

## 8.- ICTERICIA

### **DEFINICIÓN Y GENERALIDADES.**

Es la coloración amarilla de la esclerótica, la piel y las mucosas, que resulta de la acumulación de la bilirrubina, producto del metabolismo del hem. Debe distinguirse de la pigmentación amarilla causada por la ingestión de alimentos ricos en caroteno (zanahoria) o licopeno (tomate), o de sustancias como quinacrina (atabrine) o busulfán. De los 250 a 300 mgs/día de bilirrubina que se producen, una proporción del 70% es resultado de la desintegración reticuloendotelial de los eritrocitos envejecidos. El hígado depura a la bilirrubina por un proceso de tres etapas. Esta se transfiere primero hacia el interior de los hepatocitos en portadores membranales específicos. A continuación se conjuga con una o dos moléculas de glucoronato. Por último, la bilirrubina conjugada pasa por la membrana de los conductillos biliares, a través de la cual otra proteína portadora la excreta hacia el interior de estos conductillos. Una vez en la bilis, la mayor parte de la bilirrubina conjugada se excreta del cuerpo en el excremento, aunque una pequeña cantidad se desconjuga por la acción de bacterias de colon y se resorbe. Las bacterias del colon reducen también a la bilirrubina hasta urobilinógeno, que se resorbe y excreta en la orina.

Las concentraciones normales de bilirrubina son de  $0.4 \pm 0.2$  mgs/100ml, y de ésta se encuentra no conjugada una proporción mayor a 95%. Se define a la hiperbilirrubinemia como una concentración de bilirrubina total mayor a 1.5 mgs/100ml, a la concentración de bilirrubina no conjugada mayor de 1.0 mgs/100ml, y a la concentración de bilirrubina conjugada mayor de 0.3mg/100ml. En general, la concentración sérica de bilirrubina debe ser mayor de 2.5 a 3.0 mg/100ml para que la ictericia sea visible. La hiperbilirrubinemia se separa en dos clases: no conjugada (mas del 80% de la bilirrubina total) y la conjugada (más de 30% de la bilirrubina total). En caso de ictericia prolongada, la bilirrubina circulante se liga de manera covalente con la albúmina, que impide su eliminación hasta que esta última se degrada. Por tanto, en el caso de ciertos trastornos colestáticos la hiperbilirrubinemia perceptible persiste después que se ha resuelto la enfermedad. La bilirrubina conjugada se elimina a través de los glomérulos renales. En caso de insuficiencia renal las concentraciones de bilirrubina pueden incrementarse de manera enorme.

### **CAUSAS**

#### Hiperbilirrubinemia no conjugada

- Hemólisis
  - Deficiencia de glucosa-6-fosfato
  - Deficiencia de cinasa de piruvato
- Medicamentos
- Sobreproducción de bilirrubina
  - Eritropoyesis ineficaz
  - Grandes hematomas
  - Embolia pulmonar con infarto
- Causas neonatales
  - Ictericia fisiológica
  - Síndrome de Lucey-Driscoll
  - Ictericia de la leche materna

#### Deficiencia de glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina

- Síndrome de Gilbert
- Síndrome de Crigler.Najjar (I y II)
- Causas diversas
  - Medicamento
  - Hipotiroidismo
  - Tirotoxicosis
  - Ayuno

#### Hiperbilirrubinemia conjugada

- Causas congenitas
  - Síndrome de Rotor
  - Síndrome de Dubin-Johnson
  - Quistes del colédoco

- Trastornos familiares
  - Colestasis intrahepática recurrente benigna
  - Colestasis del embarazo
- Defectos hepatocelulares
  - Abuso de etanol
  - Infección viral
- Síndromes colestásicos
  - Cirrosis biliar primaria
  - Colangitis esclerosante primaria
  - Obstrucción biliar
  - Enfermedad pancreática
- Enfermedades sistémicas
- Trastornos infiltrativos
- Complicaciones postoperatorias
- Enfermedad renal
- Sepsis
- Medicamento

