

ICTERICIA

INTRODUCCION

A. VILLAMIL

En presencia de un paciente icterico, el médico debe esmerarse en primera instancia en practicar un buen interrogatorio y un adecuado examen físico indagando por datos tan valiosos como la evolución de la ictericia y sus síntomas concomitantes (anorexia, astenia, náusea, vómito, prurito, dolor, coluria, acolia, diarrea, pérdida de peso, etc.) y hallazgos físicos como fiebre, distensión abdominal, circulación colateral, hepatomegalia, esplenomegalia, hemorragia digestiva, sepsis, telangiectasias aracniformes, urticaria, etc. Con la información obtenida en esta forma, habrá una hipótesis diagnóstica que se debe complementar con los exámenes elementales (examen parcial de orina, hemograma, bilirrubinemia, transaminasas séricas, fosfatasa alcalina en sangre, amilasemia, colesterolemia, tiempo de protrombina, etc.).

Con los datos obtenidos hasta este momento, se habrá podido hacer un diagnóstico en muchos casos y se sabrá si la ictericia es debida a un exceso en la producción de bilirrubinas o a una falla en su conjugación a nivel hepático o si, por el contrario, se trata de un defecto en la eliminación y excreción de la bilis. El doctor Paulo Emilio Archila cubrirá el tópico correspondiente a las alteraciones del metabolismo de las bilirrubinas y a las ictericias ocasionadas por una producción excesiva de bilirrubinas o por un defecto de su conjugación en el hígado. El doctor Rafael Claudino Botero actualizará la metodología de que disponemos hoy para establecer un diagnóstico correcto ante un paciente con ictericia.

Dr. Alfonso Villamil: Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Jefe, Sección de Nutrición, Hospital San Juan de Dios. Bogotá, D. E.

METABOLISMO DE LAS BILIRRUBINAS E ICTERICIAS CONSTITUCIONALES

P. E. ARCHILA

BASES FISIOLÓGICAS

Para comprender el síndrome icterico es necesario conocer las etapas fisiológicas de la formación del pigmento, a saber: la formación de la bilirrubina, su transporte del plasma al hepatocito, su procesamiento en el mismo y el transporte hacia el canalículo biliar para, finalmente, ser excretado. Son numerosas aún las incógnitas en algunos de estos pasos.

La hemoglobina está constituida por una proteína, la globina y su grupo prostético, el

heme o ferroprotoporfirina IX, procedente del porfobilinógeno (Figura 1). La degradación del heme es producto de la hemólisis natural de los eritrocitos que han cumplido su ciclo vital, por parte del sistema retículo-endotelial, proporcionando de esta forma el 80% de la bilirrubina. El restante 20% procede del heme hepático, degradado por el citocromo y las catalasas, y de la médula ósea como residuo de la síntesis inefectiva de eritrocitos. El hierro liberado es reutilizado por el organismo, mientras que la globina se

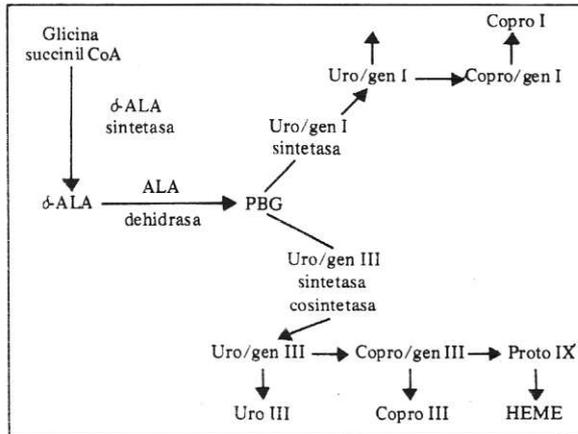


Figura 1. Metabolismo de las porfirinas.

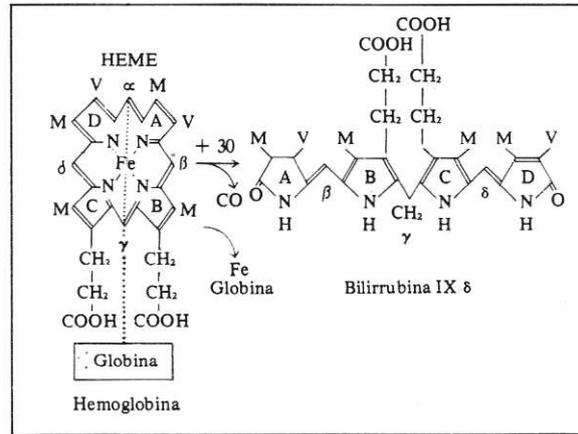


Figura 2. Metabolismo del heme

fracciona en aminoácidos que serán reutilizados también.

El anillo porfirínico del heme se rompe por descarboxilación oxidativa selectivamente en el puente meteno alfa, mediante la incorporación de tres átomos de oxígeno de origen molecular. Dos de ellos reemplazan la función del puente, mientras el tercero se une al carbono para salir como monóxido de carbono (CO). El resultado de esta reacción química es el isómero IX de biliverdina, el cual se reduce, perdiendo el doble enlace en posición gama del puente meteno y adquiriendo un átomo de hidrógeno para convertirse en bilirrubina IX alfa (Figura 2). Este isómero, por tener los dos grupos carbocilo en los anillos pirrólicos centrales B y C, es simétrico. Esta forma facilita la constitución de puentes hidrógeno entre los grupos propiónicos y el nitrógeno de los anillos pirrólicos, para dar a la molécula de bilirrubina IX alfa una estructura de bloque con el puente metano central en su profundidad, para hacerse un centro presumiblemente hidrofóbico (Figura 3). Este hallazgo ha sido confirmado mediante difracción de la molécula a los rayos X. Esto explica su insolubilidad en agua, requiriéndose solventes polares, es decir, obligando a una reacción diazo indirecta para su medición. De ahí el nombre de bilirrubina indirecta dado al isómero IX alfa. Los isómeros beta, gama y delta, por su asimetría, no pueden hacer puentes hidrógeno, de igual forma que la biliverdina tampoco los hace debido a su puente meteno central. En esas condiciones son solubles en agua

