

ICTERICIA

HORACIO JINICH¹

PRIMERA PARTE

FISIOLOGÍA DE LOS PIGMENTOS BILIARES

EL CONOCIMIENTO del metabolismo normal y patológico de los pigmentos biliares es indispensable para la comprensión del problema de la ictericia.

Este conocimiento permaneció estancado durante muchos años, pero en la última década se han logrado importantes avances que han aclarado muchos puntos oscuros, aunque por otro lado, han hecho surgir nuevas interrogaciones. En gran parte estos avances se han logrado gracias a la aplicación de técnicas para marcar la bilirrubina y muchos de sus derivados con isótopos radioactivos.

El metabolismo normal de los pigmentos biliares comprende varias etapas, a saber: formación de la bilirrubina, su transporte desde el plasma a las células hepáticas, su conjugación, su transporte desde las células hepáticas a los canalículos biliares y, finalmente, su excreción (Fig. 1).

FORMACIÓN DE LA BILIRRUBINA

Se ha calculado la duración de la vida de los eritrocitos maduros en 120 días aproximadamente. Al final de este lapso los eritrocitos son destruidos en el sistema reticuloendotelial de la médula ósea, bazo, hígado (células de Kupffer) y algunos ganglios linfáticos.*

La hemoglobina liberada es degradada y cada uno de sus tres componentes sufre un destino diferente:

El *hierro* se conserva en el organismo y vuelve a ser utilizado para la formación de nueva hemoglobina y otros compuestos.

La *globina* es fragmentada y los aminoácidos que la constituyen pasan a la poza metabólica proteica para volver a ser utilizados ulteriormente.

Sólo la *hema*, el grupo prostético de

* Sin embargo, la bilirrubina puede formarse en cualquier otro sitio del organismo en el que haya liberación de hemoglobina: hematomas, infartos, derrames de pleura, peritoneo, líquido cefalorraquídeo.

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

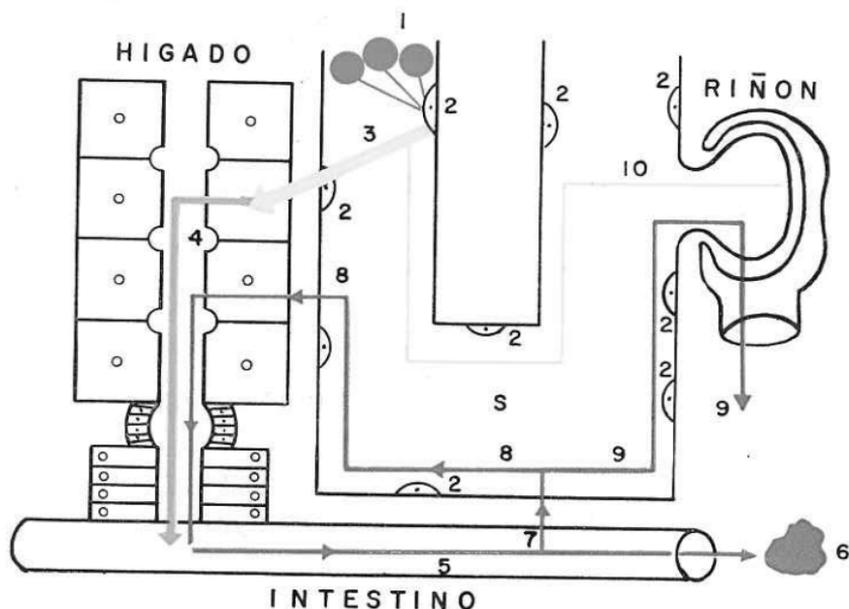


FIG. 1. Metabolismo normal de los pigmentos biliares. La hemoglobina de los eritrocitos viejos (1) es convertida en bilirrubina libre, no conjugada o indirecta, principalmente en las células del sistema retículo endotelial (2). La mayor parte de la bilirrubina libre (3) llega al hígado donde es conjugada (4), y de esta manera es excretada al intestino. Allí es convertida por reducción en urobilinógeno (5), el cual es, en su mayor parte, expulsado en las heces, que a él deben su color (6). Una pequeña fracción de urobilinógeno se absorbe en el intestino (7). De esta fracción, la mayor parte regresa al hígado y vuelve a ser excretada (circulación enterohepática) (8) mientras que una parte mínima es eliminada por el riñón (9). Por último una fracción pequeña de bilirrubina libre o indirecta circula en la sangre; ésta no es eliminada por el riñón (10). En resumen: normalmente en la sangre periférica (S) hay pequeñas cantidades de bilirrubina indirecta. La orina contiene urobilinógeno y no contiene bilirrubina.

la hemoglobina, es excretada por el organismo, para lo cual primero es degradada a bilirrubina.*

* Estudios ya clásicos, utilizando glicina marcada con N^{15} , han demostrado que, normalmente, por lo menos 10 por 100 (y en estados patológicos como la porfiria congénita y la anemia perniciosa hasta 40 por 100) del pigmento biliar no procede de la degradación de la hemoglobina sino, probablemente, de la hematina, porfirinas producidas en exceso, de la mioglobina o del citocromo C.1, 2

El camino metabólico se desconoce.³ La bilirrubina es un pigmento relativamente insoluble en agua a pH fisiológico, pero muy soluble en cloroformo y otros solventes orgánicos. Este pigmento de la reacción de Van den Bergh indirecta y se conocía por ello con el nombre de bilirrubina indirecta. Ahora preferimos llamarla bilirrubina libre o no conjugada por razones que se ex-

plicarán más adelante.* Su concentración normal en el plasma es de 0.5 a 1.0 mg. por 100 ml.

TRANSPORTE DE LA BILIRRUBINA DEL PLASMA A LAS CÉLULAS HEPÁTICAS

La bilirrubina libre, una vez formada, pasa al plasma, donde circula gracias a que se une a la albúmina.⁵ Al llegar a los sinusoides hepáticos pasa al interior del hígado mediante un mecanismo de transporte activo sumamente rápido y eficiente, aunque mal conocido.⁶⁻¹⁰ Previamente la bilirrubina se disocia de la albúmina plasmática.

CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA

En el interior de las células hepáticas, la bilirrubina, separada ya de la albúmina, es transformada mediante procesos de conjugación en compuestos hidrosolubles. Esta transformación es necesaria para que la bilirrubina pueda ser excretada a través de la bilis. El pigmento, así transformado, da la reacción directa de Van den Bergh y se llama, por ello, bilirrubina directa, bilirrubina conjugada o co-bilirrubina. Normalmente no existe en el suero ni en la orina, ya que es excretada íntegramente a la bilis.

La conjugación de la bilirrubina se realiza, principalmente, con el ácido

glucurónico y, en menor proporción, con el radical sulfato, así como, muy probablemente, con otros radicales, como el metilo y la glicina.¹¹⁻¹⁷

El ácido glucurónico, en su forma "activada" o de "alta energía", como ácido uridindifosfoglucurónico, (UD-PAG), se une a la molécula de bilirrubina mediante una enzima, la glucuronil transferasa, presente en el retículo endoplásmico liso de las células hepáticas.¹⁸⁻²⁰

Esta unión se realiza entre una molécula de bilirrubina y dos moléculas de ácido glucurónico (diglucurónido de bilirrubina) (Fig. 2). Se pensaba antes que existía el monoglucurónido de bilirrubina.²¹⁻²³ En la actualidad se piensa que dicho compuesto no existe y que, en realidad, se trata de un complejo de bilirrubina no conjugada y diglucurónido de bilirrubina.²³

La formación del sulfato de bilirrubina mediante la unión de bilirrubina libre, con el sulfato activo requiere energía proporcionada por el trifosfato de adenosina (ATP). Aún no se ha determinado si este compuesto existe como monosulfato o disulfato, o si una misma molécula de bilirrubina puede estar conjugada al mismo tiempo con sulfato y con ácido glucurónico.²⁴ La existencia de sulfato de bilirrubina todavía es motivo de controversia²⁵⁻²⁶ y, en todo caso, su importancia fisiológica puede ser mínima.

Si se aplica la cromatografía de fase reversa a sueros ictericos, es posible separar la bilirrubina indirecta o libre de la bilirrubina directa o conjugada. Esta a su vez, se separa en dos fracciones: el pigmento II, constituido por

* La reacción de Van den Bergh consistente en el acoplamiento de bilirrubina con ácido sulfanílico diazotizado (diazoreactivo de Ehrlich) lo que da lugar a la formación de derivados pirrólicos de color púrpura. Cuando el sustrato es bilirrubina libre la reacción se desarrolla con lentitud, y sólo tras la adición de sustancias "aceleradoras". De allí que la reacción y la bilirrubina hayan recibido el adjetivo de "indirectas".⁴

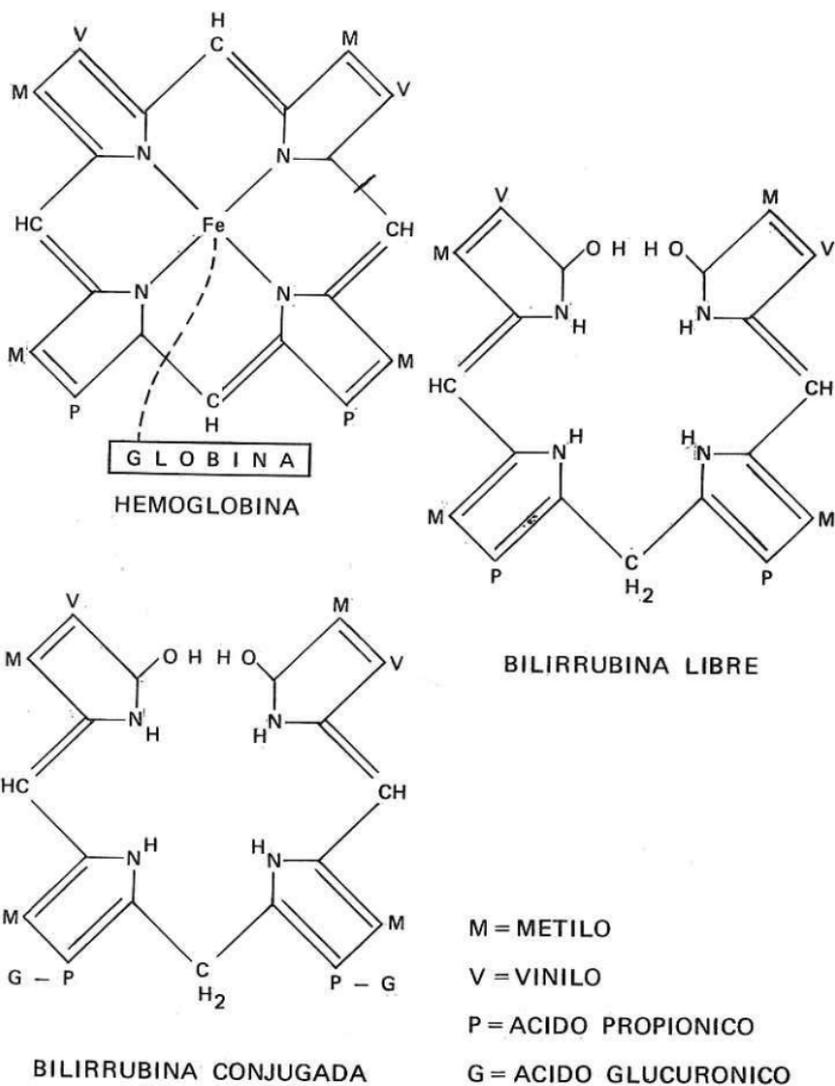


FIGURA 2

el diglucurónico de bilirrubina, y el pigmento I que se pensaba era monoglucurónico de bilirrubina pero que, como se señalaba más bien consiste en un complejo de bilirrubina libre y pigmento II.²⁷ (Fig. 3).

