

# Ictericias

(Se propone una clasificación actualizada)

Alfredo Martén\*

Carlos Montero\*\*

## INTRODUCCION

Revisado el trabajo realizado por la "International Association for the Study of the Liver (IASL)", el "Fogarty Center" y el "NIH", que culminó con la Reunión Cuadrienal de la IASL en México en 1974, y las subsecuentes reuniones que terminaron en una publicación de uniformación de nomenclatura para las enfermedades del hígado y las vías biliares<sup>5</sup>, hemos creído conveniente aclarar los conceptos de las hiperbilirrubinemias o ictericias, dando mayor énfasis a las hiperbilirrubinemias indirectas, que son las que presentan mayores dificultades para su ordenamiento nosológico. Las ictericias colostáticas han quedado bastante bien delimitadas, según los conocimientos actuales, en relación a la fisiología y fisiopatología del hígado y el sistema biliar (Fig. 1). Sin embargo todas las otras causas de ictericias que no son colestasis, se encuentran actualmente sin una agrupación lógica y funcional. De ahí que a continuación proponemos una clasificación para esas "otras ictericias", conscientes de que las definiciones y clasifica-

ciones no son estáticas y que pueden ser modificadas según el avance que promuevan los nuevos conocimientos.

COLESTASIS
<p>INTRAHEPÁTICA:</p> <p>SIN OBSTRUCCION MECANICA AL PASO DE LA BILIS</p> <p>CON OBSTRUCCION MECANICA AL PASO DE LA BILIS</p>
<p>EXTRAHEPÁTICA:</p> <p>(SIEMPRE CON OBSTRUCCION MECANICA)</p>

Fig. 1. Clasificación de las colestasis, según la uniformación de nomenclatura propuesta por la IASL y el Centro Internacional Fogarty, 1976.

En la actualidad se acepta que de los 300 mg diarios que se forman de Bilirrubina<sup>13</sup>, un 60-80% proviene de los eritrocitos adultos, destruidos por las células del sistema endotelial (bazo e hígado), macrófagos (médula ósea) y células epiteliales de los túbulos renales<sup>8-10</sup>, en tanto que el 15-20% restante<sup>10</sup> (Bilirrubina temprana o Bilirrubina de corto circuito)<sup>10-13</sup> (Fig. 2), proviene de:

\* Asistente de Gastroenterología y Docente Ad-honorem Sección y Cátedra de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.  
 \*\* Asistente de Hematología e Instructor Licenciado Sección y Cátedra de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.

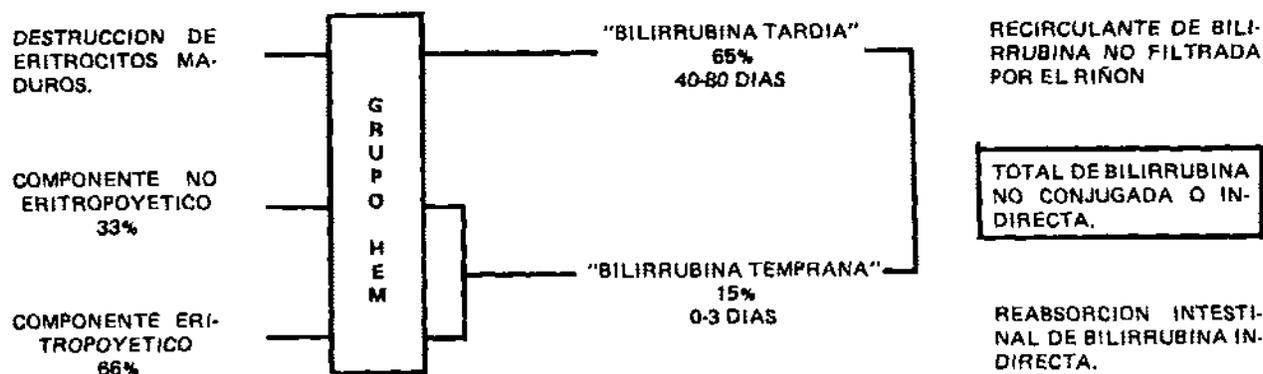


Fig. 2 Fuentes del grupo Hem y las diferentes vías para la producción y acumulación del total de Bilirrubina indirecta en plasma.