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

En la evaluación del paciente icterico, el objetivo primario es establecer si la hiperbilirrubinemia es no conjugada o conjugada, y si el proceso es agudo o crónico. Si es no conjugada, deberán valorarse las funciones de aumento de la producción, captación disminuida o conjugación trastornada. En caso de hiperbilirrubinemia conjugada el proceso debe localizarse en un sitio intrahepático o extrahepático. Fiebre, ictericia de comienzo repentino, dolor en el cuadrante superior derecho y hepatomegalia hipersensible sugieren alguna enfermedad aguda. Los escalofríos y la fiebre alta señalan una colangitis o una infección bacteriana, en tanto que las fiebres de grado bajo y los síntomas del tipo de la influenza son más frecuentes en casos de hepatitis viral. El dolor que se irradia al dorso puede indicar enfermedad pancreática. Se informa prurito cuando la ictericia obstructiva dura más de tres a cuatro semanas, independientemente de su causa. Pérdida de peso, anorexia, náusea y vómito son manifestaciones inespecíficas de muchos trastorno hiperbilirrubinemicos.

Los aspectos históricos relacionados pueden ofrecer indicios sobre la etiología. Las transfusiones sanguíneas recientes, abuso de drogas inyectables y exposición sexual, sugieren posible hepatitis viral. Los fármacos, solventes, etanol y anticonceptivos orales causan ictericia por colestasis o lesión hepatocelular. Los antecedentes de cálculos biliares, operaciones biliares y crisis de ictericia sugieren enfermedad de las vías biliares. Los antecedentes familiares de ictericia plantean la posibilidad de un defecto del transporte de bilirrubina o de la conjugación de esta, o de un trastorno hepático hereditario (p.ej. enfermedad de Wilson, hemocromatosis o deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina) los pacientes que tiene menos de 30 años de edad tienen a manifestar enfermedad parenquimatosa aguda, en tanto que los que tiene mas de 65 años están en riesgo de experimentar cálculos o lesiones malignas. Los trastornos mas frecuentes en los varones son hepatopatía alcohólica, carcinoma pancreático o hepatocelular y hemocromatosis. Los de mayor prevalencia en mujeres son cirrosis biliar primaria, cálculos biliares y hepatitis activa crónica.

La exploración física permite valorar causa, gravedad y cronicidad de la ictericia. Puede observarse fiebre en caso de enfermedad aguda o crónica, aunque la fiebre alta exige buscar un proceso bacteriano. La caquexia, emaciación muscular, eritema palmar, contracturas de Dupuytren, agrandamiento de las glándulas parótidas, xantelasma, ginecomastia y angiomas en araña sugieren una hepatopatía crónica. El hígado nodular enjutado, con esplenomegalia, señala cirrosis, en tanto que las tumoraciones o la linfadenopatía plantean la posibilidad de una lesión maligna. El hígado que se extiende mas halla de 15 cm. en su anchura sugiere infiltración grasa, congestión, lesiones malignas u otras enfermedades infiltrativas. Puede encontrarse un frote de fricción en caso de lesión maligna. Se observa ascitis en caso de cirrosis, lesiones malignas y hepatitis aguda grave. La vesícula biliar distendida palpable sugieres obstrucción biliar maligna. Se observan asterixis y cambios del estado mental en caso de hepatopatía avanzada.