TRANSPORTE DE LA BILIRRUBINA CONJUGADA DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS A LOS CANALÍCULOS BILIARES

Una vez conjugada, la bilirrubina es concentrada en forma activa cerca de la superficie canalicular de las células hepáticas, para ser transportada, a tra-

vés de la membrana, al canalículo biliar. El proceso es activo (quizá por pinocitosis inversa) y unidireccional, de manera que, en cuanto se refiere a la función excretora de la bilis, puede decirse que la célula hepática presenta una verdadera "polaridad": la bilirrubina transita a través de ella (y es modificada a su paso) desde el sinusoides hasta el canalículo biliar.

Algunos investigadores²⁸⁻²⁹ han sugerido que las células hepáticas realizan exclusivamente la función de conjugación y que la bilirrubina conjugada regresa a la circulación y es excretada

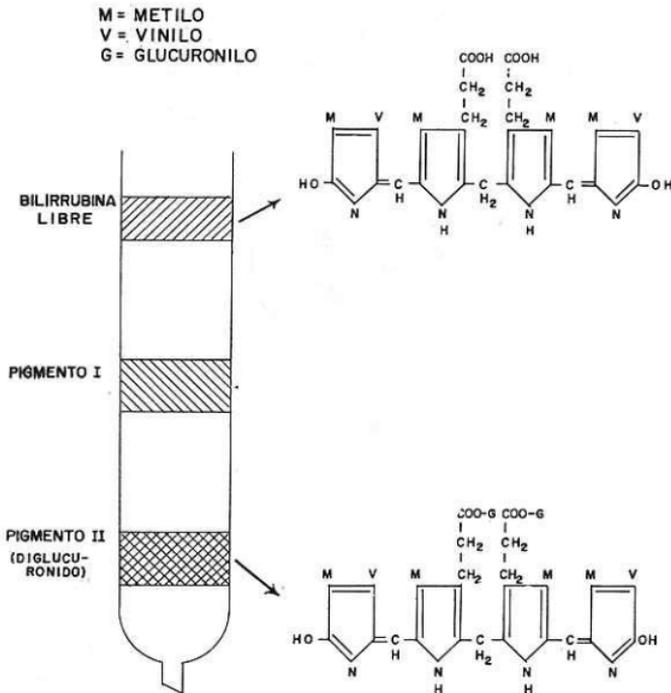


FIG. 3. Separación cromatográfica de las bilirrubinas del suero.

por el epitelio de los conductores biliares. Esta hipótesis es rechazada por la mayoría de los investigadores. De hecho, los estudios más recientes, utilizando el microscopio electrónico, han demostrado la existencia, en las células hepáticas, de un verdadero "aparato excretor de la bilis" constituido por el retículo endoplásmico (donde tiene lugar la conjugación); el aparato de Golgi, que parece constituir un verdadero "centro de empaque"; lisosomas, que contienen pigmento biliar y parecen

actuar como sitio de depósito y almacenamiento, y los canaliculos biliares, porción especializada de la pared celular, que contiene numerosas microvellosidades a través de las cuales se excretan, quizá de manera independiente, los pigmentos biliares y el agua en que aparecen disueltos en la bilis (Fig. 4).³⁰

Los canaliculos biliares desembocan en los conductos biliares intrahepáticos, éstos en los extrahepáticos, y así llega la bilirrubina, como integrante de la bilis, al intestino.

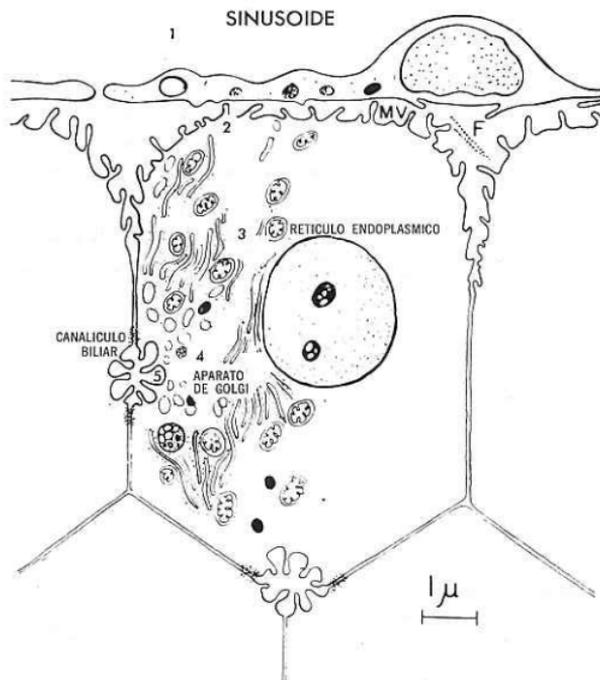


FIG. 4. Esquema de una célula hepática, de las estructuras que integran su "aparato de excreción biliar" y del metabolismo normal de los pigmentos biliares: formación (1); transporte al interior de la célula hepática (2); conjugación (3); almacenamiento y empaque (4 y transporte al interior del canalículo biliar (5).

DESTINO DE LA BILIRRUBINA EXCRETADA EN EL INTESTINO

La molécula de bilirrubina conjugada, debido a su tamaño y polaridad, no puede ser absorbida por la mucosa del intestino ni de la vesícula biliar. Transita, pues, sin modificación alguna, hasta que llega al íleon terminal e intestino grueso. Allí experimenta una serie de reacciones de reducción que la convierten en un grupo de compuestos incoloros que reciben el nombre genérico de *urobilinógenos*. Expuestos al aire se oxidan y son un conjunto de pigmentos llamados genéricamente *urobilinas*, responsables del color pardo normal de las heces fecales. La eliminación diaria de urobilinógeno más urobilina fecales (para simplificar se acostumbra llamar al conjunto urobilinógeno fecal) es de 40 a 280 mg siendo las cifras más frecuentes entre 100 y 200 mg. Una proporción de 10 a 20% de urobilinógeno se absorbe y regresa al hígado,³¹ el cual lo vuelve a excretar por la bilis, sin que el compuesto sufra, en el curso de esta circulación enterohepática, modificación química alguna.³²

Una porción pequeña de urobilinógeno escapa a la circulación general y es filtrada por los glomérulos renales, secretada por los túbulos proximales y, en parte, reabsorbida³³ de manera que diariamente se eliminan por la orina 0.5 a 2.5 mg del pigmento.³⁴

El urobilinógeno reacciona con el p-dimetilamino benzaldehído (reactivo alcohólico de Ehrlich) dando un color púrpura característico.

Si la flora intestinal se suprime mediante antibióticos de amplio espectro,

la bilirrubina no se modifica en el intestino y se elimina como tal por las heces fecales, mientras que, por la misma razón, disminuye o desaparece el urobilinógeno fecal (y el urinario).

Si se calcula, en función de la cantidad de hemoglobina que se destruye normalmente cada 24 horas, la cantidad de urobilinógeno que debería eliminarse diariamente, se encuentra que la cifra debería ser de 250 a 350 mg diarios. Debe sospecharse, por lo tanto, que una parte de la hemoglobina no es degradada a bilirrubina (y ésta a urobilinógeno), sino a otros compuestos, probablemente incoloros.³⁵⁻³⁶

SEGUNDA PARTE

FISIOPATOLOGIA DE LA ICTERICIA

El conocimiento de la fisiología de los pigmentos biliares permite entender el mecanismo de su acumulación excesiva en el suero sanguíneo y en los tejidos, acumulación que se manifiesta clínicamente como ictericia. Esta puede deberse, teórica y prácticamente, a las siguientes causas:

I. Formación excesiva de bilirrubina.

A. Procedente de los eritrocitos circulantes, sujetos a destrucción excesiva.

B. Procedente de los eritrocitos de la médula ósea y de sus precursores, así como de hemoproteínas diferentes de la hemoglobina.

II. Conjugación defectuosa de la bilirrubina.

A. Por deficiencia enzimática.

B. Por defecto en el transporte de la bilirrubina al interior de las células hepáticas.

III. Excreción defectuosa de la bilirrubina.

A. Por defecto congénito en el transporte de la bilirrubina al canalículo biliar.

B. Por lesión hepatocelular.

C. Por colestasis intrahepática.

D. Por obstrucción de las vías biliares extrahepáticas.

a. De naturaleza benigna (no neoplásica).

b. De naturaleza maligna (neoplásica).

Conviene hacer notar, desde ahora, que no todos los mecanismos de hiperbilirrubinemia se presentan con igual frecuencia en la práctica. En los adultos, los mecanismos más frecuentes son, en orden de frecuencia: lesión hepatocelular, obstrucción de las vías biliares extrahepáticas y formación excesiva de bilirrubina por hiperhemólisis. En los niños recién nacidos son muy frecuentes, también, las hiperbilirrubinemias por defectos de conjugación secundarios a deficiencia enzimática. Los otros mecanismos de ictericia son muy raros, por lo que es preferible discutirlos al final de este capítulo.

I. FORMACIÓN EXCESIVA DE BILIRRUBINA (Fig. 5).

A. Hay destrucción exagerada de hemoglobina.

Las causas de esta destrucción son las siguientes:³⁷

Enfermedades infecciosas: paludismo,

bartonelosis, septicemias (*Clostridium welchii*, *Streptococcus pyogenes*, *S. mitis*, *E. coli*, neumococos, estafilococos).

Agentes químicos: fenilhidracina, disulfuro de alilpropilo, saponinas, cloruro de metilo, parafenilendiamina, plata coloidal, tolueno, benceno, hidrógeno arsenioso, trinitrotolueno, dinitrobenceno, naftaleno, anilina, compuestos fenólicos, acetanilida, fenacetina, sulfonamidas, quinina, pamaquina, plomo.

Agentes físicos: calor, quemaduras graves.

Venenos vegetales y animales: haba (favismo), ricino, veneno de serpientes.

Reacciones inmunológicas: isoaglutininas anti-A, anti-B (reacciones por transfusión); anti-rH, anti-Hr, anti-M y otras (enfermedad hemolítica del recién nacido, reacciones transfusionales "intragrupo").

Hemolisinas al frío.

Anticuerpos de frío, calor y bloqueadores.

Ictericias hemolíticas secundarias y sintomáticas: linfomas, leucemias, carcinomas, quistes dermoides, hepatopatías.

Ictericia hemolítica congénita o familiar.

Anemia de células falciformes.

Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Anemia mediterránea.

Anemia hemolítica hereditaria no esferocítica.