a) Componente no eritropoyético: representa Hem libre o proveniente de la mioglobina, catalasa y los citocromos y contribuye en un 33% al total de bilirrubina temprana. b) Componente eritropoyético: probablemente de formación en el hígado, bazo y la médula ósea, contribuyendo en el 66% restante. c) Sin embargo el total de Bilirrubina no conjugada que se encuentra en el plasma, en un momento determinado, también comprende a las escasas cantidades provenientes de: i. la bilirrubina no conjugada que no ingresó al hepatocito y que no filtró el riñón, por lo que se reincorpora a la vía metabólica inicial (como veremos luego), y ii. la bilirrubina indirecta que se absorbe del intestino hacia la circulación general, como parte de la circulación entero-hepática<sup>13</sup>.

El grupo Hem, independientemente de su origen, potencialmente es metabolizado por todas las células del organismo, sobre todo aquellas que por condiciones fisiológicas están en mayor contacto con el pigmento (principalmente hígado y bazo). Resultan como productos finales de la acción de la enzima hem-oxigenasa: hierro, monóxido de carbono y Biliverdina. (También Globina en los casos de moléculas que la contengan). Luego por acción de una reductasa, la Biliverdina produce Bilirrubina<sup>14</sup> (Fig. 3).

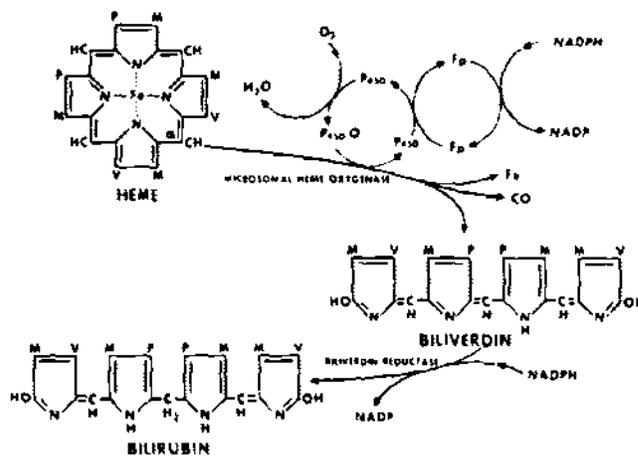


Fig. 3 Degradación enzimática del hem en su paso a bilirrubina, por acción de la hem-oxigenasa (Según Tenhunen, R., Marver, H.S. y Schmid, R., 1969).

Una vez formada la bilirrubina no conjugada o indirecta, que es liposoluble, viaja en el plasma unida a la albúmina. Los pasos siguientes que llevan a la conjugación de la bilirrubina, sólo se efectúan en los hepatocitos. Estos, por medio de las proteínas Y y Z, captan la bilirrubina indirecta y la transportan a través del sistema retículo endoplásmico para su conjugación con la

enzima glucuronil transferasa, dando el diglucuronato de bilirrubina que es hidrosoluble<sup>1</sup> (Fig. 4).

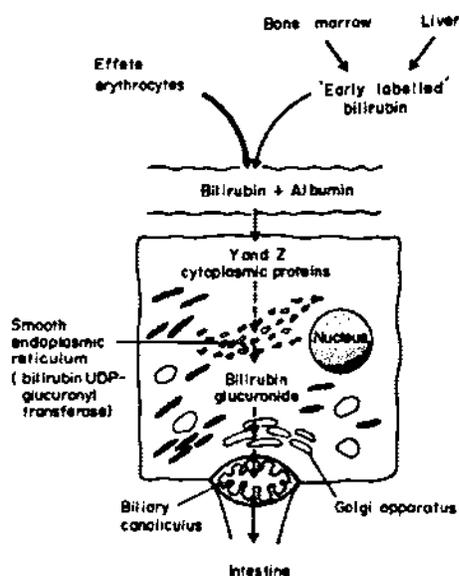


Fig. 4 Transporte de la bilirrubina a través del hepatocito (Según Billing, 1972).

