

Colangitis esclerosante primaria

Autor Oswaldo Quijada González

Institución Médico Gastroenterólogo. Adjunto a la unidad de gastroenterología del hospital general IVSS "Dr. Miguel Pérez Carreño". Caracas, Venezuela.
Correo electrónico: oswaldojesusqg@gmail.com

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2012;66(2):136-140. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

INTRODUCCIÓN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica crónica y progresiva de etiología desconocida caracterizada por inflamación, fibrosis y estenosis de pequeños, medianos y grandes ductos intra y extrahepáticos del árbol biliar. La progresiva destrucción de los ductos biliares desarrolla cirrosis hepática, hipertensión portal e insuficiencia hepática. La CEP esta asociada a múltiples complicaciones, tales como: estenosis dominante, colelitiasis y colangitis, colangiocarcinoma y cáncer de colon en pacientes con colitis ulcerativa concomitante.¹ Fue descrita por primera vez por Delbet en 1924. La CEP es la más común de todos los tipos de colangitis esclerosante y se refiere a una alteración idiopática que puede ocurrir de manera independiente o en asociación con otras enfermedades o síndromes, más comúnmente enfermedad inflamatoria intestinal, en un 70%, especialmente a colitis ulcerativa crónica inespecífica. El término de secundaria se refiere específicamente a colangitis esclerosante que resulta de una alteración o lesión conocida.² (Tabla 1) También se describe la CEP de pequeños ductos y la CEP de ductos dominantes o de grandes ductos (al referirse a los hepáticos derecho e izquierdo, hepático común y colédoco).

EPIDEMIOLOGIA

La CEP puede ser diagnosticada a cualquier edad pero usualmente se presenta en personas jóvenes alrededor de los 40 años. Es dos veces más común en hombres que en mujeres.^{3,4} La prevalencia de CEP es muy variable según los países. Es extremadamente prevalente en los países escandinavos, donde representa la primera causa de trasplante hepático. La enfermedad es mucho menos prevalente en los países del sur de Europa, como España o Italia, o en otras áreas geográficas como la India y Japón. En los Estados Unidos se ha observado una incidencia y una prevalencia de 9 y 209 casos por millón de habitantes, respectivamente.⁵

Tabla 1 Clasificación de colangitis esclerosante

Primaria

- Sin enfermedad o síndrome asociado
- Asociado a enfermedad inflamatoria intestinal
 - Colitis ulcerativa crónica inespecífica
 - Enfermedad de Crohn
- * Asociada a fibrosis sistémica idiopática
 - Fibrosis retroperitoneal y mesenteritis retráctil (enfermedad de Weber- Christian)
 - Tiroiditis de Reidel Fibrosis mediastinal Pseudotumor de la órbita
 - Pseudotumor inflamatorio
 - Enfermedad de Peyronie
- * Asociado a enfermedad autoinmune idiopática o colágena vascular
 - LES
 - Esclerosis sistémica
 - DM tipo 1
 - Síndrome de Sjögren
 - Esprue celíaco
 - Anemia hemolítica autoinmune
 - Nefropatía membranosa
 - Glomerulonefritis rápidamente progresiva
 - Artritis reumatoide
 - Sialadenitis esclerosante crónica

Secundario a trasplante

- Rechazo en trasplante hepático
- Rechazo injerto vs huésped en trasplante de médula ósea
- Tipo infiltrativo
 - Histiocitosis X
 - Sarcoidosis
 - Mastocitosis sistémica
 - Síndrome hipereosinofílico

Tipo inmunodeficiencia

Inmunodeficiencia congénita
 Inmunodeficiencia combinada
 Disgammaglobulinemia
 Agammaglobulinemia ligada al X
 Inmunodeficiencia adquirida
 Deficiencia selectiva de IgA
 SIDA
 Linfadenopatía angioinmunoblástica

Secundaria

Colangitis obstructiva
 Coledocolitiasis
 Estenosis quirúrgica
 Parásitos biliares
 Colangitis piogénica recurrente
 Infección por hongos
 Fibrosis quística
 Pancreatitis
 Alteraciones congénitas
 Enfermedad de Caroli
 Quiste en colédoco

Tóxicas

Formaldehído intraductal o solución hipertónica
 Floxuridina intra-arterial

Isquémica

Trauma vascular
 Vasculitis tóxica

Oclusión arterial hepática del aloinjerto

Hemoglobinuria paroxística nocturna
 Neoplásica
 Colangiocarcinoma
 Carcinoma hepatocelular
 Cáncer metastásico
 Linfoma

produciría una fibrosis concéntrica que daría lugar a una atrofia del endotelio biliar secundario a la isquemia. La pérdida paulatina de los conductos biliares produciría colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar.

