

Ictericia

La palabra Ictericia proviene del griego “ikteros”, y significa “pájaro amarillo”; hace referencia al color amarillento que adopta la piel y mucosas cuando las concentraciones de bilirrubina sérica se elevan por encima de 3mg/dl¹. La bilirrubina proviene de la degradación del anillo tetrapirrólico de la hemoglobina en un 70% y de la degradación de otras proteínas como el citocromo, mioglobina y las catalasas en un 30%².

La orientación diagnóstica del paciente con hiperbilirrubinemia precisa, en primer lugar, del conocimiento de los antecedentes familiares y personales (enfermedades autoinmunes, del metabolismo, consumo de fármacos, alcohol, tóxicos, historial de viajes, transfusiones, cirugías abdominales, entre otros), los síntomas y signos encontrados al examen físico (acolia, coluria, prurito, fiebre, pérdida de peso, ascitis, hepatoespleomegalia, alteraciones neurológicas, otras)³, y por último del conocimiento de las pruebas hepáticas que describen un patrón hepatocelular, colestásico o mixto. A continuación se describen las principales pruebas hepáticas a solicitarse en un paciente con ictericia⁴:

- **Bilirrubinas:** alteraciones en la producción de bilirrubina (sobreproducción), captación defectuosa, o disminución de la conjugación genera un aumento de la forma no conjugada (indirecta), por el contrario una alteración en la excreción de la bilirrubina elevará su forma conjugada (directa). La orientación diagnóstica del paciente con hiperbilirrubinemia precisa del conocimiento de la fracción de la bilirrubina que está más elevada en el suero.
- **Aminotransferasas:** la alanino-aminotransferasa presente en el citosol es más específica de daño hepático. La aspartato-aminotransferasa de origen mitocondrial y citosólico posee menor sensibilidad y especificidad que la anterior.
- **Fosfatasa Alcalina (FA):** presente en el hueso, intestino delgado, leucocitos, hígado y placenta. Indica en su mayoría obstrucción biliar.
- **Gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT):** sialoglicoproteína que interviene en el metabolismo del glutatión; se encuentra en el hígado, riñón, bazo, cerebro, pulmones, intestino y próstata. Posee una alta sensibilidad para enfermedad hepatobiliar; sin embargo, no es específica y se puede elevar en la diabetes, la enfermedad renal, el infarto de miocardio y la pancreatitis.
- **5´Nucleotidasa:** presente en muchos tejidos, incluyendo hígado, cerebro, intestino, corazón, vasos sanguíneos y páncreas; sin embargo, los niveles séricos se elevan solo cuando se originan en una fuente hepatobiliar.

Manejo del paciente con Ictericia

El examen físico y las pruebas de laboratorio determinan hasta en un 75% de los casos el origen de la ictericia. Las pruebas iniciales que deben solicitarse son los niveles de bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y tiempo de protrombina.

Las enfermedades que cursan con hiperbilirrubinemia aislada, en su mayoría asintomáticas, pueden dividirse de acuerdo a su fisiopatología en aquellas que producen aumento de la producción de bilirrubina (Enfermedades hemolíticas congénitas o adquiridas y Eritropoyesis Ineficaz, ambas cursan con hiperbilirrubinemia no conjugada), alteración en la captación y conjugación (Síndrome de Gilbert, Crigler Najjar tipo I y II, uso de fármacos como la Rifampicina, Probenecid, Indinavir, entre otros) y por falla en la excreción de bilirrubina (Síndrome de Rotor, Síndrome de Dubin Jhonson). Las patologías que cursan con hiperbilirrubinemia y un patrón hepatocelular caracterizado por elevación de la ALT>AST sin elevación de la FA más comunes son las hepatitis virales, hepatopatía alcohólica, hepatitis autoinmune, fármacos y drogas hepatotóxicas y causas vasculares como el Síndrome de Budd-Chiari^{4,5}.

