deterioro de la función hepática se definió como la progresión hacia Child-Pugh B o C en los pacientes evaluados; las evaluaciones se realizaron durante los episodios libres de colangitis agudas. La duración de la CEP se definió como el tiempo desde la aparición de la primera evidencia clínica, bioquímica, histológica o colangiográfica que llevó al diagnóstico de CEP hasta la última valoración en el hospital.

Colangiografía retrógrada endoscópica

El diagnóstico de CEP se realizó mediante los hallazgos característicos por colangiografía, como obstrucción biliar intrahepática o extrahepática con dilataciones o estenosis de los conductos biliares¹⁵.

Hallazgos de la endoscopia

Se registraron la presencia de VE, el tamaño y la historia de los episodios de hemorragia para cada paciente. El tamaño de las varices se determinó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad de Investigación Japonesa de hipertensión portal¹⁶. En el momento del diagnóstico ningún paciente tenía historia de hemorragia varicosa y en todos se realizó un estudio endoscópico inicial para determinar la presencia de VE y se les realizó seguimiento posterior endoscópico en promedio cada año.

Hallazgos de enfermedad

El estadio de las biopsias se determinó sobre la base de los criterios de Ludwig¹⁷: estadio 1: daño hepático (inflamación, fibrosis, esclerosis) confinado a las áreas portales; estadio 2: daño portal y periportal; estadio 3: fibrosis septal, y estadio 4: cirrosis biliar. Sólo 10 pacientes tuvieron una biopsia hepática. De éstos, 2 (6%) se encontraban en estadio 1; 4 (12%) en estadio 2; 2 (6%) en estadio 3, y 2 (6%) en estadio 4.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se compararon con la prueba exacta de Fisher y las dimensionales, con la prueba U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar los factores que se asociaron de manera independiente a la presencia de VE y de hemorragia varicosa.

RESULTADOS

En la primera endoscopia, 4 pacientes (13%) presentaron VE (1, grandes y 3, pequeñas), uno con datos de mal pronóstico y otro con gastropatía congestiva. De ellos, 2 tenían biopsia hepática con estadio histológico avanzado (3-4). Los factores que se asociaron a la presencia de VE al momento del ingreso en el análisis bivariado fueron: esplenomegalia (4/6 frente a 0/26; $p < 0,001$), ascitis (2/4 frente a 0/24; $p < 0,001$), trombocitopenia (96 ± 27 frente a $299 \pm 135/10^3$; $p < 0,001$) e hipoalbuminemia ($2,4 \pm 0,6$ frente a $3,5 \pm 0,6$ g/dl; $p = 0,005$).

Durante un seguimiento promedio de 7 años (intervalo mínimo-máximo, 2-15 años), 6 pacientes con endoscopia normal en el momento del diagnóstico desarrollaron VE y 7 presentaron hemorragia varicosa.

Los factores asociados a la hemorragia varicosa en el análisis bivariado fueron: esplenomegalia (5/8 frente a 2/24; $p = 0,001$; fig. 1), trombocitopenia (113 ± 52 frente a 329 ± 134 ; $p < 0,001$; fig. 2) y deterioro de la función hepática (7/16 frente a 0/16; $p = 0,003$; fig. 3).

Otros factores asociados a la hemorragia varicosa fueron la presencia de varices grandes y estigmas de mal pronóstico en las varices (7/7 frente a 0/25; $p = 0,001$; 6/7 frente a 1/25; $p = 0,001$, respectivamente).

No encontramos una asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el desarrollo de varices esofágicas (presencia: $3,5 \pm 3,3$ frente a $3,2 \pm 2,9$ años) ni con hemorragia varicosa ($2,9 \pm 2,7$ frente a $3,2 \pm 2,9$ años).

En el análisis de regresión logística los factores que se asociaron de manera independiente a la presencia de VE fueron la trombocitopenia y la esplenomegalia (tabla II). Los factores relacionados con la hemorragia varicosa fueron el deterioro de la función hepática y la esplenomegalia (tabla III).

DISCUSIÓN

La historia natural de los pacientes con CEP no ha sido bien definida y parece encontrarse una gran variabilidad entre cada individuo en relación con el grado de progresión de la enfermedad y el desarrollo de VE. Los episodios de hemorragia varicosa son frecuentes en estos pacientes, con un gran impacto en cuanto a la morbilidad y mortalidad.