Diversos estudios sugieren que en la patogenia de la enfermedad intervienen factores genéticos e inmunológicos. Se ha demostrado una asociación con distintos antígenos de histocompatibilidad. Además de los antígenos HLA (HLA clase I B8, DR3, B8 DR3 y HLA clase II alelos DBR1*0301, DRB1*1301, Cw*0701) hay estrecha asociación con el alelo del TNF- α , en el sentido de que una sustitución de un aminoácido en la posición 308 del promotor del TNF- α confiere susceptibilidad a presentar la enfermedad en los pacientes portadores del alelo DBR1*0301.⁵ Sin embargo la CEP no se puede considerar una enfermedad autoinmune clásica ya que: predomina en hombres (2:1) y no hay una respuesta satisfactoria a los inmunosupresores y no se hereda como carácter genético puro.⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Algunos pacientes son asintomáticos y son evaluados por un aumento de la fosfatasa alcalina, habitualmente en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal (formas asintomáticas). Otros pacientes tienen síntomas inespecíficos e intermitentes más o menos notorios de hepatopatía crónica. En estos casos puede haber signos de colestasis, como prurito y astenia y muy raramente ictericia como primera manifestación. En ocasiones la enfermedad se diagnostica cuando ya hay una hipertensión portal, con ascitis o hemorragia digestiva por varices esofágicas. Los hallazgos de laboratorio revelan un aumento de la fosfatasa alcalina, en general con valores que superan 3 veces a los normales. Una elevación de la fosfatasa alcalina en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal puede sugerir el diagnóstico de colangitis esclerosante, pero no es un requisito indispensable, ya que un 8.5% de los pacientes la fosfatasa alcalina es normal en el momento del diagnóstico de la enfermedad hepática. También se observa un aumento moderado de las transaminasas. En el 60% de los casos, la bilirrubinemia es normal en el momento del diagnóstico, así como la albuminemia y la tasa de protrombina. Puede observarse un aumento de las inmunoglobulinas en el 61% de los casos, preferentemente de la IgG. La IgM está aumentada en menos ocasiones (20-45%). Los anticuerpos antimitocondriales son negativos y, desde el punto de vista inmunológico, el dato más característico es la detección de anticuerpos frente a los neutrófilos (pANCA) que se observa en el 26-85% de los casos. Estos anticuerpos que se hallan en la CEP son distintos de los anticuerpos antineutrófilos que se detectan en los pacientes con granulomatosis de Wegener y otras vasculitis. En la CEP, así como en la colitis ulcerosa, los ANCA se localizan en la periferia del núcleo de los neutrófilos y por ello se ha sugerido que deberían denominarse anticuerpos antinucleares de los neutrófilos. El antígeno frente al que se dirigen mide aproximadamente 50 kDa y podría corresponder a una proteína de la envoltura nuclear. El papel de los ANCA en la patogenia de la enfermedad es incierto.

Hay una forma exclusivamente intrahepática de la enfermedad que representa cerca del 5% de los casos y que se define como colangitis esclerosante de pequeños conductos. En estos pacientes sólo hay cambios histológicos de la enfermedad y la colangiografía no muestra las lesiones típicas en las vías biliares

ETIOPATOGENIA

La causa de la enfermedad es desconocida. Sin embargo se han detectado diferentes factores genéticos y adquiridos, tóxicos o infecciosos, que podrían desempeñar un papel patogénico. La hipótesis de un agente tóxico o infeccioso se ha basado en la frecuente asociación de la enfermedad con una colitis ulcerosa y en la aparición de cuadros de colangitis en paciente con infección crónica de la vía biliar por citomegalovirus. También se ha sugerido que algunos retrovirus podrían estar implicados en el inicio de la enfermedad y se ha especulado que la lesión biliar podría ser debida al paso de ácidos biliares tóxicos o la presencia de bacterias de origen intestinal. En este sentido, se ha descrito casos de bacteriemia portal en pacientes con colitis ulcerosa a los que se le ha realizado una colectomía y se han obtenido cultivos bacterianos positivos en explantes hepáticos. Vierling ha propuesto que la enfermedad se iniciaría por una respuesta inmunogénica a productos de pared bacteriana que daría lugar a la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TN- α). El aumento peribiliar de esta citocina atraería neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos e iniciaría el proceso inflamatorio. Como consecuencia, se