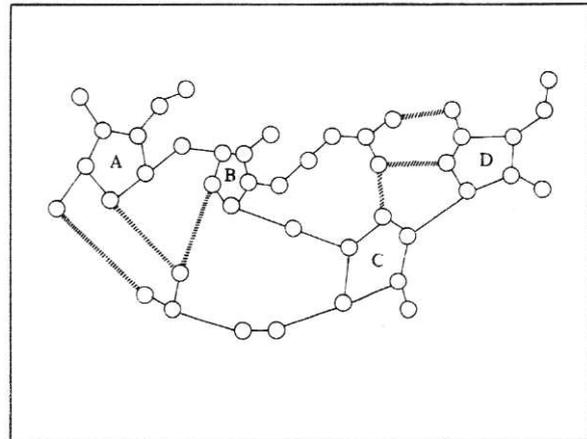


Figura 3. Estructura espacial de bilirrubina IX alpha.

y no requieren conjugación para su excreción directa. Otro elemento importante en la estabilidad molecular de la bilirrubina IX alfa, es la disposición geométrica de los enlaces meteno en posición beta y delta, la cual puede ser cis (E) o trans (Z), o combinada (EZ) (Figura 4). Aparentemente, el isómero trans (Z-Z) es más estable termodinámicamente y permite la formación de puentes de hidrógeno. Sin embargo, la absorción de luz en una longitud de onda adecuada, desestabiliza el isómero, haciéndolo cis (E-E), una forma inestable que no puede hacer puentes hidrógeno y por lo tanto ser excretada en forma directa. Este sería el principio fisicoquímico por el cual la fototerapia facilita la excreción de la bilirrubina no conjugada.

La bilirrubina IX alfa se produce en un promedio de 300 mg al día; en el plasma se

liga a la albúmina para ser transportada de la luz a través de las células endoteliales del sinusoides hepático y de allí a través de la membrana del hepatocito mediante un mecanismo mal comprendido que incluye la posibilidad de un portador específico. Aparentemente no es la albúmina sino las proteínas citoplasmáticas las que ligan la bilirrubina y la concentran para su procesamiento. Estas parecen ser la ligandina o las más recientemente denominadas proteínas Y y Z. Posiblemente la bilirrubina procedente del heme hepático utilice canales de transporte diferentes a los anteriormente mencionados.

En todo caso, el procedimiento consiste en romper los puentes hidrógeno de la molécula del isómero IX alfa trans para hacerlo hidrosoluble y excretable por la bilis. Esto se logra esterificando la bilirrubina en los grupos de ácido propiónico con ácido glucurónico en su mayor parte y, en mucho menor grado, con xilosa, glucosa y sulfato. Con la mediación enzimática de la glucuroniltransferasa, a nivel del retículo endoplásmico, la bilirrubina IX alfa se conjuga con el ácido glucurónico activado por el uridindifosfato (UDPGA) para formar monoglucurónido de bilirrubina. De igual manera, el sulfato activado por ATP la conjuga a sulfato de bilirrubina. Estas formas constituyen un 20% del contenido pigmentado de la bilis. El resto sufre la acción de una posible transesterasa en la membrana canalicular, para formar diglucurónido de bilirrubina, forma de excreción que constituye el 80% del contenido biliar (Figura 5). Esta forma hidrosoluble reacciona en forma directa con el ácido sulfanílico diazotado (reactivo de Van der Bergh) y por eso se denomina también bilirrubina directa. La secreción del pigmento a la bilis dependerá directamente, pues, del transporte general de bilirrubinas.

La bilis así constituida entra a la luz intestinal, donde por acción bacteriana se va a transformar la bilirrubina en urobilinógeno. La mayor parte de éste (40 a 280 mg diarios) se excretará con las heces dándoles su color característico por dos componentes, el urobilinógeno fecal (verde) y el estercobilinógeno (carmelito). Una pequeña cantidad se reabsorbe en el intestino para entrar a la circulación enterohepática y ser excretada por el

rión en forma de urobilinógeno urinario y urobilina (0,5 a 2,5 mg diarios) (Figura 6).

FISIOPATOLOGIA

Una vez conocida la fisiología de la bilirrubina, podemos deducir la multitud de circunstancias que pueden llevar a un paciente a aumentar los niveles del pigmento en sangre, para ser fijados en los tejidos, dando como manifestación el síndrome icterico. Será una hiperbilirrubinemia de tipo indirecto en aquellos casos en que haya: 1) exceso de producción de bilirrubina por: a) hemolisis; b) cortocircuito; 2) disminución de la captación hepática por defecto en el transporte; 3) alteración en los mecanismos de conjugación. Será una hiperbilirrubinemia de tipo directo o mixto en los casos en que haya: 1) disminución de la excreción hepática por: a) defecto congénito en el transporte; b) enfer-

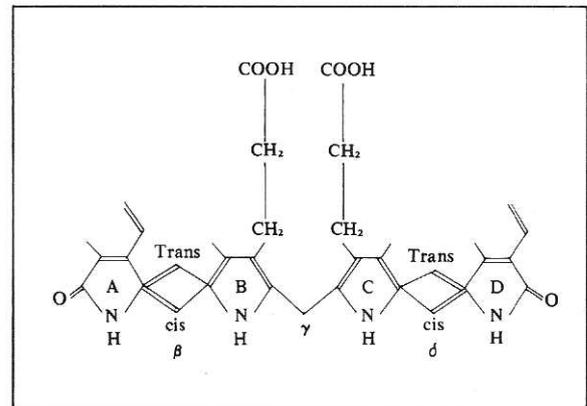


Figura 4. Isómeros geométricos de bilirrubina IX α .

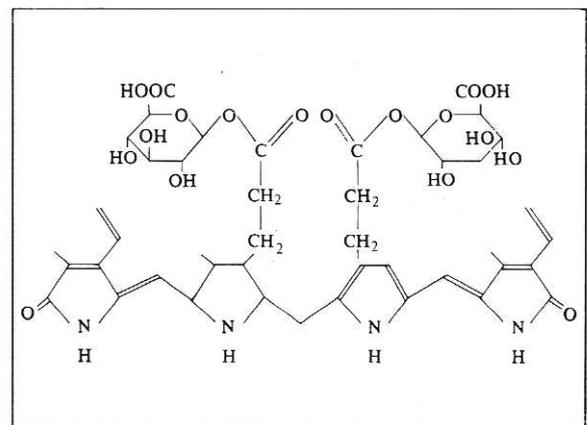


Figura 5. Diglucurónido de bilirrubina IX α .