El reto en el manejo del paciente con ictericia se presenta al tener que determinar patologías obstructivas (Coledocolitiasis, colangitis esclerosante primaria, pancreatitis crónica, colangiocarcinoma, cáncer de páncreas, cáncer vesicular o linfomas) o no obstructivas (hepatitis, sepsis, colestasis del embarazo, síndromes paraneoplásicos, cirrosis biliar primaria, entre otros) en un paciente con patrón colestácico; patrón que se caracteriza por hiperbilirrubinemia conjugada con elevación de la FA con o sin alteración de las aminotransferasas y tiempo de protrombina prolongado que se corrige posterior a la administración de vitamina K. La determinación de los niveles de GGT y 5'N son de utilidad para determinar si la elevación de la fosfatasa alcalina es de origen biliar o no¹⁻⁵.

Los estudios de imagen juegan un papel importante para determinar el origen intra o extrahepático de la obstrucción. El ultrasonido abdominal posee una sensibilidad (55-91%) y especificidad (82-95%) elevada para lesiones del parénquima hepático y las vías extrahepáticas, siendo el estudio de elección ante la sospecha de colecistitis, sin embargo su sensibilidad disminuye ante lesiones periampulares, del conducto biliar común y en pacientes obesos. La Tomografía de Abdomen y la Colangiografía permiten evaluar con mayor detalle el calibre y las dilataciones del árbol biliar, lesiones pancreáticas y la región periampular sin embargo el gold standart para investigar las patologías de las vías biliares sigue siendo la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), con una sensibilidad del 89-98% y especificidad del 89-100%; la CPRE permite la toma de biopsia así como también de instaurar una conducta terapéutica al permitir la extracción de cálculos, la esfinterectomía y la colocación de stents^{1,5}

Existen nuevos procedimientos dirigidos al estudio de las patologías hepatobiliares como la Colangiografía transhepática percutánea y el ultrasonido endoscópico. La colangiografía transhepática percutánea consiste en acceder al árbol biliar a través de un catéter percutáneo, es de utilidad cuando la CPRE no es viable o fue fallida, ofreciendo una sensibilidad del 89-100% y especificidad del 98-100%. El ultrasonido endoscópico es una herramienta útil ante pacientes con ictericia y baja sospecha clínica de obstrucción biliar, así mismo permite estadificar y evaluar la progresión de lesiones pancreáticas con una tasa de mortalidad y morbilidad <0,1% al tomar biopsias.

Otro de los estudios descritos en el paciente con ictericia es la Gammagrafía hepatobiliar con ácido iminodiacético útil en pacientes con obstrucción de vías biliares, en especial en pacientes con colecistitis aguda ó discinecia biliar cuando existe duda diagnóstica posterior a la ecografía⁶.

En la actualidad los estudios imagenológicos del paciente con ictericia están orientados a determinar en primer lugar la probabilidad de dilatación del árbol biliar o no a través del ultrasonido abdominal, si existen signos de dilatación se debe proceder a realizar la CPRE o la Colangiografía transhepática percutánea, por el contrario si no se observan signos de dilatación biliar pero existen alteraciones de las enzimas con un patrón colestásico se sugiere utilizar la ecografía endoscópica o la colangiografía resonancia; si el riesgo o sospecha de dilatación biliar es muy bajo o los estudios anteriores no revelan obstrucción deben solicitarse pruebas serológicas virales o un perfil inmunológico (anticuerpos antinucleares, anticuerpos frente a los neutrófilos del citoplasma, antimúsculo liso o antimicrosomas de hígado y riñón) de acuerdo a la sospecha clínica inicial; si ninguna de las investigaciones revela la causa se debe proceder a la biopsia hepática^{5,7}.

La biopsia hepática es el estudio ideal para determinar el origen de la ictericia, ya que evalúa la estructura lobulillar y celular, sin embargo por su gran morbimortalidad no es de primera línea. La biopsia con abordaje transyugular es un procedimiento nuevo que disminuye considerablemente las complicaciones hemorrágicas, siendo de primera elección en pacientes con coagulopatías¹.