intrahepáticas y extrahepáticas. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la enfermedad clásica y con el transcurso de los años se puede desarrollar una colangitis de grandes vías. Se ha sugerido que esta forma representaría una enfermedad con personalidad propia, distinta de la colangitis esclerosante clásica. De hecho, la forma de pequeños conductos tiene un curso más benigno, los pacientes raras veces desarrollan un colangiocarcinoma y únicamente una mínima proporción progresa a colangitis de grandes conductos. Asimismo, se ha señalado que esta forma de enfermedad tendría una probabilidad de supervivencia comparable a la de la población general y mejor que la de la forma clásica. Este curso, sin embargo, no es constante y algunos pacientes con CEP de pequeños conductos puede progresar a la forma clásica y requerir, por tanto, un trasplante hepático. En los niños y adolescentes, la enfermedad suele presentarse con sintomatología inespecífica como astenia, anorexia y pérdida de peso. El prurito y la ictericia son menos frecuentes que en los adultos. Los rasgos clínicos más frecuentes, además del aumento de la fosfatasa alcalina, son la presencia de hepatomegalia o esplenomegalia. En la bioquímica se observan cambios mixtos de inflamación y colestasis, y en muchas ocasiones remeda una hepatitis autoinmune, por lo cual el diagnóstico sólo puede establecerse mediante colangiografía.^{5,6}

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS

Aunque la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha sido tradicionalmente la prueba de oro para la visualización de la vía biliar, recientemente la colangiorresonancia magnética (CRM) ha demostrado en diferentes estudios resultados comparables a la CPRE en el diagnóstico de la colitis esclerosante primaria (CEP), con las ventajas de ser un método no invasivo, y que, además, permite visualizar la vía biliar proximal a las áreas obstruidas, así como el resto del abdomen. Cuando se realiza la CRM en estos pacientes el protocolo se dirige a estudiar la morfología de la vía biliar mediante secuencias colangiográficas. En el mismo estudio se valora la morfología hepática mediante secuencias rápidas en T2 con supresión grasa, en T1 en y fuera de fase, y secuencias postgadolinio. Actualmente también hacen parte rutinaria las secuencias de difusión. Los hallazgos colangiográficos de colangitis esclerosante, tanto en la CPRE como en la CRM, son: irregularidad difusa o segmentaria de los conductos biliares, dilatación irregular de la vía biliar en forma arrosariada y falta de visualización de los conductos periféricos (imagen en "árbol podado"). La enfermedad suele iniciarse en los conductos intrahepáticos; se observa, entonces, irregularidad de su luz y estenosis focales cortas que alternan con segmentos de calibre normal o mínimamente dilatados, lo que da como resultando una imagen arrosariada. En estadios más avanzados las estenosis aumentan, pero los cambios inflamatorios y fibróticos impiden la dilatación de la vía biliar proximal; esta desproporción entre la estenosis y la dilatación es un hallazgo característico de la enfermedad. Los conductos periféricos son poco evidentes, y dan una imagen que se ha descrito como "de árbol podado". Pueden existir engrosamientos circunferenciales incompletos y formación de divertículos, que corresponden a dilataciones saculares focales excéntricas. En estos divertículos pueden formarse cálculos que favorecen la aparición de colangitis (**Figura 1**).⁸

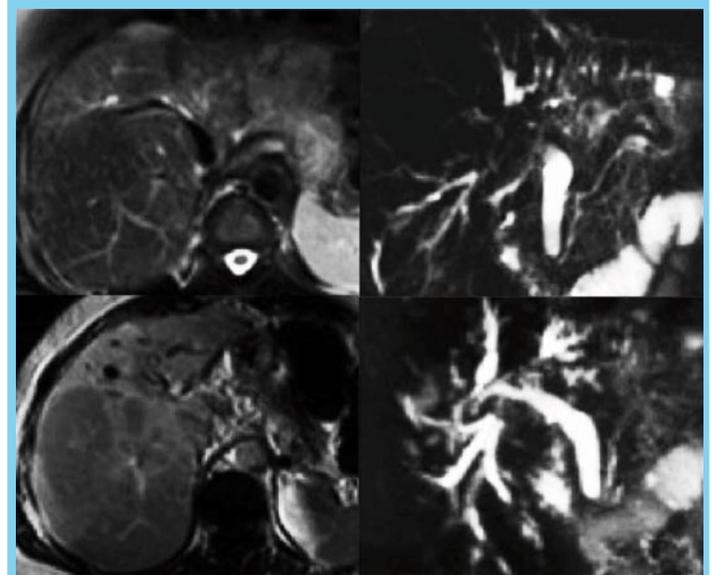


Figura 1 (a) Imagen axial con información del T2W que muestra alta intensidad del parénquima hepático en el lóbulo izquierdo. (b) Imagen con información del T1W postgadolinio en fase tardía, con retención del medio de contraste en el segmento IVA y dilatación de la vía biliar. En las secuencias de CRM (c y d) se ve la dilatación y la irregularidad, con el "arrosariamiento" característico de la CEP y su aspecto de "árbol podado".

BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática es una prueba adicional para el diagnóstico que apoya los hallazgos colangiográficos y tiene especial interés cuando la enfermedad afecta a los conductos biliares de pequeño calibre. La lesión histológica es una colangitis fibrosa obliterante, definida por una intensa fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares, que conduce a la obstrucción progresiva y a la sustitución de los conductos biliares por tejido conjuntivo. Esta lesión sólo se observa en el 30% de los casos. Normalmente, la biopsia hepática muestra cambios inespecíficos de enfermedad biliar como colestasis, ausencia de conductos biliares en los espacios porta, proliferación periportal de conductos biliares, necrosis parcelar periférica e infiltración inflamatoria de los espacios porta por neutrófilos y linfocitos. Estos hallazgos pueden indicar otros diagnósticos, como cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica o incluso una obstrucción biliar extrahepática. Las lesiones histológicas de la colangitis esclerosante han sido clasificadas, según Ludwig et al, en 4 estadios.³⁵ El estadio I se caracteriza por un aumento del tejido conectivo con agrandamiento de los espacios porta. En el estadio II, el tejido conectivo aumenta en la zona periportal y hay cambios inflamatorios mínimos. En el estadio III hay formación de septos fibrosos en el parénquima hepático. Por último, en el estadio IV aparece una cirrosis hepática de origen biliar.

La biopsia hepática puede ayudar a realizar el diagnóstico aunque se ha insinuado que no es estrictamente necesaria, ya que en la mayoría de los casos el diagnóstico de CEP se establece mediante colangiografía endoscópica o colangiorresonancia. En un reciente estudio que analiza este aspecto se concluye que

la biopsia hepática raramente proporciona información complementaria que condicione el tratamiento de los pacientes con CEP, y se aconseja que no se realice de forma sistemática debido a los riesgos que comporta al ser un procedimiento invasivo.⁵

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CEP está basado en marcadores serológicos de colestasis elevados y hallazgos característicos (estenosis multifocales y dilataciones segmentarias) en el colangiograma, el cual se obtienen por resonancia magnética colangiográfica, colangiografía retrógrada endoscópica o en raros casos colangiografía percutánea o colangiografía intraoperatoria. Es obligatorio excluir otros desórdenes colestáticos o causas de colangitis esclerosantes secundaria, por ejemplo, trauma quirúrgico, isquemia de los ductos biliares, pancreatitis recurrentes. Hallazgos histológicos con frecuencia no son específicos, la fibrosis periductal y la colangitis fibroobliterativa se encuentra en la mitad de los pacientes con CEP. Sin embargo si un paciente presenta hallazgos bioquímicos de colestasis con colangiograma normal la biopsia hepática debe ser considerada para revelar hallazgos típicos consistentes en colangitis esclerosante primaria de pequeños ductos.⁴

SÍNDROME DE SUPERPOSICIÓN

Menos del 10% de los pacientes adultos con CEP tienen síndromes de superposición con hepatitis autoinmune, según el reporte de el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune. Sin embargo ocurren más frecuentemente en niños que en adultos. Otro subgrupo presentan CEP con inmunoglobulina G subclase 4 (IgG4) elevadas, siendo una presentación más agresiva.⁷

COLANGIOCARCINOMA Y NEOPLASIA

El colangiocarcinoma se presenta en el 10% aproximadamente de los pacientes con CEP. El diagnóstico temprano no es posible por técnicas imagenológicas o marcadores tumorales pero la citología por cepillado obtenido por pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica puede ser útil y debe realizarse cuando exista sospecha. Trasplante hepático debe ser considerado en pacientes con displasia sin evidencia de tumor. Polipos vesiculares frecuentemente son malignos y la colecistectomía está indicada. El carcinoma hepatocelular se presenta en el 2-4% de los pacientes con enfermedad avanzada.⁹