### **ESTUDIOS DE LABORATORIO:**

Suelen ofrecer pruebas de hemólisis la cuenta de reticulocitos, las concentraciones de deshidrogenasa de lactato y la haptoglobina y el examen del frotis sanguíneo periférico. Si se demuestra la hemólisis, podrán efectuarse pruebas específicas de mecanismos inmunitarios y pruebas de deficiencia de vitamina B12, intoxicación por plomo, talasemia y anemia sideroblástica. En ausencia de hemólisis, la mayoría de los pacientes que experimenta hiperbilirrubinemia no conjugada pura reciben el diagnóstico de síndrome de Gilbert. Las pruebas iniciales de los pacientes con hiperbilirrubinemia conjugada, para distinguir entre las causas hepatocelulares y las causas colestáticas, consisten en establecer las concentraciones de aminotransferasas, fosfatasa alcalina, proteína totales y albúmina. Si la concentración de fosfatasa alcalina es normal, será poco probable la obstrucción biliar extrahepática. Aunque ni las concentraciones de aminotransferasa de aspartato ni las aminotransferasas de alanina son específicas de la hepatopatía, concentraciones superiores a los 300 UI/ml son poco frecuentes en casos de enfermedad no hepatobiliar.

Las elevaciones de aminotransferasas que no llegan a 300 UI/ml caracterizan a la lesión por etanol y a la mayor parte de las lesiones inducidas por fármacos, en tanto que las que pasan de 1 000 UI/ml suelen indicar hepatitis aguda, ciertas reacciones a fármacos (p.ej. acetaminofen) o lesión isquémica. La concentración de aminotransferasa de aspartato que es mayor que la concentración de aminotransferasa de alanina caracteriza a la lesión por etanol, en tanto que en caso de hepatitis viral esta proporción se encuentra invertida. Las concentraciones de aminopeptidasa de leucina, 5'nucleotidasa y glutamiltransferasa gamma pueden ayudar a distinguir entre las elevaciones de fosfatasa alcalina producidas por enfermedad hepatobiliar y las que tiene origen óseo. Es posible valorar enfermedad hepáticas específicas mediante pruebas sanguíneas (p.ej., anticuerpos antimitocondrial en casos de cirrosis biliar primaria, datos serológicos de la hepatitis en caso de hepatitis viral, concentraciones de  $\alpha$ -1-antitripsina, estudios de hierro, medición de ceruloplasmina en caso de enfermedad hepática hereditaria, medición de alfa-fetoproteína en caso de lesión maligna, sedimentación eritrocitaria, inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares y contra el músculo liso en caso de enfermedad auto inmunitaria). Las concentraciones altas de globulina con hipoalbuminemia se inclinan a favor del diagnóstico de cirrosis, y lo sugiere también la falta de corrección del tiempo de protrombina después de administrar vitamina K. en caso de colestasis se encuentra hipercolesterolemia.

### **ESTUDIOS DE IMAGEN NO INVASIVOS**

La ultrasonografía es la prueba inicial para identificar la obstrucción biliar, y tiene una precisión del 77-94%. En caso de obstrucción aguda pueden requerirse entre 4 h y cuatro días para que se manifieste la dilatación biliar. La obstrucción parcial o intermitente puede no producir dilatación. La ultrasonografía no es constante en su utilidad para definir el sitio de obstrucción, porque es difícil observar la parte distal del colédoco. Más aún, 24 a 40% de los pacientes que experimentan coledocolitiasis tienen conductos biliares de diámetro normal. Puede efectuarse tomografía computada si los datos ultrasonográficos resultan ambiguos o no diagnósticos.

Los estudios de TAC pueden ofrecer mejor definición de las lesiones intrahepáticas y extrahepáticas que ocupan espacio. Ambas modalidades permiten la aspiración con aguja fina de estas lesiones. El procedimiento preferido para identificar la obstrucción ductal quística resultante de una colecistitis aguda es la obtención de imágenes mediante derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99. La incapacidad para ver la vesícula biliar después de 6 h es diagnóstica de obstrucción del conducto cístico. En tanto que se informará obstrucción del colédoco si no pasa material marcado hacia el intestino en plazo de 60 min.