En mucho menor grado existe también conjugación como sulfato, monoglucuronato y con xylosa y glucosa<sup>13</sup>. A partir de este punto, y por los mecanismos de desintoxicación propios del hepatocito, se transporta el diglucuronato de bilirrubina hacia el polo biliar de la célula hepática, para finalmente excretarlo al canalículo. Exceptuando los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor (Fig. 5), las alteraciones que producen retención del pigmento ya conjugado, son las colestasis. Por colestasis se entiende cualquier impedimento mecánico o funcional en la eliminación de la bilirrubina ya conjugada, hasta su llegada al duodeno, exceptuando los casos familiares no hemolíticos (Fig. 1).

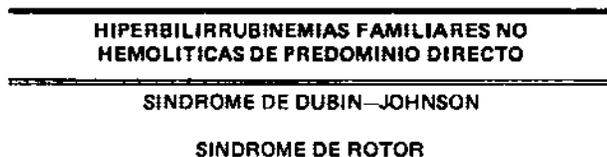


Fig. 5 Clasificación de las hiperbilirrubinemias o ictericias familiares no hemolíticas de predominio directo.

De acuerdo a estos conceptos, podemos hacer una clasificación general de las ictericias basados en la causa del aumento del pigmento en plasma (Fig. 6). Nuestra intención principal es revisar las ictericias en las que existe una alteración pre y/o trans-hepática hasta la conjugación del pigmento. Por lo tanto excluimos a las colestasis. En el estudio de las hiperbilirrubinemias indirectas seguimos entonces una secuencia fisiopatológica (Fig. 7) y proponemos cuatro grandes grupos a saber:

1. Hemolíticas.
2. Familiares no hemolíticas
3. Por factores adquiridos que alteran la conjugación, y
4. Por función hepática alterada.

En esta clasificación las causas hemolíticas son las más importantes ya que su frecuencia es mucho mayor que la de los otros tres grupos. Desde el punto de vista hematológico, es importante diferenciarlas en base a hemólisis intra o extracorpúscular<sup>3</sup>, por tener repercusión terapéutica.

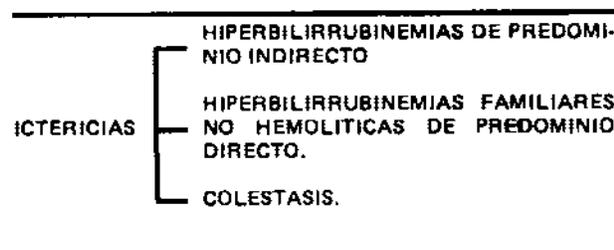


Fig. 6 Clasificación de las ictericias.

Son a su vez hematólogos y bioquímicos quienes principalmente han definido bien cada una de las entidades así agrupadas<sup>3-4-6-11-12</sup>. Sin embargo, deseamos hacer énfasis en las entidades clínicas productoras de Bilirrubina temprana. En parte porque su significado clínico realmente se desconoce y también para resaltar el hecho de que excepto el caso del Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1, todos los otros finalmente producen hemólisis.

**HIPERBILIRRUBINEMIAS DE PREDOMINIO INDIRECTO**

**1. HEMOLITICAS**

**1.1. POR ALTERACIONES EXTRACORPUSCULARES:**

- Auto-anticuerpos
- Iso-anticuerpos
- Eritrocitos lesionados mecánicamente
  - Vasculitis
  - Turbulencia anormal de las val
- Infecciones
  - Bacterias
  - Protozoarios
- Agentes químicos
- Agentes físicos
- Venenos animales
- Venenos vegetales
- Ictericia del prematuro
- Ictericia fisiológica del recién nacido
- Ictericias hemolíticas secundarias
- Hiperasplenismo
- Hemólisis crónica.