Expectativas a Futuro:

La demanda cada vez mayor de métodos sensibles para determinar de forma rápida y confiable los niveles de bilirrubina ha impulsado el desarrollo de nuevos métodos dirigidos a determinar diferentes formas de bilirrubina (no conjugada libre y unida a la albúmina, biliverdina, entre otras) que ofrezcan información crítica útil para el diagnóstico de enfermedades y trastornos metabólicos. Métodos cromatográficos y la espectrometría de lente térmica permite determinar niveles de biliverdina y bilirrubina en sangre y otros líquidos corporales⁸.

El progreso en las últimas décadas acerca de los mecanismos moleculares de los ácidos biliares que ayudan a comprender el mecanismo de la ictericia de acuerdo al metabolismo que se vea alterado ha dado origen a la creación de nuevos fármacos dirigidos a actuar en receptores moleculares específicos, así mismo aclara muchas causas de enfermedades hepáticas genéticas y facilita el desarrollo de tratamientos novedosos⁹.

El ácido Ursodesoxicólico (UDCA) ha demostrado mejoría en pacientes con colestasis y prurito, sin embargo en pacientes con defectos en la bomba excretora de sales biliares (BESB) este fármaco no es útil, modelos animales han demostrado que el uso de éste fármaco agrava la lesión debido a la incapacidad de las bombas excretoras de sales biliares para exportar el UDCA del hepatocito; es por ello la necesidad de desarrollar nuevos fármacos dirigidos a defectos de la BESB. En pacientes con mutaciones en el BESB y en el transportador de sales biliares que intervienen en la traducción de proteínas y el tráfico intracelular que reducen la expresión canalicular y eventualmente causan colestasis el uso del 4-fenilbutirato (4-FB) es útil para aumentar la expresión canalicular; mejorando el flujo biliar con reducción de los niveles enterohepáticos de sales biliares; efectos similares se observan con el uso de esteroides⁸.

Estudios en ratones han demostrado que la inhibición farmacológica del transportador de ácidos biliares dependiente de sodio cambia la composición de la bilis y bloquea la progresión de la colangitis esclerosante; el uso del SC-435 un inhibidor potente del transportador de ácidos biliares disminuyó la retención de ácidos biliares hidrófobos, alterando la transcripción hepática con atenuación del reclutamiento de leucocitos anulando la progresión de la colangitis esclerosante murina^{8,10}. El agonista del receptor X farnesoide (FRX) recientemente desarrollado (el ácido obeticólico) ha demostrado disminución de los niveles de fosfatasa alcalina en pacientes con cirrosis biliar primaria y esteatosis hepática no alcohólica^{9,11}.

Bibliografía:

- 1: Kathpalia P., Ahn J. Assessment of jaundice in the hospitalized patient. *Clin Liver Dis.* 2015; 19:155–170.
- 2: Quesada LD., Zamora E., Martén A. El Enfoque del Paciente Ictérico. *Acta Med.* 2005; 47:1-2
- 3: Teixodor JR. Ictericia y Colestasis. *Aegastro.* 2010; 19:183-187.
- 4: Bilal G., Andrew MD. A Systematic Approach to Patients with Jaundice. *Semin Intervent Radiol.* 2016;33:253–258
- 5: Vidy AR., Guruprasad PA. Jaundice: applying lessons from physiology. *Hepatobiliary Surgery.* 2014; 32:622-633
- 6: Carla J., Miguel AS. Cálculos biliares y sus complicaciones. *Aegastro.* 2013; 19:667-679.
- 7: Sullivan J., Rockey DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33:164–170.
- 8: Lightson N., Vinay B., Pranab G. Development of new methods for determination of bilirubin. *Journal of Pharmaceutical and biomedical analysis.* 2018; 10:1-45.
- 9: Huey LC., Shang HW., Shu HH., Bang YL., Hui LC., Mei HC. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *Journal of Biomedical Science.* 2018; 25:2-13
- 10: Miethke AG., Zhang W., Simmons J., Taylor AE., Shi T., Shanmukhappa SK. Pharmacological inhibition of apical sodium-dependent bile composition and blocks progression of sclerosing cholangitis in multidrug resistance 2 knockout mice. *Hepatology.* 2016; 63:363-367.
- 11: Sunder M., Robert R., Henry A., Arun J., Linda M., Hanns U. Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in the Patients With Type 2 Diabetes and Noalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2013; 145:574-582

