

Fisiología normal y Patológica de los Pigmentos Biliares

AVANCES RECIENTES

DR. HORACIO JINICH*

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.

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 (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 Kupfer) y algunos ganglios linfáticos.

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

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 posa metabólica proteica para volver a ser utilizados ulteriormente.

—sólo la hema, el grupo prostético de la hemoglobina, es excretada por el organismo, para lo cual primero es degradada a bilirrubina.

* Médico Internista Hospital de las Enfermedades de la Nutrición de México, D. F. Trabajo presentado en XXXIII Congreso Médico Nacional.

Estudios recientes, utilizando glicina marcada con N¹⁵ han demostrado que, normalmente, un 5 a 10% del pigmento biliar no procede de la degradación de los eritrocitos al final de su existencia biológica (2).

En estados patológicos la proporción de bilirrubina no procedente del eritrocito viejo es aun mayor y alcanza un 40% en enfermedades como la anemia perniciosa, anemia de células falciformes, talasemia, anemia aplásica; en la coproporofiria eritropoyética esta proporción alcanza un 80%. El origen de esta fracción de pigmento biliar se desconoce. Se ha propuesto que se deba a síntesis directa a partir de glicina y acetato; a degradación de hemoproteínas distintas de la hemoglobina; a degradación de glóbulos rojos de corta vida que nunca llegan a circular ("mortalidad infantil de los eritrocitos"); a degradación de hema neoformada durante las etapas nucleares de la maduración del eritrocito; a degradación de hema formada en exceso de la que se requiere para la síntesis de hemoglobina. Los estudios muy recientes de Gray y Nicholson parecen sugerir que ninguna de las hipótesis mencionadas es correcta y que este pigmento se forma en el hígado y es manifestación de vías de catabolismo de la bilirrubina no bien identificadas, que suplementan las vías mejor conocidas (3).

Primero tiene lugar la descarboxilación oxidativa del puente alfa-meteno de la hemoglobina, con lo que se abre el anillo porfirínico y se forma un complejo de proteína y pigmento de color verde llamado coeglobina. A continuación se eliminan el hierro y la globina y queda una cadena lineal de cuatro pirroles, la biliverdina que, al reducirse, se convierte en bilirrubina (4).

La bilirrubina, que es insoluble en el agua, pasa al plasma, donde se une a una proteína. Este pigmento da la reacción de Van den Bergh indirecta y se conoce con los nombres de bilirrubina indirecta, bilirrubina libre o hemobilirrubina.

La bilirrubina libre o indirecta es insoluble en el agua, pero soluble en algunas sustancias orgánicas o en soluciones alcalinas. Por este motivo, el pigmento no puede acoplarse con el reactivo de Van der Bergh, a menos que se le agregue previamente alcohol para hacerlo soluble. Se constituye así la reacción de Van den Bergh "indirecta". La concentración de la bilirrubina 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 indirecta llega a los sinusoides hepáticos, atraviesa las células endoteliales que constituyen sus paredes y se concentra en las células hepáticas cerca de la superficie endotelial para, después, difundirse a través de ellas (5). Es todavía muy poco lo que se sabe acerca del mecanismo íntimo de esta serie de procesos dinámicos.

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 coebilirrubina. 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 (6, 7, 8).

La formación de glucurónidos tiene gran valor biológico debido a que aumenta la polaridad y la solubilidad en agua de la aglicona conjugada, frenando así su acceso a los lípidos y facilitando su transporte y su excreción por la bilis y la orina. El transporte de ácido glucurónico a la aglicona tiene lugar en la fracción de microsomas de los homogenados de hígado. El principal donador es el uridin difosfato ácido glucurónico (UDPAG). Es posible que existan otros donadores, entre ellos el timidin difosfato ácido glucurónico. La unión con la molécula de la bilirrubina se establece mediante la enzima uridin difosfato-glucuronil transferasa (GT).

El ácido glucurónico, en su forma "activada" o de "alta energía", como uridin difosfato ácido glucurónico (UDPAG), se une a la molécula de bilirrubina mediante una enzima, la glucuronil transferasa, presente en los microsomas de las células hepáticas (9, 10, 11).

Esta unión puede realizarse entre una molécula de bilirrubina y una molécula de ácido glucurónico (monoglucurónido de bilirrubina), o entre una molécula de bilirrubina y dos moléculas de ácido glucurónico (diglucurónido de bilirrubina). La síntesis del diglucurónido de bilirrubina sólo puede llevarse a cabo en el hígado. En cambio, se ha demostrado que, por lo menos en algunos animales, el monoglucurónido de bilirrubina puede formarse en otros tejidos (10). En todo caso es muy probable que, en el hígado, la formación del monoglucurónido sea sólo el paso intermediario para la formación del diglucurónido de bilirrubina.