B. El hígado, trabajando a su máxima capacidad (o, frecuentemente, lesionado por la anemia, por los efectos tóxicos de la hemólisis o por el agente hemolítico mismo) no puede conjugar y excretar este exceso de bilirrubina indirecta: por ello, la concentración de

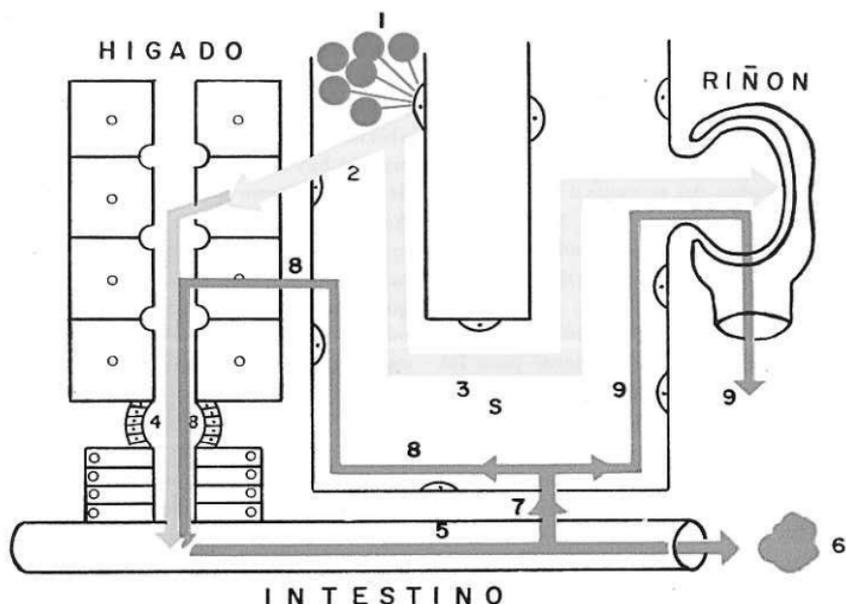


FIG. 5. Ictericia por formación excesiva de bilirrubina (Ictericia Hemolítica). Hay destrucción excesiva de hemoglobina (1) y liberación excesiva de bilirrubina libre o "indirecta" (2), cuya concentración aumenta en el suero (3). Esta forma de bilirrubina no puede ser excretada por el riñón. El hígado conjuga y excreta la bilirrubina trabajando a su máxima capacidad: la bilis está hiperconcentrada (4) y en el intestino se producen cantidades mayores de urobilinógeno (5), cuya eliminación fecal aumenta (6). El intestino absorbe mayor cantidad de urobilinógeno (7), el que aunque en buena parte vuelve a ser excretado por el hígado (8), se elimina también, en concentración superior a la normal, por el riñón (9). En resumen, hay elevación de la bilirrubina "indirecta" en la sangre (S); en las heces la eliminación de urobilinógeno está aumentada. La orina no contiene bilirrubina (ictericia acolorada), pero aumenta la eliminación urinaria de urobilinógeno.

ésta asciende en el suero y se deposita en los tejidos.

Originalmente se pensó que era necesario aceptar la existencia de daño concomitante del hígado para entender la retención de bilirrubina indirecta en casos de ictericia hemolítica, ya que los experimentos habían enseñado la enorme capacidad de reserva de la glándula: la ictericia no aparecía cuando se ligaban los conductos biliares que drenaban hasta 95 por 100 de la secreción

biliar o cuando se extirpaba una buena parte del hígado.³⁸⁻³⁹ Sin embargo, la inyección parenteral de bilirrubina en cantidades relativamente pequeñas origina hiperbilirrubinemia e ictericia, por lo que parece demostrado que la capacidad del hígado a este respecto es inferior a la que se creía, y no es necesario invocar la insuficiencia del órgano para explicar la ictericia en presencia de hemólisis aumentada.

Los tejidos ricos en fibras elásticas

tienen especial afinidad por la bilirrubina: de ahí que la ictericia sea siempre más notable y temprana en las conjuntivas y la piel de la cara. Los tejidos tienen más afinidad por la bilirrubina directa que por la indirecta, por razones desconocidas. Así se explica que, con cifras de bilirrubina sérica similares, el paciente con ictericia hemolítica se vea menos icterico que el paciente con ictericias de otras causas.

La bilirrubina libre es tóxica para el sistema nervioso, especialmente para las células ricas en lípidos de los núcleos grises. Cuando penetra en ellas posiblemente actúa bloqueando los procesos de fosforilación oxidativa que se desarrollan en las mitocondrias e inhiben, en esta forma, la respiración celular.⁴⁰⁻⁴²

La bilirrubina libre tiene que separarse de la albúmina a la cual está unida, para poder atravesar la barrera hematoencefálica. Esto ocurre con más facilidad cuando la concentración de albúmina sérica está disminuida (hipoalbuminemia), cuando desciende el pH del plasma y cuando existen metabolitos endógenos (v.gr. hematina) o fármacos (v.gr. sulfonamidas, salicilatos) que también tienden a unirse a la albúmina del suero, compitiendo con la bilirrubina libre. Todos estos factores son, por ende, capaces a favorecer el paso de la bilirrubina al sistema nervioso contribuyendo a la producción de lesiones neurológicas.⁴³

C. La bilirrubina libre o indirecta no puede ser excretada por el riñón, por lo que la ictericia es acolúrica.

D. La bilis se encuentra hiperconcentrada de pigmento biliar (que puede

precipitarse formando cálculos en la vesícula o vías biliares) y en el intestino se producen cantidades excesivas de urobilinógeno. Por ende, se elimina abundante urobilinógeno fecal, pero aun así hay excesiva absorción intestinal de urobilinógeno que retorna al hígado. Aunque la mayor parte de este pigmento vuelve a ser excretada por el hígado, su acumulación en el suero es tan alta, que una fracción llega al riñón y se elimina una cantidad moderadamente elevada de urobilinógeno urinario.

II. DEFECTO DE CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA (Fig. 6).

A. Como resultado de una deficiencia en la actividad de la glucuroniltransferasa en el hígado, este órgano no puede conjugar la bilirrubina libre ni, por lo tanto, excretarla en forma normal.⁴⁴⁻⁴⁵

B. La bilirrubina libre o indirecta del suero se eleva. El urobilinógeno fecal es subnormal. En la orina no hay bilirrubina. La bilis no contiene bilirrubina conjugada. Las pruebas de funcionamiento hepático son normales.

La hiperbilirrubinemia por deficiencia de glucuroniltransferasa se presenta en las siguientes condiciones:

a) En un gran número de niños recién nacidos: *ictericia fisiológica del recién nacido*. La actividad de la enzima es muy pobre durante los primeros diez días de vida extrauterina, pero se normaliza rápidamente después de dicho plazo.

b) En los niños "prematuros" la deficiencia suele ser, por supuesto, más acentuada. La bilirrubina puede alcanzar concentraciones muy elevadas en el

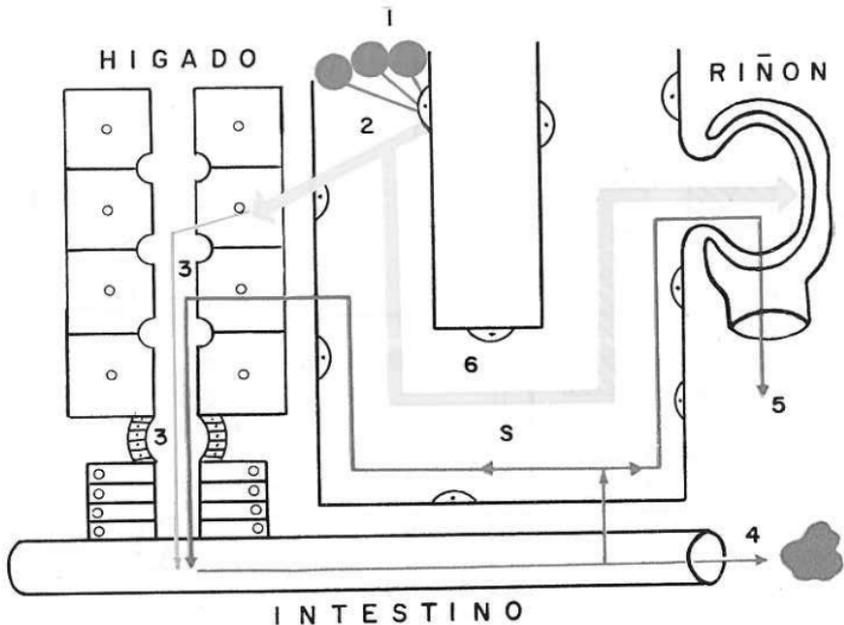


FIG. 6. Ictericia por defecto de conjugación de la bilirrubina. La destrucción de hemoglobina (1) y la formación de bilirrubina "libre" (2) son normales. Probablemente por un defecto enzimático, la conjugación de la bilirrubina libre es defectuosa y el hígado la excreta en cantidades subnormales (3). La excreción de urobilinógeno fecal (4) y urinario (5) está disminuida, y en la sangre (S) aumenta la concentración de la bilirrubina "libre" o "indirecta" (6).

suero y dar origen a lesiones neurológicas ("kernicterus").

c) En la *ictericia no hemolítica congénita familiar o síndrome de Crigler-Najjar*,⁴⁶ padecimiento que se debe a una deficiencia hereditaria de glucuroniltransferasa⁴⁷ y que se caracteriza por ictericia acentuada, con concentraciones de bilirrubina libre hasta de 45 mg por 100 ml de suero. La ictericia se inicia desde los primeros días de vida y suele conducir a la muerte por *kernicterus* en pocas semanas o meses.

La producción de bilirrubina, las pruebas de funcionamiento hepático y

la imagen histológica del hígado son normales. Debido a la ausencia de conjugación, los pacientes no pueden excretar bilirrubina por la bilis. Sin embargo, las concentraciones de bilirrubina libre sérica permanecen más o menos constantes a lo largo del tiempo, lo que parece deberse a que se eliminan por la bilis derivados pirrólicos incoloros, no identificados de la bilirrubina.⁴⁸

d) En la *hiperbilirrubinemia familiar transitoria o síndrome de Lucey-Driscoll*, que se caracteriza por ictericia intensa pero transitoria en niños recién nacidos en cuyo suero, así como en el

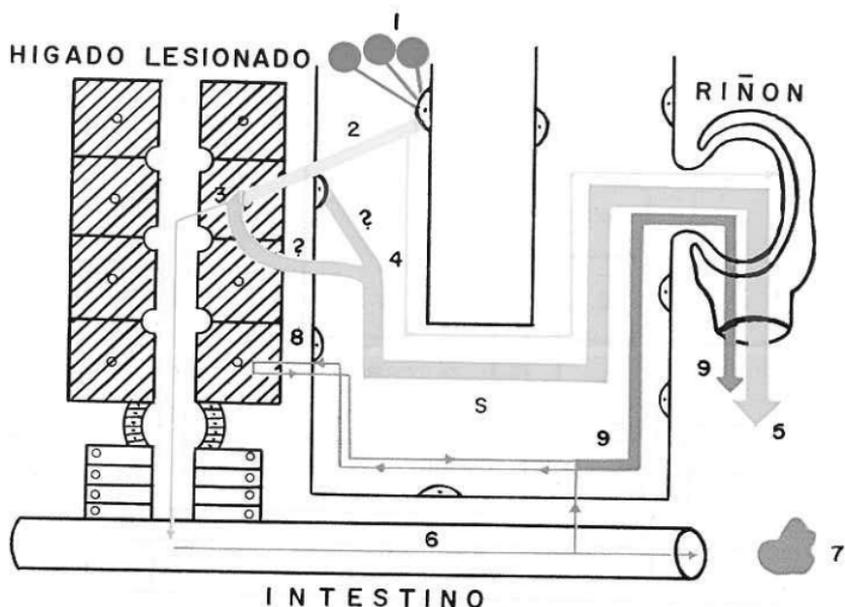


FIG. 7. Ictericia por defecto de excreción de bilirrubina conjugada por lesión hepatocelelular (ictericia hepatocelelular). La destrucción de hemoglobina (1) y la formación de bilirrubina "libre" (2) son normales. El hígado lesionado conjuga defectuosamente la bilirrubina (3) y no es capaz de excretarla en forma normal por lo que pasa a la sangre como bilirrubina "directa" (4) y es excretada por el riñón (5). Al intestino llega menos bilirrubina que la normal; la excreción de urobilinógeno fecal está disminuida (6) y las heces son hipocólicas (7). Aunque la absorción intestinal de urobilinógeno es subnormal, el hígado es incapaz de reexcretar este pigmento (8), cuya eliminación urinaria aumenta por ello (9). En resumen: en la sangre (S) está aumentada la bilirrubina conjugada (aunque predomina el pigmento I sobre el pigmento II), la orina contiene bilirrubina y, además, se eliminan cantidades aumentadas de urobilinógeno. Las heces, en cambio, son más o menos hipocólicas.

de sus madres durante el embarazo, existe una sustancia, posiblemente un esteroide, que inhibe la conjugación de la bilirrubina.⁴⁹⁻⁵⁰

e) En la ictericia por leche materna síndrome que, como su nombre lo indica, aparece en niños alimentados al pecho.⁵¹ La ictericia alcanza su máxima intensidad durante los primeros 10 a 20 días postpartum y luego desaparece en el curso de 1 a 2 meses, a pesar de que la alimentación materna prosiga.