**1.2. ALTERACIONES INTRACORPUSCULARES:**

- Ictericias hemolíticas familiares
- Eritrocitos anormales
  - Eliptocitosis
  - Esfereocitosis hereditaria
- Eritrocitos con alteraciones de membrana
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna
  - Hemoglobinuria paroxística de la marcha
- Eritrocitos con contenido enzimático anormal
  - Ictericias hemolíticas congénitas no esfereocíticas
  - Deficiencia o disminución de G6PD
  - Deficiencia de Piruvato quinasa
- Hemoglobinopatías
  - Drepanocitosis
  - Enfermedad de Hemoglobina C
  - Talasemias
- Anemias refractarias
- Anemias perniciosas
- Porfirias hepáticas
- Diseritropoyesis
  - Eritropoyesis aumentada
  - Hepática
  - No hepática

Porfirias  
Diseritrop  
E

Fuente eritropoyética

Fuente no eritropoyética

B  
I  
L.  
T  
E  
M  
P  
R  
A  
N  
A

**2. FAMILIARES NO HEMOLITICAS**

- Síndrome de Crigler-Najjar Tipo 1
- Síndrome de Crigler-Najjar Tipo 2
- Síndrome de Gilbert

**3. POR FACTORES ADQUIRIDOS QUE ALTERAN LA CONJUGACION**

- Ictericia familiar del recién nacido (Lucy-Driscoll)
- Ictericia por leche materna
- Acción competitiva de drogas
- Hipoalbuminemia

**4. POR FUNCION HEPATICA ALTERADA**

- Secundaria a otras enfermedades
  - Hepatitis viral
  - Tirotoxicosis
  - Mixedema
- Acidosis
- Hipoxia
  - De las grandes alturas
  - Posterior a la derivación porto-cava

Fig. 7 Clasificación propuesta de las hiperbilirrubinemias o ictericias de predominio indirecto.

El grupo de causas familiares no hemolíticas está compuesto por el Síndrome de Gilbert, que es un cuadro crónico de hiperbilirrubinemia indirecta de intensidad variable y que se hereda como un carácter autosómico dominante. Hasta el presente se ha evidenciado una actividad disminuída de glucuronil transferasa, una captación disminuída de bilirrubina indirecta y que cuando se asocia a una destrucción aumentada de eritrocitos, la hiperbilirrubinemia es directamente proporcional al grado de hemólisis<sup>5</sup>. La otra causa de este grupo es el Síndrome de Crigler-Najjar. Conocemos dos tipos de esta entidad. El primero consiste en una ausencia de la actividad de la Uridín di fósforo-glucuronil transferasa, que produce un cuadro severo heredado en forma homocigota autosómica recesiva. Se manifiesta en el período neonatal y fácilmente produce "kernicterus". El tipo 2 es similar al primero, pero mucho menos severo y con alguna bilirrubina conjugada en la bilis<sup>5</sup>. El grupo 3 ubica cuatro entidades en que existe dificultad para la conjugación de la bilirrubina indirecta normalmente producida. Por una probable sustancia plasmática inhibidora (¿tal vez un esteroide?), en el caso de Lucey-Driscoll<sup>7</sup>, o por una sustancia inhibidora sólo presente en la leche materna<sup>2</sup>, (ausente en el suero del niño o de la madre), o por drogas como las sulfonamidas y los salicilatos, que tienen afinidad por la albúmina que transporta a la bilirrubina indirecta en el plasma<sup>13</sup>. Finalmente, la hipoalbuminemia es obvio que también disminuye el transporte mencionado, al haber menos albúmina circulante que ligue a la bilirrubina libre. El grupo 4 nos muestra entidades que de alguna manera y en algún momento, producen alteración hepatocelular en cuanto a los mecanismos de captación o conjugación. Tal el caso de enfermedades como la hepatitis viral, la tirotoxicosis y el mixedema<sup>4-9</sup>, que ocasionalmente durante su evolución, se pueden acompañar de un aumento en la bilirrubina no conjugada. También la acidosis y la hipoxia parecen producir este tipo de alteración del hepatocito en algunas circunstancias como las mencionadas: de algunos individuos que viven a grandes alturas o en enfermos después de haberseles practicado cirugía derivativa portocava. En este caso, además de la hipoxia parece haber un factor hemolítico agregado<sup>9</sup>. Muchas veces existe superposición de dos o más factores en la patogenia de las ictericias. Sin embargo, el criterio de esta clasificación se ha basado en el hecho dominante de cada caso, como sucede con los niños que tienen deficiencia de glucosa 6 fosfato des-

