

Colangitis felina

Ignacio Mesa Sánchez (DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA Internal Medicine):

Hospital Veterinario Valencia Sur, Avenida Picassent, 28, 46460 Silla, València

La colangitis es la segunda enfermedad hepática más común detectada en biopsias hepáticas felinas, representando aproximadamente el 25% de las biopsias anormales. El término colangitis se emplea para describir la enfermedad inflamatoria de los conductos biliares en la zona periportal. Se describen 3 tipos de colangitis felina: neutrofílica (aguda y crónica), linfocítica y asociada a trematodos. En caso de que la inflamación se extienda al parénquima hepático emplearemos el término colangiohepatitis.

- **Colangitis neutrofílica:** Es la más común de las colangitis, representando un 56-90% de los casos de colangitis. Es el resultado de una infección bacteriana ascendente y normalmente se asocia a otras comorbilidades como pancreatitis o enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Esto se debe a que en el gato, el conducto biliar común y el conducto pancreático entran juntos en el duodeno en la papila duodenal mayor. Cuando se presentan las tres patologías en conjunto constituyen un síndrome conocido como triaditis. El papel de *Helicobacter spp* también ha sido discutido como parte de la fisiopatología de la colangitis neutrofílica. Aunque *Helicobacter spp* se detecta mediante PCR en el hígado y la bilis de gatos con colangitis, también se detecta en gatos con enfermedad hepática no inflamatoria y en gatos clínicamente sanos, por lo que su papel en esta enfermedad es controvertido.
- **Colangitis linfocítica:** Existen datos contradictorios respecto a la prevalencia de colangitis linfocítica en gatos, con prevalencias descritas del 0.17% de los gatos que se presentaron a un hospital universitario de referencia y el 6.8% de todos los gatos con enfermedad hepática inflamatoria en un estudio de necropsia. Se considera fundamentalmente una enfermedad inmunomediada. Algunos investigadores sugieren una infección bacteriana transitoria como posible desencadenante de la inflamación hepática progresiva y una respuesta exagerada mediada por el sistema inmune. El papel de *Helicobacter spp* en gatos con colangitis linfocítica también es controvertido. Es importante recalcar que, en gatos con colangitis linfocítica, el historial, el examen físico, la bioquímica, el análisis de fluidos y la ecografía abdominal, pueden ser muy similares a los de gatos con linfoma o peritonitis infecciosa felina, por lo que siempre se recomienda completar el protocolo diagnóstico completo.

Reseña: No se ha detectado una clara predisposición por edad, raza o sexo. En algunos estudios se ha descrito una mayor incidencia de colangitis en gatos de raza Bosque de Noruega y Persa en Reino Unido y Holanda, respectivamente.

Historia: La colangitis neutrofílica por lo general suele producir signos de letargia, hiporexia, anorexia, vómito, diarrea y pérdida de peso de menos de 2 semanas de duración. En casos de la colangitis linfocítica los signos clínicos suelen ser lentamente progresivos durante semanas o meses.

Examen físico: Los hallazgos del examen físico incluyen deshidratación, ictericia, pirexia, dolor abdominal craneal, ptialismo y hepatomegalia. El ptialismo puede ocurrir secundario a náuseas o encefalopatía hepática. La ictericia puede ser intrahepática o post-hepática secundaria a la obstrucción parcial o completa del conducto biliar común. En gatos con colangitis linfocítica se puede observar dilatación abdominal debido a la presencia de ascitis y es más rara la presencia de pirexia comparado con gatos con colangitis neutrofílica.

Alteraciones laboratoriales:

- **Hemograma:** La presencia de neutrofilia varía pudiendo encontrarla desde severa con desviación a la izquierda y cambios tóxicos, a estar ausente. En comparación con la

colangitis linfocítica donde el hemograma suele estar normal, los casos de colangitis neutrofílica tienen mayores recuentos de neutrófilos segmentados y en banda.

- **Bioquímica:** La colangitis no siempre va acompañada de elevaciones de las enzimas hepáticas (aproximadamente un 50% de los casos). Comparado con la colangitis linfocítica, la colangitis neutrofílica presenta mayores aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la bilirrubina total. La deshidratación, los vómitos y la diarrea puede producir azotemia prerrenal, hipocalemia, hiponatremia e hipocloremia. En pacientes con colangitis linfocítica se puede observar incremento de las globulinas totales como consecuencia del incremento de gamma- globulinas.
- **Tiempos de coagulación** (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y tiempo de coagulación activado): pueden estar prolongados y deben valorarse antes de realizar procedimientos invasivos.
- **Amonio:** La disfunción hepática o el déficit de arginina puede provocar hiperamonemia.
- **Ácidos biliares:** La concentración de ácidos biliares pre-prandiales y post-prandiales puede ser anormal o no ser interpretable debido a la presencia de hiperbilirrubinemia.
- **Cobalamina:** La hipocobalaminemia puede estar presente en gatos con colangitis, pancreatitis o IBD.
- **Lipasa pancreática específica:** El incremento podría indicar la presencia de pancreatitis concomitante.