Si se sustituye la leche materna por leche de vaca, la ictericia desciende de manera abrupta. Se ha encontrado un esteroide desusado, pregnano- 3α , 20β -diol en la leche de las madres de estos niños. El esteroide, al igual que tantos otros, inhibe la actividad de la glucuroniltransferasa.

f) En algunas personas que reciben fármacos tales como los antibióticos novobiocina y rifamicina, el antihelmítico ácido flavaspídico y sustancias para

hacer opaca la vesícula biliar a los rayos X (bunamiodil). Todos estos compuestos inhiben la actividad de la glucuroniltransferasa.⁵²⁻⁵⁵

g) En el *síndrome de Gilbert*, también llamado *disfunción hepática constitucional, colemia simple familiar, ictericia juvenil intermitente, bilirrubinemia hereditaria no hemolítica e ictericia familiar no hemolítica*. Este síndrome se caracteriza por hiperbilirrubinemia "indirecta", sin hemólisis aumentada* y con pruebas funcionales e histología del hígado normales. Suele iniciarse en la infancia o juventud, con ictericia fluctuante a través de los años (la bilirrubina libre del suero fluctúan entre cifras normales y 7 mg por 100 ml), exacerbada por la fatiga, la ingestión alcohólica y las infecciones. Gracias a métodos de laboratorio muy refinados se ha logrado demostrar, en biopsias de hígados de pacientes con síndrome de Gilbert, la marcada disminución en la actividad enzimática de la glucuroniltransferasa.⁵⁶

III. DEFECTO DE EXCRECIÓN DE LA BILIRRUBINA

Este mecanismo de ictericia incluye la mayor parte de los casos que se ven en la clínica. Todos tienen en común el hecho de que la bilirrubina cuya concentración se eleva en el suero es, fundamentalmente, conjugada.

* Algunos pacientes tienen hiperhemólisis discreta y, sin embargo, son considerados como casos de síndrome de Gilbert porque se supone que si no hubiese en ellos simultáneamente deficiencia de glucuroniltransferasa, el hígado debiera estar capacitado para conjugar y excretar sin mayor dificultad ese discreto excedente de bilirrubina.

El "aparato de excreción biliar" es muy complejo y comprende varias etapas. Por ello la ictericia puede deberse a diferentes perturbaciones y a varias combinaciones de ellas. *El problema más difícil e importante en el diagnóstico de los enfermos ictericos consiste, precisamente, en esclarecer cuáles, en cada caso, la perturbación responsable.*

Las ictericias por defecto de excreción de la bilirrubina pueden dividirse en tres grandes grupos:

1. Por trastornos de las células parenquimatosas.
 - a) Defectos congénitos en los mecanismos de transporte.
 - b) Lesión adquirida hepatocelular.
2. Por colestasis intrahepática.
3. Por obstrucción biliar extrahepática.

Esta última puede ser: de naturaleza "benigna" (no neoplásica) y de naturaleza "maligna" (neoplásica).

Los defectos congénitos en los mecanismos de transporte serán discutidos al final del capítulo en unión de otros mecanismos poco frecuentes de ictericia.

Ictericia por lesión hepatocelular

ICTERICIA HEPATOCELULAR O PARENQUIMATOSA (Fig. 7).

A. Constituye, junto con la ictericia por obstrucción biliar extrahepática, una de las dos causas más importantes de ictericia. Las dos comprenden más del 90 por 100 de los casos de ictericia en adultos que se ven en la clínica.

B. La ictericia hepatocelular se debe a una lesión, morfológicamente demostrable, de las células hepáticas.

Se presenta en una variedad de enfermedades que producen daño extenso del parénquima hepático: hepatitis agudas infecciosas o tóxicas, hepatitis crónicas, cirrosis portales, postnecróticas o cardíacas; lesiones hepáticas secundarias a obstrucción e infección biliares; cáncer primario o secundario, hepatitis inespecíficas reactivas, infiltraciones.

C. La destrucción de hemoglobina y la formación de la bilirrubina libre son normales.

D. La bilirrubina libre penetra en la célula hepática y se convierte en bilirrubina "directa", lo que demuestra que es conjugada. Sin embargo, si se separa la bilirrubina directa del suero de estos enfermos en los pigmentos que la constituyen (mediante la cromatografía u otros métodos) se observa que predomina el pigmento I sobre el pigmento II. De esto se deduce que la capacidad de las células hepáticas de conjugar la bilirrubina con dos moléculas de ácido glucurónico para formar el diglucuronido de bilirrubina o pigmento II está restringida.⁵⁷⁻⁵⁸

El pigmento I es, probablemente, un complejo de bilirrubina libre y bilirrubina conjugada. En todo caso, el predominio del pigmento I sobre el pigmento II puede utilizarse como dato útil en el diagnóstico diferencial con la ictericia por obstrucción, ya que en ésta, mientras el hígado preserve su función, predomina el pigmento II.

E. Aunque la conjugación de la bilirrubina está perturbada, *el trastorno fisiopatológico fundamental consiste en la dificultad de excreción de la bilirrubina*. Esta se retiene, por lo tanto, en

el suero sanguíneo, en donde su concentración se eleva. Siendo bilirrubina directa, se excreta por la orina. En cambio, llega en cantidades inferiores a las normales al intestino y las heces pueden ser hipocólicas.

Se desconoce el mecanismo exacto de la dificultad de excreción de la bilirrubina. Se han propuesto numerosas hipótesis. Unas sugieren que la bilirrubina, después de pasar por las células hepáticas, refluye a la sangre o linfa por alguna de estas causas: *a)* rotura de los canalículos biliares por necrosis de los cordones de células hepáticas que constituyen sus paredes; *b)* oclusión de los canalículos por bilis espesa; *c)* compresión de los canalículos por edema inflamatorio de las células; *d)* obstrucción de los conductillos biliares intrahepáticos (colangiolos) por exudado inflamatorio; *e)* aumento en la permeabilidad de los colangiolos. Otros investigadores sugieren que hay una inversión en la polaridad de la célula hepática, de modo que la bilirrubina libre, procedente de la circulación sanguínea, llega al hepatocito, es conjugada allí y vertida nuevamente a la sangre o a la linfa hepática, sin pasar nunca por los canalículos biliares. Otra hipótesis sugiere que, como consecuencia de la lesión hepatocelular, las enzimas encargadas de conjugar la bilirrubina escapan a la linfa y a la sangre y realizan allí la conversión de la bilirrubina libre en conjugada. Lo más probable es que, existiendo daño hepatocelular, estén afectadas todas las partes del "aparato de excreción biliar" intracelular, alterándose así tanto la entrada de la bilirrubina al interior de la célula como

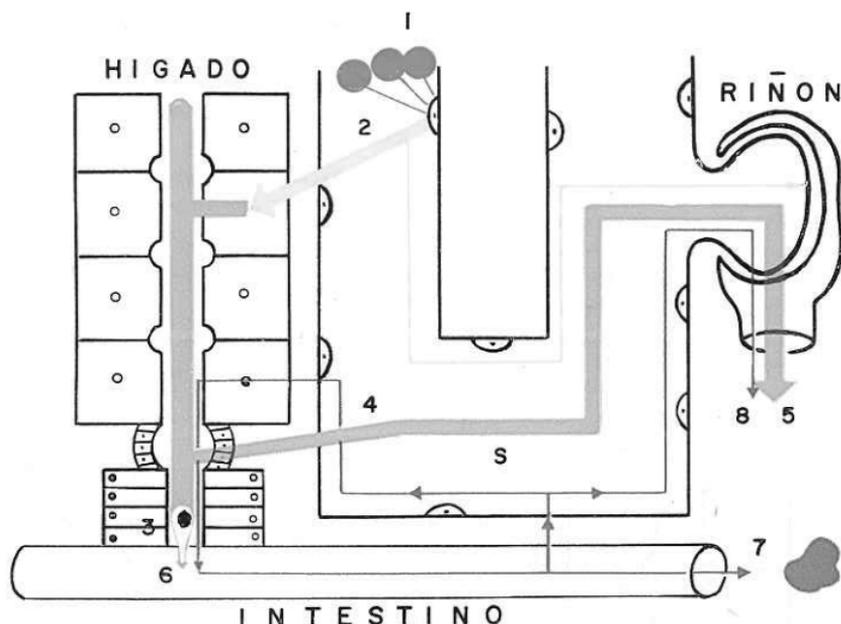


FIG. 8. Ictericia por defecto de excreción de bilirrubina conjugada por obstrucción biliar extrahepática benigna (ictericia por obstrucción benigna). La destrucción de hemoglobina (1) la formación de bilirrubina "libre" (2) y la conjugación de la bilirrubina son normales. La obstrucción biliar generalmente incompleta (3) origina, por mecanismos mal conocidos, regurgitación de la bilirrubina directa a la circulación general (4) y su eliminación urinaria (5). Al intestino llegan cantidades subnormales de bilirrubina (6). La excreción fecal de urobilinógeno está disminuida (7) y también lo está la de urobilinógeno urinario (8). En resumen: en la sangre (S) está elevada la bilirrubina directa: las heces son hipocólicas y la orina contiene cantidades subnormales de urobilinógeno.

su conjugación, su transporte intracelular, su "empaque" y su excreción.

F. A pesar de que la cantidad de urobilinógeno fecal suele ser subnormal, una proporción importante de este pigmento, al reabsorberse (circulación enterohepática del urobilinógeno) no es excretada por el hígado dañado y, por lo tanto, se eliminan por la orina cantidades aumentadas de urobilinógeno urinario.⁵⁹

Ictericia por obstrucción biliar extrahepática

A. Las vías biliares extrahepáticas pueden ser obstruidas por lo siguiente:

a) CAUSAS BENIGNAS (Fig. 8).

1. *Cálculos biliares*: constituyen la causa más frecuente; generalmente proceden de la vesícula biliar, y su paso a las vías biliares es una de las complicaciones más importantes de la colecis-

titis crónica litiásica. Al principio, el espasmo y el edema contribuyen a hacer la obstrucción completa, pero posteriormente desaparece el espasmo, y la elasticidad de la pared, unida a la distensión del conducto, convierte la obstrucción en incompleta. Movimientos ulteriores del cálculo originan obstrucciones completas transitorias, y así sucesivamente. La obstrucción biliar es, pues, intermitente en estos casos.

2. *Estenosis* de la vía biliar principal, consecutiva a litiasis coledociana y,

más frecuentemente, a traumatismo quirúrgico. Origina obstrucción biliar extrahepática, cuya magnitud puede fluctuar intermitentemente, por colangitis asociadas.

3. *Sección quirúrgica*, accidental, de los conductos colédoco o hepático.

4. *Inflamaciones de órganos vecinos*: pancreatitis, úlceras duodenales exteriorizadas, perivisceritis.

5. *Parásitos* en las vías biliares: áscaris, fasciola hepática, etc.