Además, en las recomendaciones actuales para los pacientes con CH, no existe una estrategia de vigilancia endoscópica para búsqueda de VE en sujetos con CEP. Una limitación de las guías actuales, que recomiendan la realización de endoscopia basados en la presencia de cirrosis, es que la precisión del diagnóstico histológico en los enfermos con CEP se ve afectada por la gran variabilidad de la toma de muestra por biopsia hepática, lo que parece subestimar la cirrosis en por lo menos un cuarto de los pacientes con CEP¹⁸, por lo que el uso de variables no invasivas es de particular importancia debido a que la biopsia hepática no es indispensable para establecer la existencia de CEP¹⁹. Además, debido al daño portal tan particular que presentan, podrían cursar con VE y hemorragia aun sin la presencia de cirrosis²⁰. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado en la literatura médica en rela-

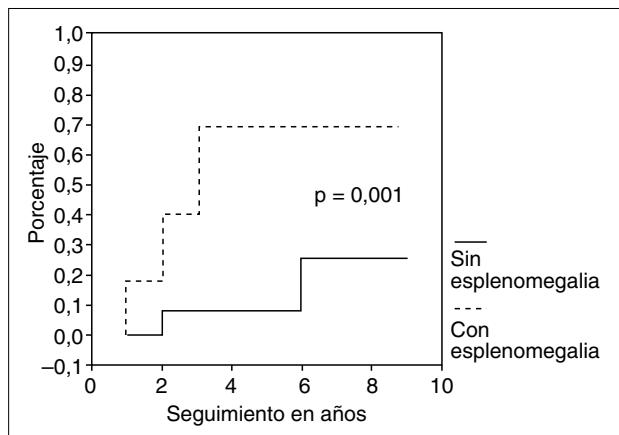


Fig. 1. Riesgo de hemorragia varicosa y presencia de esplenomegalia.

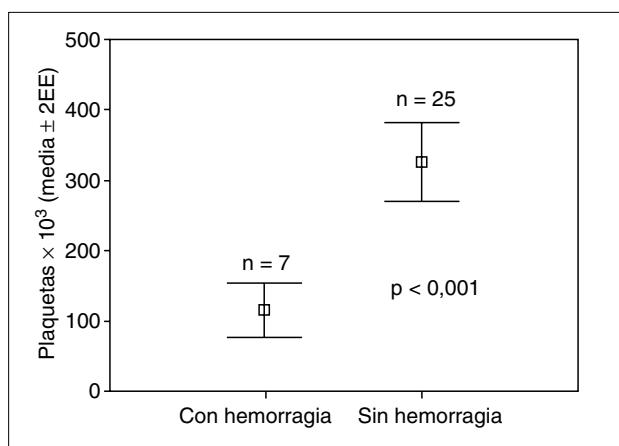


Fig. 2. Valores promedio de plaquetas ($\times 10^3$) en pacientes con y sin hemorragia varicosa.

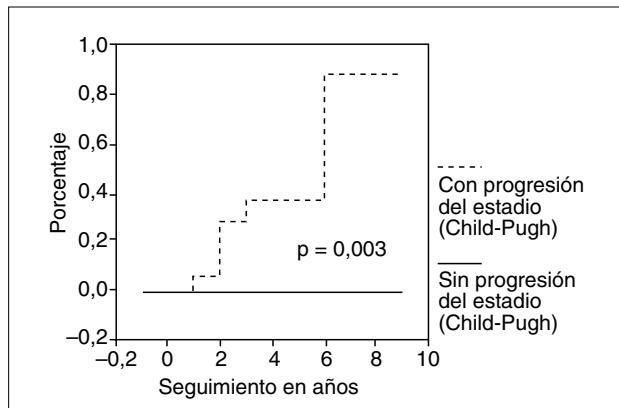


Fig. 3. Riesgo de hemorragia varicosa de acuerdo con la progresión del estadio Child-Pugh.

ción con que los marcadores de laboratorio y la enfermedad hepática avanzada pueden predecir VE, incluso en pacientes con CEP²⁰. Un recuento de plaquetas bajo es un factor predictivo independiente y constante de la presencia de VE en los casos con enfermedad hepática avanzada. Sin embargo, la mayoría de los estudios se basa en pa-

TABLA II. Factores asociados a la presencia de varices esofágicas en el ingreso en el análisis de regresión logística

	β	Error estándar	p	RM (IC del 95%)
Plaquetas < 150 × 10 ³	4,2	1,3	0,001	69 (5-895)
Esplenomegalia	2,9	1,17	0,01	19 (2-190)

IC: intervalo de confianza.