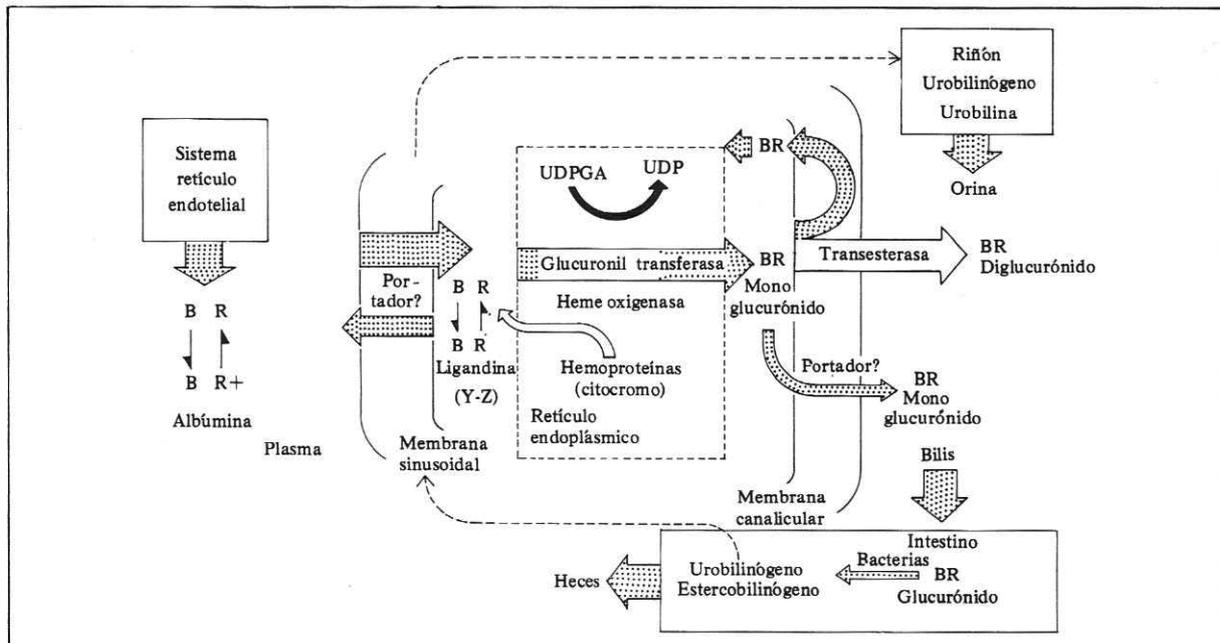


Figura 6. Metabolismo de la bilirrubina.

medad hepatocelular; c) colestasis intrahepática; 2) colestasis extrahepática; 3) defecto combinado.

Me corresponde ahora analizar las primeras formas, es decir, las ictericias constitucionales, funcionales o de origen genético.

ICTERICIA DE TIPO INDIRECTO

A) Con hemolisis. Está caracterizada por la destrucción excesiva de los glóbulos rojos. La bilirrubina indirecta está aumentada en el suero, pero cabe esperarse un ligero aumento de la directa, por la conjugación de este exceso de pigmento. Las pruebas funcionales hepáticas son normales pero hay anemia con reticulocitosis, hiperplasia de la médula ósea, disminución del tiempo de vida media eritrocitaria; la clínica está demarcada por ictericia no pruriginosa, anemia y sus fenómenos sistémicos secundarios, esplenomegalia en las formas crónicas y siderosis principalmente a nivel hepático por la liberación masiva de hierro. Su complicación habitual es la formación de cálculos de bilirrubinato de calcio, con colecistitis y obstrucción de las vías biliares extrahepáticas, distorsionando así el cuadro clínico primario.

Dentro de las formas funcionales podemos considerar la ictericia fisiológica del recién nacido, debida a la hemolisis de los

eritrocitos fetales y a la deficiencia relativa de glucuroniltransferasa, debida a la inmadurez hepática. Es transitoria y suele desaparecer en la segunda semana de vida.

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los glóbulos rojos provoca su hemolisis durante los días segundo y tercero de vida, interviniendo agentes precipitantes medicamentosos (salicilatos, fenacetina, sulfonamida, etc.) u otros desconocidos, para reproducir el fenómeno hemolítico en etapas posteriores de la vida. Se ignora la forma de transmisión de esta deficiencia enzimática genética, pero se ha descrito con mayor frecuencia en los países mediterráneos, los del lejano oriente y en Nigeria.

La esferocitosis hereditaria se caracteriza por aumento de la permeabilidad de la membrana eritrocítica a los cationes, lo cual va a generar el fenómeno hemolítico. Se hereda en forma autosómica dominante y se diagnostica por el hallazgo de los esferocitos en la sangre periférica y por el aumento de la fragilidad osmótica detectada mediante exámenes de laboratorio.

La eliptocitosis hereditaria produce una ictericia inofensiva, ya que el grado de hemolisis se compensa solo, diagnosticándose en el frotis de sangre periférica.

Las talasemias, consistentes en defectos congénitos de la formación de los glóbulos rojos por persistencia de hemoglobinas anormales (fetales), producen severas crisis hemolíticas. Se diagnostican al caracterizar en el laboratorio el tipo de hemoglobina que contienen los eritrocitos de esos pacientes. Sus complicaciones habituales son la hemosi-derosis y la colelitiasis.

La anemia de células falciformes está dada por la presencia de hemoglobina S anormal, la cual se cristaliza en el eritrocito al bajar la tensión de oxígeno, aumentando así la fragilidad osmótica y, por ende, generando el proceso hemolítico. Se hereda en forma autosómica dominante, con predominio en la raza negra. Las crisis sobrevienen con episodios de dolor abdominal agudo, ulceraciones en las extremidades y deformaciones óseas como el cráneo en cepillo y el adelgazamiento de la cortical de los huesos largos. A nivel hepático hay cambios necróticos por anoxia y trombos sinusoidales de células falciformes impactadas, además de hemosi-derosis. Las crisis son precipitadas por infecciones y por deficiencia de ácido fólico y su diagnóstico de laboratorio se hace sometiendo a hipoxia los glóbulos rojos del paciente para determinar su morfología falciforme in vitro.

La hemoglobinuria paroxística nocturna es otro interesante defecto del eritrocito, el cual es sensible a la lisis al bajar el pH de la sangre durante el sueño. Durante la crisis de hemoglobinuria hay una ictericia característicamente rojiza y hepatomegalia.

B) Sin hemolisis. La hiperbilirrubinemia primaria de cortocircuito, descrita por Israels, se debe a la destrucción prematura de los precursores eritrocíticos anormales en la médula ósea, o sea, es el producto de una síntesis roja inefectiva. Su cuadro clínico se caracteriza por una hemolisis compensada con aumento de la bilirrubina indirecta, del urobilinógeno fecal y del urinario. La cifra total de hemoglobina es normal y aunque se observa reticulocitosis, no hay disminución de la vida media del eritrocito. Su modo de herencia es desconocido, pero se ha demostrado su incidencia familiar.