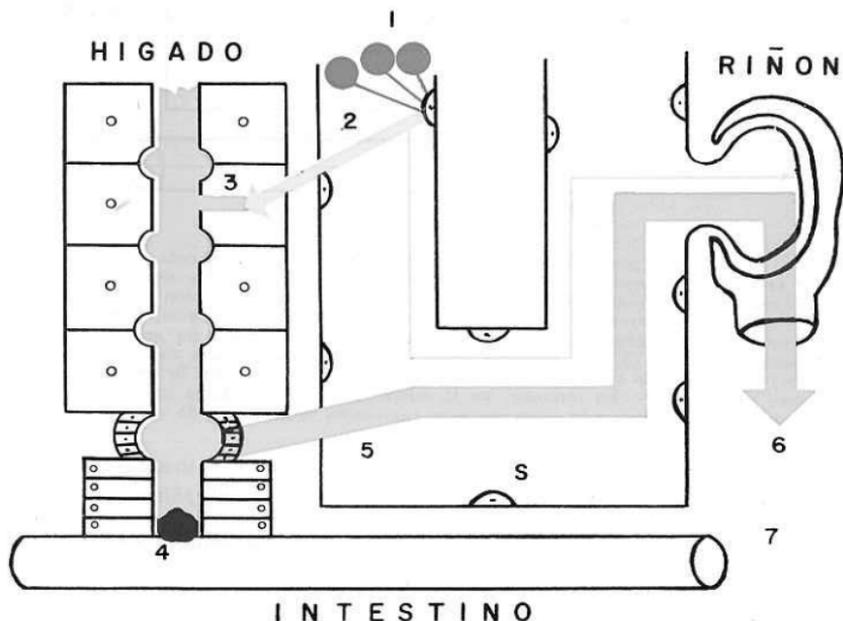


FIG. 9. Ictericia por defecto de excreción de bilirrubina conjugada por obstrucción biliar extrahepática maligna (ictericia por obstrucción maligna). La destrucción de hemoglobina (1), la formación (2) y la conjugación (3) de bilirrubina son normales. En vista de la obstrucción completa (4) la bilirrubina "conjugada" es regurgitada a la circulación (5) y es eliminada por el riñón (6). La bilis no llega al intestino, no hay formación de urobilinógeno fecal, las heces son persistentemente acólicas; no hay reabsorción de urobilinógeno y la orina no lo contiene. En resumen, hay bilirrubina directa elevada en la sangre (S), heces acólicas (7) y coluria, sin urobilinógeno en la orina.

6. *Tumores benignos*: adenomas (sumamente raros).

b) CAUSAS MALIGNAS (Fig. 9).

1. *Carcinoma de las vías biliares o de la papila de Vater*. La obstrucción suele ser progresiva y completa, aunque en el caso del cáncer vateriano puede ceder temporalmente al haber necrosis y esfacelo del tumor. Entonces suele haber melena simultáneamente.

2. *Carcinoma de la cabeza del páncreas o del duodeno. Metástasis ganglionares en el hilio hepático*.

B. Las obstrucciones de causa no neoplásica o benigna suelen ser incompletas, en tanto que las obstrucciones de causa neoplásica o "maligna" suelen ser completas. Existen, desde luego, excepciones en uno y otro casos, pero lo frecuente es que así sea, y esta diferencia es de gran importancia para el diagnóstico diferencial.

C. En ambos casos, la formación y la conjugación de la bilirrubina se conservan normales, pero la obstrucción biliar determina la elevación en el suero de la bilirrubina directa.

Se piensa que la obstrucción biliar hace que aumente la presión hidrostática dentro de los conductillos biliares, y entonces las paredes de éstos y de los canalículos biliares se rompen o se hacen más permeables, permitiendo el paso de la bilis a la linfa hepática y a la sangre. Sin embargo, esta regurgitación de bilis nunca se ha demostrado ni se ha logrado producirla experimentalmente.

Otra hipótesis sugiere que, al igual que como quizá acontezca en las ictericias hepatocelulares, se pierde la pola-

ridad de las células hepáticas al aumentar la presión dentro de los conductillos, de modo que la bilis es vertida a los espacios linfáticos en lugar de pasar a los canalículos biliares.

Si se separa la bilirrubina directa del suero en los pigmentos I y II que la constituyen, se observa que predomina el segundo, o sea el diglucurónido de bilirrubina. Sin embargo, pasadas algunas semanas de obstrucción de las vías biliares, el daño hepatocelular secundario determina disminución en la capacidad de conjugación hepática, a resultas de la cual la relación entre el pigmento I y el pigmento II se invierte, con predominio creciente del primero.

D. La bilirrubina directa se elimina por el riñón y aparece en la orina; esto es, hay coluria.

E. Si la obstrucción es completa, no llega bilis al intestino, las heces son acólicas y la eliminación de urobilinógeno fecal y urinario es nula.

F. Si la obstrucción es incompleta, algo de bilis pasa al intestino, se forma algo de urobilinógeno, las heces son hipocólicas (o intermitentemente acólicas e hipocólicas) y el urobilinógeno urinario es variable.

La bilirrubinemia, la coluria, el urobilinógeno fecal y el urinario suelen presentar oscilaciones en función de las intermitencias en la obstrucción.

G. Pasado algún tiempo (cuatro a seis semanas), la obstrucción, unida a la frecuente infección ascendente de las vías biliares, repercute sobre el parénquima hepático, el cual experimenta un daño progresivo. Entonces, a los síntomas, signos y datos de laboratorio ini-

ciales se agregan los de insuficiencia hepática. Estos pueden llegar a predominar de tal manera que enmascaran los datos de obstrucción biliar, la cual puede, en estas circunstancias, pasar inadvertida.

Ictericia por colestasis intrahepática
(Fig. 10)

A. La formación de bilirrubina es normal. Su conjugación puede ser normal o estar moderadamente alterada.

B. La bilirrubina conjugada (y otros compuestos que son normalmente excretados por la bilis, como las sales biliares,

el colesterol, la fosfatasa alcalina, la aminopeptidasa leucínica y la 5-nucleotidasa) en vez de recorrer el sistema biliar y pasar al intestino, se comporta como si hubiera una obstrucción en las vías biliares extrahepáticas y pasa a la sangre y de allí a los tejidos ocasionando ictericia.

C. Sin embargo las vías biliares extrahepáticas están permeables.

D. La patogénesis de la colestasis intrahepática se desconoce, como se desconoce el mecanismo íntimo del transporte activo de la bilirrubina conjugada

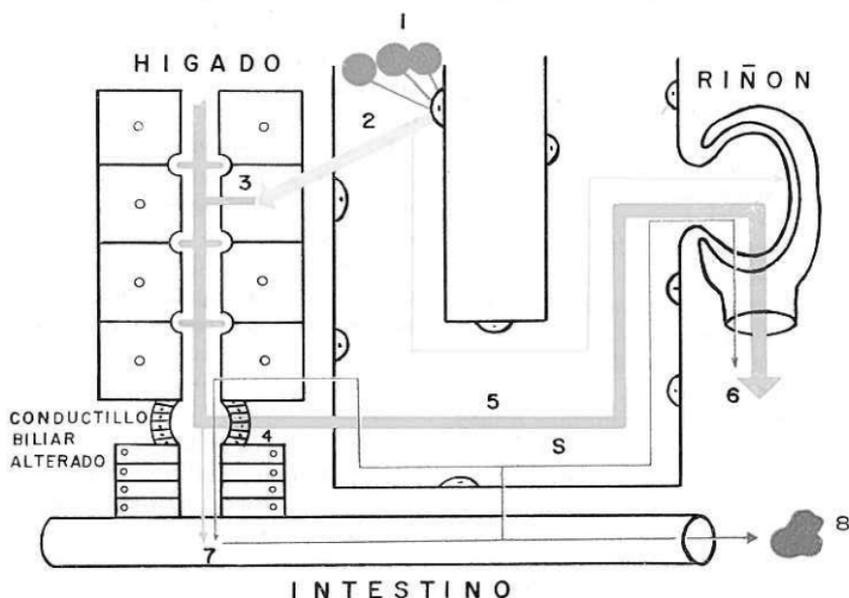


FIG. 10. Ictericia por defecto de excreción de bilirrubina conjugada por colestasis intrahepática. La destrucción de hemoglobina (1) y la formación de bilirrubina "libre" (2) son normales. La conjugación de la bilirrubina (3) es normal. Este pigmento, en vez de recorrer el sistema biliar y pasar al intestino se comporta como si hubiera una obstrucción en las vías biliares extrahepáticas y pasa a la sangre (5) y a la orina (6). Como es de suponerse, la formación de urobilinógeno en el intestino (7), la excreción de urobilinógeno fecal (8) y la excreción de urobilinógeno urinario, están disminuidas.

y otros componentes de la bilis, del hepatocito al sistema biliar.⁶⁰

E. En el suero sanguíneo aparece bilirrubina directa y ésta se elimina por la orina.

F. El urobilinógeno fecal está disminuido igual que el urinario y las heces son hipocólicas.

G. El cuadro clínico es muy semejante al que ocasiona la obstrucción de las vías biliares extrahepáticas: ictericia, heces pálidas, coluria, prurito (por retención de sales biliares).⁷¹

En cambio no suele haber fiebre ni dolor excepto ocasionalmente y sólo al principio del trastorno.

H. Los datos de laboratorio también son similares a los que se presentan cuando hay obstrucción de las vías biliares extrahepáticas: elevación en el suero sanguíneo de la bilirrubina conjugada, sales biliares (trihidroxi), fosfatasa alcalina, colesterol; bilirrubinuria; urobilinógeno urinario y fecal en proporción inversa al grado de colestasis.

I. No es fácil diferenciar la imagen histológica del hígado de la colestasis intrahepática de la que se observa en los casos de obstrucción biliar intrahepática. En uno y otro caso se observa: acumulación de pigmento biliar en las

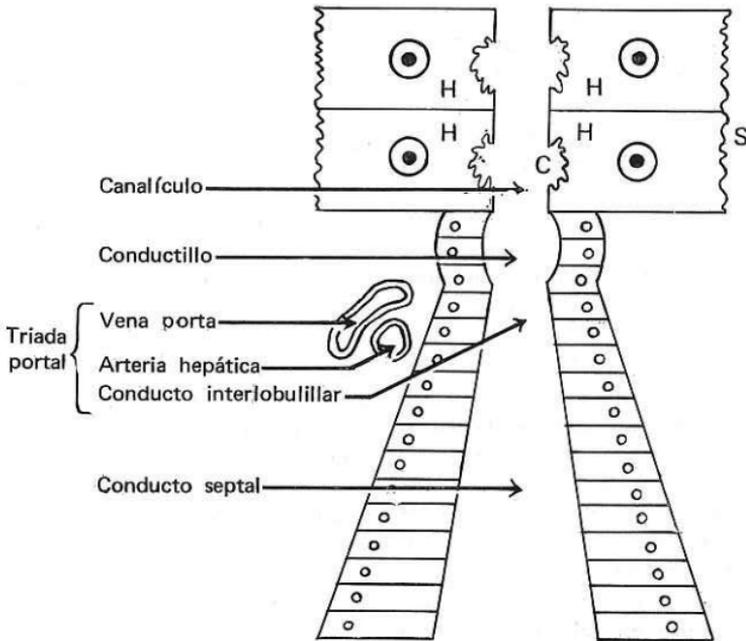


FIG. 11. Esquema anatómico del sistema biliar. H. Hepatocito. S. Sinusoides. C. Canalículo biliar. (Modificado de Sherlock, S.)⁶³

células hepáticas, células de Kupffer y canaliculos biliares; cambios en los canaliculos biliares consistentes en disminución en el número, dilatación, engrosamiento y distorsión de sus microvellosidades; vacuolización del aparato de Golgi; aumento en el número de lisosomas y deformación de las mitocondrias.⁶²

J. Para entender las causas más frecuentes de colestasis intrahepática es conveniente recordar la anatomía del sistema biliar (Fig. 11). La bilirrubina conjugada en las células hepáticas es transportada a los canaliculos biliares, que no son más que canales entre las células hepáticas, carentes de paredes propias y provistos de microvellosidades que aumentan considerablemente la superficie de transporte activo. Los canaliculos forman una verdadera red entre las placas de células hepáticas y desembocan en los conductillos biliares (también llamados colangiolo o canales de Hering). Los conductillos biliares se encuentran en los espacios porta y se continúan con los conductos interlobulillares (que también ocupan los espacios porta) los cuales, al unirse unos con otros constituyen los conductos biliares septales y así sucesivamente hasta constituirse los dos conductos hepáticos principales, derecho e izquierdo que emergen de los lóbulos hepáticos correspondientes, para continuarse con las vías biliares extrahepáticas (hepático común y colédoco).