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático de la enfermedad es idéntico al de las demás enfermedades colestáticas y consiste en el tratamiento de las complicaciones derivadas de la propia colestasis, básicamente del prurito, la osteopenia y deficiente absorción intestinal. No hay datos recientes que modifiquen los conocimientos actuales sobre el tratamiento de estas complicaciones en la CEP. Sin embargo, se han comunicado efectos favorables del alendronato para el tratamiento de la osteopenia de la cirrosis biliar primaria y de la diálisis con albúmina como tratamiento extremo del prurito refractario en las colestasis crónicas. El tratamiento específico consiste en administrar ácido ursodesoxicólico (AUDC), aunque a la dosis habitual de 13-15 mg/kg de peso es ineficaz para aumentar la supervivencia e impedir la progresión histológica de la enferme-

dad. Hay resultados favorables con dosis de 20 mg/kg de peso, tal como se ha demostrado en un estudio del grupo de Oxford y en otro de la Clínica Mayo. Con estas dosis, el tratamiento tiene efectos favorables y mejora las alteraciones analíticas, pero, sobre todo, retrasa la progresión de la fibrosis y mejora las anomalías colangio- gráficas. También se ha referido una tendencia a mejorar el proceso inflamatorio. Estas altas dosis de AUDC se toleran bien y no se han descrito efectos secundarios, por lo cual se han propuesto dosis incluso más elevadas, de 25-30 mg/kg/día, que probablemente sean más eficaces, aunque todavía no hay datos sobre la supervivencia. Además, la administración de AUDC disminuye de forma significativa el riesgo de desarrollar displasia o carcinoma colorrectal en los pacientes con colitis ulcerosa y CEP. Muy recientemente se ha postulado que el tratamiento combinado de AUDC con metronidazol (600-800 mg/día) durante 3 años se asocia a una disminución significativa del índice pronóstico de la Clínica Mayo e histológica, si se compara con la administración única de AUDC.

No se dispone de datos consistentes sobre la utilidad de distintos fármacos inmunomoduladores o agentes antifibrosantes pero, en general, los resultados son decepcionantes. Se ha utilizado la azatioprina asociada a prednisona, pero esta última acelera la aparición de osteoporosis y no tiene claros efectos favorables sobre la enfermedad. También se ha utilizado la colchicina sin claros efectos en un estudio doble ciego en el que se incluyó a 85 pacientes. Tampoco se observaron resultados favorables con la d-penicilamina. En otros estudios con un menor número de pacientes se ha evaluado el efecto de la ciclosporina y del tacrolimus, pero los datos son poco claros, posiblemente por la escasa duración del tratamiento. Hace años se postuló que el metotrexato podría ser útil, pero en un estudio controlado doble ciego no se observaron efectos favorables en comparación con el placebo. También se ha ensayado la pentoxifilina en un estudio piloto en el que se incluyó a 20 pacientes, en el cual se constató la ausencia de efectos favorables, tanto en la clínica como en la bioquímica hepática. Debido a que la nicotina tiene ciertos efectos beneficiosos en la colitis ulcerosa, se ha probado su potencial eficacia en la colangitis esclerosante. Los resultados de un estudio piloto han sido negativos.

Los pacientes con estenosis biliar única pueden ser tratados con dilatación o con la colocación de una prótesis en el interior de la vía biliar. Puede realizarse mediante endoscopia, pero la utilización de la vía percutánea transhepática puede reducir la incidencia de episodios de colangitis. En este sentido, en varios estudios se ha demostrado la eficacia de este procedimiento. En un estudio no controlado, la dilatación endoscópica seguida de tratamiento con AUDC parece prolongar la supervivencia cuando se compara con la supervivencia esperada en un grupo de pacientes no tratados. A pesar de estos resultados, se aconseja reducir en lo posible la manipulación endoscópica o quirúrgica de la vía biliar, ya que estos procedimientos incrementan el riesgo de colangitis y pueden complicar un futuro trasplante hepático.

También se aconseja la administración de antibióticos como profilaxis de los episodios de colangitis bacteriana recurrente. Se puede utilizar un solo antibiótico de forma cíclica, como ciprofloxacino, trimetoprima/sulfametoxazol, norfloxacino o ampicilina, durante períodos de 3-4 semanas. Hay una impresión generalizada de que esta actuación es útil, pero no se dispone de estudios controlados que lo corroboren.