hidrogenasa, y que de por sí presentan hemólisis, la cual es mucho más obvia al administrar vitamina K. Sin embargo este último hecho ha llevado a algunos autores a considerarlo como una entidad aparte. Es oportuno recordar que los individuos con problemas familiares no hemolíticos pueden a veces tener predominio de bilirrubina indirecta y algunos hermanos presentar predominio de la bilirrubina conjugada, comportándose así como un Síndrome de Rotor o de Dubin-Johnson<sup>13</sup>.

## ANEXO

Con el fin de complementar la visión de todas las causas de ictericias, anexamos la clasificación detallada de las colestasis, tal y como rige actualmente<sup>5</sup>: (Figs. 8, 9 y 10).

- 
1. AGUDA:
    - 1.1. POR DROGAS:
      - Con inflamación (Hepatitis Colostática)
      - Sin inflamación (Colestasis pura)
    - 1.2. POR VIRUS:
      - A
      - B
      - Otros.
    - 1.3. POR ALCOHOL.
    - 1.4. ASOCIADA A OTRAS ENFERMEDADES:
      - Carcinoma Primario o Secundario
      - Enfermedad de Hodgkin sin compromiso Hepático.
      - Septicemia.
      - Abscesos.
    - 1.5. ABSCESO HEPATICO AMIBIANO.
    - 1.6. ABSCESO PIOGENO
    - 1.7. ABSCESO DE VESICULA BILIAR.
    - 1.8. HEMOLISIS.
    - 1.9. CONGESTION PASIVA.
    - 1.10. COLESTASIS POSTOPERATORIA.
  2. RECURRENTE: (Del embarazo)
  3. CRONICA:
    - 3.1. Mantenido con el curso de Hepatitis Crónica o Cirrosis.
    - 3.2. Colestasis Progresiva.
  4. CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (ESTADIOS INICIALES)
- 

Fig. 8 Colestasis intrahepáticas sin obstrucción mecánica al paso de la bilis.

- 
1. ATRESIA DE VIAS BILIARES:
    - A) Congénita
    - B) Por algunas obstrucciones de vías extrahepáticas.
  2. COLANGITIS ESCLEROSANTE.
  3. CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (ESTADIOS AVANZADOS).
  4. CARCINOMA DE VIAS INTRAHEPATICAS.
  5. METASTASIS (Generalmente abundantes).
  6. CARCINOMA DEL HILIO HEPATICO.
  7. ENFERMEDAD DE HODGKIN DEL HIGADO.
- 

*Fig. 9 Colestasis intrahepáticas con obstrucción mecánica al paso de la bilis<sup>1</sup>.*