K. Aunque se desconoce el mecanismo íntimo responsable de la colestasis, es de utilidad clínica clasificarla de acuerdo con su localización más pro-

bable a lo largo del sistema biliar, desde las células hepáticas hasta los conductos hepáticos. Habría en consecuencia, colestasis intrahepática de localización preferentemente en las células hepáticas, los canaliculos, los conductillos y los conductos interlobulillares, septales y hepáticos principales.⁶³

a) COLESTASIS INTRAHEPÁTICA POR ALTERACIÓN HEPATOCELULAR

1. *Hepatitis agudas por virus*. Durante los primeros días del período icterico de la hepatitis suelen presentarse síntomas y datos de laboratorio de colestasis (etapa colestática de la hepatitis).

2. *Hepatitis colangiolítica*. En algunos pacientes con hepatitis aguda por virus la fase colestática se prolonga y llega a durar hasta 29 semanas.⁶⁴ Esta variante de la hepatitis recibió inicialmente el nombre de hepatitis colangiolítica⁶⁵ pero el nombre es inadecuado pues las alteraciones no se encuentran a nivel de los colangiolo sino, probablemente, en el aparato de excreción de la bilis (Fig. 12).

3. *Hepatitis alcohólica*. Algunos de estos pacientes presentan un cuadro de colestasis intrahepática.⁶⁶⁻⁶⁹

Los distintos tipos de colestasis que hemos descrito, en los que la perturbación excretora parece localizarse en los hepatocitos mismos, tienen en común el hecho de que los niveles de bilirrubina sérica descienden dramáticamente si se administran corticosteroides. Se desconoce el por qué de este fenómeno, cuya importancia diagnóstica y terapéutica no puede pasar inadvertida.⁷⁰

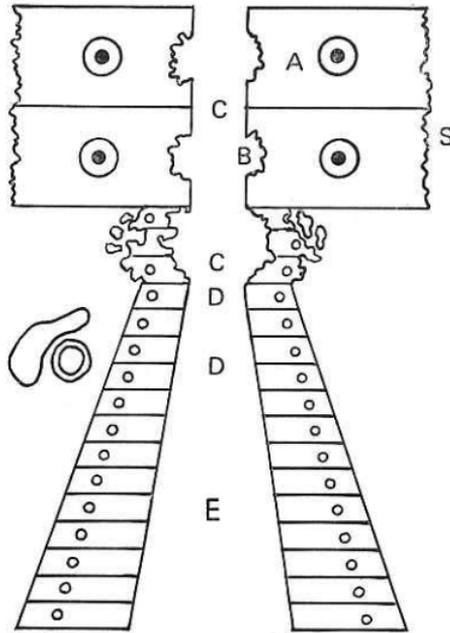


FIG. 12. Esquema de la localización probable de las diferentes causas de colestasis intrahepática. A. Alteración hepatocelular. B. Alteración del canaliculo biliar. C. Alteración de los conductillos biliares, colangiolas o ampollas de Hering. D. Alteración de los conductos biliares interlobulillares y septales. E. Alteración de los conductos biliares principales. (Modificado de Sherlock, S.⁶³)

b) COLESTASIS INTRAHEPÁTICA POR ALTERACIÓN CANALICULAR (Fig. 12-B).

1. *Colestasis provocada por la administración de esteroides.* La administración de esteroides androgénicos (metiltestosterona), anabólicos (17-etil-19 nortestosterona, metilandrosterndiol, 9-fluro-11 betahidroximetiltestosterona), y progestágenos (noretandrolona, noretinodrel, metandienona, mestranol, linestrol, noretisterona) puede dar origen a ictericia por colestasis intrahepática. Se trata de un efecto tóxico directo

(y no de una reacción por hipersensibilidad) aunque restringido a una fracción mínima de pacientes genéticamente predispuestos y limitado a la función excretora de la bilis y caracterizado desde el punto de vista histológico por alteraciones de las microvellosidades de los canaliculos biliares.⁷¹ Los esteroides responsables de esta alteración tienen casi todo en común el hecho de ser derivados de la testosterona con un radical substituyente en el carbono.¹⁷

2. *Ictericia recidivante del embarazo.* Como su nombre lo indica, el cuadro se caracteriza por la aparición de

ictericia en mujeres embarazadas. Trátase de ictericia por colestasis intrahepática que aparece en algunas mujeres, en embarazos sucesivos en el curso del tercer trimestre y que desaparece sin dejar huellas pocos días después de la terminación del embarazo.^{72, 73}

Es interesante hacer notar que algunas pacientes que presentaron ictericia recurrente del embarazo desarrollaron ictericia cuando recibieron esteroides anticonceptivos, lo que refuerza la sospecha de que el trastorno se deba al efecto exagerado, en mujeres susceptibles, de algún esteroide producido normalmente durante el embarazo.

La ictericia por colestasis de localización canalicular no mejora con la administración de corticosteroides. En cambio, desciende con rapidez al desaparecer el factor causante (esteroides, embarazo).

c) COLESTASIS INTRAHEPÁTICA POR ALTERACIÓN DE LOS CONDUCTILLOS BILIARES (Fig. 12-C).

1. *Ictericia por hipersensibilidad medicamentosa.* Un gran número de fármacos es capaz de dar lugar a este tipo de ictericia (Tabla 1). No se trata de un efecto tóxico directo y previsible sino de una reacción de hipersensibilidad que afecta a una proporción muy pequeña de pacientes.

Desde el punto de vista histológico la alteración se caracteriza por infiltración de células mononucleares y eosinófilos en los espacios porta. Sin embargo el daño no se limita a esa localización, sino que suele abarcar a las células hepáticas, como lo demuestran los datos

clínicos, bioquímicos e histológicos.^{74, 75, 76, 77}

d) COLESTASIS INTRAHEPÁTICA POR ALTERACIÓN DE LOS CONDUCTOS BILIARES INTERLOBULILLARES Y SEPTALES (Fig. 12-D).

1. *Cirrosis biliar primaria.* Esta interesante enfermedad, también llamada cirrosis de Hanot, afecta primordialmente a mujeres adultas y se caracteriza por un cuadro clínico y datos de laboratorio correspondientes a colestasis intrahepática de evolución crónica, de varios años de duración y terminación fatal. A menudo el prurito precede durante semanas, meses o años a la ictericia. Es frecuente la aparición de xantomas y xantelasma, los cuales reflejan la considerable elevación de los fosfolípidos del suero. Contrasta con la magnitud y cronicidad de la ictericia la ausencia o benignidad de los síntomas y datos de laboratorio de insuficiencia hepática.

Inicialmente las lesiones histológicas consisten en necrosis e inflamación granulomatosa de los conductos biliares septales e interlobulillares, por lo que la enfermedad debiera llamarse mejor "colangitis crónica destructiva no supurativa". La cirrosis aparece más tarde.^{78, 79, 80}

e) COLESTASIS INTRAHEPÁTICA POR ALTERACIÓN DE LOS CONDUCTOS BILIARES SEPTALES Y PRINCIPALES (Fig 12-E).

1. *Colangitis esclerosante.* Trátase de un proceso inflamatorio y fibroso crónico que afecta a los conductos bi-

TABLA 1

COMPUESTOS QUIMICOS CAPACES DE ORIGINAR ICTERICIA

Acetazolamida (Diamox)	Dicloretano
Acetil-salicílico, ácido	Dicumarol
Acrilonitrilo	Diétileno, dióxido de
Aflatoxina	Diétilico, éter
Amanita phalloides (hongo)	Difenil hidantoína (Epamin)
Aminotiazol	Dihidroestreptomina
Amodiaquin	Dilantina
Amoníaco	Dimetilnitrosamina
Anfetamina (Benzedrina)	Dinitrobenzeno
Antimoniales	Dinitrocresol
Apiol	Dinitrofenol
Arsenicales	Diodrast
Atebrina	Dioxane
Atofán	
Avertina	
	Ectil urea (Nostyn)
BAL	Equanil
Benemid	Eritromicina, estolato de
Benzedrina	Estilbestrol
Berilio	Estreptomina
Bishidrocumarina (Discumarol)	Estrógenos
Bismuto	Etionamida
Bunamiodil (Orabilex)	Étilico, alcohol
Butazolidina	Étilbicumacetato (Tromexan)
	Etilenclorohidrina
	Etilendiaminotetracético, ácido
	Etilo, cloruro de
Cadmio	Fenidona
Carbarsono	Fenilacetilurea
Carbono, disulfuro de	Fenilbutazona
Carbono, tetracloruro	Fenilhidrazina
Carbutamida	Fenilisopropilhidrazina (Catron)
Catron	Fenobarbital
Cicloparafinas	Fenol
Cincófeno (Atofán)	Fenolftaleína
Cloral, hidrato de	Flexin
Clorambucil (Leukeran)	Fluoruros
Cloranfenicol (Cloromicetina)	Fluothane
Cloratos	Fluoxilmesterona (Halotestin)
Clordiazepóxido (Librium)	Formaldehido
Cloroformo	Fósforo, amarillo
Cloromicetina	Ftalil sulfatiazol
Cloronaftaleno	
Clorpromazina (Largactil, Torazina)	Halotestin
Clorpropamida (Diabinese)	Halothane
Clotride	
Cobalto	Iodoformo
Cocaína	Iproniacid (Marsilid)
Compazina	Isocarboxazid (Marplan)
Cromatos	Isoniazid
Crotalaria	Isonicotínico, hidrazida del ácido
DDT (Clorofenotano)	
Desacetilmetilcolchicina	
Diabinese	
Diaminodifenilsulfona	Levarterenol

TABLA 1 (Continuación)

Librium	Perfenazina (Trilafón)
Liranol (Promaz'na)	Picrico, ácido
Manganeso	Plomo
Marplan	Primaquina*
Marsilid	Probenecid
Melleril	Proclorperazina (Compazine)
Mepazina	Promazina (Liranol)
Meprobamato	Propil tiuracilo
Mercaptopurina	
Mercuriales	Quinacrina (Atebrina)
Mesantoína*	Quinina*
Mestranol**	
Metahexamida	Resorcinoi
Metaldehido	
Metandrostenolona (Dianabol)	
Metilcloruro	Selenio
Metileno, cloruro de	Senecio
Metilestrenolona	Stelazine
Metilo, cloruro de	Stilbamidina
Metilo, formato de	Sulfonamidas
Metilo, salicilato de	
Metilttestosterona	Tánico, ácido
Metiltiuracilo	Tapazole
Metimazol (Tapazole)	Tetraciclina**
Metotrexate	Tetracloretileno
Miltown	Tiobarbital
Morfina	Tiocianatos
Naftaleno	Tiordiazina (Melleril)
Naftol	Tiosemicarbarzona
Nicotínico, ácido	Tio-Tepa
Nilevar	Tiuracilo
Nitrobenzeno	Tolbutamida
Nitrógeno de mostaza	Toluendiamina
Noretandrolona (Nilevar)	Tolueno
Noretindrona (Norlutin)	Torazina
Noretindrel	Triacetil oleoandomicina
Norttesterona	Tricloretileno
Norlutin	Tridiona
Nostyn	Trietilenmelamina
Novobiocina	Trifluoperazina (Stelazine)
	Trilafón
Orabilex	Trimetadrone (Tridione)
Orinase	Trinitrotolueno
Oro, Sales de	Triparsamida
	Tromexan
Pamaquina*	Uranio
Paraamino salicílico, ácido	Uretano
Paracetamol	Uridina, 5 fluoro, 2-deoxi-
Parafenilendiamina	Vitamina A
Penicilina	Zoxazolamina (Flexin)

* Ictericia hemolítica.