La formación del sulfato de bilirrubina se realiza mediante la unión de la bilirrubina libre con el "sulfato activo" y 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.

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 I, constituido por el monoglucurónido de bilirrubina, y el pigmento II, constituido por el diglucurónido de bilirrubina y, en pequeña proporción, por el sulfato, así como, posiblemente, por otros compuestos de bilirrubina (12).

Transporte de la bilirrubina conjugada de las células hepáticas a los canaliculos biliares

Una vez conjugada, la bilirrubina es concentrada en forma activa cerca de la superficie canalicular de las células hepáticas, para ser transportada, a través 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 investigadores (13) han sugerido que las células hepáticas realizan exclusivamente la función de conjugación y que la bilirrubina conjugada regresa a la circulación y es excretada por el epitelio de los conductos biliares. Esta hipó-

tesis 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 canalículos 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.

Excreción de la bilirrubina conjugada

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

La separación cromatográfica de los pigmentos biliares en la bilis humana revela que están constituidos, en un 80 por 100, por diglucurónido de bilirrubina (pigmento II). El resto lo constituyen el monoglucurónido (10 por 100), el sulfato etéreo y, posiblemente, otros conjugados de bilirrubina. Como es lógico, no se encuentra bilirrubina libre.

Destino de la bilirrubina excretada en el intestino

Como resultado de la acción de las bacterias intestinales, la bilirrubina experimenta una serie de reacciones de reducción hasta que se convierte en urobilinógeno fecal, pigmento que, al oxidarse a urobilina, da lugar al color pardo normal de las heces. La eliminación diaria de urobilinógeno más urobilina fecales (para simplificar se acostumbra llamar a ambos urobilinógeno fecal) es de 40 a 280 mg, siendo las cifras más frecuentes entre 100 y 200 mg. Una fracción de urobilinógeno fecal se reabsorbe por el sistema porta, regresa al hígado, y este órgano lo vuelve a excretar por la bilis, aunque una porción pequeña escapa a la circulación general y es eliminada por la orina en cantidad de 0.5 a 2.5 mg diarios (15).

El urobilinógeno reacciona con el reactivo aldehídico de Ehrlich dando un color rojo 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.

Gracias al desarrollo de métodos de biosíntesis y cristalización de bilirrubina marcada con C^{14} , se ha avanzado mucho en los últimos tiempos en el estudio del destino de la bilirrubina que llega al intestino. Estos estudios han demostrado que el intestino delgado y el colon no son capaces de absorber la bilirrubina conjugada que llega por la bilis. En cambio la bilirrubina no conjugada se absorbe

sin alteración. Así pues, en condiciones normales existe una barrera para la reabsorción de la bilirrubina de la cual sólo dos fracciones se reabsorben en el intestino: la que se reduce a uribilinógeno por la acción de las bacterias intestinales y la que, por hidrólisis, se convierte en bilirrubina no conjugada y se absorbe como tal (16).

Fisiopatología 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.
- 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 neoplástica).
 - b. De naturaleza "maligna" (neoplástica).

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

- A. Hay una destrucción exagerada de hemoglobina.

Las causas de esta destrucción son las siguientes:

Enfermedades infecciosas: paludismo, bartonelosis, septicemias-(*Clostridium welchii*, *Streptococcus pyogenes*, *S.mitis*, *E. Coli*, neumococos, estafilococos).

Agentes químicos: fenilhidracina, disulfuro de alipropilo, 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, venenos 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 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. 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, al 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 por las células ricas en lípidos de los núcleos grises. Cuando penetra en ellas bloquea los procesos de fosforilación que se desarrollan en sus mitocondrias e inhiben, en esta forma, la respiración celular. Es así que, cuando la concentración de bilirrubina libre plasmática sobrepasa los 15 a 20 mg por 100, puede desarrollarse el síndrome denominado ictericia nuclear o kern-icterus. Esta concentración del pigmento es excepcional en los adultos, pero suele presentarse en los niños recién nacidos.

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

A. Como resultado de una deficiencia en la actividad de la glucoronil transferasa en el hígado, este órgano no puede conjugar la bilirrubina libre ni, por lo tanto, excretada en forma normal (17).

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 glucoronil transferasa 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 10 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 suero y dar origen a lesiones neurológicas ("kernicterus").

c) En la ictericia no hemolítica congénita familiar o síndrome de Crigler-Najjar, padecimiento que se debe a una deficiencia hereditaria de glucoronil transferasa 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 (18).