La presencia de un colangiocarcinoma, su mal pronóstico a corto plazo y la posibilidad de recidiva en el hígado trasplantado son

aspectos que empobrecen la actuación terapéutica en estos pacientes. En la actualidad se están proponiendo medidas muy agresivas desde el punto de vista quirúrgico y también se ha planteado el tratamiento mediante fulguración fotodinámica endoscópica como un primer paso antes de que el paciente pueda ser considerado candidato para el trasplante hepático.

En relación con el trasplante hepático, el problema reside en definir el momento de realizarlo, si bien la mayoría de los grupos están de acuerdo en que las variables que indican el momento del trasplante son los valores de bilirrubinemia > 6 mg/dl durante más de 6 meses, las manifestaciones secundarias de la hipertensión portal, como hemorragia varicial, ascitis y encefalopatía hepática, los episodios recurrentes de colangitis bacteriana y el prurito refractario al tratamiento médico convencional en ausencia de una estrechez dominante susceptible de ser corregida mediante un abordaje radiológico, endoscópico o mixto. La supervivencia que se puede esperar después del trasplante es del 80-90% en el primer año y del 60-80% a los 5 años. En la actualidad está bien documentada la recurrencia de la enfermedad primaria en el hígado trasplantado, con una incidencia que va desde el 5 al 20% a partir del primer año del trasplante. La viabilidad del hígado trasplantado y la supervivencia del paciente no están, sin embargo, afectadas negativamente por esta recurrencia.^{3,5,9}

RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES: EASL y AASLD 2011³

Coticoesteroides y otros inmunosupresores no están indicados, solo en síndromes de superposición.

El rol del AUDC aun es desconocido y su recomendación para uso general no es clara y su uso como prevención de cáncer colorectal en pacientes con riesgo aumentado (historia familiar, extensa de enfermedad inflamatoria intestinal).

Estenosis dominantes deben ser tratadas con dilatación con balón. Stents deben ser usado cuando hay fallo de la dilatación. Antibióticos profilácticos deben usarse antes del procedimiento.

Trasplante hepático esta indicado en estadios terminales y debe ser considerado en pacientes con displasia y colangitis bacteriana recurrente.

Densitometría ósea es recomendada al realizar el dx y luego cada 2 a 3 años, vitamina D y calcio deben ser administrados aunque no haya evidencia de enfermedad ósea. Los bisfosfonatos deben ser administrados cuando hay osteoporosis.

Varices esofágicas, ascitis y encefalopatía deben ser tratados acorde a las guías sobre hipertensión portal.³

RECOMENDACIONES PARA SEGUIMIENTO: EASL y AASLD 2011³

En pacientes con reciente diagnóstico sin enfermedad inflamatoria intestinal conocida debe hacerse colonoscopia completa con toma de biopsia.

En pacientes con colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) deben hacerse controles endoscópicos cada 1-2 años. La EII debe ser tratada acorde a las guías de EII. Ultrasonido anual es recomendado para descartar lesiones en la vesícula biliar y colecistectomía es recomendada en lesiones vesiculares de cualquier tamaño.

No existe evidencia formal para despistaje de colangiocarcinoma.

La pancreatografía retrograda endoscópica con citología por cepillado y/o biopsia es recomendado cuando clínicamente se sospeche de malignidad.

Como estrategia de despistaje de colangiocarcinoma se pueden realizar: ultrasonido abdominal y/o RMN en combinación con CA 19.9 en intervalos anuales.

En pacientes con colangitis esclerosante primaria y cirrosis hepática el despistaje de hepatocarcinoma debe seguir las guías respectivas.³

Referencias Bibliográficas

1. Gotthardt D, Chahoud F, Sauer P: Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnostic and Therapeutic Problems. *Dig Dis* 2011;29 (suppl 1):41-45.
2. Gabriela Morales y col: Colangitis esclerosante. *Medica Sur, Mexico*; Vol 11 num. 2, Abril-Junio 2004.
3. Wiencke K, Boberg K.M: Current consensus on the management of primary sclerosing cholangitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011;35:786-791.
4. TJ Weismüller, TO Lankisch: Medical and endoscopic therapy of primary sclerosing cholangitis. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2011;25:745-752.
5. Parés A: Colangitis esclerosante primaria. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(9):545-51.
6. MJ Pollheimer et al: Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2011;25:727-739.
7. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AR, Conrado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
8. Castrillon G, Mayorga CA, Carmona MJ, Valencia AM: Colangitis esclerosante primaria. *Rev Colomb Radiol.* 2010;21(4): 3045-52.
9. KM. Boberg, GE. Lind: Primary Sclerosing Cholangitis and Malignancy. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2011;25:753-764.