La hiperbilirrubinemia neonatal familiar tiene dos variedades: el síndrome de Lucey-

Driscoll, en el cual existe un factor inhibitorio de la conjugación, aparentemente un esteroide progestacional capaz de inhibir la actividad de la glucuroniltransferasa en el hígado del recién nacido. Esta anomalía es heredada por las madres pero el factor de inhibición está en el suero tanto del bebé como en el de su progenitora. Debe distinguirse de la forma prolongada, en la cual se encuentra un factor inhibidor en la leche materna, pero no en los sueros. La substancia aparentemente responsable es el pregnane 3 alfa 20 beta diol, el cual produce una ictericia que es reversible al suspender la lactancia. Se ignora si el defecto materno es heredado o adquirido.

La disfunción hepática constitucional o síndrome de Gilbert es la causa más común de ictericia indirecta no hemolítica. El trastorno principal está a nivel del transporte de la bilirrubina no conjugada al citoplasma del hepatocito. Se hereda en forma autosómica dominante, por un solo gen de baja penetrancia, el cual controla alguna parte de la toma o del transporte hepático de la bilirrubina. La actividad de la glucuroniltransferasa parece estar reducida, ya que la inducción enzimática con fenobarbital o glutetimida normaliza los niveles de bilirrubina sérica. Esta se excreta principalmente como monoglucurónido. La dificultad diagnóstica radica en el hecho de que la vida media del eritrocito está disminuida secundariamente en esta entidad. Hoy en día se puede confirmar mediante la medición de la depuración hepática de bilirrubina marcada, haciéndose caso omiso del grado de hemolisis asociada o independiente que pueda haber. Las infecciones, el ayuno o las dietas hipocalóricas (400 cal) y el alcohol precipitan la crisis, doblando el nivel de bilirrubina indirecta por encima de 2mg% en las primeras 48 horas. Aparece malestar general, náusea e hipersensibilidad hepática. La biopsia de hígado es completamente normal y dado su buen pronóstico no se requiere un tratamiento específico.

Una entidad muy poco frecuente es la deficiencia completa de glucuroniltransferasa hepática, o síndrome de Crigler-Najjar, también conocido como Arias tipo I. El defecto de conjugación es total y produce ictericias severas, con niveles de 17 a 43 mg% de bilirrubina indirecta. Esta se fijaría en el sis-

tema nervioso central bloqueando la fosforilación mitocondrial en las células lipídicas de los núcleos grises. Se inhibe así la respiración celular dando como resultado un fenómeno conocido como "kernicterus", el cual es fatal. Los niños afectados mueren durante su primer año de vida. Su herencia es del tipo autosómico recesivo.

Una forma atenuada del mismo es el Arias tipo II, en el cual el defecto de conjugación es incompleto, con bilirrubinas más bajas, 4 a 22 mg%, fluctuantes, con bilis pigmentada, indicando algún grado de transporte de bilirrubina. A diferencia del Arias I, en éste se observa respuesta a la inducción enzimática. Se hereda en forma autosómica dominante.

ICTERICIA DE TIPO DIRECTO

A) Con colestasis verdadera. La principal es el síndrome de Dubin-Johnson, caracterizado por ictericia de tipo colestático, intermitente, benigna, con aumento de la bilirrubina directa, con trastornos de la excreción de ésta, al igual que de los medios de contraste y de los colorantes como la bromosulfaleína (BSP). Es característica la elevación tardía de la BSP (a las 2 horas), por reingreso del producto no excretado. No hay prurito y los niveles de fosfatasa alcalina y de ácidos biliares son normales. La biopsia hepática demuestra un hígado negro por depósito de un pigmento diferente al hierro y a la bilis. Al microscopio electrónico se aprecia la concentración del pigmento en cuerpos densos relacionados con los lisosomas. Es característico un defecto genético en el metabolismo de las porfirinas, a partir de una deficiencia de la uroporfirinógeno III cosintetasa, disminuyendo la cantidad del isómero II y aumentando la del isómero I (Figura 1).

El uroporfirinógeno III es el precursor del heme (ferroprotoporfirina IX) y su producto catabólico de excreción es la coproporfirina III. La desviación de este proceso produciría una reducción del heme hepático y un exceso de isómero I el cual se excreta directamente. De esta manera encontramos en los pacientes con el síndrome de Dubin-Johnson una disminución de la coproporfirina III urinaria y un aumento de la coproporfirina I al 80%, como hallazgo patognomónico. Este trazador estaría presente en los heterocigotos siendo del tipo autosómico dominante. Sin embargo,

la expresión de este gen es variable, manifestándose la totalidad del cuadro clínico sólo en homocigotos, o sea, con características autosómicas recesivas.

Otra variedad de trastorno de la excreción es el síndrome de Rotor, en el cual también está aumentada la coproporfirina I urinaria. La excreción de BSP es anormal, la hiperbilirrubinemia es de tipo directo, pero no hay pigmentación hepática. Su pronóstico es bueno y parece heredarse también en forma autosómica recesiva.

La enfermedad de Byler o colestasis intrahepática fatal progresiva lleva a la muerte en la primera década de vida, a causa de la mala absorción y el retardo en el desarrollo, acompañado de ictericia obstructiva intermitente y un prurito progresivo ocasionado por alteración de la proporción de sales biliares en la bilis. No hay alteración mecánica y dentro de su mal comprendida fisiopatología, debido a los escasos informes, todos con un mismo ancestro, se deduce una herencia autosómica recesiva, con detección de heterocigotos mediante la prueba de bromosulfaleína.

B) Sin colestasis verdadera. La ictericia colestática intrahepática recurrente del embarazo es una entidad benigna que aparece en el tercer trimestre del embarazo, caracterizada por hiperbilirrubinemia directa, prurito, coluria y acolia. Se eleva la fosfatasa alcalina. No hay hepato ni esplenomegalia y desaparece espontáneamente en la segunda semana del puerperio. El cambio histológico, detectable por microscopía electrónica, sugiere un defecto del transporte canalicular, al observarse dilatación y edema de las microvellosidades. Seguramente es una respuesta anormal, de origen genético, frente a un producto normal, como serían los esteroides del embarazo. El mismo fenómeno aparece en estas pacientes cuando consumen anticonceptivos orales. Este sería el ejemplo de un gen cuya expresión está limitada por un factor fisiológico como el embarazo o uno artificial como la droga. Por definición, es un gen ligado al sexo y posiblemente de característica dominante. Otro grupo familiar descrito por Summerskill y Walshe es el de la colestasis benigna recurrente, con hallazgos similares a la del embarazo, de curso benigno y ataques

autolimitados. Su herencia aparentemente es autosómica recesiva, no ligada al sexo.

