



**REVISTA
DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA PLATA**

1978 VOL. I Nº 1
Segunda Epoca

Esta revista se edita
con el patrocinio de
PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I.

Rodolfo C. Susniegos y flia

Revista
de la
Facultad de Ciencias Médicas
de La Plata

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

DECANO

Prof. Dr. Manuel Sergio García Mutto

DECANO SUSTITUTO

Prof. Dr. Rubén Laguens

SECRETARIO DE ASUNTOS ACADEMICOS

Prof. Dr. Rogelio J. Cellerino

SECRETARIO DE ASUNTOS ESTUDIANTILES

Lic. Aurelio del Carré

SECRETARIO ADMINISTRATIVO

Sr. Roberto J. Gatto

AUTORIDADES DE LA REVISTA

DIRECTOR

Prof. Dr. Fidel Schaposnik

SECRETARIOS DE REDACCION

Prof. Dr. Carlos Bellone

Prof. Dr. Frutos Enrique Ortiz

COORDINADOR

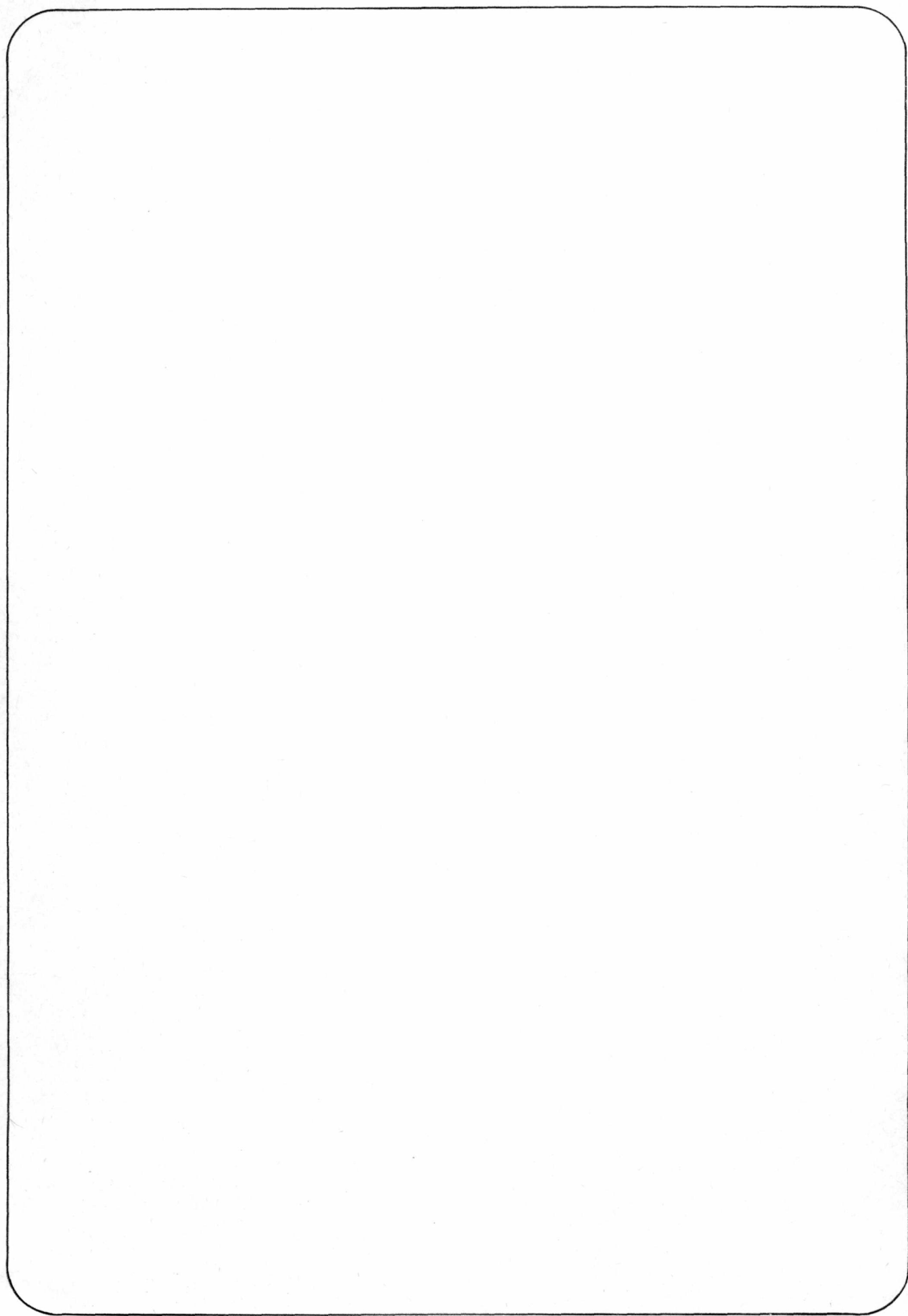
Sr. Enrique Luis Cotti de la Lastra

CONSEJO EDITORIAL

Profs. Dres. Luis Amado, Francisco I. Curcio,

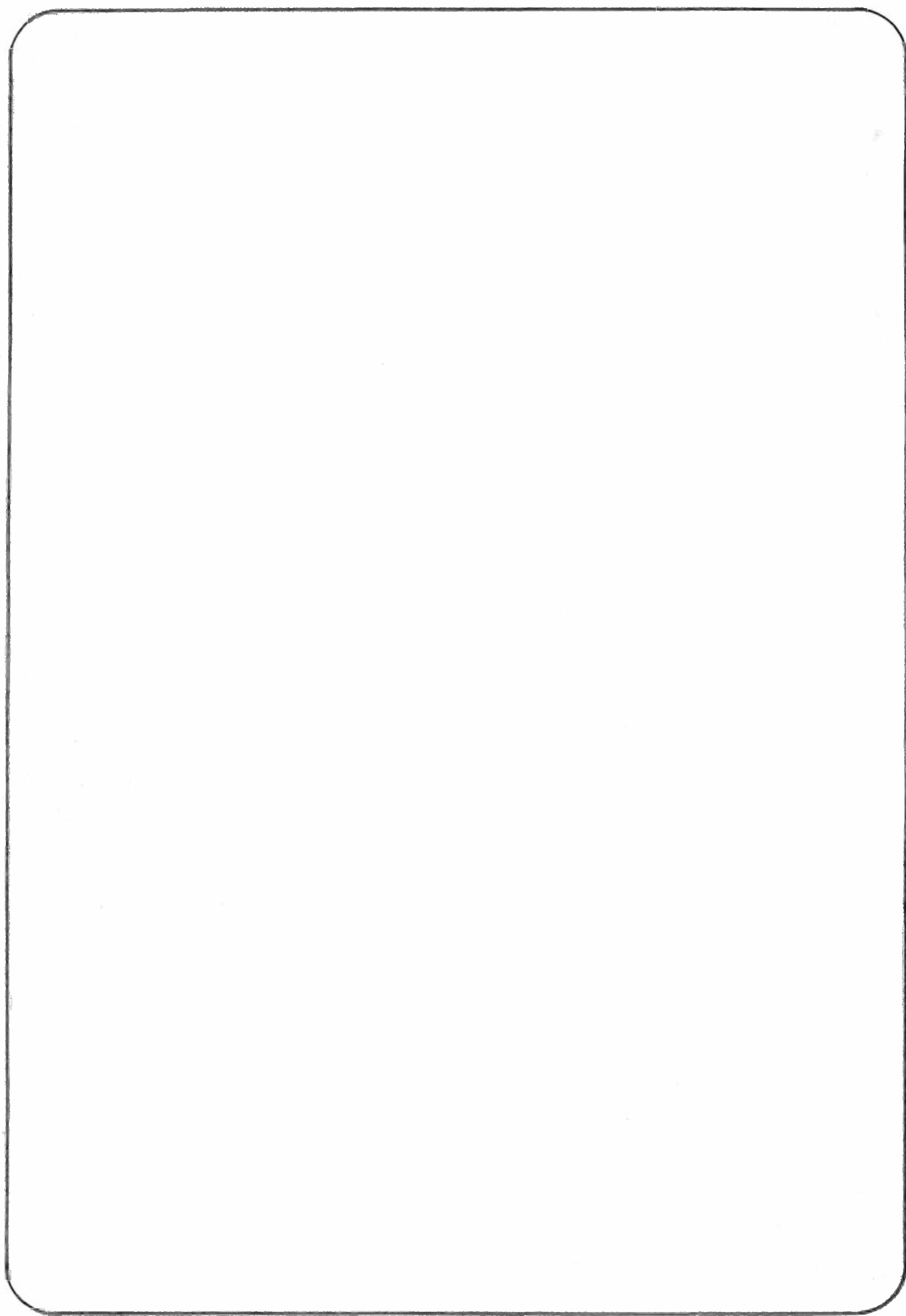
Erik D'Ovidio, Juan J. Gagliardino,

Julio A. Mazza y Arturo E. Wilks.



SUMARIO

- 1 – PALABRAS DEL SEÑOR DECANO.
- 2 – PALABRAS DEL DIRECTOR DE LA REVISTA.
- 3 – ICTERICIAS. HISTOLOGIA Prof. Dr. César Gómez Dumm
- 4 – FUNCION BILIGENICA DEL HIGADO Prof. Dr. Juan J. Gagliardino
- 5 – PATOLOGIA HEPATICA EN LAS ICTERICIAS Prof. Dr. Roberto Castelletto
- 6 – CLASIFICACION DE LAS ICTERICIAS Prof. Dr. Alejandro S. Arias
- 7 – CLINICA DE LAS ICTERICIAS Prof. Dr. Bernardo E. Manzano
- 8 – ICTERICIA NEONATAL. CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS E INDICACIONES TERAPEUTICAS Prof. Dr. Julio A. Mazza
- 9 – MEDICAMENTOS E HIGADO Prof. Dr. Alfredo R. U. Vitale
- 10 – EFECTO HEPATOTOXICO DE DROGAS Y DERIVADOS Prof. Dr. Miguel F. Soria
- 11 – RADIOLOGIA DE LAS VIAS BILIARES EN LAS ICTERICIAS Prof. Dr. Domingo Valenzuela
Dr. Luis María Barandica
- 12 – EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ICTERICIAS Prof. Dr. Héctor H. Ponce de León
- 13 – ANESTESIA O ANALGESIA EN EL ICTERICO Prof. Dr. Gregorio M. Aranés
- 14 – CIRUGIA DEL ICTERICO Prof. Dr. Arturo E. Wilks



NOTA PRELIMINAR DEL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA PLATA

Es de rigor trazar unas palabras a manera de portada y lo hacemos teniendo en cuenta el significado trascendente a la vez que gratificante de iniciar la segunda época de la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Plata.

Desde que insinuamos la posibilidad de cristalizar el proyecto, hubo general acogida y —digno es destacarlo— nuestros docentes aceptaron decididos y entusiastas el desafío. Esta aspiración se transforma hoy en un hecho real que nos regocija y compromete. Encarar un trabajo sin fe es ir al fracaso... y entiendo que tenemos fe, responsabilidad y medida del compromiso. Atento a ello me permito sostener que no fracasaremos en la empresa de brindar una publicación con hondo contenido científico y humanístico que servirá para ofrecer a los médicos, acuciados por agobiantes exigencias profesionales, la exposición metódica de temas fundamentales que permitan su actualización, sin tener que recurrir a una dilatada y engorrosa búsqueda en fuentes dispares y, a veces, poco accesibles.

No paso por alto el esfuerzo encomiable que realizaron quienes desde **1937** hasta **1949** lograron que aparecieran los volúmenes de los ANALES de esta Facultad, que adquirieron merecido prestigio en los Centros Médicos nacionales y extranjeros.

Es ocasión para agradecer a la firma anunciadora su importante apoyo, que hace posible la edición de la Revista.

Asimismo me hago una obligación en destacar mi gratitud a los colaboradores que trabajan desinteresadamente movidos por el amor a una obra que aspira a cumplir un papel protagónico entre los quehaceres de nuestra querida Facultad.

Vaya mi saludo atento y cordial a las demás publicaciones especializadas que con su reconocida solvencia prestigian la prensa médica argentina.

También expreso mi atento y cordial saludo a nuestros docentes, porque aportan con capacidad la contribución de su saber y su vocación.

Y no dejo en el tintero el atento y cordial saludo que merecen mis colegas Médicos, que se capacitan, trabajan, piensan y sienten por y para sus pacientes.

Prof. Dr. MANUEL S. GARCIA MUTTO
Decano

NOTA PRELIMINAR DEL DIRECTOR DE LA REVISTA

LA REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA PLATA reaparece después de un largo período de interrupción, merced a una feliz iniciativa del Decano, Dr. Manuel S. García Mutto. La Facultad asume de esta manera su responsabilidad en la enseñanza de postgrado, respondiendo a una tendencia universal en materia de educación médica continuada. No tiene ya vigencia el concepto de que nuestras casas de estudio son unidades creadoras de un producto definitivamente elaborado: **el médico.**

Hasta hace muy poco tiempo era un hecho indiscutido que ese médico estaba en condiciones de cuidar de la salud de la comunidad, para siempre y cada vez con mayor eficiencia, a medida que se enriquecía su experiencia personal.

Este enfoque ha cambiado substancialmente y no sólo por obra de los educadores: el médico mismo, con su actitud de permanente autocrítica profesional, ha tomado conciencia de lo percedero del saber que ha adquirido en la Facultad. Es que la celeridad con que aparecen nuevos conocimientos ha expandido la responsabilidad de los médicos.

La Revista de la Facultad se propone cumplir con una de las modalidades más importantes de la educación médica continuada: mantener actualizados a los egresados, y ofrecer a la vez un importante medio de difusión para las actividades científicas de las cátedras.

En esta segunda serie de publicaciones, la Revista dedicará, alternativamente, un número sobre un tema importante de Medicina –en este caso ictericia– y un número destinado a colaboraciones originales de las cátedras.

Constituye un imperativo de conciencia hacer público nuestro reconocimiento a los miembros del Comité de la Revista y a los docentes que han contribuido a la redacción de este número. A ellos les corresponde todo el mérito de esta generosa labor, para lo cual han hecho una pausa en sus exigentes tareas docentes, a fin de colaborar entusiastamente en este esfuerzo de educación médica a que nos obliga el juramento hipocrático.

Prof. Dr. FIDEL SCHAPOSNIK

ICTERICIAS: HISTOLOGIA

La descripción histológica detallada del hígado resultaría demasiado extensa para los fines del presente trabajo. Por tal motivo, se destacarán solamente los aspectos más importantes vinculados al tema tratado.