** Y, en general casi todos los fármacos anovulatorios.

* Ictericia hemolítica.

** Especialmente en embarazadas o a grandes dosis por vía intravenosa.

liares intrahepáticos de mayor calibre. El proceso es, habitualmente, secundario a una obstrucción de las vías biliares extrahepáticas con múltiples infecciones ascendentes. En estos pacientes el tratamiento quirúrgico de la obstrucción biliar extrahepática, a pesar de llevarse a cabo con éxito, no es seguido de mejoría en el cuadro clínico: la colestasis continúa y la evolución clínica no difiere de la observada en la cirrosis biliar primaria.

En rarísimas ocasiones la colangitis esclerosante no es secundaria sino primaria, y ocurre concomitantemente con otros estados patológicos tales como colitis ulcerosa inespecífica, fibrosis retroperitoneal, pancreatitis y exoftalmos bilateral.

2. *Carcinoma primario de los conductos biliares (colangiocarcinoma)*. Conviene tener presente esta condición en el diagnóstico diferencial de todo paciente con colestasis intrahepática.

L. Es sumamente difícil en la práctica diferenciar la ictericia por obstrucción biliar extrahepática de la que se debe a colestasis intrahepática. Los datos clínicos y de laboratorio son muy similares, y es necesario recurrir a la laparotomía exploradora o a la colangiografía percutánea, para aclarar si existe o no obstrucción extrahepática. Este diagnóstico diferencial es de suma importancia, ya que la obstrucción biliar extrahepática puede ser tratada quirúrgicamente.

MECANISMOS POCO FRECUENTES DE ICTERICIA

Ictericia por formación excesiva de

bilirrubina procedente de los eritrocitos de la médula ósea y de sus precursores

Recientemente se han descrito unos cuantos casos de hiperbilirrubinemia "indirecta" que no se deben a hemólisis excesiva pero en los que, al igual que en los casos de ictericia hemolítica, se excretan cantidades anormalmente grandes de urobilinógeno fecal y urinario. La bilirrubina, producida en exceso, procede de la hema de los eritrocitos inmaduros de la médula ósea y de precursores de la hema.^{81, 82, 83} El cuadro clínico se caracteriza por elevación de los niveles de bilirrubina "indirecta" del suero y excreción aumentada de urobilinógeno fecal y urinario. En contraste con lo que acontece en la ictericia hemolítica, la sobrevida de los eritrocitos es normal.^{84, 85, 86}

Por otra parte es probable que la ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta que se observa en una serie de enfermedades hematológicas, cuyo común denominador es una hematopoyesis ineficiente, no se deba a hemólisis aumentada de eritrocitos circulantes sino, precisamente a la destrucción de eritrocitos inmaduros y sus precursores en la médula ósea.

Las enfermedades en cuestión son: talasemia, anemia perniciososa, anemia refractaria y porfirias.⁸⁷

Ictericia por conjugación defectuosa de la bilirrubina por defecto en su transporte al interior de las células hepáticas

En algunos casos del síndrome de Gilbert se ha demostrado que hay acti-

vidad normal de la glucuroniltransferasa y, por supuesto, conjugación de la bilirrubina libre que penetra al hepatocito. Se piensa, por ende, que la hiperbilirrubinemia indirecta se deba a defecto en el transporte de la bilirrubina desde el sinusoides hepático al interior de la célula, donde debe realizarse la conjugación. Este defecto conduciría a un aumento en la concentración de la bilirrubina libre en la sangre y es la explicación más probable del mecanismo de la ictericia en algunos de los casos del síndrome de Gilbert, y en algunas personas, como secuela de una hepatitis infecciosa por virus.

En algunos pacientes sometidos a anastomosis portocavales se ha observado elevación sanguínea de la bilirrubina libre. No tienen hemólisis aumentada y no hay razones para suponer que tengan un defecto en la conjugación de la bilirrubina. Lo más probable es que el trastorno se deba a defecto de transporte de la bilirrubina al interior de las células hepáticas, como consecuencia de la deficiente perfusión sanguínea del hígado causada por la anastomosis portocava.⁸⁸

Ictericia por defecto congénito en el transporte de la bilirrubina al canalículo biliar

Ictericia crónica idiopática o ictericia familiar no hemolítica con bilirrubina conjugada, síndrome de Dubin-Johnson o de Dubin-Sprinz y síndrome de Rotor.

A. Se trata de un grupo de síndromes ictericos muy raros, descritos y estudiados recientemente.^{89 a 93}

B. Sus características clínicas son: ictericia fluctuante, exacerbada por factores de "stress"; dolor abdominal, fatiga; hepatomegalia moderada hipocolia y coluria. En contraste con lo que acontece en los casos de colestasis intrahepática, no hay prurito, ya que las sales biliares son excretadas normalmente.

Los síntomas se inician en la juventud y tienen una evolución crónica pero no progresiva. La enfermedad afecta a varios miembros de la familia.

C. Datos de laboratorio: elevación de la bilirrubina conjugada, retención aumentada de la bromosulfaleína,* normalidad de la mayoría de las pruebas de funcionamiento hepático. En casos de colestasis intrahepática, no hay elevación en el suero de la actividad de la fosfatasa alcalina ni se retienen las sales biliares.

D. Datos radiológicos: colecistografía negativa y colangiografía intravenosa frecuentemente negativa (incluso en períodos con ictericia mínima) en el síndrome de Dubin-Johnson. Resultados normales en el síndrome de Rotor.

E. Datos histológicos: parénquima hepático sin daño anatómico reconocible, de color negro verdoso. Células impregnadas de un pigmento café que corresponde a melanina. Esta pigmentación no existe en el síndrome de Rotor.

* Si, inyectada la bromosulfaleína a pacientes en quienes se sospecha el síndrome de Dubin-Johnson, se extrae la sangre no sólo a los 30 minutos sino también a las dos horas, se observa que la retención del colorante en el suero es mayor a las dos horas. El fenómeno tiene gran utilidad para el diagnóstico de este síndrome y se debe el paso al torrente circulatorio de bromosulfaleína previamente captada y conjugada por el hígado.

F. Parece tratarse de un error congénito del metabolismo, con dificultad para excretar aniones orgánicos. En el síndrome de Dubin-Johnson la dificultad de excreción incluye la bromosulfaleína y los materiales radiopacos utilizados para la visualización radiológica de la vesícula y las vías biliares.

Ambos síndromes se heredan con carácter autosómico dominante por lo que suelen presentarse en varios miembros de la misma familia. Se piensa que sean dos variantes de una misma alteración básica en el hígado. Son tan raros que, en la práctica, no son tomados en cuenta en los problemas corrientes de diagnóstico diferencial de las ictericias.

El autor agradece a Editorial Interamericana, S. A. su autorización de incluir en este trabajo texto y figuras del libro "El Enfermo Ictérico" (3a. edición. 1970).

REFERENCIAS

- London, I. M.; West, R.; Shemin, D. y Rittenberg, D.: *On the origin of bile pigment in normal man*. J. Biol. Chem. 184: 315, 1950.
- Gray, C. H.; Neuberger, A. y Sneath, P. H. A.: *Studies in congenital porphyria. 2. Incorporation of ^{15}N in stercobilin in normal and in porphyric*. Biochem. J. 47: 87, 1950.
- Lester, R. y Troxler, R. F.: *Recent advances in bile pigment metabolism*. Gastroenterology 56: 143, 1969.
- Malloy, H. T. y Evelyn, K. A.: *The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter*. J. Biol. Chem. 119: 481, 1937.
- Ostrow, J. D. y Schmid, R.: *The protein-binding of C^{14} bilirubin in human and murine serum*. J. Clin. Invest. 42: 1286, 1963.
- Hanzon, V.: *Liver cell secretion under normal and pathologic conditions studied by fluorescence microscopy on living rats*. Acta Physiol. Scand. 28, Supl. 101, 1952.
- Brown, W. R.; Grodsky, G. M. y Carbone, J. V.: *Intracellular distribution of tritiated bilirubin during hepatic uptake and excretion*. Amer. J. 207: 1237, 1964.
- Bernstein, L. H.; Hezzer, J. B.; Gartner, L. y Arias, I. M.: *Hepatic intracellular distribution of tritium-labeled unconjugated and conjugated bilirubin in normal and Gunn rats*. J. Clin. Invest. 45: 1194, 1966.
- Ali, M. A. M. y Billing, B.: *Plasma disappearance of conjugated and unconjugated C^{14} bilirubin in the rat with obstructive jaundice*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124: 339, 1967.
- Bouchier, I. A. D. y Billing, B. H. (Eds.): *Bilirubin Metabolism Oxford*. Blackwell Scientific Publications, 1967.
- Cole, P. G. y Lathe, G. H.: *Separation of serum pigments giving direct and indirect van den Berg reaction*. J. Clin. Path. 6: 99, 1953.
- Cole, P. G.; Lathe, G. H. y Billing, B. H.: *Separation of bile pigments of serum, bile and urine*. Biochem. J. 57: 514, 1954.
- Hoffman, H. N.: *Current concepts of bilirubin metabolism in jaundice*. Am. J. Digest. Dis. New Series, 6: 169, 1961.
- Isselbacher, J.: *Identification and analysis of nonglucuronide conjugates of bilirubin in human bile*. Gastroenterology, 37: 200, 1959.
- Isselbacher, J. y Mc Carthy, E. A.: *Studies on bilirubin sulfate and other nonglucuronide conjugates of bilirubin*. J. Clin. Invest. 38: 645, 1961.
- Schmid, R.; Hammaker, L. y Axelrod, J.: *The enzymatic formation of bilirubin glucuronide*. Arch. Biochem. 70: 285, 1957.
- Talafant, E.: *Properties and composition of the bile pigment giving a direct diazo reaction*. Nature, 178, 312, 1956.
- Grodsky, G. M. y Carbone, J. V.: *The synthesis of bilirubin glucuronides in tissue homogenates*. J. Biol. Chem. 226: 449, 1957.
- Lathe, G. H. y Walker, M.: *The inhibitory effect of human pregnancy serum, neonatal serum and steroids on the conjugation of bilirubin in rat liver slices*. Biochem. J. 68: 6, 1958.
- Schmid, R.; Hammaker, L. y Axelrod, J.: *The enzymatic formation of bilirubin glucuronide*. Arch. Biochem. 70: 285, 1957.
- Bollman, J. L.: En; Butt, R. R. Pannel: *Bilirubin metabolism*. Gastroenterology, 36: 161, 1959.