Las demás formas de ictericia corresponden a alteraciones anatómicas por deformaciones congénitas del hígado y de las vías biliares y a las enfermedades adquiridas, motivo de otra presentación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Medical Knowledge Self Assessment Program V. Syllabus, 1980; part 3: 285.
- 2.— BERK PD et al. Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome). *Am J Med* 1970; 49: 296.
- 3.— BRUNT P W. Genetics of liver disease. *Clinics in gastroenterology* 1973; 2: 626.

- 4.— NETTER F H. Colección Ciba de Ilustraciones Médicas. Sistema Digestivo: Hígado, vías biliares y páncreas. Barcelona: Salvat Editores; 1981:47, (Tomo III).
- 5.— SHERLOCK S. Diseases of the liver and biliary system, 4ta ed. Oxford and Edinburgh: Blackwell Scientific Publications; 1971.
- 6.— SCHIFF L. Diseases of the liver, 4th. ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Co.; 1975.
- 7.— SCHMID R. Bilirubin metabolism: state of the art. *Gastroenterol* 1978; 74:1307.
- 8.— WOLKOFF AW et al. Inheritance of the Dubin-Johnson syndrome. *N Engl J Med* 1973; 288: 113.

Dr. Paulo Emilio Archila Falla: Jefe, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Santa Clara; Instructor de Medicina Interna, Escuela Colombiana de Medicina. Bogota. D. E.

EVALUACION PARA CLINICA DEL PACIENTE ICTERICO

R. C. BOTERO

Es bien sabido en la actualidad que el diagnóstico diferencial del paciente icterico representa uno de los problemas clínicos más difíciles con que el médico pueda encontrarse en su práctica diaria. Afortunadamente los nuevos métodos exploratorios que buscan visualizar el árbol biliar han facilitado tremendamente dicho estudio, hasta hacer posible el diagnóstico en prácticamente todos los pacientes sin tener que recurrir a la laparotomía exploradora para lograrlo. Podemos decir que la distinción no operatoria de las ictericias médicas o quirúrgicas es una realidad en nuestros días. A pesar de la aparición de estas nuevas técnicas, no podemos olvidar el gran valor de la historia clínica, el examen físico y el perfil hepático. Aunque este último ha sido considerado muy importante en la evaluación del paciente icterico, podemos decir que no es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de la colestasis intra o extrahepática, siendo sí muy valioso en el diagnóstico de los problemas hepatocelulares, aunque son bien conocidos los casos de cálculos en el colédoco con aminotransferasas por encima de mil y la fosfatasa alcalina el doble de lo normal.

Como disponemos de un número exagerado de técnicas innovadoras, muchas de las cuales no han confirmado su importancia

como métodos diagnósticos, el médico debe tener una visión clara y ser capaz de utilizar solamente un pequeño grupo de pruebas no invasivas e invasivas que lo lleven a un diagnóstico correcto en poco tiempo con poca morbilidad y a un precio razonable. El problema más importante en el enfoque de estos pacientes radica en poder establecer la permeabilidad de las vías biliares.

Una vez establecido este hecho, los esfuerzos diagnósticos se encaminarán hacia las causas de colestasis intrahepática de tan diversa etiología. Discutiremos a continuación un enfoque práctico y actualizado haciendo énfasis en los métodos disponibles en nuestro medio.

Cuando se inicia el estudio clínico de estos pacientes debe tenerse un patrón mental de las causas de colestasis extrahepática e intrahepática más comunes e importantes. De las causas enumeradas vale la pena discutir algunos aspectos prácticos de utilidad diagnóstica.

Los cálculos en el colédoco son un problema diagnóstico frecuente, ya que no es raro ver pacientes con coledocolitiasis asintomáticos, en quienes la única anomalía es una fosfatasa alcalina elevada.

Las estrecheces del colédoco son frecuentes en nuestro medio; es bueno aclarar que,

aún después de 5 o 10 años de una colecistectomía, cualquier paciente con cuadro sugestivo de ictericia obstructiva y dicho antecedente, se merece un estudio agresivo y exhaustivo ya que su problema puede ser curable.

El colangiocarcinoma de la bifurcación, llamado también tumor de Klatskin, es un problema serio ya que si el cirujano no conoce la anatomía del árbol biliar previamente a la cirugía, es muy posible que en ella no sólo no encuentre el tumor debido a que éste se encuentra muy alto en el árbol biliar, sino que encuentre la vesícula y el colédoco muy pequeños quedándole la impresión falsa de "normalidad".

De las causas intrahepáticas es bueno resaltar que aproximadamente 10% de las hepatitis virales toman un curso colestásico con gran elevación de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la aparición de prurito siendo necesario algunas veces la utilización de pruebas invasivas que establezcan la permeabilidad del árbol biliar.

La hepatitis alcohólica es causa frecuente de confusión ya que no raramente el paciente se presenta con fiebre, leucocitosis, dolor en el cuadrante superior derecho, bilirrubinas por arriba de 10 mg% y fosfatasas alcalinas muy elevadas sin que exista ningún tipo de problema mecánico asociado. Afortunadamente, la biopsia hepática y el patrón de las transaminasas en este caso generalmente establecen el diagnóstico.

En la enfermedad de Hodgkin existen dos mecanismos por medio de los cuales se produce la ictericia; el primero es un factor desconocido que interfiere con el flujo biliar y el segundo es la invasión hepática por el tumor tanto a nivel del hilio como de los lóbulos hepáticos.

Los pacientes con sepsis por gérmenes gramnegativos pueden presentarse con un perfil hepático idéntico al de un cuadro obstructivo sin que exista un problema mecánico. La causa es la endotoxina que interfiere con el flujo biliar a nivel canicular sin que exista infección hepática.

Merece resaltarse que las bilirrubinas más altas informadas en la literatura, del orden de 200 mg o más, fueron descritas en pacientes con anemia de células falciformes debido a que tienen hemolisis, son transfundidos, es-

tán infectados y padecen de la llamada hepatopatía falciforme.

La ictericia postoperatoria también es multifactorial ya que se observa en pacientes en malas condiciones que reciben anestésicos, drogas y múltiples transfusiones, más la manipulación operatoria sobre el sistema hepatobiliar.