En el hígado humano pueden reconocerse pequeñas unidades anatómicas mal delimitadas, de forma poliédrica, que han sido denominadas lobulillos hepáticos clásicos.^(4, 7, 10) La unidad funcional del órgano es el acino hepático o lobulillo funcional de Rappaport.^(8, 9) Entre los lobulillos clásicos se ubican los espacios porta, que contienen tejido conectivo, vasos sanguíneos, linfáticos, elementos nerviosos y conductos biliares (fig. 1). Los vasos sanguíneos están representados por ramas de la arteria hepática y de la vena porta, paralelas al eje longitudinal del lobulillo.

Esos vasos originan ramas terminales perpendiculares que corren entre lobulillos adyacentes. A partir de las ramas portales nacen capilares sinusoides que penetran en el lobulillo y desembocan en un vaso común o vena central del lobulillo. Las ramas arteriales vuelcan su sangre en los sinusoides a través de capilares, en la periferia del lobulillo. La sangre que transcurre por las venas centrolobulillares es finalmente evacuada del hígado por medio de la vena suprahepática.

El parénquima hepático (fig. 1) está representado por los hepatocitos, dispuestos formando láminas curvas anastomosadas que constituyen un verdadero laberinto de tabiques y espacios irregulares. Las láminas presentan amplios orificios atravesados por los capilares sinusoides, ele-

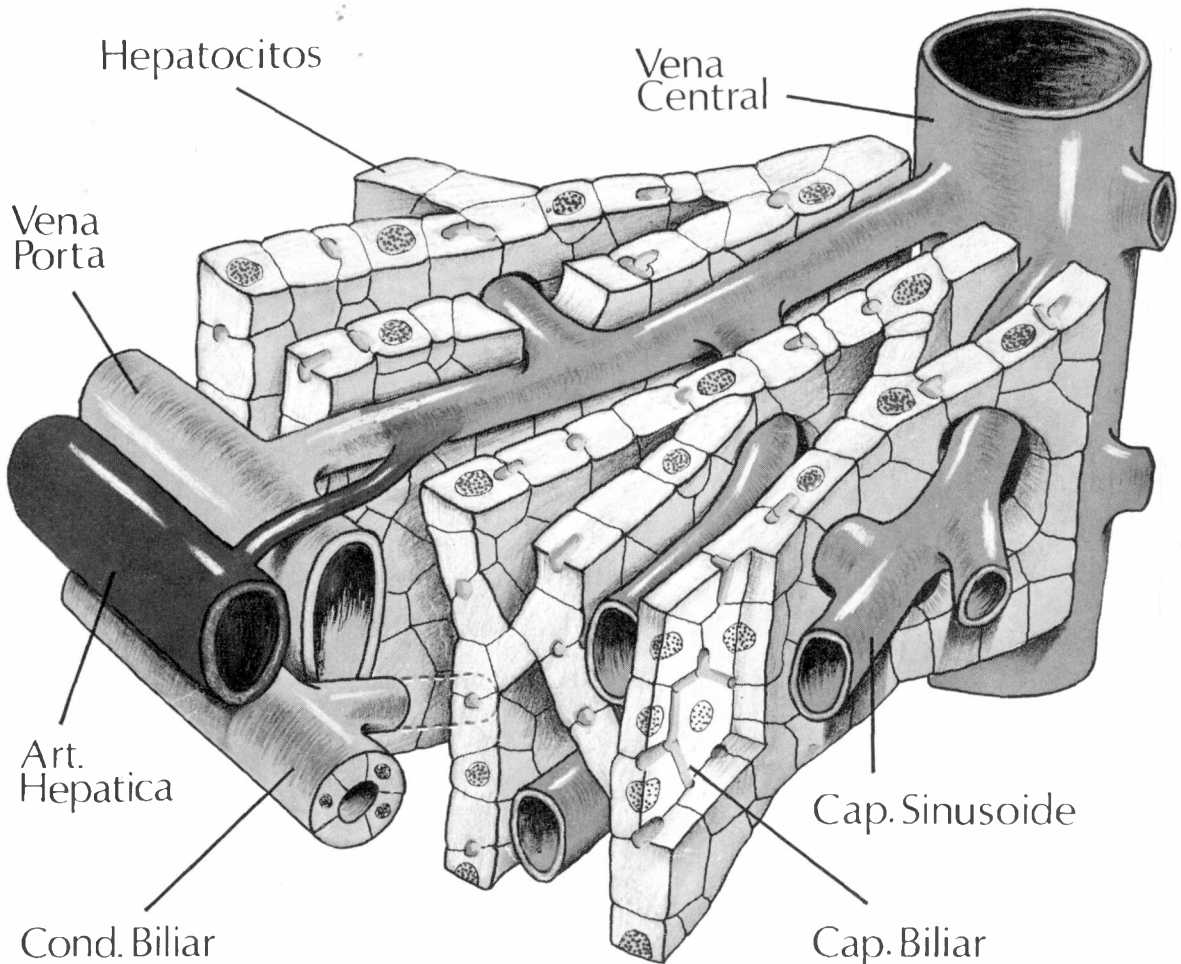


Figura 1

mentos que guardan estrecho contacto con los hepatocitos. Al corte histológico, las láminas, cuyo espesor es generalmente de una sola célula, dan la falsa imagen de cordones o trabéculas radiadas. Existe además una nutrida red de capilares o canaliculos biliares, cuyos límites están dados por las paredes de hepatocitos adyacentes. Estas células aportan a cada lado pequeños canaliculos excavados en su superficie. La corriente biliar se dirige desde el centro hacia la periferia del lobulillo, donde los hepatocitos se continúan con preconductillo (conductillos de Hering), los que a su vez vuelcan la bilis en los conductillos biliares o colangioloos, ramas terminales del conducto biliar portal.

La microscopia electrónica de la célula hepática (fig. 2)^(1, 2, 3, 5, 6) revela la presencia de los capilares biliares, cuyas paredes están constituidas por la membrana plasmática de hepatocitos adyacentes. Los capilares biliares muestran escasas microvellosidades en su luz y se encuentran cerrados por zonas de unión estrecha que ocluyen el espacio intercelular. Otros polos del hepatocito guardan estrecho contacto con los capilares

sinusoides, de los cuales están separados por el espacio de Disse. En este espacio, que representa la iniciación del sistema linfático del hígado, se visualizan numerosas microvellosidades que contienen enzimas para el transporte activo propio de la membrana plasmática. Frente al sinusoides, la célula hepática muestra numerosas vesículas de pinocitosis, a través de las cuales incorpora agua y macromoléculas de diferente naturaleza. El núcleo del hepatocito responde a la descripción general de ese componente celular. En el citoplasma se puede observar un retículo endoplásmico rugoso compuesto por cisternas paralelas, aplanadas, con numerosos ribosomas, encargado especialmente de la síntesis de proteínas "de exportación". Los ribosomas libres en la matriz citoplásmica, en cambio, se vinculan con la formación de proteínas para utilización de la propia célula. El retículo endoplásmico liso consiste en una red de pequeños túbulos donde se realizan varias funciones: transformación de ácidos grasos en triglicéridos, glucogenogénesis y glucogenólisis, síntesis de colesterol, degradación de hormonas y fármacos. El complejo de Golgi se

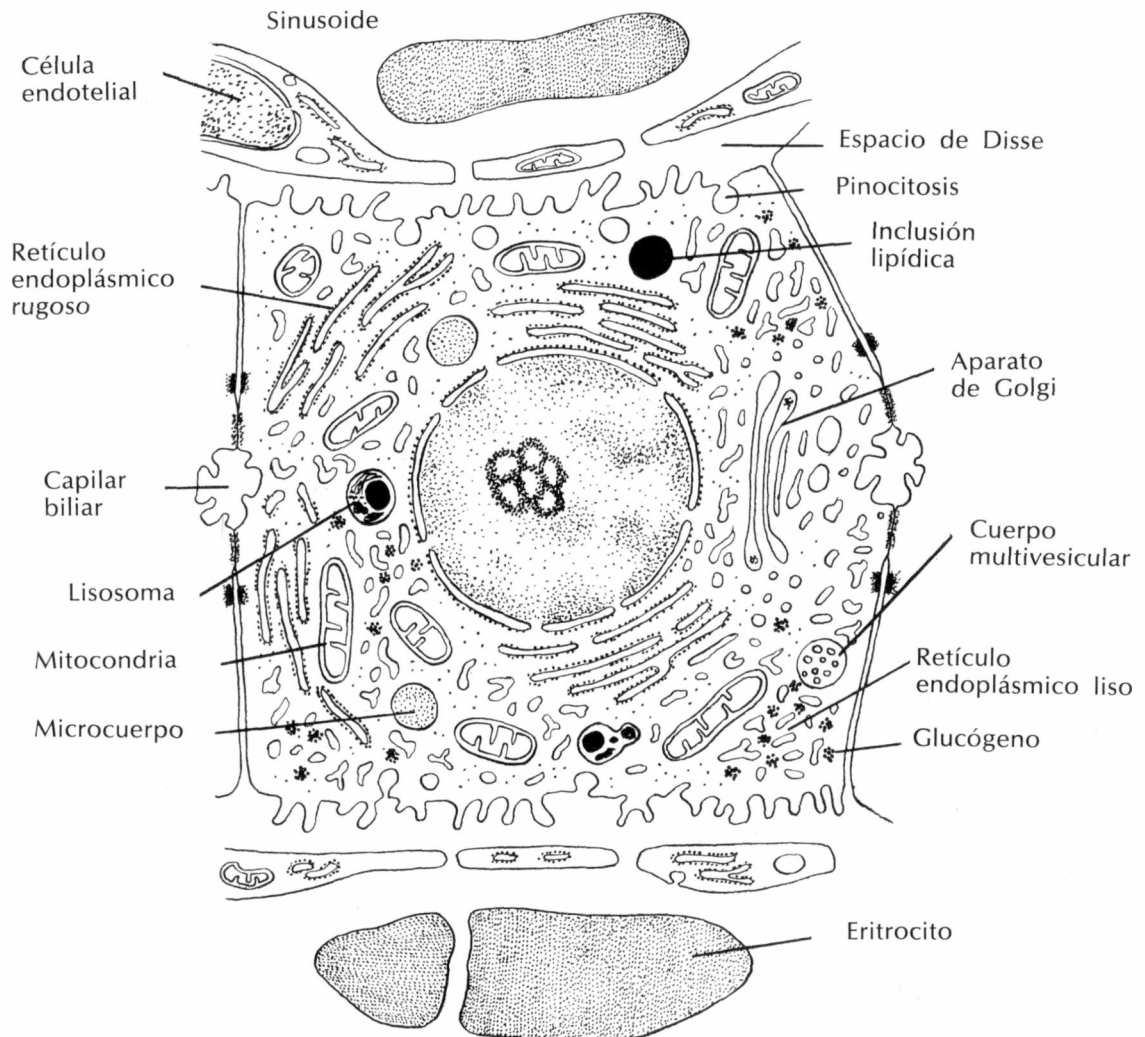


Figura 2

ubica cerca del canalículo y está compuesto por cisternas paralelas interconectadas, vesículas múltiples y vacuolas. Su función mejor conocida consiste en la condensación, empaquetamiento y transporte de proteínas y lipoproteínas fuera de la célula. Está conectado con el retículo endoplásmico rugoso a través del retículo endoplásmico liso y tiene relación con la formación de lisosomas. Las mitocondrias responden a las características morfológicas comunes a otras células y, como en ellas, también en el hepatocito intervienen en la respiración celular, aportando la energía necesaria para numerosas funciones. La célula hepática posee, además, diversos tipos de lisosomas: cuerpos multivesiculares, vacuolas autofágicas, cuerpos residuales de lipofucsina. Los lisosomas primarios reciben diferentes clases de enzimas hidrolíticas formadas en el retículo endoplásmico rugoso. Cuando esas enzimas son empleadas en la degradación de sustancias de la propia célula o sustancias incorporadas desde el

exterior, el lisosoma se denomina secundario. El citoplasma contiene también inclusiones lipídicas y considerable cantidad de gránulos de glucógeno que forman pequeñas rosetas. Los microcuerpos o peroxisomas representan un organoide característico, aunque no exclusivo, del hepatocito. Está constituido por una membrana envolvente y una matriz finamente granular. Contiene enzimas que oxidan las grasas y que actúan sobre el agua oxigenada (respiración celular extramitocondrial), vinculándose también con la gluconeogénesis del hepatocito. En algunos animales, excluido el hombre, contienen un cristalóide de uricasa en su interior.

La pared del capilar sinusoidal está formada por células endoteliales que dejan entre sí amplias fenestraciones. Estas células pueden transformarse en macrófagos (células de Kupffer), muchas de las cuales terminan por desprenderse y pasar a la circulación sanguínea.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BHAGWAT, A. G.; ROSS, R. C. y CURRIE, D. J.: Ultrastructure of normal human liver. *Arch. Pathol.*, 93:227, 1972.
- 2 BIAVA, C. G.: Studies on cholestasis; a reevaluation of the fine structure of normal human bile canaliculi. *Lab. Invest.*, 13: 840, 1964.
- 3 BROWN, D. B.: The electron microscopy of human liver. *Gastroenterology*, 32:103, 1957.
- 4 ELIAS, H.: A re-examination of the structure of the mammalian liver. II Hepatic lobule and its relation to vascular and biliary systems. *Am. J. Anat.*, 85:379, 1949.
- 5 ESSNER, E., y NOVIKOFF, A. B.: Human hepatocellular pigments and lysosomes. *J. Ultrastr. Res.*, 3:374, 1960.
- 6 MA, M. H.; GOLDFISCHER, S., y BIEMPICA, L.: Morphology of the normal liver cell. En "Progress of liver diseases", vol. IV, Grune y Stratton, New York and London, p. 1, 1972.
- 7 NOVIKOFF, A. B. y ESSNER, E.: The liver cell: some new approaches to its study. *Am. J. Med.*, 29:102, 1960.
- 8 RAPPAPORT, A. M.; BORROWY, Z. J.; LONGHEED, W. M., y LOTTO, W. N.: Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit; role in hepatic physiology and pathology. *Anat. Rec.*, 119:11, 1954.
- 9 RAPPAPORT, A. M.: The structural and functional unit the human liver (liver acinus). *Anat. Rec.*, 130:673, 1958.
- 10 ROUILLER, C., y JÉZÉQUEL, A. M.: Electron microscopy of the liver. In: The liver. Rouiller, C. ed. New York, Acad. Press Inc., 1963, pp. 195, 264.

Prof. Juan José Gagliardino
Profesor adjunto con dedicación exclusiva
Instituto de Fisiología

FUNCION BILIGENICA DEL HIGADO

Siendo el tema general de esta publicación las ictericias, hemos creído conveniente circunscribir esta actualización a la función biligénica del hígado. Es menester aclarar que el tema no ha sido agotado, sino que tan sólo hemos considerado aquellos puntos que pueden haber experimentado algún claro avance más allá del descrito en los textos clásicos de Fisiología. También en lo posible hemos evitado el empleo de fórmulas químicas fácilmente consultables en un buen libro de Bioquímica.