Una pregunta muy importante que se han hecho los Investigadores desde tiempo atrás es la siguiente: puesto que la bilirrubina se produce en forma continua a partir de la hemoglobina y otras hemoproteínas, ¿cómo se explica que su nivel en el suero, una vez llegado a cierta cifra, se mantiene constante en vez de seguir en ascenso progresivo? La respuesta teórica fue siempre el suponer la existencia de caminos vicariantes que permiten al organismo eliminar la bilirrubina con velocidad similar a la de su formación. Muy recientemente, Schmid estudió este problema administrando bilirrubina marcada con C^{14} a un niño que sufría Ictericia Congénita no Hemolítica. Encontró que, tras administrar este compuesto por vía intravenosa, el 7% apareció en la orina, mas no bajo la forma de bilirrubina libre o conjugada, sino de metabolitos hidrosolubles de la bilirrubina que eran diazo-negativos y no tenían las propiedades espectroscópicas ni cromatográficas de la bilirrubina. El 82% de la radioactividad se excretó por las materias fecales y aquí también, como en la orina, la mayor parte del isótopo existía en forma de metabolitos distintos que la bilirrubina, el urobilinógeno y

la mesobilifuchina. Así pues, parece que el pigmento se excreta a través del intestino, a pesar de que la bilis en estos casos no contiene bilirrubina conjugada. En vista de que la bilirrubina no conjugada se absorbe fácilmente a través del intestino, se ha sugerido que en la luz de este órgano exista una posa de bilirrubina que realiza intercambios con la posa plasmática y, por lo tanto, con la posa total de bilirrubina del cuerpo, a través de la mucosa intestinal. Se ha sugerido, por ende, que si se lograra establecer una unión irreversible de la bilirrubina intestinal no conjugada con algún compuesto, previniendo así su absorción, se aumentaría la eficiencia de este camino de excreción del pigmento y se podría reducir así la concentración de la bilirrubina en el plasma y en el cuerpo. Muy recientemente se ha visto que la colestiramina tiene gran afinidad por la bilirrubina por lo que pudiese constituir un recurso terapéutico útil en los pacientes con el síndrome de Crigler-Najjar (19).

Se ha sugerido como mecanismo de transporte de la bilirrubina no conjugada de la sangre al intestino el hecho de que está unida a proteínas cuyo principal sitio de catabolismo parece ser, precisamente, la luz intestinal.

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 de sus madres durante el embarazo, existe una substancia, posiblemente un esteroide, que inhibe la conjugación de la bilirrubina.

Muy recientemente se ha demostrado que el principal esteroide responsable de esta inhibición es el pregnandiol. Se sabe además que este efecto inhibitorio se debe a acción competitiva. Hay numerosos informes en el sentido de que la aplicación de dosis grandes de análogos de vitamina K a los niños prematuros produce hiperbilirrubinemia y se ha demostrado que actúan como inhibidores no competitivos de la enzima glucuronil-transferasa. Otro tanto puede decirse del antibiótico Novobiocina aplicado a niños recién nacidos (20).

e) 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 de funcionamiento hepático normales. Suele iniciarse en la infancia o juventud, con ictericia fluctuante a través de los años, exacerbada por la fatiga, el alcohol y las infecciones. En algunos de estos pacientes se han encontrado pruebas indirectas que sugieren deficiencia en la glucuronil transferasa.

Varios investigadores han demostrado que la administración de algunas drogas carcinogénicas y no carcinogénicas a ratas y cuyos aumenta la actividad "invitro" de varias enzimas hepáticas localizadas en los microsomas. Las más importantes de estas drogas son: 3,4 benzipreno; clorciclizina, cloroquina y Pamaquina. Recientemente se ha demostrado que la primera de ellas estimula la formación de glucurónidos en las ratas recién nacidas y que las otras drogas, administradas a ratas embarazadas aceleró la formación de glucurónidos en los homogenados de hígado de las ratas recién nacidas. La cloroquina atraviesa la placenta humana.

Estos estudios abren la posibilidad de encontrar los medios de mejorar y aún corregir aquellos síndromes clínicos que se deben a deficiencias en la actividad de la glucuronil transferasa. Sin embargo, la administración de cloroquina, a dosis terapéuticas antipalúdicas, a mujeres en etapas finales del embarazo, no influyó en la duración ni en la magnitud de la hiperbilirrubinemia observada en sus productos (21).

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.

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 cuál es, 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

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, etc.

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 restringido (22).