PRUEBAS NO INVASIVAS

Ultrasonido. Una vez que el clínico concluye por sus estudios diagnósticos que es necesario visualizar el árbol biliar el primer examen indicado es la ultrasonografía. Esta es una técnica segura, barata y confiable cuando es hecha por personas de experiencia. Además de evaluar la contextura hepática, el páncreas y la presencia de ascitis, el punto fundamental en la evaluación sonográfica del paciente icterico es el establecimiento de si existe o no dilatación de las vías biliares y a qué nivel. El colédoco normal tiene un diámetro menor de 6 mm y las vías biliares intrahepáticas uno menor de 4 mm. Cuando el ultrasonido ha sido bien realizado, su exactitud para detectar dilatación del árbol biliar se encuentra por encima del 85%. Aunque generalmente no es posible encontrar la causa precisa de la obstrucción con este método, los aparatos dinámicos o de tiempo real recientemente desarrollados son capaces de demostrar cálculos en el colédoco y en las vías intrahepáticas. Es de utilidad clínica el hecho de que, cuando las vías biliares intra y extrahepáticas se encuentran dilatadas, lo más probable es que se trate de un problema mecánico a nivel del colédoco ya sea benigno, maligno u originado en el páncreas. Si son solamente las vías biliares intrahepáticas las que se encuentran dilatadas, debe descartarse un colangiocarcinoma de la bifurcación, un carcinoma de la vesícula que invada el colédoco o la etapa temprana de obstrucción a nivel del colédoco. Debe tenerse en cuenta que cerca de un 10 a 20% de los casos de ictericia obstructiva no muestran dilatación de las vías biliares en el ultrasonido, de modo que si el análisis clínico no fue lo suficientemente profundo como para proceder con métodos invasivos que visualicen el árbol biliar, pasará desapercibido el diagnóstico y en forma equivocada se concluirá que no se trata de un problema mecánico. Las causas más

comunes de obstrucción de las vías biliares sin dilatación en el ultrasonido son los cálculos en el colédoco, la obstrucción biliar temprana y la colangitis esclerosante.

Tomografía computadorizada. La tomografía computadorizada es una técnica muy útil en la evaluación del paciente icterico aunque en realidad no ofrece ninguna ventaja sobre el ultrasonido como prueba de tipo "screening". Su habilidad para mostrar dilatación de las vías biliares se encuentra en el orden del 85 al 90% siendo mucho mejor que el ultrasonido en la evaluación de las lesiones pancreáticas y retroperitoneales. Es la prueba más efectiva en el diagnóstico de las lesiones focales hepáticas pudiéndose demostrar el grado de vascularidad con el uso de material de contraste intravenoso o con bario oral para delimitar la lesión. Este examen es de muy poca utilidad para evaluar lesiones hepatocelulares. Es de mucha utilidad en las lesiones difusas, tales como la metamorfosis grasa y la hemocromatosis, ya que la densidad radiológica diferente es diagnóstica en estas entidades. La tomografía computadorizada también puede utilizarse para hacer biopsias dirigidas de lesiones hepáticas focales. Desafortunadamente, debido a sus pocas ventajas sobre el ultrasonido, su alto costo y la utilización de radiación, esta técnica se encuentra en la actualidad en un segundo plano en la evaluación del paciente icterico. Sus únicas ventajas sobre el ultrasonido son su mayor valor diagnóstico en pacientes obesos o con mucho gas y en los casos en que el ultrasonido no ha sido de utilidad diagnóstica.

Escanografía hepática. La escanografía hepática es una prueba de mucha utilidad cuando se sospechan lesiones hepatocelulares o focales y usualmente se utiliza después de que el ultrasonido ha mostrado falta de dilatación de las vías biliares. Es posible demostrar por este método lesiones focales de más de 2 cm de diámetro. En los problemas hepatocelulares la escanografía muestra disminución de la captación hepática y aumento de la captación por el bazo y la médula ósea. La gammagrafía con galio radiactivo es de utilidad en el diagnóstico de los hepatomas y los abscesos ya que este radiofármaco es cap-

tado preferencialmente por leucocitos y macrófagos y concentrado en los tejidos. Los hepatocarcinomas tienen gran afinidad por este isótopo y pueden detectarse en más del 90% de los pacientes. Aunque se pensó que este examen era muy específico, sabemos en la actualidad que puede ser positivo también en casos de linfomas, melanomas malignos y metástasis hepáticas de carcinomas pulmonares. Se han utilizado también los leucocitos marcados con indio radioactivo con el fin de localizar abscesos abdominales; las publicaciones hasta el momento son muy alentadoras.

Recientemente se ha introducido la colecistocolangiografía nuclear empleando varios fármacos que son excretados por la bilis y que son marcados con el tecnecio 99. Los más conocidos son el Hida y el Pipida. En la actualidad su indicación más precisa es para el diagnóstico de la colecistitis aguda ya que tienen una exactitud diagnóstica mayor del 95%. Su papel en la evaluación del paciente icterico no se ha analizado lo suficiente en forma controlada y su uso no es de rutina en estos casos. Una de sus grandes ventajas es que puede visualizarse el árbol biliar aún con valores de bilirrubina por encima de 5 mg. Su principal desventaja es la pobre definición anatómica y su alteración en los problemas hepatocelulares.

Podemos concluir entonces que el papel de la gammagrafía hepática en la evaluación del paciente icterico se basa en el diagnóstico de las lesiones focales o hepatocelulares sin que este método se haya convertido en prueba de rutina en la evaluación del árbol biliar.

METODOS INVASIVOS

Una vez que se ha determinado necesario visualizar las vías biliares por métodos directos debe recurrirse a métodos invasivos radiológicos. Tradicionalmente se utilizaba la colangiografía intravenosa como método estándar, pero las nuevas técnicas colangiográficas directas han reemplazado a esta última debido a la alta frecuencia de efectos colaterales, interpretaciones erróneas aún del 40% en casos considerados técnicamente adecuados, y a la falta de visualización del árbol biliar con valores de bilirrubina de más de 3 mg%. Esta técnica no se recomienda en la actualidad ya que si es necesario visualizar el

árbol biliar debe recurrirse entonces a la colangiografía transparietohepática con aguja de Chiba o a la colangiografía endoscópica retrógrada por las razones que veremos a continuación.