FUNCIONES DE LA BILIS

La bilis cumple numerosas funciones, a las cuales arbitrariamente podríamos calificar como de absorción y excreción.

Absorción: Es consecuencia de su acción detergente a nivel de las grasas, produciendo su dispersión micelar y favoreciendo de esa manera un ataque más efectivo por parte de las enzimas lipolíticas. Secundariamente a esta acción se derivan otras que son también importantes. Tal el caso de la absorción de vitaminas liposolubles A, D, E y K. A través de una correcta absorción de vitamina A participa entonces en la adaptación para la visión nocturna (ciclo de la rodopsina). Derivada de la absorción de vitamina D participa en la regulación del metabolismo fosfocálcico, lo que se complementa con el hecho de que una malabsorción grasa se acompaña de formación de jabones de calcio con pérdida del mismo. A través de la vitamina E la bilis participa en reacciones que se relacionan con el metabolismo del colágeno y en una controvertida acción sobre la espermatogénesis. Finalmente, su relación con la vitamina K la hace participar en la síntesis de proteínas de la coagulación.

Excreción: también a este nivel las funciones son múltiples y diversas. Como se explicará más adelante, a través de la bilis se produce la excreción directa del colesterol, como así también de sus residuos catabólicos más importantes que son los ácidos biliares. Algo similar ocurre con los grupos Hem que son eliminados previa conversión en bilirrubina. Se ha agregado a esta nómina de metabolitos la excreción de algunas hormonas. Así por ejemplo dos hormonas polipeptídicas, la insulina y el glucagon, se han podido detectar por medio del radioinmunoanálisis en la bilis. Sus concentraciones son variables y guardan estrecha relación con los hallados en sangre, sugiriéndose la posibilidad de que participen de esa manera en la regulación de los niveles circulantes de ambas hormonas.

BILIRRUBINA

La producción diaria de bilirrubina en el hombre oscila alrededor de 250-300 mg y procede de la metabolización de grupos Hem del organismo.⁽⁷⁾ El 85 % de estos grupos Hem proviene de la degradación de la hemoglobina circulante; el 15 % restante de otras fuentes,⁽⁵⁾ como se indica en la figura 1. Las etapas metabólicas allí indicadas, hasta la formación de bilirrubina, ocurren a nivel del sistema retículo-endotelial del bazo, hígado y médula ósea, pudiendo ocurrir también a nivel de piel por intermedio de los fagocitos locales. La transformación del Hem en bilirrubina involucra un proceso de ruptura de su estructura cíclica, pérdida de hierro y una oxidación y reducción secuenciales. La bilirrubina así formada, denominada bilirrubina no conjugada (bilirrubina indirecta clásica), es relativamente insoluble en agua a pH 7,4. Por este motivo, al pasar al plasma, se la encuentra ligada principalmente a la albúmina y en menor proporción a una betalipoproteína. Transportada de esa manera, llega al hígado y a nivel del polo hemático del hepatocito es transferida al interior. Este pasaje de la bilirrubina a través de la membrana hepatocítica sería efectuada por medio de un transportador específico no fácilmente saturable. Ya en el interior del hepatocito, la bilirrubina no permanece libre, sino que su transporte intracitoplasmático es efectuado por dos fracciones proteicas denominadas proteínas Y y Z (ligandinas).⁽⁵⁾ Ambas fracciones demuestran gran afinidad por la bilirrubina, pero son también capaces de ligar otras sustancias como bromosulfonftaleína y verde de indocianina. Mientras que la proteína Z ha sido aislada de tejidos extrahepáticos como la mucosa intestinal, la proteína Y parece privativa del hepatocito. Ninguna de las dos fracciones ha sido aislada en el sistema reticuloendotelial. Algunos agentes como el fenobarbital son capaces de incrementar la concentración citoplasmática de la fracción Y.⁽⁵⁾ La bilirrubina no conjugada es conjugada principalmente con dos moléculas de ácido glucurónico y en menor proporción con ácido sulfúrico. Esta última no parece ser importante en el hombre. La conjugación con ácido glucurónico es controlada por una enzima, la glucuroniltransferasa, como está indicado en la figura 1. Como esta transferasa conjuga también otras sustancias como tiroxina, esteroides, aminos, etc., se ha sugerido la existencia de diversas isoenzimas. Existe también en los hepatocitos una enzima, la betaglucuronidasa, capaz de revertir este proceso, produciendo bilirrubina no conjugada. La actividad de esta enzima se halla exacerbada en algunos tipos de colestasis.⁽⁸⁾

El diglucuronidato de bilirrubina (también llamada bilirrubina directa) es finalmente excretado en forma activa (mecanismo dependiente de la provisión de energía) hacia el canalículo biliar.⁽¹³⁾ Este proceso actúa con un amplio margen de reserva. Sin embargo, considerando todas las etapas que experimenta la bilirrubina desde el ingreso hasta su salida del hepatocito (captación, conjugación y excreción), es la excreción la más fácil de saturar y por consiguiente puede considerárselas como limitante del pasaje de bilirrubina a través del hepatocito.

Llegada la bilirrubina conjugada al intestino, es sometida a la acción de las bacterias intestinales, en particular los microorganismos coliformes, donde por deconjugación y reducción progresiva es transformada en estercobilinógeno.⁽⁹⁾ Este pigmento sigue tres caminos diferentes:

- parcialmente es absorbido, fijado, transformado y reexcretado por la bilis, constituyendo el ciclo enterohepático de la bilirrubina;
- una pequeña fracción es absorbida y eliminada por la orina como urobilinógeno (hasta 4 mg/día);

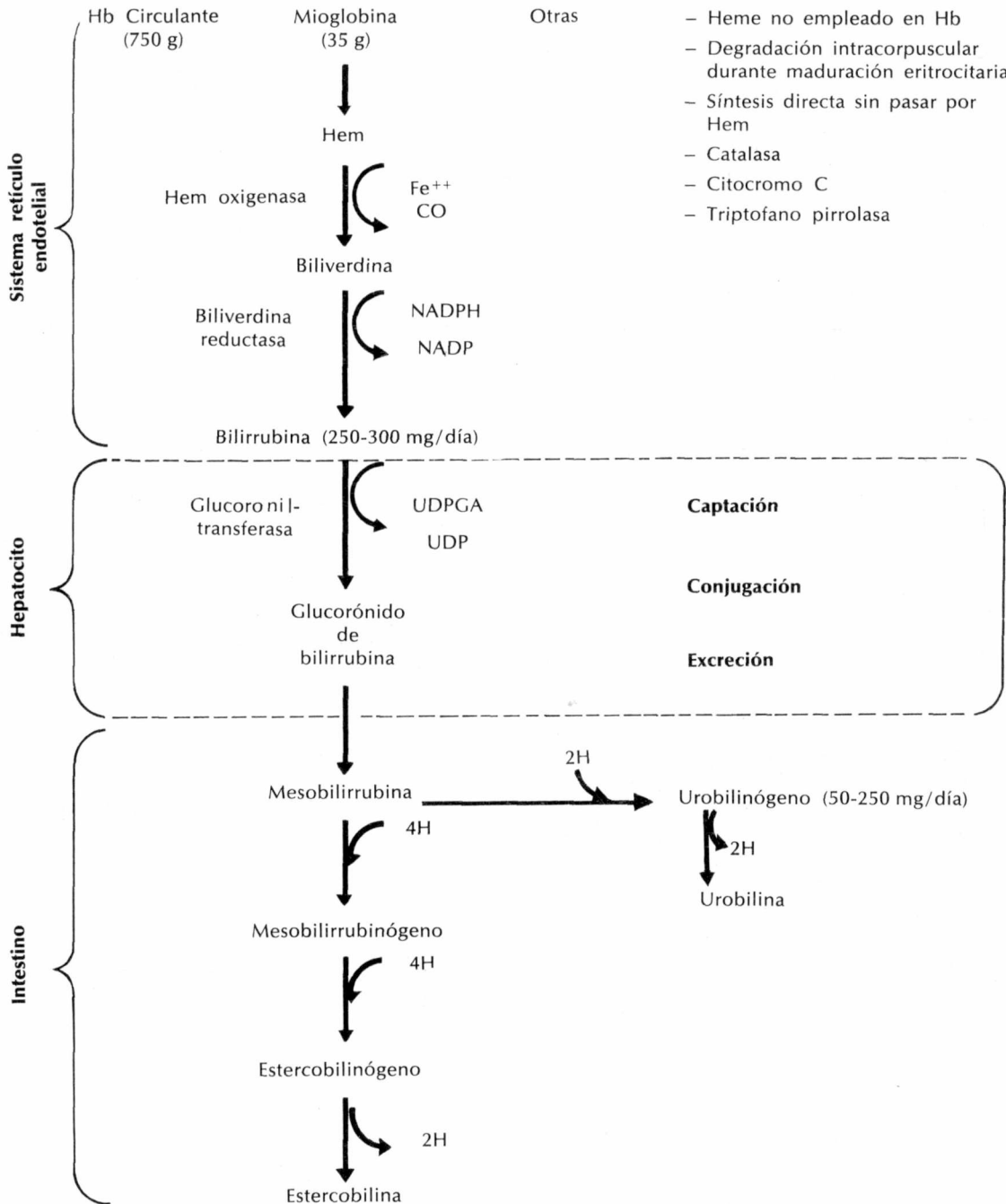


Figura 1

- la mayor parte (100-200 mg diarios) se excreta por las heces, dándole a las mismas el color pardusco al ser oxidadas a estercobilina.

en el hombre la vía catabólica y la forma de excreción más importante del mismo.⁽⁸⁾

En la figura 2 se han esquematizado las distintas etapas metabólicas que llevan a su formación. Los ácidos biliares sintetizados por el hepatocito son el cólico y el quenodesoxicólico,^(6, 17) por lo que se los denomina ácidos primarios. Posteriormente, por acción de las bacterias intestinales, se for-

ACIDOS BILIARES

Los ácidos biliares son compuestos formados en el hígado a partir del colesterol representando

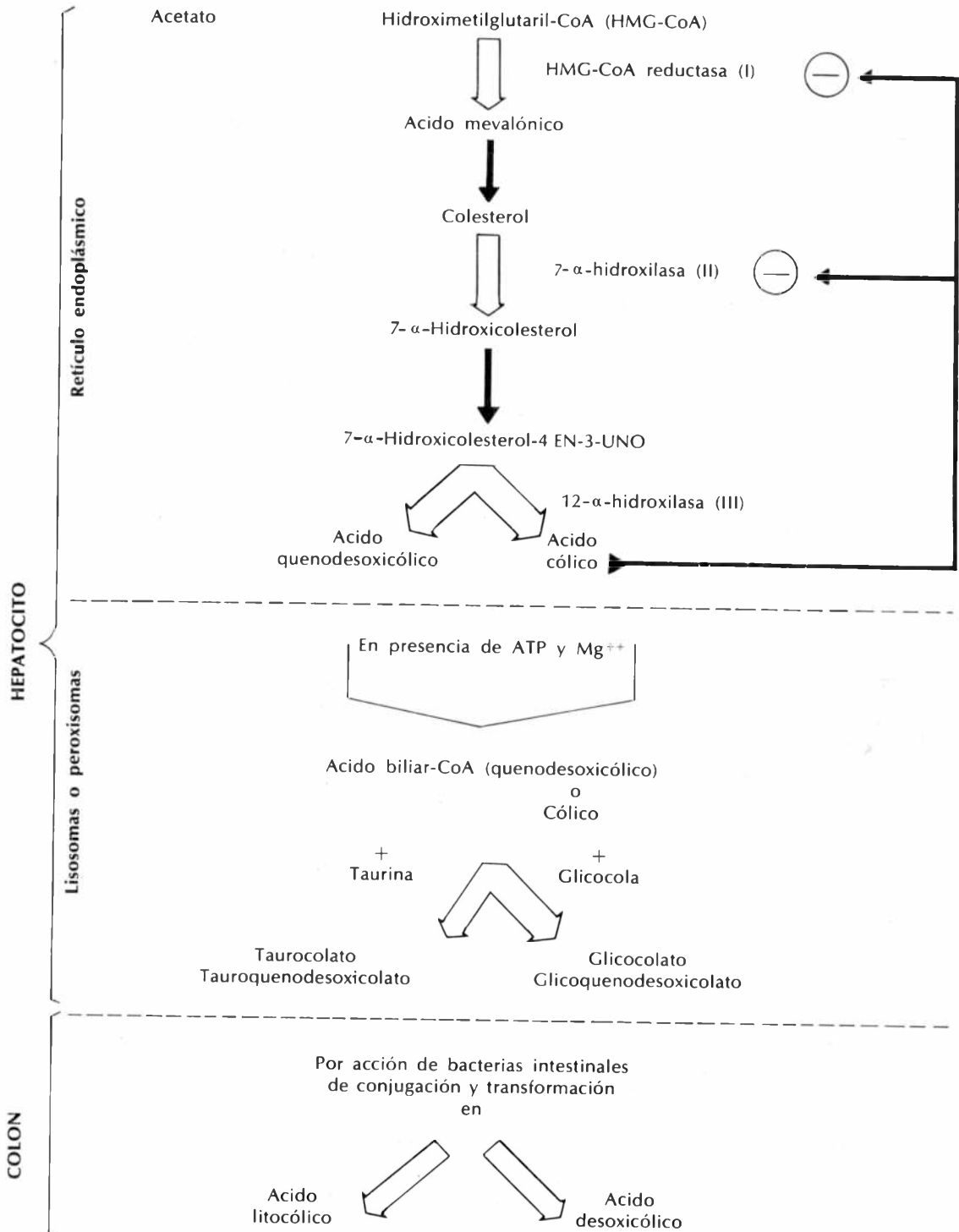


Figura 2

man el desoxicólico y el litocólico, respectivamente, a los que se denomina secundarios. La proporción en que se encuentran en la bilis se indica en la Tabla 1:

Tabla 1

ácido cólico 40 % - quenodesoxicólico 40 %
desoxicólico 18 % - litocólico 2 %

Como puede verse en la figura 2, en la biosíntesis de ácidos biliares habría tres reacciones limitantes: la primera a nivel de la HMG-Coa reductasa, la segunda en la 7-alfa-hidroxisilasa y la tercera en la 12-alfa-hidroxisilasa.^(12, 15) A nivel de las dos primeras enzimas actuarían los ácidos cólico y quenodesoxicólico (en este orden de efectividad) por un mecanismo de retroalimentación negativa. De esta manera, los ácidos biliares autorregularían su producción a nivel de precursores en una etapa previa y luego posterior a la formación de colesterol; las sales biliares regularían así también la síntesis de colesterol en la célula mucosa (pool intramural) y en el hepatocito (pool hepático).