22. Hoffman, H. N.; Whitcomb, F. F., Jr., Butt, H. R. y Bollman, J. L.: *Bile pigments of jaundice*. J. Clin. Invest. 39: 132, 1960.
23. Weber, A.; Schalm, P. L., y Witmans, J.: *Bilirubin monoglucuronide (pigment I): a complex*. Acta Med. Scand. 173: 19, 1963).
24. Schoenfeld, L. J.; Bollman, J. L. y Hoffman, H. N.: *Sulfate and glucuronide conjugates of bilirubin in experimental liver injury*. J. Clin. Invest. 41: 133, 1962.
25. Isselbacher, K. J. y McCarthy, E. A.: *Studies on bilirubin sulphate and other nonglucuronide conjugates of bilirubin*. J. Clin. Invest. 38: 643, 1959.
26. Noir, B. A.; de Walz, A. T. y Rodríguez Garay, E.: *Studies on bilirubin sulphate in human bile*. En: Bouchier, I.A.D. y Billing, B. H. (Eds.) *Bilirubin Metabolism*. Oxford, Blackwell, 1967, p. 99.
27. Schoenfeld, L. J.; Bollman, J. L. y Hoffman, H. N.: *Sulfate and glucuronide conjugates of bilirubin in experimental liver injury*. J. Clin. Invest. 41: 133, 1962.
28. Andrews, W. H. H.: *Excretory function of the liver, a reassessment*. Lancet, 2: 166, 1955.
29. Costero, I.: Comunicación personal.
30. Popper, H. y Schaffner, F.: *Liver: Structure and Function*. Nueva York, Mc Graw Hill, p. 187, 1957.
31. Lester, R. y Schmid, R.: *Intestinal absorption of bile pigment. III. The enterohepatic circulation of urobilinogen in the rat*. J. Clin. Invest. 44: 722, 1965.
32. Lester, R. y Klein, P.: *D. Bile pigment excretion: a comparison of the biliary excretion of bilirubin and bilirubin derivatives*. J. Clin. Invest. 45: 1839, 1966.
33. Levy, M., Lester, R. y Levinsky, N. G.: *Renal excretion of urobilinogen in the dog*. J. Clin. Invest. 47: 2117, 1968.
34. Watson, C. J.: *Studies of urobilinogen. III. The per diem excretion of urobilinogen in the common forms of jaundice and diseases of the liver*. Arch. Int. Med. 59: 206, 1937.
35. Klastkin, G.: *Jaundice and other manifestation of liver disease*. En: Harrison, T. R. (Ed.). *Principles of Internal Medicine*. 3a. ed. Nueva York, Mc Graw-Hill, 1958, pp. 141.
36. Ostrov, J. D.; Jandl, J. H. y Schmid, R.: *The formation of bilirubin from hemoglobin in vivo*. J. Clin. Invest. 41: 1628, 1962.
37. Wintrobe, M. M.: *Hematología Clínica*. 3a. ed. México. Editorial Interamericana, México, 1952.
38. Bollman, J. L. y Mann, F. C.: *Ann. Int. Med.* 5: 699, 1931.
39. Bollman, J. L. y Mann, F. C.: *Arch. Surg.* 24: 675, 1932.
40. Ernster, L.; Herlin, L. y Zetterström, R.: *Experimental studies on the pathogenesis of kernicterus*. Pediatrics, 20: 647, 1957.
41. Menken, M.; Waggoner, J. G. y Berlin, N. I.: *The influence of bilirubin on oxidative phosphorylation and related reactions in brain and liver mitochondria: effects of protein binding*. J. Neurochem. 13: 1241, 1966.
41. Schenker, S.; McCandless, D. W. y Zollman, P. E.: *Studies of cellular toxicity of unconjugated bilirubin in kernicteric brain*. J. Clin. Invest. 45: 1213, 1966.
43. Odell, G. B.: *Studies in kernicterus. I. The protein binding of bilirubin*. J. Clin. Invest. 38: 823, 1959.
44. Arias, I. M. y London, I. M.: *Bilirubin glucuronide formation in vitro: demonstration of a defect in Gilbert's disease*. Science, 126: 563, 1957.
45. Arias, I. M.: *Gilbert's disease*. Bull. N. Y. Acad. Med. 35: 450, 1959.
46. Crigler, J. F., Jr. y Najjar, V. A.: *Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus*. Pediatrics, 10: 169, 1952.
47. Axelrod, J.; Schmid, R. y Hammaker, L.: *A biochemical lesion in congenital nonobstructive, nonhemolytic jaundice*. Nature, 180: 1426, 1957.
48. Schmid, R. y Hammaker, L.: *Metabolism and disposition of C¹⁴ bilirubin in congenital nonhemolytic jaundice*. J. Clin. Invest. 42: 1720, 1963.
49. Lathe, G. H. y Walker, M.: *The inhibitory effect of human pregnancy serum, neonatal serum and steroids on the conjugation of bilirubin in rat liver slices*. Biochem. J. 68: 6, 1958.
50. Arias, I. M.; Wolfson, S.; Lucey, J. F. y McKay, I. R.: *Transient familial neonatal hyperbilirubinemia*. J. Clin. Invest. 44: 1442, 1965.
51. Arias, I. M.; Gartner, L. M.; Seifter, S. y Furman, M.: *Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3 alpha, 20 beta-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro*. J. Clin. Invest. 43: 2037, 1964.

52. Berthelot, P. y Billing, B. H.: *Effect of bumamidoyl on hepatic uptake of sulfobromophthalein in the rat*. Amer. J. Physiol. 211: 395, 1966.
53. Hammaker, L. y Schmid, R.: *Interference with bile pigment uptake in the liver by flavaspidic acid*. Gastroenterology 53: 31, 1967.
54. Sutherland, J. M. y Keller, W. H.: *Novobiocin and neonatal hyperbilirubinemia*. Amer. J. Dis. Child. 101: 447, 1961.
55. Acocella, G.; Nicolis, F. B. y Tenconi, L. T.: *The effect of an intravenous infusion of Rifamycin SV on the excretion of bilirubin, bromosulphalein and indocyanine green in man*. Gastroenterology 49: 521, 1965.
56. Black, M. y Billing, B. H.: *Hepatic bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome*. New Engl. J. Med. 280: 1266, 1969.
57. Bollman, J. L. y Butt, H. R.: *Panel: Bilirubin metabolism*. Gastroenterology, 36: 161, 1959.
58. Soberón, G. y Marciack, R.: *Pigmentos biliares*. En preparación.
59. Bernstein, R. B.; Troxler, R. F. y Lester, R.: *The effect of hepatobiliary disease on urobilinogen excretion*. (Resumen) Gastroenterology 54: 150, 1968.
60. Arias, I.: *Intrahepatic cholestasis: a functional approach to pathogenesis*. Gastroenterology 53: 171, 1967.
61. Schoenfield, L. J.; Sjøvall, J. y Perman, E.: *Bile acids on the skin of patients with pruritic hepatobiliary disease*. Nature. 213: 93, 1967.
62. Popper, H.; Schaffner, F.; Rubin, E.; Barka, T. y Paronetto, F.: *Mechanisms of intrahepatic cholestasis in drug-induced hepatic injury*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 104: 988, 1963.
63. Sherlock, S.: *Biliary secretory failure in man*. Ann. Int. Med. 65: 397, 1966.
64. Shaldon, S. y Sherlock, S.: *Virus hepatitis with features of prolonged bile retention*. Brit. Med. J. 2: 734, 1957.
65. Watson, C. J. y Hoffbauer, F.: *The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the cholangiolitic type and to the development of cholangiolitic cirrhosis of the liver*. Ann. Int. Med. 25: 195, 1946.
66. Phillips, G. B. y Davidson, C. S.: *Acute hepatic insufficiency of the chronic alcoholic: clinical and pathological study*. Arch. Int. Med. 94: 585, 1954.
67. Ballard, H.; Bernstein, M. y Farrar, J. T.: *Fatty liver presenting as obstructive jaundice*. Amer. J. Med. 30: 196, 1961.
68. Beckett, A. G.; Livingstone, A. V. y Hill, K. R.: *Acute alcoholic hepatitis*. Brit. Med. J. 2: 1113, 1961.
69. Schaffer, F.; Loebel, A.; Winer, H. A. y Barka, T.: *Hepatocellular cytoplasmic change in acute alcoholic hepatitis*. J.A.M.A. 183: 343, 1963.
70. Williams, R. y Billing, B. H.: *Action of steroid therapy in jaundice*. Lancet 2: 392, 1961.
71. Schaffner, F.; Popper, H. y Pérez, V.: *Changes in bile canaliculi produced by norethandolone: electron microscopic study of human and rat liver*. J. Lab. Clin. Med. 56: 623, 1960.
72. Jinich, H.: *Comentarios en relación con un caso anatomoclínico de ictericia recidivante del embarazo*. Rev. Inv. Clínica. 15: 153, 1963.
73. Svanborg, A. y Ohlsson, S.: *Recurrent jaundice of pregnancy*. Am. J. Med. 27: 40, 1959.
74. Smetana, F. H.: *The histopathology of drug-induced liver disease*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 104: 821, 1963.
75. Drill, A. V.: *Pharmacology of hepatotoxic agents*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 104: 858, 1963.
76. Zimmerman, J. H.: *Clinical and laboratory manifestations of hepatotoxicity*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 104: 954, 1963.
77. Popper, H.; Schaffner, F.; Rubin, E.; Barka, T. y Paronetto, F.: *Mechanisms of intrahepatic cholestasis in drug-induced hepatic injury*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 104: 988, 1963.
78. Ahrens, E. H. Jr.; Payne, M. A.; Kunkel, H. G.; Eisenmenger, W. J. y Bloudheim, S. H.: *Primary biliary cirrhosis*. Medicine 29: 299, 1950.
79. Rubin, E.; Schaffner, F. y Popper, H.: *Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis*. Amer. J. Path. 46: 387, 1965.
80. Sherlock, S.: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 4a. Ed. Oxford. Blackwell, 1968, p. 277.
81. Israels, L. G. y Zipursky, A.: *Primary shunt hyperbilirubinemia*. Nature, 193: 73, 1962.
82. Israels, L. G.; Yamamoto, T.; Skanderberg, J. y Zipursky, A.: *Shunt bilirubin*. Science, 139: 1054, 1963.
83. Israels, L. G.; Suderman, H. J. y Ritzman, S. E.: *Hyperbilirubinemia due to an alternate pathway of bilirubin production*. Am. J. Med. 27: 693, 1959.
84. Arias, I. M.: *Chronic unconjugated hyperbilirubinemia with increased pro-*

- duction of bile pigment not derived from the hemoglobin of mature, circulating erythrocytes.* J. Clin. Invest. 41: 1341, 1962.
85. Klaus, D. y Feine, U.: *Primary shunt hyperbilirubinemia.* Germ. Med. Mth. 10: 89, 1965.
86. Robinson, S. H.: *The origins of bilirubin.* New Eng. J. Med. 279: 143, 1968.
87. Jinich, H.: *El enfermo icterico.* 3a. ed. México. E. Interamericana. En prensa.
88. Silva, L. C.; de Godoy, A.; Méndez, F. T.; Lerte, G. M. y Pontew, J. F.: *Indirect reacting hyperbilirubinemia after portosystemic shunt; its relation to other complications.* Gastroenterology 39: 605, 1960.
89. Dubin, I. N. y Johnson, F. B.: *Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells; a new clinicopathological entity with a report of 12 cases.* Medicine, 33: 155, 1954.
90. Rotor, A. B.; Manahan, L. y Florentin, A.: *Familial non-hemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction.* Acta med. philippina, 5: 37, 1948.
91. Schiff, L.; Billing, B. H. y Oikawa, Y.: *Familial non hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum.* New England J. Med. 260: 315, 1959.
92. Sprinz, T. y Nelson, R. S.: *Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells.* Ann. Int. Med. 41: 952, 1954.
93. Dubin, I. N.: *Chronic idiopathic jaundice. A review of fifty cases.* Amer. J. Med. 24: 268, 1958.