Colangiografía transparietohepática vs. colangiografía retrógrada. Aunque las razones para escoger uno u otro método son múltiples, una de las más claras en la literatura es la presencia o no de dilatación de las vías biliares. Si hay dilatación, debe escogerse la transparietohepática ya que bien practicada permite visualizar el árbol biliar en el 90% o más de los pacientes; si no están dilatadas, esta cifra se reducirá a un 60%, lo que nos daría entonces un promedio más o menos de un 80%. Con este método puede establecerse si existe o no obstrucción, su nivel y, muy frecuentemente, también su causa ya que existen patrones radiológicos típicos de cada una de las entidades. En nuestro medio esta técnica es altamente recomendable ya que su costo es bajo, su técnica muy fácil de aprender y sus complicaciones más frecuentes muy bajas, siendo las más comunes la sepsis que ocurre en un 3% de los pacientes y la hemorragia y la peritonitis biliar que se observan muy raramente cuando es realizada por una persona con experiencia. La mortalidad debido a esta técnica es del 0,2%. Para evitar complicaciones es recomendable cubrir al paciente con antibióticos previamente al procedimiento, evitar el procedimiento en pacientes con coagulopatías, no hacer más de 14 pases en cada intento y siempre descomprimir el árbol biliar después del procedimiento para evitar la peritonitis biliar.

La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada debe usarse cuando el ultrasonido no muestra dilatación de las vías biliares, cuando se sospecha patología pancreática como causa de la ictericia, en los pacientes en quienes la anatomía biliar ha sido alterada por cirugía, y en pacientes en malas condiciones o con coagulopatía. Desafortunadamente es una técnica muy costosa y difícil, donde el entrenamiento del endoscopista decide el éxito o el fracaso del procedimiento. El endoscopista "aprendiz" canulará menos del 40% de los casos, y el "experimentado" que haya realizado más de 200 endoscopias tendrá éxito en un 70 a 85% de los pacientes.

En nuestro medio esta técnica se encuentra en desarrollo y puede decirse que en la actualidad es difícil encontrar un endoscopista experimentado en dicha técnica. Las complicaciones del procedimiento son muy similares a las de la colangiografía transparietohepática presentándose sepsis en el 1% de los pacientes, pancreatitis en el 10% y la muerte en el 0,2% de ellos.

Como puede verse, en promedio la colangiografía transparietohepática tiene un 5 a 10% de complicaciones y la colangiografía retrógrada un 9,3%, sobretodo por la alta incidencia de pancreatitis. Es fácil concluir que en nuestro medio la prueba más apropiada para visualizar en forma directa el árbol biliar es la colangiografía transparietohepática con aguja de Chiba.

Laparoscopia y biopsia hepática. Si después de haber efectuado en forma organizada los procedimientos diagnósticos ya mencionados, el médico concluye que se trata de un problema no obstructivo, ya sea focal o difuso, el siguiente paso a realizar es efectuar una biopsia hepática que nos oriente hacia la patología primaria. Tradicionalmente la biopsia hepática ciega con la aguja de Menghini o Vim Silverman ha sido el procedimiento de elección en estos casos, siendo un procedimiento que en manos experimentadas conlleva una mortalidad inferior al 0,1% y una incidencia de sangrado de cerca del 0,2%. Cuando se trata de un proceso difuso o infiltrativo, como sería el caso de una hepatitis o de una infiltración grasa, la biopsia hepática es usualmente excelente y permite establecer el diagnóstico correcto en la mayoría de los pacientes. En el paciente con cirrosis macronodular no es raro ver que la biopsia ciega sea informada como normal; esto es debido a que se obtiene un fragmento de un nódulo regenerativo donde no se evidencian signos de fibrosis. Cuando se trata de lesiones focales o en el lóbulo izquierdo, la biopsia hepática no debe hacerse a ciegas sino bajo visión laparoscópica; la biopsia ciega establece el diagnóstico solamente en un 39% de los pacientes con lesiones focales, mientras que la biopsia dirigida lo hace en más de un 69% de los casos. Las grandes ventajas de la laparoscopia moderna son su seguridad, con una mortalidad por debajo del 0,1% y compii-

caciones menores en cerca del 2%. Esta técnica permite visualizar 80% de la superficie hepática, apreciar el aspecto de la vesícula biliar, peritoneo y otros órganos abdominales con grandes posibilidades de establecer diagnósticos que de otra manera requerirían cirugía. La laparoscopia puede realizarse con anestesia local requiriendo solamente un día de hospitalización en los pacientes en quienes se hace biopsia de tejido. Otra gran ventaja es que permite diagnosticar y controlar el sangrado debido a la biopsia hepática, cosa que es imposible con la biopsia hepática ciega. Actualmente, en los centros donde se dispone de un laparoscopista experimentado, la biopsia dirigida está reemplazando gradualmente a la biopsia ciega con aguja por razones obvias.

Si no se dispone de laparoscopia el porcentaje de positividad de la biopsia en lesiones focales puede aumentarse al realizarla dirigida por ultrasonido o tomografía computadorizada.

Otro procedimiento recientemente descrito que nos permite establecer el diagnóstico histológico de las lesiones tumorales en más del 90% de los pacientes, es la biopsia percutánea con aguja de Chiba. Esto es importante porque tradicionalmente era necesario explorar los pacientes que tenían obstrucciones biliares malignas con el fin de hacer el diagnóstico histológico a pesar de que en la mayoría de ellos el problema era inoperable. Hoy en día con este método podemos establecer la causa sin necesidad de laparatomía lo cual disminuye en forma muy importante la morbimortalidad y el costo. Las complicaciones son raras y los resultados excelentes, la técnica es muy sencilla y se basa en la utilización de la aguja de Chiba, aguja muy flexible calibre 22, que se dirige hacia la lesión utilizando el ultrasonido, la tomografía computadorizada o la fluoroscopia en el mismo momento en que se realizó la colangiografía transparietohepática. En nuestro medio esta técnica no se ha utilizado ampliamente y su limitación más importante es la carencia de patólogos experimentados en la lectura de las citologías por aspiración.

Existen otras técnicas diagnósticas invasivas tales como la arteriografía, la coloscopia operatoria, la coledoscopia a través del tracto de un tubo en T, la manometría del

esfínter de Oddi y la colangioscopia utilizando el "Baby-Scope" que se introduce a través de un endoscopio retrógrado. Todas ellas son de muy reciente introducción y todavía carecemos de estudios controlados que nos permitan evaluarlas.

Es bueno agregar que la laparotomía exploradora o "minilaparatomía" debe utilizarse poco en nuestros días como medio diagnóstico en el paciente icterico a no ser que todos los estudios previos no hayan llegado a ningún diagnóstico, el cual sería esencial si se estuviese considerando un tratamiento específico. No debe demorarse de otra manera, la laparotomía exploradora en el paciente séptico, sangrante o con una viscera perforada, y sería redundante utilizar ciertos medios diagnósticos en dichos pacientes.