Una vez sintetizados, los ácidos biliares son conjugados a nivel de lisosomas o de peroxisomas con los aminoácidos glicocola y taurina (relación 3/1 con ellos, acorde con la mayor disponibilidad de glicocola)⁽⁶⁾ antes de ser excretados a la bilis. La excreción del ácido biliar ya conjugado a nivel del polo biliar del hepatocito se haría por intermedio de un transportador.⁽¹³⁾ Una vez en la bilis, pasan al intestino, donde en un 80 % son reabsorbidos activamente en forma conjugada en los 100 a 150 cm finales del intestino delgado por medio de un sistema dependiente de la concentración de Na⁺; el otro 15 % es reabsorbido pasivamente, en su forma libre, en presencia de microorganismos capaces de efectuar la deconjugación.⁽⁶⁾ De esta manera, los ácidos biliares retornan por vía portal al hígado donde son captados, nuevamente conjugados y finalmente reexcretados en la bilis (fig. 3). A este circuito, anatómicamente compuesto por intestino, sangre portal, hígado y vesícula biliar se lo denomina circuito enterohepático.^(3, 10) En el recorrido enterohepático de los ácidos biliares el hepatocito juega un doble rol activo que vale la pena describir. A nivel sinusoidal, el hepatocito posee un mecanismo activo de captación no bien definido, pero que podría tratarse de un transportador de membrana o bien de simple difusión combinada con la ligadura intracitoplasmática a una proteína transportadora. Se ha determinado la cinética de esta reacción y se ha visto que usando la ecuación de Michaelis-Menten la velocidad máxima (V_m) es de alrededor de 30 nmol/seg/g de hígado, siendo su constante media de saturación (K_m) de alrededor de 90 nmol/g. Este mecanismo opera, en condiciones fisiológicas, muy por debajo de su capacidad de saturación.⁽¹³⁾ Es interesante destacar que esta captación es selectiva, siendo mayor para los ácidos biliares conjugados que para los no conjugados y también mayor para los trihidroxilados (cólico y quenodesoxicólico) que para los dihidroxilados (desoxicólico). Desde el hepatocito, los ácidos biliares son excretados en el polo biliar por un mecanismo en el que también participa un transportador. La capacidad de

este sistema excretor es unas diez veces menor que el de captación (3,24 nmol/seg/g contra 32,5 nmol/seg/g de hígado, respectivamente).⁽¹³⁾ Por consiguiente, queda claro que la excreción es la etapa limitante en el pasaje de ácidos biliares a través del hepatocito durante el ciclo enterohepático. Una vez en el canalículo, los ácidos biliares no pueden normalmente volver a entrar al hepatocito, creando por consiguiente un gradiente osmótico que atrae hacia el canalículo agua y electrólitos.⁽⁸⁾ La retrodifusión de ácidos biliares puede suceder en condiciones patológicas o ser inducido por sustancias tales como estrógenos, anticonceptivos y durante el embarazo.⁽⁸⁾

La cantidad de ácidos biliares que se encuentran en el circuito enterohepático antes descrito, oscila entre 2-3 g y constituye el fondo común total de ácidos biliares. Este fondo común, de acuerdo con la periodicidad de las ingestas, circula unas 6 a 8 veces en el lapso de 24 hs., lo que

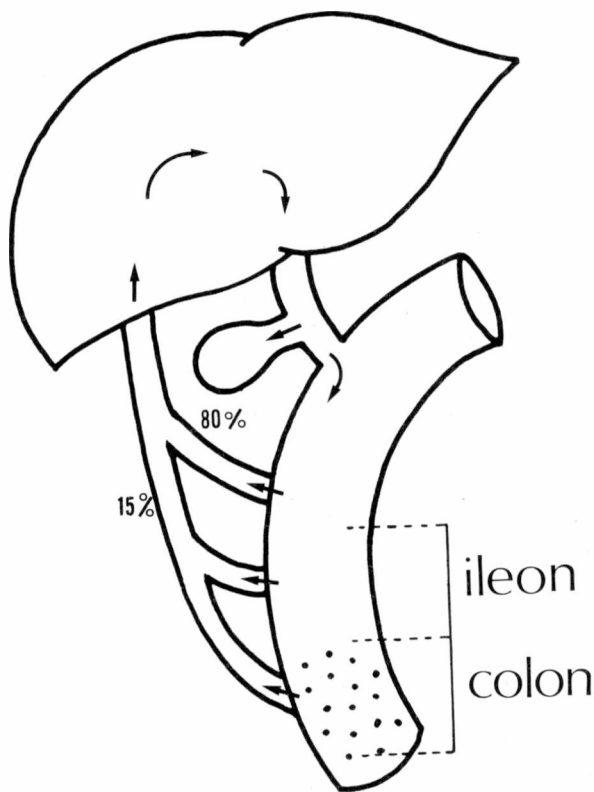


Figura 3. Esquema del ciclo enterohepático. Los puntos representan la presencia de bacterias colónicas.

significa un circulante de 20-25 g diarios de ácidos biliares. Durante el ayuno nocturno, el fondo común de ácidos biliares es secuestrado en la vesícula. Se ha calculado que la síntesis diaria de ácidos biliares es idéntica a su pérdida por vía intestinal, siendo esta cifra de 400 a 600 mg. Por lo tanto, el fondo común total de ácidos biliares permanece estable, dependiendo de un correcto equilibrio entre síntesis y pérdida intestinal; y en consecuencia, habría dos mecanismos para producir una disminución del fondo común: una síntesis deficiente o una pérdida excesiva no

compensada. Esta última causa parece ser la más probable en casos de litiasis, ya que la primera no ha podido constatarse en pacientes litiasicos.⁽¹⁰⁾ Esta homeostasis entre síntesis y pérdida de ácidos biliares es de gran importancia fisiopatológica, ya que su descompensación, con la consecutiva disminución del fondo común, sería el evento inicial en la litogénesis.⁽³⁾ En efecto, se ha comprobado que pacientes con litiasis presentaban un descenso del 45 % en su fondo común.

LIPIDOS BILIARES

Los lípidos biliares de mayor importancia fisiopatológica están representados por el colesterol y un fosfolípido que es la lecitina. Cabe destacar que la presencia de colesterol en la bilis representa un importante mecanismo, junto con la transformación en sales biliares, de excreción de

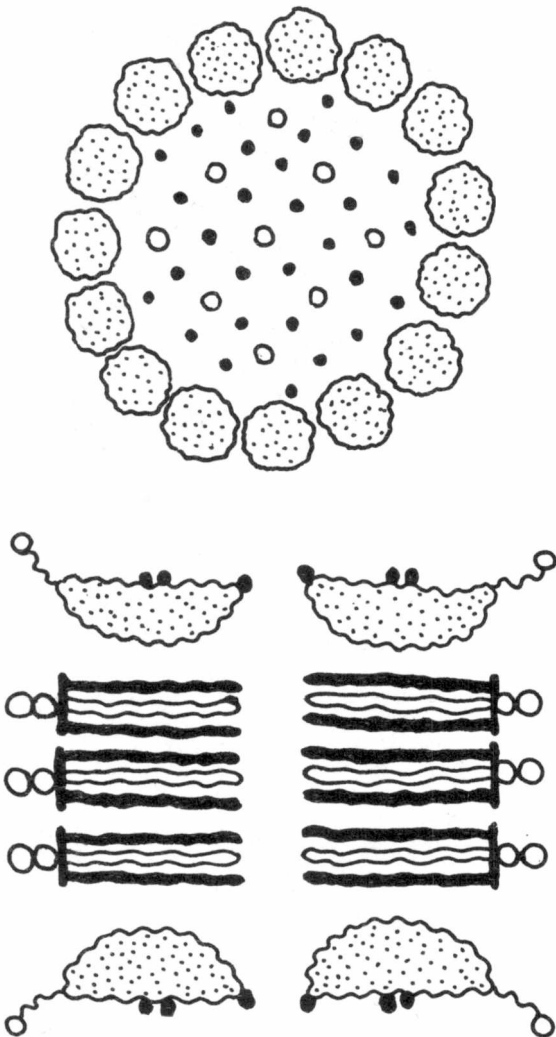


Figura 4. Esquema de un corte transversal (derecha) y longitudinal (izquierda) de una micela biliar. En la parte más externa se han representado las sales biliares mientras que en el centro se encuentran los fosfolípidos (oscuro) y el colesterol (claro).

este esterol. La bilis es la única solución fisiológica del organismo que contiene alta concentración de lípidos y sales biliares con muy pequeña cantidad de proteína. Esto se logra por la formación de micelas mixtas entre sus componentes gracias a la acción detergente de las sales biliares. Estas últimas son sustancias bipolares con un polo hidrófilo representado por un carboxilo y otro hidrófobo representado por el grupo esteroideo.^(4, 11) Cuando se encuentran en un medio acuoso se agrupan formando micelas orientando el grupo hidrófilo hacia el exterior (fig. 4). El interior de la micela, rico en hidrocarburos, es capaz entonces de solubilizar grasas. El agregado a la micela de fosfolípidos, que también poseen un grupo hidrófilo representado por la colina y el fosforilo, incrementa su capacidad solubilizadora. La relación ácido biliar/lecitina en la micela de la bilis es de 2-3/1, y parece ser la óptima. La capacidad detergente de esta micela es de unos 9 moles de colesterol por cada 100 moles de lecitina-ácido biliar. Partiendo de estos conceptos, Admirand y Small⁽¹⁾ idearon un diagrama para determinar las relaciones mutuas del colesterol, lecitina y ácidos biliares en la bilis (fig. 5). En él se representan los porcentajes molares de cada uno de ellos, de tal manera que a partir de tres concentraciones independientes obtenemos un solo punto dentro del triángulo. La línea ABC define la solubilidad máxima del colesterol en una solución ternaria como la bilis. Por debajo de esta línea, el colesterol se encontrará en estado micelar y por consiguiente sin problemas de precipitación. A nivel o por encima de la línea ABC, la bilis en estudio estará saturada de colesterol y por consiguiente en el punto crítico para la litogénesis.⁽⁷⁾

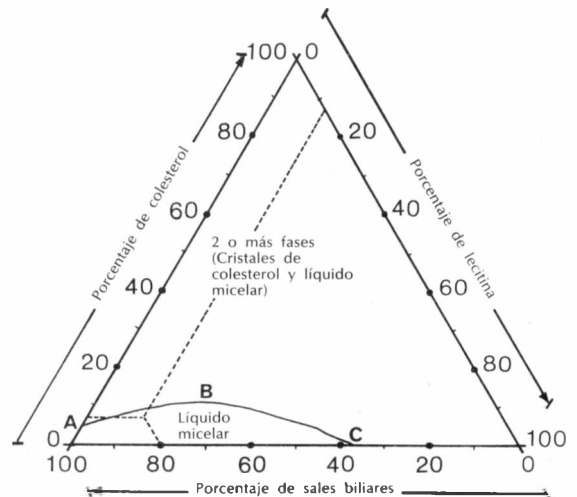


Figura 5. Diagrama de Admirand y Small. Ver explicación en el texto.

La secreción de lípidos biliares por parte del hepatocito guarda relación con la de sales biliares, incrementándose cuando aumenta la concentración de éstos.⁽¹⁴⁾ El efecto opuesto se observa al disminuir la concentración de ácidos biliares. Esta correlación se observa fundamentalmente con los fosfolípidos y en menor proporción con el co-

lesterol, lo que hace pensar que el colesterol es secretado en parte por un mecanismo independiente de la excreción de ácidos biliares.⁽¹⁶⁾ Esta interrelación explica que la concentración de lípidos en la bilis no sea constante y presente variaciones circadianas.⁽²⁾ Así son altas durante el día, en momentos en que el fondo común de sales biliares circula activamente, disminuyendo durante el ayuno nocturno en momentos que dicho fondo común es secuestrado por la vesícula. El mecanismo por el cual los ácidos biliares producen este efecto sobre la secreción de lípidos sería doble, estimulando la síntesis de lecitina e incrementando su incorporación en las micelas mixtas. La relativa independencia de la eliminación de colesterol respecto de la concentración de ácidos biliares explica su precipitación en bilis con un fondo común de ácidos biliares disminuido y una eliminación alta de colesterol. En estos casos, la administración de ácido quenodesoxicólico exógeno, logrando un incremento del fondo común, repondría las condiciones necesarias para que el colesterol retornase al estado micelar. Este principio es el aplicado a la terapia médica de la litiasis colesterínica.

COMPOSICION DE LA BILIS

La bilis humana del conducto hepático presenta la siguiente composición:⁽¹⁸⁾

Tabla II

Agua	97,34 % (96-98 %)
Sólidos totales	2,66 (2,0-4,0)
Ácidos biliares	1,09 (0,42-1,83)
Mucina y pigmentos	0,61 (0,43-0,93)
Lípidos totales	0,34 (0,29-0,42)
Grasa neutra	0,11 (0,04-0,3)
Ácidos grasos	0,11 (0,08-0,14)
Lecitina	0,06 (0,05-0,07)
Colesterol	0,12 (0,08-0,17)
Iones inorgánicos	0,75 (0,58-0,92)

BIBLIOGRAFIA

- ADMIRAND, W. H., y SMALL, D. M.: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J. Clin. Invest.*, 47: 1043, 1968.
- ALLIN, C.; CAHLIN, E., y SCHERSTEN, T.: Relationships between fatty acid patterns of serum, hepatic and biliary lecithins in man. Effect of sucrose feeding. *Biochim. Biophys. Acta*, 296: 518, 1973.
- BALINT, J. A.; BEELEER, D. A., y KYRIAKIDES, E. C.: Bile acid pools, kinetics and biliary lipid composition before and after cholecistectomy. *New Engl. J. Med.*, 289:1213, 1973.
- CAREY, M. O., y SMALL, D. M.: The characteristics of mixed micellar solutions with particular reference to bile. *Am. J. Med.*, 49:590, 1970.
- FLEISCHNER, G., y ARIAS, I.: Recent advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *Am. J. Med.*, 49:576, 1970.
- CORIN, J. P., et SOUCIET, G.: Les acides biliaires. *La Nouvelle Press. Méd.*, 1:1425, 1972.
- GANONG, W. F.: Manual de Fisiología Médica. Ed. Manual Moderno, 1971, pág. 421.
- HARDISON, W. G.: Bile salts and the liver. In: Progress in liver diseases. Ed. Popper and Schaffer, Grune & Stratton, New York, 1971, cap. VI, pág. 83.
- HARPER, K. W.; AUSTAD, W. I., y LACK, L.: Enterohepatic cir-Moderno, 1971, pág. 95.
- HEATON, K. W.; AUSTAD, W. I., y LACK, L.: Enterohepatic circulation of C-14 labelled biled salts in disorders of the distal small bowel. *Gastroenterology*, 55:5, 1968.
- HOFFMANN, A. F., y SMALL, D. M.: Detergent properties of bile salts: correlation with physiological functions. *Ann. Rev. Med.*, 18:333, 1967.
- MOSBACH, E. H.: Hepatic synthesis of bile acids. Biochemical steps and mechanisms of rate control. *Arch. Int. Med.*, 130: 478, 1972.
- BAUMGARTNER, G.; REICHEN, J.; VON BERGMANN, K., y PREISIG, R.: Elaboration of hepatocytic bile. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 51:455, 1975.
- SCHERSTEN, T.; NILSSON, S., y CAHLIN, E.: Relationship between the biliary excretion of bile acids and the excretion of water, lecithin and cholesterol in man. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1:242, 1971.
- SCHEFER, S.; HOUSER, S., y LAPAR, V.: Regulatory effects of sterols and bile acids on hepatic 3-hydroxi-3-methyl-glutaryl CoA reductase and cholesterol 7- α -hydroxylase in the rat. *J. Lipid. Res.*, 14:573, 1973.
- SMALLWOOD, R. A.; JABLONSKI, P., y WATTS, J. E.: Intermittent secretion of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. *Brit. Med. J.*, 4:263, 1972.
- VLAHCEVIC, Z. R.; MILLER, J. R., y FARRAR, J. T.: Bile acids metabolism in patients with cirrhosis. I: kinetics aspects of colic acid metabolism. *Gastroenterology*, 60:491, 1971.
- WEST, E. S.; TODD, W. R.; MASON, H. S., y VAN BRUGGEN, J. T.: Bioquímica Médica. Ed. Interamericana, 1969, pág. 387.