TABLA III. Factores asociados al aumento de riesgo de hemorragia varicosa en el análisis de regresión logística

	β	Error estándar	p	RM (IC del 95%)
Deterioro de la función hepática ^a	3,1	1,2	0,01	23 (2-262)
Esplenomegalia	2,3	0,9	0,02	9,7 (1,6-66)

^aChild-Pugh.

cientes con CH en estadios avanzados e incluso referidos para valoración de trasplante hepático²¹⁻²⁴.

Nuestra cohorte incluye a pacientes sin diagnóstico de CH y que presentan VE, así como otros en estadios tempranos de cirrosis que puede inferirse a partir de las pruebas de función hepática (tabla I). Esto es importante ya que confirma que la predicción de VE utilizando marcadores no invasivos no debe limitarse a los enfermos con CH. Esto último sugiere que las recomendaciones para vigilancia endoscópica basadas en cohortes previas sobreestiman a los pacientes con enfermedad hepática avanzada y subestiman a aquellos en estadios tempranos. Esto no puede ser aplicable para la población general de sujetos con cirrosis, al menos no para los que presentan cirrosis secundaria a CEP.

En conclusión, las VE son frecuentes en los pacientes con CEP y en nuestra cohorte una proporción importante de los pacientes con CEP y VE no tienen datos de hepatopatía avanzada por datos clínicos, bioquímicos o histológicos.

Este estudio muestra que la detección de trombocitopenia, esplenomegalia y deterioro de la función hepática puede ser útil para predecir la presencia de VE y mayor riesgo de hemorragia varicosa en pacientes con CEP, por lo tanto, también podría ayudar a determinar cuáles son los enfermos que se beneficiarán de la vigilancia endoscópica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lay CS, Tsai YT, Teg C, Shyu WS, Guo WS, Wu KL, et al. Endoscopic variceal prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology*. 1997;25:1346-50.
2. Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. Beta-adrenergic antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multi-center Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:1532-8.
3. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80:800-9.
4. Pares A. Primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:545-51.
5. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology*. 1998;28:868-80.
6. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med*. 1988;319:983-9.
7. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Marchesini G, Gatta A, Pisi E. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1996;24:1047-52.
8. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology*. 2002;122L: 1620-30.
9. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol*. 2000;33:846-52.
10. Bressler B, Pinto R, El-Ashry D, Heathcote EJ. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection? *Gut*. 2005;54:407-10.
11. Adrover R, Cocozza D, Borzi S, Montenegro L, Defelito M, Bosia D, et al. When is the best time to perform upper digestive endoscopy to detect the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis?. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:353-6.
12. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30:325-32.
13. Wu CT, Davis PA, Luketic VA, Gershwin ME. A review of the physiological and immunological functions of biliary epithelial cells: targets for primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and drug-induced ductopenias. *Clin Rev Immunol*. 2004;11:205-13.
14. Portincasa P, Vacca M, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, Van Erpecum KJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: updates in diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7-16.
15. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology*. 1983;149:39-44.
16. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg*. 1980;10:84-7.
17. Ludwig J, LaRusso NF, Wiesner RH. Primary sclerosing cholangitis. En: Peters RL, Craig JG, editors. *Contemporary issues in surgical pathology: liver pathology*. New York: Churchill Livingstone, 1986. p. 193-213.
18. Angulo P, Larson DR, Therneau TM, LaRusso NF, Batts KP, Lindor KD. Time course of histological progression in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3310-3.
19. Burak KW, Angulo PG, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis (PSC)? *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1155-8.
20. Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2004;39:204-10.
21. Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2001;161:2564-70.
22. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:81-5.
23. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3285-91.
24. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*. 2001;22:333-8.