CONCLUSION

Para concluir podemos decir que la evaluación diagnóstica del paciente icterico en nuestros días ha sido grandemente facilitada por la tecnología, siendo posible en la actualidad el diagnóstico en forma rápida y con una cantidad mínima de exámenes. El fin de este enfoque es establecer la presencia o no de obstrucción, su nivel y, por último, su causa. Esto del modo más seguro y eficaz disponible en el medio o alternativamente si se ha descartado la presencia de obstrucción biliar, estudiando la morfología hepática macro y microscópica por medio de la biopsia dirigida por laparoscopia, ultrasonido o fluoroscopia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— BLACKSTONE MO. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatic tumors. En: MOOSSA AR. Tumors of the pancreas. Baltimore, London: Williams & Wilkins; 1980: 307: 354.
- 2.— PEREIRAS R et al. The role of interventional radiology in diseases of the hepatobiliary system and the pancreas. *Radiol Clin North Am* 1979;17:555.
- 3.— FERRUCCI JT Jr. Body ultrasonography. *N Engl J Med* 1979; 300:538.590.
- 4.— WEISSMAN HS et al. Cholecystography, ultrasonography and computerized tomography in the evaluation of biliary tract disorders. *Semin Nucl Med* 1979; 9: 23.
- 5.— Mc PHEE MS. SCHAPIRO RH. Biliary obstruction: current approach to diagnosis and treatment. En: Harrison's principles of Internal Medicine. 9ª ed. update I. Mc GrawHill Book Co.; 1981: 22.
- 6.— KNEEK MZ. BALINT JA. "Skinny needle" cholangiography: results of a pilot study of a voluntary prospective method for gathering risk data on new procedures. *Gastroenterol* 1980; 78: 598: 604.
- 7.— LUMENG L. SNODGRASS PJ. SWONDER et al. Final report of a blinded prospective study comparing current noninvasive approaches in the differential diagnosis of medical and surgical jaundice. *Gastroenterol* 1980; 78:1312A.

- 8.— MUHLETALER CA, GERLOCK AJ Jr, FLEISCHER AC et al. Diagnosis of obstructive jaundice with nondilated bile ducts. *AJR*, 1980; 134: 1149-1152.
- 9.— SZLABICK RE, CATTO JA, FINK-BENNETT D et al. Hepatobiliary scanning in the diagnosis of acute cholecystitis. *Arch Surg* 1980; 115:540-544.
- 10.— HALL TJ, DONALASON DR, BRENNAN TG. The value of laparoscopy under local anesthesia in 250 medical and surgical patients. *Br J Surg* 1980; 67: 751-753.
- 11.— MOSS JP, WHELAN JG Jr, DEDMAN TC. Postoperative cholelithiasis through the T tube tract. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 807-809.
- 12.— BLACKWELL JN et al. Laparoscopy and radioisotope imaging in the investigation of suspected liver disease. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 507-511.
- 13.— SHIMIZU H et al. The diagnostic accuracy of computed tomography in obstructive biliary disease: a comparative evaluation with direct cholangiography. *Radiol* 1981; 138: 411-416.
- 14.— ZIMMERMAN HY et al. Jaundice due to bacterial infection. *Gastroenterol* 1979; 77: 362-374.
- 15.— SHERLOCK S. Investigation of the biliary tract. En: SHERLOCK S. *Diseases of the liver and biliary system*. 6th. ed. Blackwell Scientific Publications; 1981: 66-78.
- 16.— KARRAN S et al. Investigation of the jaundice patient. En: WRIGHT R. *Liver and biliary disease*. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1979:557-568.

Dr. Rafael Claudino Botero I.: Profesor, Departamento Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín.

COMENTARIOS

A. VILLAMIL

Considerando los criterios expuestos por los doctores Archila y Botero sugiero seguir una secuencia en el empleo de los métodos de diagnóstico. Cuando no se ha llegado a un diagnóstico con la historia clínica y las pruebas de laboratorio iniciales, es conveniente, en primera instancia, practicar una radiografía simple del abdomen con el objeto de valorar el patrón gaseoso pues si se detecta gas en la vesícula biliar o en las vías biliares o en el espacio subdiafragmático, debemos llamar inmediatamente al cirujano pues la conducta es quirúrgica. Si el patrón gaseoso es normal, es mandatario entonces averiguar si las vías biliares están dilatadas o no, o si existen cálculos allí, para lo cual el primer paso a seguir es practicar la ultrasonografía en primera instancia, o la tomografía computadorizada, según las necesidades y las disponibilidades.

Si con estos procedimientos no se ha llegado a un diagnóstico o a una conducta definida, dispone entonces el equipo médico-quirúrgico de una serie de procedimientos que se utilizarán según su criterio y según las facilidades de que se disponga en ese momento y lugar (colecintigrama, gamagrafía hepática, biopsia hepática, laparoscopia, colangiografía transparietohepática, colangiografía retrógrada endoscópica, arteriografía selectiva, laparotomía, etc.).

El doctor Botero hizo énfasis especial en las causas médicas de la ictericia colestática; me parece útil poner de relieve a los internistas, aquellas causas con las que está más familiarizado el cirujano y que son las que ocasionan colestasis extrahepática. En la Tabla 1 hallarán dichas causas en orden de frecuencia y según una revisión hecha por los doctores Sleisenger y Cello de la Universidad de San Francisco sobre un número total de 398 casos. Esta estadística elaborada fuera de Colombia parece ser comparable a la de la patología que vemos en nuestro medio.

En cuanto al uso del estudio radiológico de las vías digestivas en pacientes con icte-

Tabla 1. *Etiología.*

	Paientes	%
Coledocolitiasis	151	37,9
Carcinoma del páncreas	73	18,3
Colangiocarcinoma	66	16,6
Estenosis de las vías biliares	39	9,8
Carcinoma de la papila	22	5,5
Estenosis de la papila	18	4,5
Colangitis esclerosante	15	3,8
Nódulo porta hepatis	10	2,5
Pseudoquiste pancreático	4	1,0
Total	398	100,0

ricia, es conveniente recordar que la presencia de bario en el tubo digestivo dificulta o imposibilita el empleo de otros métodos diagnósticos y, por lo tanto, cuando se considere indispensable practicar un estudio de esta índole, es recomendable dejarlo para después de practicados otros métodos de diagnóstico.

No se ha mencionado en esta revisión la colecistografía y la biligrafía como métodos

de diagnóstico, lo cual se debe a la poca utilidad que nos brindan cuando las cifras de bilirrubina sérica están por encima de 3 mg/dl.

Dr. Alfonso Villamil: Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Jefe, Sección de Nutrición, Hospital San Juan de Dios. Bogotá, D. E.