ELABORACION DE LA BILIS

Nos referiremos aquí exclusivamente a la bilis hepatocítica, dejando de lado la ductular. El flujo de la misma puede determinarse mediante el empleo del eritritol que no es reabsorbido ni excretado en los canalículos biliares. El volumen del mismo tiene una regulación osmótica que depende del transporte y concentración de solutos desde el hepatocito hacia los canalículos biliares. Estos solutos son fundamentalmente dos: los ácidos biliares y el Na⁺.⁽¹³⁾

Flujo dependiente de los ácidos biliares

En condiciones normales es el mecanismo de regulación del flujo de bilis hepatocítica más importante en el hombre. A su vez está condicionado por:

- disponibilidad de ácidos biliares en el hepatocito, provenientes en su mayor parte del ciclo enterohepático;
- de la cinética de transporte de los ácidos biliares a través del hepatocito, descrito en detalle anteriormente;
- del gradiente osmótico creado por los ácidos biliares al ser excretados en el canalículo biliar.

Flujo independiente de los ácidos biliares

Involucra el transporte de Na⁺ por una ATPasa Na⁺ K⁺-dependiente y operaría primordialmente en el polo canalicular del hepatocito. En oposición con el dependiente de ácidos biliares, que está condicionado por el fondo común de ácidos biliares, esta fracción depende primordialmente de la masa total de células hepáticas. Por consiguiente, se encuentra disminuido en casos de atrofia o disminución del parénquima hepático. Es incrementado por inducción de la actividad de ATPasa por distintas sustancias como espironolactomas, pentobarbital y teofilina.

PATOLOGIA HEPATICA EN LAS ICTERICIAS

INTRODUCCION

Es de utilidad clasificar las ictericias de acuerdo con la etapa afectada de formación de la bilirrubina. Así es comprensible que la producción excesiva por hemólisis no determine por sí lesión hepática manifiesta (excepto la sobrecarga de hemosiderina). En los defectos de captación hepatocitaria (enfermedad de Gilbert) se han descrito alteraciones ultraestructurales inconstantes compuestas por hipertrofia del REL y pérdida de microvellosidades en el espacio de Disse. En los casos de déficit enzimático de conjugación (síndrome de Crigler-Najjar, ictericia del recién nacido) no se observan cambios histológicos importantes.

En el síndrome de Dubin-Johnson, trastorno de secreción, se aprecia el depósito de numerosos gránulos densos, de 0,5 a 2,5 micras, de ubicación preferencial pericanalicular, íntimamente relacionados con los lisosomas; para algunos autores este pigmento estaría relacionado con la lipofuscina y, para otros, con un tipo especial de melanina. En los canaliculos biliares se han descrito pérdida de microvellosidades y acumulación de matriz densa luminal, lo cual podría justificar las dificultades de salida.

El síndrome de Rotor comparte las mismas alteraciones, a excepción de los depósitos pigmentarios.

En los casos de colestasis idiopáticas recurrentes, con base genética o no, fuera de las "pouses" que muestran colestasis simple centrolobulillar, el hígado es normal.

La ictericia no es signo conspicuo de la cirrosis, a menos que ésta se descompense; en esa etapa, generalmente terminal, la morfología mostrará una cirrosis regular o irregular, con escasos parámetros viables que permitan definir su patogenia.

De allí que tenga más interés definir correctamente los cuadros que puedan ofrecer dificultades diagnósticas clinicopatológicas. Es en ese sentido que nos extenderemos en el estudio de la colestasis (ya sea extra o intrahepática), como asimismo en la diferenciación y significación de los principales tipos de hepatitis, cirrosis biliar primaria, hepatopatía alcohólica aguda y hepatopatías icterígenas por drogas.⁽¹²⁾

COLESTASIS

Desde el punto de vista funcional se la define, con reservas, como la falta de secreción biliar por las células hepáticas con la acumulación concomitante en la sangre de todos los constituyentes normalmente excretados en la bilis. Interesa

sobre todo la distinción entre la colestasis extrahepática y la intrahepática dada su diferente significación. Si bien patogénicamente puede distinguirse en esta última su topografía lesional (por ejemplo, células hepáticas en la hepatitis viral, ductos biliares interlobulares en la cirrosis biliar primaria), desde el punto de vista morfológico es difícil su identificación, ya que el mecanismo patogénico intrínseco sería similar con lesión asociada hepatocelular y canalicular en los dos tipos de colestasis.⁽⁷⁾

En las etapas iniciales de colestasis extrahepática, cualquiera sea su causa, las alteraciones más específicas son detectables con técnicas histoquímicas (ATPasa) que demuestran dilatación de los canaliculos periportales, en contraposición a la colestasis intrahepática donde se observa tortuosidad canalicular centrolobulillar. Las alteraciones ultraestructurales, ya sean canaliculares (borramiento de microvellosidades) o hepatocelulares (hipertrofia del aparato de Golgi y del retículo endoplásmico liso) no son útiles como parámetros diferenciales. La microscopía óptica muestra bilis en los hepatocitos, células de Kupffer y en los canaliculos, de preferencia en las áreas centrolobulillares. A medida que transcurre el tiempo (aproximadamente tres semanas), en la colestasis extrahepática comienzan a aparecer parámetros indicativos de lesión compuestos por áreas de necrosis hepatocelular generalmente teñidos por bilis (infartos biliares) y alteraciones portales caracterizadas por proliferación de conductos biliares, infiltrado inflamatorio y escape biliar al intersticio (bilirragia portal). En una etapa más tardía sobreviene proliferación colágena y constitución de "cirrosis biliar secundaria".

Aunque puede existir inflamación de grandes conductos sin obstrucción, los casos de colangitis ascendente están asociados, por lo común, a la estasis biliar. Pasaremos revista a continuación a las principales causas de colestasis intrahepática.

HEPATITIS

De acuerdo con la distribución topográfica preferencial de la lesión hepática se las divide en: lobular, portal y periportal. La primera incluye la hepatitis viral y la última la hepatitis crónica. La hepatitis portal comprende los casos de hepatitis reactiva inespecífica, respuesta hepática inactiva a las más diversas noxas y que no es determinante por sí sola de ictericia.⁽⁸⁾

HEPATITIS VIRAL

Las alteraciones estructurales consisten en tres tipos de lesiones: 1) daño hepatocelular e inflama-

ción; 2) cambios en la arquitectura hepática debido a pérdida de hepatocitos, y 3) consecuencias de la proliferación de fibroblastos y otras células mesenquimáticas. Los cambios o alteraciones estructurales se presentan en forma "moteada" o en "parches", diseminadas en todo el lobulillo, y con cierta tendencia a la localización centrolobulillar. Las alteraciones histopatológicas son divididas en constantes e inconstantes.

1 - Lesiones morfológicas constantes

a) Necrosis hepatocelular: generalmente comprende células aisladas o pequeños grupos celulares, que son rodeados por una reacción reticular fagocítica. Con frecuencia se observan células hepáticas que retraen, oscurecen y condensan su citoplasma, con picnosis nuclear o pérdida total del mismo; asimismo adquieren gran apetencia acidófila, y de allí la denominación de cuerpos acidófilos o hialinos (cuerpos de Councilman). Representan células en necrobiosis y a la ultraestructura se identifican como "células oscuras", debido a la condensación y homogeneización de organelas. En sus etapas finales de formación, el cuerpo acidófilo es expulsado de la trabécula al sinusoides o al espacio intercelular.

Para algunos autores, un número importante de cuerpos hialinos intrasinusoidales podrían representar células de Kupffer necróticas. Los cuerpos de Councilman carecen de especificidad. En la forma clásica de hepatitis viral, la necrosis hepatocelular no es lo suficientemente severa como para causar alteraciones de la arquitectura lobulillar. Cuando existe mucha necrosis (necrosis confluyente, necrosis submasiva o necrosis hepática subaguda), se presenta colapso reticular, con acercamiento de venas centrolobulillares y espacios porta, y formación de septos fibrilares inactivos. Estadísticamente estas formas con puentes de necrosis hepatocelular (bridging necrosis) son las que tienen más chance de evolucionar hacia la cirrosis (hepatitis viral de alto riesgo). Si la necrosis se extiende a todo el lobulillo, se denomina "necrosis masiva" y cuando la misma compromete todo el parénquima hepático, forma el sustrato de una forma clínica conocida como "hepatitis fulminante".

b) Alteraciones "degenerativas" hepatocelulares: el hepatocito, sobre todo en la zona centrolobulillar, toma aspecto vegetaloides; el citoplasma se hace claro, tumefacto y finamente granuloso. En estas células, de citoplasma "esmerilado", cuando se trata de una hepatitis sérica se puede demostrar antígeno de superficie HBsAg u obtener positividad con la técnica de orceína de Shikata. Con el microscopio electrónico, las células balonizadas se identifican como "células claras"; éstas presentan como alteración básica una marcada dilatación del retículo endoplásmico rugoso. Las alteraciones "degenerativas", unidas a la necrosis hepatocelular y polinucleación regenerativa, hacen que el cuadro monomorfo estructural hepatocítico normal se pierda, con la aparición de un notable pleomorfismo celular.

c) Inflamación y proliferación fagocítica: el infiltrado inflamatorio se distribuye en focos, a través de todo el parénquima; es esencialmente mononuclear, con predominancia linfocitaria. Escaso número de polinucleares neutrófilos y eosinófilos, con ausencia regular de células plasmáticas. Las células de Kupffer se tumefactan, proliferan y movilizan, denunciando los depósitos pigmentarios intracitoplasmáticos (lipofucsina y hemosiderina) la hiperactividad fagocitaria celular.

2 - Lesiones morfológicas inconstantes

- Necrosis confluyente y formación de septos pasivos.
- Colestasis.
- Acumulación de ceroides y hierro en las células de Kupffer.
- Proliferación ductal.
- Neoformación fibrilar con formación de septos activos.

Variabilidad lesional de acuerdo con la forma clínica de hepatitis viral

No existen diferencias significativas entre los casos de hepatitis icterica y anictérica. En los casos típicos de hepatitis viral, la colestasis es un componente accesorio, con presencia de escaso componente biliar en los hepatocitos centrolobulillares y hallazgo ocasional de trombos biliares; por el contrario, en la hepatitis colestática la colestasis es manifiesta, con mayor celularidad del infiltrado inflamatorio y participación en el mismo de mayor número de neutrófilos. En la hepatitis viral fulminante predominan los fenómenos de necrosis hepatocelular, con escaso componente inflamatorio; la lámina limitante, usualmente intacta en la hepatitis viral común, puede estar comprometida en los casos de necrosis extensa. En la denominada hepatitis colangioltica, la lesión principal reside en el límite trabécula-espacio porta, con proliferación y lesión ductal. La hepatitis persistente y la hepatitis recidivante carecen de características propias, dependiendo el patrón lesional en esta última forma clínica de la evolución sufrida por la infección anterior.^(4, 6)

HEPATITIS CRONICA

Los parámetros histopatológicos de referencia para efectuar diagnóstico de hepatitis crónica se dividen en dos tipos de lesiones: fundamentales y concomitantes.

A) Lesiones fundamentales

- Necrosis en migajas (piecemeal necrosis): consiste en la segregación con muerte ulterior de hepatocitos aislados o en pequeños grupos, proceso que se instala en la lámina limitante lobulillar y en íntima relación con el infiltrado celular inflamatorio. En forma conjunta con la presencia de células mononucleadas, la necrosis en migajas marca la actividad de la afección. Es de tener en cuenta que la necrosis hepatocítica puede establecerse en otro sector lobulillar aparte de la lámina limitante,

hecho observable asiduamente en las formas agresivas.

2. Infiltrado inflamatorio: acumulación variable de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, ubicados de preferencia en el área perilobulillar, y en proximidad de hepatocitos alterados. Ocasionalmente pueden presentarse leucocitos eosinófilos y/o neutrófilos. Según el tipo de hepatitis crónica variará la composición del infiltrado, llegando en las formas más estabilizadas a disponerse en estructuras foliculares.
3. Fibrosis: las bandas de fibrosis, naciendo en las áreas portales, pueden englobar hepatocitos aislados, o extenderse hacia el interior del lobulillo, con disección del mismo en estructuras multicelulares. La neoformación fibrilar se produce con más intensidad en las zonas de actividad inflamatoria.
4. Degeneración balonzante: los hepatocitos limitantes con las zonas de necrosis parcelar o en migajas (presumiblemente los destinados a la necrosis) sufren alteraciones degenerativas, con balonzación extrema; el citoplasma es vacuolado, hipocromático, existe anisocariosis y el núcleo está rodeado de material citoplásmico granular.

B) Lesiones concomitantes

Se describen otras alteraciones cuya observación no es imprescindible para efectuar el diagnóstico de hepatitis crónica. Consisten en transformación acinar o disposición en pseudorosetas de los hepatocitos, proliferación ductular biliar, lesión epitelial ductular biliar similar a la observable en la cirrosis biliar primaria, folículos linfáticos en los tractos portales, regeneración pseudolobulillar, proliferación de células de Kupffer y colestasis.

Del estudio de los parámetros clínicos, histopatológicos y de laboratorio se identifican dos formas anatomoclínicas de la hepatitis crónica: persistente y agresiva.