El pigmento I resulta de la conjugación de la bilirrubina con una sola molécula de ácido glucurónico. En los perros y ratas esta conjugación tiene lugar fuera del hígado, ya que continúa realizándose después de la hepatectomía (y nefrectomía). No se sabe si lo mismo sucede en el hombre o si en ésta la conjugación incompleta tiene lugar fundamentalmente en el hígado lesionado. 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 (colangiomas) por exudado inflamatorio; e) aumento en la permeabilidad de los colangiomas. 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 secreción biliar" intracelular, alterándose así tanto la entrada de la bilirrubina al interior de la célula como 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.

Ictericia por colestasis intrahepática

A. La formación de la bilirrubina es normal. Su conjugación puede ser normal o estar moderadamente alterada. En este último caso aumenta la proporción de pigmento I a expensas del pigmento II.

B. La base anatómica del trastorno se localiza en aquella porción de la célula hepática que constituye la pared del canalículo biliar. Normalmente tiene microvellosidades que sólo son demostrables mediante el microscopio electrónico. Cuando hay colestasis, las microvellosidades disminuyen, los canalículos se dilatan, la bilis se vuelve más espesa y forma los llamados trombos biliares, los canalículos biliares se rompen abriéndose hacia los espacios tisulares. Estos cambios son similares a los que se presentan cuando hay obstrucción de las vías biliares extrahepáticas.

C. El trastorno funcional fundamental no se conoce. Es probable que se trate de una alteración en aquella parte del "aparato de excreción biliar" encargada de transportar la bilirrubina conjugada desde el hepatocito a la luz del canalículo biliar. Esta se llena de una bilis muy espesa (trombos biliares) que quizá ocasione un aumento de la presión hidrostática y el establecimiento de comunicaciones anormales entre la luz canalicular y el espacio parisinusoidal de Disse. Estas comunicaciones anormales constituyen una vía anatómica para explicar el acceso de los componentes de la secreción biliar a la circulación sanguínea. La formación de trombos biliares se debe, quizá, a reabsorción excesiva de líquidos o adición de sustancias que provocan la precipitación de la bilis.

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

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

F. Es sumamente difícil en la práctica diferenciar la ictericia por colestasis intrahepáticas de la que se debe a una obstrucción biliar extrahepática. 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.

La ictericia por colestasis intrahepática se observa en algunos casos de hepatitis infecciosa por virus, en la cirrosis biliar primaria y en algunas personas que han recibido fármacos. Aunque esta variedad de ictericia es rara, su frecuencia está aumentando, sin duda en relación con el empleo creciente de medicamentos capaces de originarla. No se trata de un efecto tóxico directo y previsible de dichos fármacos, sino de una reacción de hipersensibilidad individual.

En algunas mujeres se ha observado la aparición de ictericia por colestasis intrahepática en el curso de embarazos sucesivos.

Ictericia por obstrucción de las vías biliares extrahepáticas

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

1) Causas "benignas".

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 colecistitis crónica litiasica. 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 nuevas obstrucciones completas transitorias, y así sucesivamente. La obstrucción biliar es, pues, intermitente en estos casos.

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.

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

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

Parásitos en las vías biliares: ascaris, fasciola hepática, etc.

Tumores benignos: adenomas (sumamente raros).

2) Causas malignas:

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.

Carcinoma de la cabeza del páncreas o del duodeno.

Metástasis ganglionares en el hilo hepático.

B. Las obstrucciones de causas no neoplásica o "benigna" suelen ser incompletas, en tanto que las obstrucciones de causas 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 polaridad 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 una 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 intermitente 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 iniciales 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.

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 producción excesiva de bilirrubina libre que procede, en parte, de la hema de los eritrocitos inmaduros de la médula ósea y, en parte, de precursores de la hema.

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

En numerosos casos del síndrome de Gilbert se ha demostrado que hay actividad normal de la glucuronil transferasa 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 sinusóide 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 la mayoría de los casos del síndrome de Gilbert y, en algunas personas, como secuelas de una hepatitis infecciosa por virus.

Estudios muy recientes de Billing y colaboradores han venido a demostrar que, en el último análisis, el transporte hepático de la bilirrubina es controlado por su ritmo de secreción hacia la bilis y que, en consecuencia, puede haber hiperbilirrubinemia no conjugada aunque no haya interferencia con el paso de este pigmento al interior de la célula hepática ni inhibición de la glucuronil-transferasa, sino simplemente competencia en la excreción. Los medios de contraste que se utilizan para la colecistografía pueden de esta manera, competir con la bilirrubina y causar Ictericia (23).

Ictericia por defecto congénito en el transporte de la bilirrubina al canículo 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.