Diagnóstico por imagen:

- **Radiografía abdominal:** puede revelar hepatomegalia leve, la presencia de colelitos, o pérdida de definición por la presencia de ascitis en pacientes con colangitis linfocítica.
- **Ecografía abdominal:** Los hallazgos en ecografía pueden apoyar el diagnóstico de colangitis, sin embargo, encontrar una ecografía normal no excluye el diagnóstico de colangitis. El parénquima hepático suele aparecer con un incremento de la ecogenicidad difusa y con hepatomegalia. En ocasiones (especialmente en colangitis neutrofílica) se observa un aumento del grosor de la pared de la vesícula biliar con el contenido de la vesícula biliar con sedimento o colelitiasis. También podemos observar dilatación y tortuosidad del conducto cístico y del conducto biliar común. La ecografía no permite diferenciar entre gatos con colangitis neutrofílica y gatos con colangitis linfocítica, aunque en pacientes con colangitis linfocítica, las alteraciones en la vesícula biliar y vías biliares son bastante menos frecuentes, y la linfadenopatía puede ser marcada. En gatos colangitis linfoplasmocitaria puede aparecer líquido libre compatible con un trasudado rico en proteínas. Además, especialmente en colangitis neutrofílica, pueden aparecer cambios ultrasonográficos asociados con pancreatitis (hipoecogenicidad del páncreas, acúmulo de líquido peripancreático, incremento de ecogenicidad de la grasa peripancreática, conducto pancreático irregular y dilatado); o cambios consistentes con IBD concomitante con un engrosamiento de la pared muscular intestinal manteniendo la estratificación de las capas intestinales.

Colección de muestras para el diagnóstico

- **Cultivo bacteriano y citología de bilis:** Normalmente, la bilis en los gatos es siempre estéril, y la presencia de bacterias casi siempre se asocia a inflamación en esta especie. En las colangitis bacterianas se sospecha que el origen es una infección ascendente a través del conducto pancreático-biliar común. Esta teoría se apoya en que la mayoría de los cultivos positivos de bilis o parénquima hepático son bacterias entéricas. En el 80% de las veces se cultiva una sola especie bacteriana, siendo *Escherichia coli* la bacteria más comúnmente aislada. Otras posibles vías de infección incluyen la vía hematogena, translocación de la mucosa intestinal o entrada a través del sistema portal. Los factores de riesgo para el desarrollo de infección biliar incluyen la presencia de colelitiasis, obstrucción del tracto biliar, neoplasia hepática, anomalías congénitas, enfermedad extrahepática (ej. pancreatitis, IBD, triaditis) o enfermedad inflamatoria de las vías biliares preexistente.

Si se sospecha colangitis, se deben tomar muestras para cultivo bacteriano. Para ello se recomienda realizar una colecistocentesis percutánea ecoguiada para la toma de

muestras. La citología se debe realizar rutinariamente junto con el cultivo de bilis para guiar la terapia. La obtención de bilis en lugar de tejido hepático para cultivo tiene más probabilidades de resultar en un cultivo positivo (36% frente a 14%). Algunos cultivos negativos en colangitis bacterianas pueden ser debidos a la presencia de bacterias difíciles de cultivar, por el empleo previo de antibióticos o por el efecto bacteriostático de la bilis.

- **Citología del parénquima hepático:** La citología mediante aspirado con aguja fina puede revelar inflamación neutrofílica, pero suele ser un hallazgo inespecífico ya que suele ser difícil diferenciar las células inflamatorias de contaminación con sangre periférica. La citología puede, sin embargo, apoyar el diagnóstico de lipidosis concurrente.
- **Análisis del líquido libre abdominal:** Los gatos afectados de colangitis linfocítica pueden desarrollar ascitis de moderada a marcada. Generalmente, el análisis del líquido libre abdominal es compatible con un trasudado rico en proteínas, con un alto contenido de globulina, linfocitos pequeños y neutrófilos no degenerados.
- **Histopatología:** es necesaria para el diagnóstico definitivo. En ocasiones, la biopsia puede no ser posible en pacientes inestables o si existen restricciones financieras. En estos casos, el tratamiento se basa en un diagnóstico presuntivo de colangitis neutrofílica, idealmente respaldada por la citología biliar y el resultado del cultivo. La colangitis se distribuye por desigual en todo el parénquima hepático por lo que se recomienda tomar múltiples biopsias. Las características histopatológicas de la colangitis neutrofílica son la presencia de neutrófilos (colangitis neutrofílica aguda) o la presencia de un infiltrado mixto de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas (colangitis neutrofílica crónica) en la luz de los conductos biliares y zonas periportales, con diferentes niveles de extensión en parénquima hepático. Además, se puede observar dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y diferentes niveles de necrosis periportal. Conforme se cronifica la enfermedad aparecerá hiperplasia biliar y fibrosis concéntrica periductal. En la colangitis linfocítica observaremos infiltrado linfocítico de células pequeñas en la luz y en paredes de conductos biliares y áreas periportales, hiperplasia biliar y grados variables de fibrosis periportal. En ocasiones el infiltrado inflamatorio linfocitario puede extenderse al parénquima hepático. Los linfocitos periportales en colangitis linfocíticas son predominantemente células T CD3+. En ocasiones puede ser necesario realizar una PCR de clonalidad para poder diferenciar linfoma de colangitis linfocítica.