Hepatitis crónica persistente

Desde el punto de vista histopatológico se pueden apreciar los siguientes hechos:

- 1º Ensanchamiento del espacio porta (sitio de predilección lesional) por la presencia del infiltrado mononuclear linfoplasmocitario, que en ocasiones adopta aspecto folicular.
- 2º Necrosis en migajas mínima o ausente.
- 3º Mínima fibrosis periportal o ausencia de la misma.
- 4º Conservación de la arquitectura lobulillar con microfocos de necrosis aislada hepatocelular y reacción colindante reticular y mononuclear.

En ocasiones puede agregarse alteración histopatológica de hepatitis viral aguda.

Hepatitis crónica agresiva (o activa)

La microscopia muestra las siguientes alteraciones estructurales:

- 1ª Distorsión profunda de la arquitectura lobulillar, debido a la extensión (mínimo $\frac{1}{3}$ del contorno lobulillar) y profundidad adoptada

por el proceso necrótico-inflamatorio. La necrosis en migajas, siempre presente, rebasa los límites de la lámina limitante, penetrando en amplios frentes al interior del lobulillo, con el cortejo fibrótico-celular acompañante.

- 2ª Necrosis hepatocítica centrolobulillar, con reacción reticular, en conexión con la periferia del lobulillo de Rappaport y en íntima dependencia con las alteraciones vasculares (capilarización sinusoidal).
- 3ª Neoformación fibrilar intensa, con formación de puentes de unión conectivos entre los espacios porta y disección lobulillar.
- 4ª Densos infiltrados inflamatorios de "células redondas" (linfocitos, histiocitos, células plasmáticas); en la variedad clínica conocida como "hepatitis lupoides" existe predominancia de células plasmáticas.

La actividad del proceso inflamatorio, denunciada por la necrosis parcelar y el infiltrado mononuclear, varía de moderada a severa; esta gradación lesional justifica la subdivisión de la hepatitis crónica agresiva en dos variedades: hepatitis crónica agresiva moderada (2 A) y hepatitis crónica agresiva severa (2 B).

Puede asociarse ocasionalmente cambio histológico de hepatitis viral aguda y el grado de evolutividad del proceso denunciará o no el paso hacia la cirrosis (presencia de nódulos de regeneración).⁽⁵⁾

HEPATITIS ALCOHOLICA

Dentro de la amplia gama de lesiones hepáticas producibles por el alcohol, que oscilan desde la inocente clarificación hepatocítica hasta la cirrosis irreductible, interesa caracterizar el cuadro que cursa regularmente con ictericia: la hepatitis alcohólica o esteatonecrosis.

Clásicamente el cuadro histopatológico se basaba en trípode estructural: necrosis hepatocelular, hialina de Mallory e infiltrado leucocitario inyectado sobre la base de un hígado graso preexistente; en realidad la hepatitis alcohólica puede instalarse sobre un hígado normal, graso o cirrótico. La necrosis hepatocítica tiene una distribución preferencial centrolobulillar y en ocasiones va acompañada de una neoformación de fibras colágenas perivenocentrolobulillares de disposición estelar (necrosis hialina esclerosante). La hialina de Mallory, que no es privativa de la hepatopatía alcohólica, es de origen incierto, eosinófila, finamente granular y de ubicación preferencial paranuclear. Los leucocitos neutrófilos se aprecian en gran número rodeando las áreas de hepatonecrosis. No es infrecuente la observación de colestasis intra y extracelular con formación de trombos biliares⁽¹¹⁾.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

(Pericolangitis crónica no supurada)

Definida clásicamente como una forma infrecuente de colestasis crónica, presenta varios estadios evolutivos, siendo características las lesiones observadas en etapas iniciales.

Estadio 1. Lesión florida de conductos. En la etapa inicial se observa alteración epitelial de los conductos septales e interlobulillares, con lesión de membrana basal, necrosis celular e infiltrados inflamatorios; estos últimos, a predominio linfocitario, pueden agruparse en agregados linfocitos o conformar en ocasiones verdaderos granulomas epitelioides. La colestasis es infrecuente y puede existir compromiso hepatocelular de lámina limitante, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con la hepatitis crónica. Este hecho y la imagen cambiante observable en ambos cuadros hace que el patólogo morfológicamente establezca un diagnóstico de hepatopatía crónica activa.

Estadio 2. En esta etapa se observa ensanchamiento de los espacios porta debido principalmente a proliferación ductulillar; el infiltrado inflamatorio invade la lámina limitante y pueden apreciarse acúmulos de histiocitos xantomizados. La colestasis, de estar presente, es de ubicación preferencial perilobulillar.

Estadio 3. Al ceder la actividad inflamatoria, aparece fibrosis portal con determinación de colestasis periportal.

Estadio 4. Cirrosis. Instalada la misma, de tipo irregular, es prácticamente imposible desde el punto de vista morfológico establecer retrospectivamente el mecanismo patogénico de la misma.^(1, 10)

Hepatopatías icterigenas por drogas

Las reacciones adversas causadas por drogas pueden ser clasificables de acuerdo con la chance de producción en predecibles y no predecibles. Agrupan diversos tipos de lesiones que pueden variar desde alteraciones degenerativas (hepatosis grasa por tetraciclinas) hasta hepatonecrosis (tetracloruro de carbono).

Existen drogas que pueden perturbar el metabolismo de la bilirrubina (salicilatos, sulfonamidas) por competición de unión con albúmina, determinando ictericia sin lesión hepática demostrable. Mas por lo general la lesión por drogas adopta uno de los siguientes cuadros patológicos: colestasis por drogas, hepatitis colestática inducida por drogas y cuadro de hepatitis viral causado por drogas.

1 - Colestasis por drogas

Ejemplo clásico de agentes causales son los ana-

bólicos esteroides y los anovulatorios orales; en este último caso sería la fracción estrogénica la responsable de la alteración metabólica y se presenta regularmente en mujeres que han padecido ictericia recidivante del embarazo, por lo cual se cree que ambas tendrían base genética.

El cuadro se caracteriza por colestasis centrolobulillar con ninguna o escasa inflamación portal; al principio no existe mayor lesión hepatocelular, pero con el tiempo puede existir hepatonecrosis aislada con infiltrados leucocitarios y movilización fagocitaria. En otras ocasiones el citoplasma hepatocítico toma un aspecto esmerilado, debido quizás a proliferación del retículo endoplásmico. La ultraestructura no permite diferenciar patogénicamente la colestasis y ciertos pacientes pueden presentar signos positivos sin manifestación clínica (ictericia) o alteraciones mitocondriales (megamitocondrias, inclusiones paracristalinas) que no implican alteración funcional.

2 - Hepatitis colestática inducida por drogas

Desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza este cuadro por la combinación de colestasis simple y lesiones de hepatitis reactiva no específica (hepatitis portal); un ejemplo clásico de elemento causal es la clorpromacina. La inflamación y muerte celular no está limitada al centrolobulillo, hay infiltración por elementos mono y polinucleares y es bastante característica la presencia de numerosos eosinófilos.

3 - Cuadro de hepatitis viral causado por drogas

No debe confundirse con la hepatitis viral clásica transmitida por inyectables (hepatitis sérica). En el caso que nos ocupa, las drogas, denominadas hepatitocimiméticas, producen lesiones indistinguibles desde el punto de vista anatomoclínico de una hepatitis viral, mas la etiología viral no puede ser demostrada. De acuerdo con la conducta evolutiva se las divide en hepatitis con alta mortalidad y con baja mortalidad. En el primer caso (ejemplo, por halotano) la lesión histológica provoca la mayoría de las veces severa necrosis (necrosis masiva), similar a la observada en la hepatitis viral fulminante, mientras que en la segunda eventualidad (ejemplo, por metildopa o tuberculostáticos) el cuadro recuerda las lesiones de la hepatitis viral clásica o común.^(2, 3, 9)

BIBLIOGRAFIA

- 1 BAGGENSTOSS, A. H.; SOLOWAY, R. D.; SUMMERSKILL, W. H. J.; ELVEBACK, L. R., y SCHOENFIELD, L. J.: Chronic active liver disease. *Human Pathol.*, 3:183-198, 1972.
- 2 CASTELLETO, R. H.; SALVIOLI, J. E.; GIACOMANTONE, O., y TRUEBA, E.: Hepatitis aguda por agentes hepatitocimiméticos. XIII Congreso Panamericano de Gastroenterología, Buenos Aires, setiembre de 1973.
- 3 CASTELLETO, R. H.; DRUT, R.; GIACOMANTONE, O., y SALVIOLI, J. E.: Hígado y anovulatorios. Alteraciones ultraestructurales. *Rev. Clin. Esp.*, 132:431-434, 1974.
- 4 CASTELLETO, R. H., y SALVIOLI, J. E.: Hepatitis viral aguda. *Temas de Hepatología*, pp. 77, Editorial San Miguel, La Plata, 1974.
- 5 CASTELLETO, R. H., y SALVIOLI, J. E.: Hepatitis crónica. *Temas de Hepatología*, pp. 103, Editorial San Miguel, La Plata, 1974.
- 6 CASTELLETO, R. H.; JMELNITSKY, J., y DRUT, R.: Hepatitis viral aguda de alto riesgo. *Sociedad de Gastroenterología de La Plata*, setiembre de 1977.
- 7 DESMET, V. J.: Morphologic and histochemical aspects of cholestasis, in "Progress in Liver Diseases", vol. IV, p. 97, 1972.
- 8 LUDWIG, J.: A review of lobular, portal and periportal hepatitis. *Human Pathol.*, 8:269, 276, 1977.
- 9 PEREZ, V.; SCHAFFNER, F., y POPPER, H.: Hepatic drug reactions, in "Progress in Liver Diseases", vol. IV, p. 597, 1972.
- 10 POPPER, H., y SCHAFFNER, F.: Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis, in "Progress in Liver Diseases", vol. III, p. 336, 1970.
- 11 SCHEUER, P. J.: Interpretación de la biopsia hepática. Editorial Jims, Barcelona, 1975.
- 12 TANIKAWA, K.: Aspectos ultraestructurales del hígado y de las enfermedades hepáticas. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1971.

CLASIFICACION DE LAS ICTERICIAS

Clasificar las ictericias fue siempre objeto de desvelo por parte de los internistas y patólogos. Todas las clasificaciones conocidas, hasta hace algunos años, siempre adolecieron de defectos, al mezclar conceptos clínicos, etiológicos, patogénicos, etc.

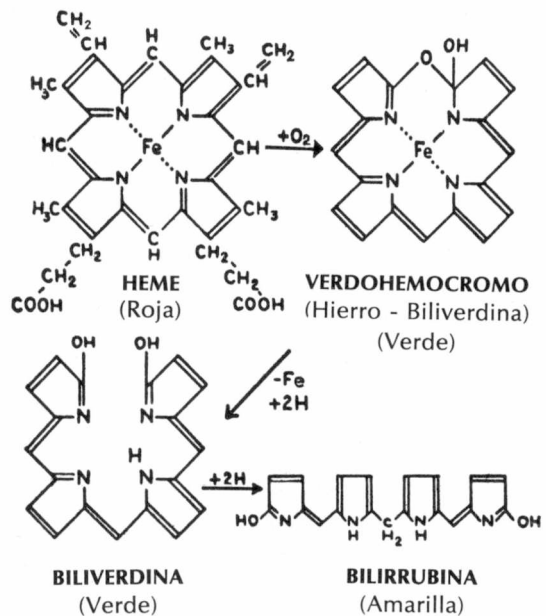
En los últimos años, la adquisición de nuevos conocimientos en el campo del metabolismo de la bilirrubina, desde su origen en la hemoglobina procedente de la hemólisis, hasta su constitución final, tal como aparece en la bilis, ha llenado varios puntos oscuros, verdaderos baches en el conocimiento, desde la interpretación de la reacción de Imas-Van der Berg, hasta los modernos descubrimientos sobre el metabolismo intracelular de la bilirrubina por Cole y Lathe. También han contribuido grandemente la aplicación del microscopio electrónico a los estudios clínicos y experimentales.

Todo esto hace necesario que, para poder efectuar una clasificación acorde con los conocimientos actuales, hagamos una somera revisión sobre el metabolismo de la bilirrubina y que con el auxilio de los conocimientos que nos brinda la anatomía patológica, intentemos clasificar las ictericias desde un punto de vista topográfico y fisiopatológico, sin desconocer que no será perfecta ni completa, pero sí ajustada a una realidad presente, susceptible de modificarse y mejorarse en un futuro cercano, al ritmo de los nuevos y vertiginosos avances en el conocimiento, y efectuar entonces una más completa y mejor clasificación.

METABOLISMO DE LOS PIGMENTOS BILIARES

Desde 1847, con Virchow a la cabeza, se sabe que la bilirrubina se origina a partir de la hemólisis de los eritrocitos, que habitualmente tienen una sobrevivencia de 120 días. Esta destrucción se lleva a cabo en el S. R. E. Hace escasos 25 años se sabía, desde los estudios de West, London, Chenning y Rittenberg, con glicina marcada con N 15, que no toda la bilirrubina proviene de la hemólisis de los eritrocitos, sino también de la mioglobina, algunos citocromos y de los antecesoros de los glóbulos rojos en la médula ósea. Sabemos desde hace mucho tiempo que la hemoglobina está formada por un grupo prostético y una globina. El grupo prostético está formado por cuatro hem. Estos a su vez están formados por cuatro pirroles, cuya constitución aislada es la de una protoporfirina IX del grupo III, en cuyo centro hay una molécula de Fe.

Este tetrapirrol se rompe en una primera fase y libera Fe y globina. El Fe liberado se une a una globulina (siderofilina) y va a los depósitos hepáticos bajo la forma de hemosiderina. El resultado de tal ruptura molecular del tetrapirrol es la formación de biliverdina, que por reducción se transformará en bilirrubina, que es un pirrol de cadena lineal (fig. 1). Esta bilirrubina se une



a la albúmina y circula en la sangre como bilirrubina libre. Es la que antes se conocía como bilirrubina indirecta por la manera de reaccionar con el reactivo diazoico de Van der Berg. Es insoluble en el agua, y por lo tanto no franquea el filtro renal (nunca aparecerá en la orina), en cambio sí es soluble en los lípidos y franquea por lo tanto las membranas celulares del S. N. C. constituidas por lípidos (en caso de cantidad aumentada, como en el síndrome de Crigler y Najjar, habrá impregnación de los centros cerebrales). La cantidad normal de esta bilirrubina libre o indirecta es de 0,8 mg %. Este proceso iniciado en la hemólisis sería el primer paso en el metabolismo de los pigmentos biliares. En un segundo paso (captación), esta bilirrubina libre franquea la membrana del hepatocito por su polo hemático, mediante un proceso no aclarado, no se sabe si es pasivo o activo, pero se piensa que sea por acción enzimática y gran consumo de energía quizás. En un tercer paso, la molécula

la de bilirrubina libre es despojada de su molécula de albúmina (o quizás esta albúmina se perdió al franquear el polo hemático del hepatocito) y sometida a un proceso de conjugación con el ácido glucorónico, con una molécula o dos, dando un mono o di glucurónido de bilirrubina. Es interesante conocer los pasos y el origen de esta glucoronización, puesto que cualquier falla en el sistema puede ocasionar una ictericia (figs. 2 y 3). El ácido glucorónico (AG) utilizado en la conjugación proviene de la glucosa. Es menester que el AG tenga un alto contenido energético, y esto se halla en el denominado ácido glucurónico de difosfato de uridina (AGDFU) o la sigla en inglés como lo muestra la literatura UDPGA (uridine difosphate glucuronic acid), que es la forma de depósito para la conjugación. El ácido glucorónico es transferido del UDPGA a la bilirrubina, por mediación de una enzima, la glucoroniltransferasa, que se halla en la fracción microsómica de los homogeneizados de hígado de mamífero. Hay que señalar que otros órganos, tales como el riñón, vejiga y zona subcortical del cerebro son capaces de conjugar bilirrubina con ácido glucorónico. Algo parecido, aunque en ínfimas cantidades, se ha afirmado que ocurre en la sangre circulante, en determinadas condiciones patológicas.