### **ESTUDIOS DE IMAGEN INVASIVOS**

En la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la colangiografía transhepática percutánea, permiten localizar el sitio de obstrucción biliar en 90% de los casos, y muestra especial utilidad en los pacientes con coledocolitiasis, por la capacidad de efectuar durante el estudio esfínterotomía endoscópica terapéutica. Las complicaciones de la CPRE son pancreatitis, colangitis, hemorragia y perforación. El procedimiento puede fracasar por la incapacidad para canular la ampolla de Vater o para llegar a ésta (p.ej., el paciente que tiene una gastroyeyunostomía en Y de Roux).

Las contraindicaciones de estos procedimientos son la trombocitopenia, la coagulopatía grave y la ascitis. Las dos técnicas son útiles para obtener material de biopsias y de cepillado para efectuar citología de las zonas de estrechos biliares sugerentes, y ofrecen la posibilidad de colocar sonda ferulas en las estrechas biliares benignas y malignas. Si se ha excluido la presencia de una obstrucción o se sospecha enfermedad hepatocelular, deberá efectuarse biopsia hepática. Entre los resultados específicos de la biopsia de hígado están hepatitis, cirrosis, granulomas, infección, malignidad, ciertas enfermedades autoinmunitarias, congestión venosa, procesos infiltrativos y hepatopatía hereditaria. En 15% de los casos la biopsia del hígado no es útil para identificar la causa de hiperbilirrubinemia. Los conductos dilatados son una contraindicación relativa para la biopsia hepática. Las complicaciones de este estudio son hemorragia neumotórax, infección y punción de vesícula biliar, intestino o riñón.

### **TRATAMIENTO**

Depende de la causa subyacente. En general, el paciente que experimenta hiperbilirrubinemia no conjugada hereditaria no requiere tratamiento ni suele reaccionar a éste, aunque el fenobarbital puede reducir las concentraciones de bilirrubina en el síndrome de Crigler-Najjar del tipo II y el síndrome de Gilbert. La hemólisis puede ceder al interrumpirse la medicación que está produciendo el problema, o con el tratamiento a base de corticosteroides en caso de algún proceso autoinmunitario subyacente. Ciertas enfermedades hepatocelulares reaccionan a tratamientos específicos, por ejemplo, interferón en la hepatitis C crónica activa y programa de flebotomía en la hemocromatosis.

En el paciente que experimenta obstrucción de vías biliares el tratamiento consiste en drenar la bilis desde arriba del bloqueo, para aliviar el prurito, disminuir el riesgo de complicaciones y eliminar la causa de obstrucción. En el paciente por lo demás sano que experimenta coledocolitiasis, el estándar de la asistencia es la colecistectomía laparoscópica con exploración del colédoco y remisión de los cálculos biliares, aunque algunos clínicos recomiendan la CPRE preoperatoria en algunos casos. La CPRE con esfinterotomía endoscópica puede ser la opción más segura en los pacientes ancianos que no pueden someterse a intervención quirúrgica. Si no es posible retirar un cálculo con la técnicas endoscópicas estándar, esta indicada la extracción quirúrgica. En los pacientes que plantean un riesgo quirúrgico excepcional la alternativa es la colocación de sonda férula endoscópica o la extracción transhepática percutánea. Si no es posible drenar una obstrucción biliar maligna por medio endoscópico o radiográfico quizá se requiera un procedimiento quirúrgico (p.ej. colecistoyeyunoanastomosis o coledoyeyunostomía) para esquivar el segmento obstruido.

### **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.-Tadataka Yamada .Gastroenterología McGraw-Hill Interamericana 2000
- 2.-Joaquín Berenguer. Gastroenterología y Hepatología. Tercera Edición. 2002
- 3.-Lee M Isselbacher KJ. Ictericia En principios de Medicina Interna Harrison 16ª Edición McGraw Hill 2002.
- 4.- Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patients. Am Fam Physican 2003; 69: 299-304.
- 5.- Molano RRA, Gallegos OJF. Estudio del paciente icterico. En Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA. Principios de Gastroenterología. México: Méndez ed. 2004; pp: 369-86.

# GUÍAS DIAGNÓSTICAS DE GASTROENTEROLOGÍA

## ICTERICIA