Comorbilidades: La pancreatitis y la IBD son frecuentemente morbilidades concomitantes a la colangitis, especialmente en colangitis neutrofílicas. Otras comorbilidades frecuentes incluyen la lipidosis hepática, colelitiasis, anomalías congénitas de la vesícula biliar, neoplasia intestinal, obstrucción biliar extrahepática e insuficiencia pancreática exocrina. No hay asociación con el virus de la inmunodeficiencia felina (FIV) o infección por el virus de la leucemia felina (FeLV). El papel potencial de las enfermedades concomitantes en la etiopatogenia de la colangitis linfoplasmocitaria es más confuso que en la colangitis neutrofílica, existiendo discusión sobre la correlación de la colangitis linfocítica con la presencia de pancreatitis o IBD.

Tratamiento: El tratamiento de soporte y los antibióticos son los pilares del tratamiento de la colangitis neutrofílica. La selección de antibióticos se basa idealmente en los resultados del cultivo bacteriano y el antibiograma, aunque mientras se reciben los resultados podría ser necesaria antibioterapia empírica. La selección de antibióticos debe proporcionar cobertura frente a bacterias gram negativas (ej. quinolonas) y frente gram positivas y anaerobias (ej. amoxicilina ácido clavulánico + metronidazol / clindamicina). La duración del antibiótico debería estar basada en el cultivo de control de bilis, aunque habitualmente esto no es factible y se mantiene de forma empírica durante 4-6 semanas. En colangitis linfoplasmocitarias no se recomienda el empleo de antibióticos salvo que así lo indique los resultados del cultivo y del antibiograma.

Los períodos de hospitalización pueden variar desde unos pocos días hasta una semana o más. Usaremos la terapia intravenosa para la rehidratación y corrección de las anomalías electrolíticas. La analgesia puede ser administrada de manera segura y eficaz mediante el uso de opioides. Los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados en gatos con

deshidratación, inapetencia, vómitos y/o diarrea debido al riesgo de efectos adversos tales como nefrotoxicidad y úlcera gastrointestinal. Es aconsejable el uso de antieméticos como el maropitan o el ondansetron. Pueden ser necesarios estimulantes del apetito como la mirtazapina o la ciproheptadina. Otros medicamentos que pueden ser beneficiosos son S-adenosilmetionina, silibina y ácido ursodesoxicólico. En algunos pacientes será necesario la suplementación con vitamina K para evitar las anomalías de la coagulación derivadas de la obstrucción biliar. En gatos con hipocobalaminemia debe realizarse una suplementación semanal durante 6 semanas y mensual posteriormente. Además, se debe proporcionar nutrición enteral temprana en gatos anoréxicos mediante el uso de sondas de alimentación naso-esofágica, naso-gástrica, esofágica o gástrica. Después de la resolución de la infección bacteriana, en algunos casos puede ser necesario el tratamiento de la IBD concomitante con dieta de proteína novel o hidrolizada y/o medicamentos inmunomoduladores como la prednisolona.

El tratamiento para la colangitis linfocítica incluye dosis inmunosupresoras de prednisolona y/o ácido ursodeoxicólico. Se necesitan más estudios para determinar el tiempo óptimo de tratamiento y las dosis de la cortisona. Un estudio retrospectivo encontró que el tratamiento con prednisolona se asoció significativamente con tiempos de supervivencia más largos comparado con el tratamiento con ácido ursodeoxicólico, aunque no hubo diferencia en los tiempos de supervivencia entre gatos tratados con 1 o 2 mg/kg de prednisolona. En otro estudio, los mismos investigadores encontraron una mayor mejoría histológica, en gatos tratados con prednisolona en comparación con el ácido ursodeoxicólico.

Complicaciones: Las complicaciones son poco comunes. En raras ocasiones podría ocurrir una obstrucción parcial o completa del conducto biliar secundaria a inflamación o colelitiasis, necrosis de la vesícula biliar o la formación de un absceso hepático.

PRONÓSTICO: La mayoría de los gatos se recuperan con el tratamiento adecuado y las recidivas son raras. No obstante, la presencia de enfermedades concurrentes (ej. IBD o linfoma) pueden afectar a la evolución a largo plazo.