Por otra parte, está demostrado que la bilirrubina libre puede unirse a un sulfato libre, bajo la acción de una transferasa de sulfato, y dar un sulfato de bilirrubina.

Luego de conjugada, la bilirrubina es transportada hasta el polo biliar del hepatocito, desde donde por acción de los ácidos biliares, franquea el protoplasma limitante del "capilliculi" y es vehiculizada a las vías biliares extrahepáticas.

En resumen, el proceso metabólico y excretor de la bilirrubina se cumple en cinco lugares o etapas, a saber: 1 (hemólisis y formación de bilirrubina libre), en la sangre; 2, captación a nivel del polo hemático del hepatocito, por mecanismos desconocidos; 3, transporte y conjugación, en presencia de ácido glucorónico y glucoroniltransferasa, o bien sulfato activo y sulfato transferasa, en los microsomas hepáticos; 4, transporte por el retículo endoplásmico, hacia el polo biliar, donde los ácidos biliares regulan su excreción, a favor de la formación de micelas; 5, vehiculización hacia las vías biliares extrahepáticas de la bilirrubina conjugada (fig. 3).



Figura 2. Reacciones que intervienen en la síntesis de glucurónidos. (UTP, trifosfato de uridina); UDPG, difosfato-glucosa de uridina; PP, pirofosfato; DPN, difosfato-pirín-nucleótido; UDPGA, uridin difosfato de ácido glucurónico; UDP, difosfato de uridina; "R", indica receptor de ácido glucurónico (según Irwing Arias).

A la luz de estos conocimientos, intentaremos clasificar las ictericias, no sin antes recordar que Rich en 1930, McNee en 1923, lo mismo que Eppinger, Pavel, With y otros, hicieron en su momento clasificaciones que a la luz de los conocimientos actuales enunciados al principio, tienen hoy sólo un valor histórico. Modernamente debemos recordar la clasificación de Sheila Sherlock (1956), quien las clasificó así:

- 1º Ictericias por formación aumentada de bilirrubina libre o no conjugada.
- 2º Ictericias por disfunción en el transporte al interior de la célula hepática.
- 3º Ictericias por conjugación alterada.
- 4º Ictericias por perturbación de la excreción.

Esta clasificación es objetada por cuanto deja fuera de ella a la ictericia de las hepatitis agudas, ya sean virales, tóxicas o bacterianas, las hepatonecrosis, las colestasis intrahepáticas, las ictericias por formación de bilirrubina fuera de las células hepáticas (ictericias por shunt de Israel) y las colestasis extrahepáticas.

La primitiva clasificación topográfica de Ducci y Watson las agrupaba como sigue:

- 1) **Ictericia prehepática:**
 - a) Hemolíticas
 - b) No hemolíticas
- 2) **Ictericia hepática:**
 - a) Hepatocelular
 - b) Hepatocanalicular
- 3) **Ictericia posthepática:**
 - a) Completa
 - b) Incompleta

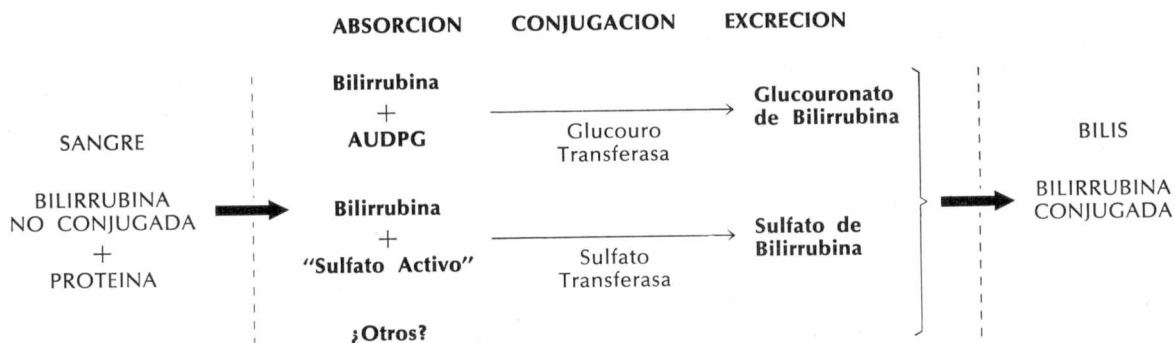


Figura 3. Esquema del metabolismo de la bilirrubina (según Irwing Arias).

A esta clasificación, que es muy didáctica, se le ha objetado que incluía entre las prehepáticas, con el nombre de no hemolítica, a la enfermedad de Gilbert y la del recién nacido. No se incluían las ictericias de origen enzimático, como es lógico, pues a la época de su publicación (1945) no se conocían estos conceptos.

LA CLASIFICACION ACTUAL

Creo, sin lugar a dudas, que la clasificación de Ducci y Watson ha sido genial por su criterio topográfico y algo fisiopatogénico, y sirvió a maravillas a toda una generación de médicos.

Ella se presta a la perfección, para adecuarla a las nuevas adquisiciones sobre la fisiopatología de los pigmentos biliares que nos han brindado Cole y Lathe (1953), London (1950), Dubbin y Johnson (1954), Rottor (1948), Israel (1950), Billing, Cole y Lathe (1957), Telefant (1956), Sheila Sherlock, Popper y Shaffner (1962), London y Arias (1957), Lucey (1960), por no citar otros, y en base a ello propongo adecuar la vieja clasificación topográfica de Ducci y Watson, a los conocimientos actuales esbozados al principio y clasificar las ictericias como, sigue:

PREHEPATICAS

Hemolíticas: Congénitas - Adquiridas.

No hemolíticas: Por shunts (Israel), porfiria congénita; anemia perniciosiforme; hemoglobopatías.

Por defecto de captación: Enfermedad de Gilbert - Competitivas con drogas.

Enzimáticas por defecto de G. T. F.: Enfermedad de Crigler y Najjar - Ictericia del recién nacido - Ictericia del prematuro - Síndrome de Lucey Driscoll - Ictericia por pregnano 3 alfo 20 beta diol o Enfermedad de Arias (trasmitida por la leche materna) - Tóxica (competitiva por droga).

BIBLIOGRAFIA

- 1 COLE, P., y LATHE, G.: The separation of serum pigment given de direct and indirect Van der Berg reaction. *J. Clinic Pathol.*, 6, 99, 53.
- 2 LONDON, I.; WEST, R.; SHEMIN, D., y RITTENBERG: Origin of bile pigment in normal men. *Biol. Chem.*, 184, 851, 1950.
- 3 ISRAEL, L.; SUNDERMAN, y RITZMAN: Hiperbilirubinemia due to an alternate path of bilirubin production. *Am. J. Med.*, 27, 693, 1959.
- 4 TALAFANT: Properties an composition of a direct diazo reaction. *Nature*, 178, 312, 1956.
- 5 SHEILA SHERLOCK: Enfermedades del hígado y las vías biliares. Ed. Beta, 1956.
- 6 DUCCI y WATSON: *Lab. & Clin. Medic.*, 293, 1945.
- 7 El hígado, su estructura y funciones, 1962.
- 8 LONDON y ARIAS: Bilirubin glucoronide formatio in vitro. Demonstration defect in Gilbert's disease. *Science*, 126, 563, 1957.
- 9 GUNN, C. H.: Hereditary acholoric jaundice in new mutant strain of rats. *Hered.*, 29, 137, 1938.
- 10 CRIGLER y NAJJAR: Congenital familial non hemolytic with kernic. *Pediatric*, 10, 169, 1952.
- 11 LATHE y WALKER: An enzymatic defect in human neonatal jaundice in gun's trainof jaundice rats. *J. Biochem. J.*, 67, 9, 1957.
- 12 ARIAS, I.: A defect microsomal function in non hemolytic acholoric jaundice. *J. Histochem. Cytochem.*, 7, 250, 1949.
- 13 LUCEY, J.; ARIAS, I., y MAC KAY: Tansient familial neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatric M. A. J. Dis. Child*, 100, 175, 1960.
- 14 SCHAFFNER, POPPER y VICTOR PEREZ: Changes in bile canaliculi produced by norethandrolone; electromicroscopie of human and rat liver.
- 15 HORACIO JINICH BROOK: El enfermo ictérico. Ed. Interamericana.
- 16 VICTOR PEREZ: Enfermedades del hígado. El Ateneo, Buenos Aires, 1968.
- 17 IRWING ARIAS: *Clinic of Nort America*, 1960.

HEPATICAS

Defecto de excreción: Enfermedad de Dubbin y Johnson - Síndrome de Rottor - Por drogas.

Hepatocelulares: Virales - Infecciosas bacterianas - Químicas físicas - Tóxicas.

Hepatocanaliculares: Hepatitis viral - Drogas, bacterianas, alcohol, hígado graso, embarazo. Agudas.

Colestasis intrahepáticas CIH: Cirrosis biliar primaria - Cirrosis portal - Cirrosis postnecrótica - Ictericia por masa ocupante intr. hepática. Crónicas.

POSTHEPATICAS

Incompletas: Litiasis biliar.

Completas: Ca. de cabeza de páncreas - Ca. de papila.

CLINICA DE LAS ICTERICIAS

Definimos como ictericia el color amarillo de las conjuntivas y de la piel que presenta un paciente, debidos al aumento de la bilirrubinemia. En esta definición entran dos elementos inseparables: color amarillo e hiperbilirrubinemia. Si el tinte amarillo no se debe al aumento de la bilirrubinemia, no estamos en presencia de una ictericia y, asimismo, puede existir un aumento de la bilirrubinemia y la ictericia no hacerse ostensible.

1 - COLOR AMARILLO DE LA PIEL NO DEBIDO A UNA ICTERICIA

a) Palidez. Muchos enfermos pálidos, se consideran amarillos, por eso hay que examinar con cuidado a estos pacientes, sobre todo con la luz del día, porque la ictericia es difícil de observar con luz artificial. En esos casos dudosos, las conjuntivas, al faltarles el tinte amarillo, orientan hacia una anemia.

b) Carotinemia. La carotinemia normal, que oscila entre 100 y 300 gammas %, puede aumentar por la ingestión de alimentos ricos en dicho pigmento —zanahorias, naranjas, mandarinas, zapallo, huevos— y otorgar a la piel un tinte amarillento. Debe recordarse que dichos pigmentos, por tener afinidad por las capas córneas de la piel, hacen que la carotinemia se localice preferentemente en palma de manos y planta de pies, frente y mejillas, respetando siempre las mucosas. En esos casos, el antecedente de la ingestión alimentaria, el color normal de la orina, y la ubicación de la coloración amarillenta, permiten aclarar la duda. La afirmación categórica se obtiene dosando los carótenos, que en dichas situaciones se encuentran elevados.

c) Medicamentos. La atebriina, el ácido pícrico, la acrifavina y la fluoresceína, pueden originar una pigmentación amarillenta de la piel, que no toma las conjuntivas y que semeja la ictericia.

d) Otras afecciones. La insuficiencia renal puede dar a la piel una coloración amarillenta o pálido amarillenta, por retención de urocromógeno, el que toma dicho tinte al estar en contacto con la luz. También en la diabetes, el embarazo y el mixedema, la piel puede adquirir un tinte pseudoictérico. En sujetos normales, la sobrecarga grasosa de las conjuntivas, puede, en algunos casos, orientar equivocadamente hacia el diagnóstico de ictericia.

2 - HIPERBILIRRUBINEMIA SIN ICTERICIA

Como recién aparece ictericia cuando la bilirrubinemia indirecta sobrepasa la tasa de 20 mg por

mil, existen casos en que hay un aumento de dicho pigmento por encima de su cifra normal —10 mg por mil— y sin embargo no presentan ictericia. A esa situación se la llama ictericia latente o preictericia.

Es por todos conocida la clasificación de las ictericias en hemolíticas, hepáticas y obstructivas o la posterior de Ducci que las designó como prehepáticas, hepáticas y posthepáticas. No vamos a describir el cuadro clínico de cada una de ellas, pues el mismo puede consultarse en cualquier texto de patología médica. Creemos de mayor utilidad subrayar los hechos más sobresalientes del cuadro clínico de cada una de ellas con una finalidad diagnóstica.

Toda ictericia se exterioriza con manifestaciones clínicas y paraclínicas. En las primeras se incluyen el interrogatorio y el examen físico del paciente. Dentro de las segundas se encuentran el laboratorio, el sondeo duodenal, la radiología, la esplenopografía, la biopsia hepática, la laparoscopia y otros elementos que eventualmente se requieran según el tipo de ictericia. Nosotros desarrollamos solamente las manifestaciones clínicas.