- 
1. ATRESIA DE VIAS BILIARES:
    - Extrahepática.
    - Combinada.
  2. COLEDOCO QUISTICO.
  3. COLEDOCOLITIASIS.
  4. ESTENOSIS ADQUIRIDAS DE LAS VIAS BILIARES EXTRAHEPATICAS.
  5. COLANGITIS ESCLEROSANTE.
  6. TUMORES DE LAS VIAS BILIARES:
    - Carcinoma del hepático común o del colédoco.
    - Carcinoma de la ampolla de Vater.
    - Carcinoma de la cabeza del páncreas.
    - Metástasis o linfoma invasor de las vías biliares.
  7. COMPRESIONES EXTINSECAS POR LESIONES NO MALIGNAS:
    - Úlcera péptica perforada.
    - Divertículo del duodeno.
    - Peritonitis de la trascavidad de los epíplones.
  8. COLANGITIS SUPURADA.
  9. HEMOBILIA.
- 

*Fig. 10 Colestasis extrahepáticas<sup>1</sup>.*

## AGRADECIMIENTO

Estamos agradecidos por su participación crítica, al Dr. Roberto Cordero M. del Servicio de Hematología del Hospital México, y a los estudiantes de Medicina, quienes motivaron este reordenamiento de conceptos.

## RESUMEN

Se hace una revisión concisa de los diferentes pasos del metabolismo de la bilirrubina, desde sus diferentes fuentes, presencia en el plasma, captación por parte de los hepatocitos, transporte por el retículo endoplásmico, conjugación, transporte periférico y excreción, que finalmente vierten el producto de este metabolismo a los canalículos biliares, pasando por los diferentes conductos que terminan en el colédoco y la Ampolla de Vater en el duodeno. De acuerdo a esta secuencia, se propone una clasificación para las ictericias en: 1. Hiperbilirrubinemias de predominio indirecto, 2. Hiperbilirrubinemias familiares no hemolíticas de predominio directo y 3. Colestasis. Se discuten los dos primeros grupos, que hasta el presente no han estado clasificados claramente.

## SUMMARY

Bilirubin metabolism is reviewed from its different sources, presence in plasma, taking up process by the liver cell, transport inside endoplasmic reticulum, conjugation, peripheric transport and excretion. The end product of such metabolism passes into the biliary canaliculus, and traveling along the different ductules, common bile duct and the ampula of Vater, reaches the duodenum. According to these metabolic pathways a new classification of Jaundice is proposed: 1. Unconjugated hyperbilirubinaemia, 2. Familiar non-haemolytic conjugated hyperbilirubinaemia, and 3. Cholestasis. Groups 1 and 2 are discussed since a clear classification for them does not exist at present.

## BIBLIOGRAFIA

1. ARIAS, I.M. Semin. Hematol., 9:55, 1972.
2. ARIAS, I.M. GARTNER, L.M., SEIFTER, S. y FURMAN, M. J. Clin. Invest., 43: 2037, 1964.
3. BILLING, B.H. Internat. Mon. Path. No. 13; Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1972.
4. CORDERO, R. Hematología. Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital México, San José, 1976.
5. Diseases of the Liver and Biliary tract (Standarization of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic methodology). Fogarty International Center Proceedings No. 22, 1976.

6. ELIZONDO, J. Apuntes de Hematología. Publicaciones de la Universidad de Costa Rica. Serie Ciencias Médicas, No. 54, 1971.
  7. LUCEY, J., ARIAS, I. y McKAY, R. Amer. J. Dis. Child., 100:1975, 1960.
  8. PIMSTONE, N.R. Semin. Hematol., 9:31, 1972.
  9. POWELL, L.W. Semin. Hematol., 9:91, 1972.  
ROBINSON, S.H. Semin. Hematol., 9:43, 1972.
  11. SAENZ, G. Hematología Teórico-Práctica. Vol. II. Publicaciones de la Universidad de Costa Rica. Serie Ciencias Médicas. No. 60, 1974.
  12. SCHMID, R. New Engl. J. Med., 287:703, 1972.
  13. SHERLOCK, S. Diseases of the Liver and Biliary System. 5a. edición, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
  14. TENHUNEN, R. Semin. Hematol., 9:19, 1972.
-