B. Sus características clínicas son: ictericia fluctuante, exacerbada por factores de "stress"; dolor abdominal; fatiga; hepatomegalia moderada y coluria. 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 las bilirrubinas directa e indirecta en el suero (promedio 60 por 100 directa, 40 por 100 indirecta); predominio discreto del pigmento I sobre el pigmento II; retención aumentada de la bromosulfaleína; (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 a paso al torrente circulatorio de bromosulfaleína previamente captada y conjugada por el hígado.

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. Células impregnadas de un pigmento en el síndrome de Dubin-Johnson.

F. Parece tratarse de un error congénito del metabolismo, con dificultad para conjugar y, especialmente, para excretar la bilirrubina. 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 tienen tendencia a presentarse en varios miembros de la misma familia y aparecen en personas jóvenes. 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.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—JINICH, H.
El Enfermo Ictérico. 2ª Ed. Editorial Interamericana México, 1964.
- 2.—LONDON, I. M., WEST, R., SHEMIN, D. Y RITTENBERG, D.
On the origin of bile pigments in normal man. *J. Biol. Chem.* 184:315, 1950.
- 3.—GRAY, C. H. Y NICHOLSON, D. C.
Pathways of bile pigment metabolism. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 111:281, 1963.
- 4.—LEMBERG, R. Y LEGGE, J. W.
Hematin compounds and Bile Pigments. Interscience Publishers, Inc. New York. 1949.
- 5.—HANZON, V.
Liver cell secretion under normal and pathologic conditions studied by fluorescence microscopy on living rats. *Acta Physiol. Scandinav.* 28, Suppl. 101, 1952.
- 6.—COLE, P. G. Y LATHE, G. H.
Separation of serum pigments giving direct and indirect van den Bergh reaction. *J. Clin. Path.* 6:99, 1953.
- 7.—COLE, P. G., LATHE, G. H. Y BILLING, B. H.
Separation of bile pigments of serum, bile and urine *Biochem. J.* 57:514, 1954.
- 8.—HOFFMAN, H. N. II.
Current concepts of bilirubin metabolism in jaundice. *Am. J. Digest. Dis. New Series.* 6:169, 1961

- 9.—GRODSKY, G. M. Y CARBONE, G. V.
The synthesis of bilirubin glucuronides in tissue homogenates. *J. Biol. Chem.* 226: 449, 1957.
- 10.—LATHE, G. W. Y WALKER, M.
The synthesis of bilirubin glucuronide animal and human liver. *Biochem. J.* 70: 705, 1958.
- 11.—SCHMIDT, R., HAMMAKER, L. Y AXELROD, J.
The enzymatic formation of bilirubin glucuronide. *Arch. Biochem.* 70:285, 1957.
- 12.—SCHOENFELD, L. J., BOLLMAN, J. L. Y HOFFMAN, H. N. II.
Sulfate and glucuronide conjugates of bilirubin in experimental liver injury. *J. Clin. Invest.* 41:133, 1962.
- 13.—ANDREWS, W. H. H.
Excretory function of the liver; a reassessment. *Lancet* 2:166, 1955.
- 14.—POPPER, H. Y SCHAFFNER, F.
Progress in Liver Disease. Grunne & Stratton. New York, 1961.
- 15.—WATSON, C. J.
The importance of the fractional serum bilirubin determination in clinical medicine. *Ann. Int. Med.* 45:35, 1956.
- 16.—LESTER, R.
Intestinal absorption of bilirubin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 111:290, 1963.
- 17.—ARIAS, I. M.
Gilbert's disease. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 35:450, 1959.
- 18.—AXELROD, J.; SCHMID, R. Y HAMMAKER, L.
A biochemical lesion in congenital non obstructive, non-hemolytic jaundice. *Nature*: 180, 1426, 1957.
- 19.—SCHMID, R.
Studies of congenital non-hemolytic jaundice with C¹⁴-bilirubin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 111, 45, 1963.
- 20.—HSIA, D. Y.; DOWBEN, R. M. Y RABOV, S.
Inhibitors of glucuronyl transferase in the newborn. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 111:327, 1963.
- 21.—ARIAS, I. M., GARTNER, L. FURMAN, M. Y WOLPON, S.
Studies of the effect of several drugs on hepatic glucuronide formation in newborn rats and humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 111:274, 1963.
- 22.—SOBERON, G. Y MARCIACK, R.
Comunicación personal.
- 23.—BILLING, H. B., MAGGIORE, O., CARTTER, M.
Hepatic transport of bilirubin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 111:319, 1963.