I - ELEMENTOS CLINICOS

1º) Interrogatorio

a) Edad. El 90 % de pacientes ictéricos de menos de 30 años tiene una hepatitis por virus. Los restantes pueden tener una ictericia hemolítica, un tipo de hiperbilirrubinemia hereditaria o una hepatopatía tóxica. La hepatitis infecciosa es menos frecuente después de esa edad, pero hepatitis tóxicas y séricas pueden observarse a cualquier edad. Después de los 40 años, lo más frecuente es observar la coledocolitiasis y el carcinoma de páncreas. Por encima de los 60 años, las tres cuartas partes presentan una obstrucción biliar; la mitad de los mismos se deben a un cáncer, una cuarta parte a la coledocolitiasis y otra cuarta parte a cirrosis hepática o hepatitis sérica o medicamentosa.

b) Sexo. En la mujer es más frecuente la litiasis del colédoco, la cirrosis biliar primaria y el carcinoma de vesícula. En el hombre predomina la cirrosis portal, la hemocromatosis, el hepatoma y el cáncer de páncreas.

c) Herencia. La observación de ictericia en varios miembros de una familia hará pensar en ictericia hemolítica congénita, síndrome de Gilbert, síndrome de Dubin-Johnson y síndrome de Rotor. Cuando existe consanguinidad paterna se sospechará la enfermedad de Wilson.

d) Ocupación. Se tendrán en cuenta aquellas en las que pueden contagiarse: enfermeras, técnicos de laboratorio, o trabajo en unidades de diálisis. La cirrosis hepática es más frecuente en cantineros, expendedores de bebidas, trabajadores del puerto, etc. Están más expuestos a contraer la enfermedad de Weil los que trabajan en sitios infectados por ratas. Asimismo, los procesos hepatorenales se observan con mayor frecuencia en los que tienen una exposición profesional o doméstica a hidrocarburos halogenados o medicamentos hepatotóxicos.

e) Ingestión alimentaria o medicamentosa. Tiene valor la ingestión de mariscos crudos o ahumados, o agua no pura. Lo mismo que medicamentos hepatotóxicos como tetracloruro de carbono, clorpromacina, anticonceptivos, diabetostáticos, sedantes, metiltestosterona, etc. La incorporación de sustancias tóxicas o infectantes pueden realizarse por vía intravenosa, como transfusiones de sangre, de plasma o de medicamentos, no estando excluidos los anestésicos locales que utiliza el dentista.

f) Operaciones recientes y alejadas. Una intervención reciente por litiasis vesicular hará pensar en un cálculo residual del colédoco o en una estenosis de las vías biliares, pero no se descartará la transfusión de sangre o de plasma durante la operación como causal de una hepatitis por suero homólogo. Cuando se extirpó un tumor maligno, la ictericia que aparece tres o cuatro años después, sugerirá la posibilidad de otra causal etiológica, pues las metástasis hepáticas casi siempre se presentan dentro de los dos o tres años de la operación.

g) Forma de comienzo. De manera insidiosa, lenta, se inician el carcinoma de páncreas o de vías biliares, y la cirrosis hepática. Por el contrario, la hepatitis por virus, la ictericia medicamentosa o por coledocolitiasis lo hacen en forma aguda. Como orientación práctica decimos a los estudiantes que la hepatitis aguda viral, "es un paciente gripal que orina Coca-Cola". La ictericia hemolítica, si bien en muchos casos es un proceso crónico, más elocuentemente comienza en forma brusca, siendo su ictericia influida por los esfuerzos físicos, enfriamientos, emociones, infecciones o abusos dietéticos.

h) Dolor. Su presencia o ausencia es de gran valor diagnóstico.

1. **Obstrucción litiásica.** Es el clásico cólico biliar. Después de una comida abundante, indigesta, o rica en grasas, aparece, preferentemente de noche, un dolor intenso, continuo, con exacerbaciones, localizado en epigastrio o en hipocondrio derecho, irradiado hacia la región subescapular del mismo lado, el hombro derecho, y a veces el izquierdo. Semeja una sensación de distensión y va acompañada de eructos, náuseas y vómitos que casi nunca alivian al paciente. Puede acompañarse de escalofríos intensos, seguidos de 38 ó 39° C de temperatura. Al día siguiente es común que aparezca coluria como también decoloración de materias fecales y la ictericia. Todo cólico orientará hacia la litiasis, si entre el dolor y la ictericia no pasan de tres días.

2. **Procesos hepatocelulares.** Es un error creer que la hepatitis aguda se acompaña de un neto dolor abdominal. Generalmente se quejan de una molestia sorda, de pesadez epigástrica, de plenitud. Y si bien se describen en los textos hepatitis con dolor franco, ello es excepcional, y la presencia de dicha algia, por su rareza, justamente está en contra de hepatitis aguda. Puede existir dolor en procesos neoplásicos, inflamatorios o necróticos de la glándula cuando los mismos distienden la cápsula de Glisson, o cuando alcanzan la superficie del hígado. En los tumores malignos del hígado, preferentemente en los metastásicos, el dolor puede ser muy intenso, sordo, agudo o intermitente, localizado en hipocondrio derecho e irradiado a la región subescapular. Es común que el mismo se acentúe al respirar profundamente, toser o cambiar de posición. En el síndrome de Dubin-Johnson también suele existir dolor, en ocasiones intenso, en hipocondrio derecho.

3. **Ictericia hemolítica.** Es común que se inicie con un intenso dolor abdominal, juntamente con algias en la espalda y miembros inferiores.

4. **Ausencia de dolor.** La falta de dolor hará sospechar un cáncer de cabeza de páncreas. Sin embargo, en esta localización y más aún en los del cuerpo del páncreas puede existir dolor persistente, sordo, terebrante, dura semanas y meses y que frecuentemente se irradia hacia la espalda. Tiene un gran valor de localización el hecho descrito por Chauffard, de que dicho dolor se acentúa en decúbito supino y se atenúa cuando el enfermo se sienta, se inclina hacia adelante, cambia de decúbito o flexiona los muslos sobre el tronco y no se alivia con los antiespasmódicos pero sí con la aspirina: "signo de la aspirina".

i) Fiebre. Está presente antes que la ictericia, en la hepatitis viral o tóxica y en la obstrucción calculosa. También puede observarse en los tumores del hígado y en la cirrosis con ictericia.

j) Escalofríos. Si la ictericia se inicia juntamente con escalofríos, es muy poco probable que se trate de una hepatitis viral, y deberá pensarse en una colangitis, obstrucción calculosa, leptospirosis o una mononucleosis infecciosa.

k) Prurito. Este síntoma falta en las ictericias hemolíticas y en las provocadas por defecto de conjugación de la bilirrubina. Por el contrario se encuentra presente en los procesos hepáticos y obstructivos de las vías biliares, preferentemente en estos últimos. Según Schonfield, el 20 % de las hepatitis y el 10 % de las cirrosis portal lo presentan. Se hace ostensible en el 75 % de los pacientes con obstrucción de los conductos biliares o afectados por cirrosis biliar primaria. Los pruritos más intensos se observan en las ictericias obstructivas, de preferencia neoplásicas, y en las colestasis intrahepáticas, incluso con ictericia mínima y aun antes de que ella aparezca.

2º) Examen físico

a) Estado general. La astenia acentuada es muy característica del período preictérico de la hepa-

titis aguda. En forma general, la astenia, el esfuerzo que significa el interrogatorio, el cambio de posición o la movilización de las extremidades, deben orientar hacia un proceso hepatocelular. Cuando el paciente se presenta activo y animado, hará pensar en una obstrucción benigna. La pérdida de peso y el compromiso evidente del estado general son notorios en las obstrucciones neoplásicas o en el carcinoma primitivo o secundario del hígado, pero también lo son en las insuficiencias hepáticas crónicas.

b) Signos de insuficiencia hepática. Estos signos, representados por astenia, fatiga, pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, fetor hepático, fiebre, apatía, desorientación, confusión, alucinaciones, palabra farfullada, temblor de manos, hiperreflexia, hipertonia, ascitis, edemas, etc., tienen valor cuando aparecen desde el comienzo de la ictericia, para inclinarse hacia un proceso hepatocelular. En contraposición, la falta de signos de insuficiencia hepática, orientan hacia una ictericia de origen obstructivo.

c) Ictericia. En la ictericia hemolítica, el color es amarillo pálido. Es de tinte anaranjado en la ictericia hepatocelular, siendo más intensa dicha coloración en las formas agudas que en las crónicas, y con una magnitud que suele ser directamente proporcional al grado de insuficiencia hepática. En un proceso hepatocelular crónico, el aumento súbito de la ictericia nos indica una agravación del padecimiento. Cuando un cirrótico se agrava y acentúa su ictericia, se pensará en la aparición de un carcinoma primario de hígado. Las ictericias más intensas se observan en la obstrucción maligna de las vías biliares y en las hepatitis graves: necrosis o atrofia amarilla aguda del hígado. El tinte verdoso que adquieren ciertos ictericos se debe más a la duración de la ictericia que a su causa etiológica.

CLINICA DE LAS ICTERICIAS

En las obstrucciones biliares o en las colestasis intrahepáticas prolongadas, la piel toma un tinte oscuro que adquiere valor semiológico.

d) Huellas de rascado y liquenificación. Es la expresión cutánea del prurito prolongado. No se ven en las ictericias hemolíticas, pero se presentan en las ictericias hepatocelulares y en las obstructivas. En las primeras pueden ser transitorios, mientras que su persistencia orienta hacia una obstrucción biliar o una colestasis intrahepática.

e) Telangiectasias. Se observan preferentemente en el territorio drenado por la vena cava superior. Si bien pueden hacerse ostensibles en sanos, en el embarazo y en la artritis reumatoide, su presencia en un icterico es característica de insuficiencia hepática. Es muy común observarlas en la cirrosis hepática, pero también pueden aparecer repentinamente en una ictericia hepatocelular aguda intensa, desapareciendo con igual rapidez al mejorar la insuficiencia hepática.

f) Eritema palmar. Es común que se busque en las manos, pero pueden aparecer en la planta de los pies. Su presencia está a favor de una insuficiencia hepática, lo mismo que la caída del vello

axilar y pubiano, la ginecomastia, la atrofia testicular y las atroñas mamaria y muscular.

g) Xantomatosis y Xantelasma. Se ponen en evidencia cuando se eleva la concentración de los lípidos sanguíneos. Pueden observarse en las ictericias crónicas por obstrucción y en la cirrosis biliar primaria. En esta última son tan comunes que se la ha designado con el nombre de "cirrosis biliar xantomatosa".

h) Retracción del párpado superior y signo de Moebius. Se han observado en el 12 % de las cirrosis hepáticas, comprobándose un cierto grado de correlación entre la presencia de los mismos y el grado de insuficiencia hepática.

i) Hígado. Según Jinich-Brock, una buena palpación del hígado vale por una docena de pruebas funcionales. Al realizar la palpación deben apreciarse diversas características que son de gran valor diagnóstico.

Tamaño. Si el tamaño del hígado no aumenta en casos de ictericia prolongada, se sospechará que no hay metástasis intrahepática o que el paciente no tiene una obstrucción biliar extrahepática completa. Si el tamaño no se modifica o lo hace en forma leve, ello puede deberse a una ictericia por formación excesiva o conjugación defectuosa de bilirrubina, a una ictericia por insuficiencia hepática, por colestasis intrahepática o por obstrucción biliar benigna. Por el contrario, si su aumento es muy evidente, puede tratarse de metástasis tumorales intrahepáticas, de uno o varios abscesos, de un hígado poliúístico, de una cirrosis con neoformación deseudolobulos regenerativos, o de una infiltración hepática por leucemia, linfoma o amiloidosis. Debe recordarse que la ausencia de hepatomegalia, en la mayoría de los casos, descartará el diagnóstico de ictericia posthepática.

Consistencia. La consistencia es normal en la ictericia hemolítica, en los defectos de conjugación de la bilirrubina, en las ictericias hepatocelulares agudas y en las ictericias obstructivas benignas. Se halla aumentada en la ictericia hepatocelular crónica, en las colestasis intrahepáticas, como así también en algunos procesos infiltrativos o inflamatorios. La citada consistencia está muy aumentada en el cáncer hepático —"como roca"—, y en diversos procesos infiltrativos.

Superficie. Es de característica nodular en las metástasis hepáticas, con una consistencia mayor que en los nódulos de la cirrosis postnecrótica. Iguales particularidades nodulares se observan en el hígado poliúístico y en el "hepar-lobatum" de la sífilis, siendo en dichos casos raramente acompañados de ictericia.

Borde. Es cortante en las cirrosis, mientras que se presenta romo en los procesos neoplásicos.

Sensibilidad. Hay dolor a la palpación en procesos que aumentan rápidamente el volumen hepático con distensión de su cápsula, como ocurre en la congestión pasiva y en la hepatitis aguda, presentándose también doloroso cuando hay inflamación, necrosis o invasión neoplásica de la cápsula como en abscesos, cáncer primario y secundario, y en la perihepatitis.

Auscultación. La misma permite distinguir soplos

venosos y frotos. Los primeros se deben a la circulación colateral, especialmente en el síndrome de Cruvelhier-Baumgarten, y también en el carcinoma primitivo del hígado, provocados por las anastomosis arteriovenosas que se generan en el seno del mismo tumor. Los frotos se deben a perihepatitis, ya por biopsias hepáticas o por carcinoma primario o más frecuentemente metastásico.

j) Vesícula. Una vesícula que se palpa tensa, renitente, lisa e indolora, sugerirá obstrucción total del colédoco, casi siempre por cáncer de cabeza de páncreas: es la ley de Courvoisier y Terrier. Tiene más valor palparla en su iniciación, pues cuando la ictericia progresa, el agrandamiento del hígado puede cubrirla. Si se palpa dura, nodular, irregular, orientará hacia un carcinoma o litiasis vesicular. Excepcionalmente una litiasis coledociana o una hepatitis pueden tener un cálculo en el cístico haciéndose la vesícula palpable; en dichos casos, la palpación es dolorosa.

k) Bazo. En las ictericias hemolíticas se aprecia una esplenomegalia grande o discreta y sensible, durante el episodio agudo, siendo moderada y apenas palpable, fuera de los períodos ictéricos. Entre el 25 y 50 % de las hepatitis agudas infecciosas pueden presentar esplenomegalia. También está presente en la cirrosis portal, en la cirrosis biliar primaria y secundaria, y en el carcinoma primario del hígado, cuando el mismo asienta en un hígado previamente cirrótico. Generalmente no existe esplenomegalia en la obstrucción maligna; sin embargo, la misma puede observarse en el carcinoma del cuerpo del páncreas con compromiso secundario de la vena esplénica.

l) Circulación colateral. Cuando la circulación colateral se asocia a esplenomegalia y a várices esofágicas, exterioriza un síndrome de hipertensión portal, que orienta hacia un proceso hepático.

m) Ascitis. En los ictéricos, la ascitis puede deberse a dos causas principales: 1) cirrosis hepática, o 2) carcinoma peritoneal en un paciente con cáncer de páncreas o de vías biliares, o también con metástasis hepáticas. En los ictéricos, si la ascitis se acompaña de otros elementos de hipertensión portal o de cirrosis hepática, inclinará el diagnóstico hacia la naturaleza hepatocelular de la ictericia. Si dichos elementos no se ponen en evidencia, orientará hacia un proceso maligno.

n) Ganglios. En la hepatitis aguda pueden palparse ganglios en la nuca, discretamente sensibles. Asimismo, se pueden palpar en ictericias provocadas por linfomas, linfosis y metástasis.

ñ) Otros elementos clínicos. La presencia de úlceras crónicas en miembros inferiores, el cráneo en torre y la polidactilia, orientará la sospecha clínica hacia una ictericia hemolítica congénita. Los dedos hipocráticos harán pensar en una cirrosis, especialmente de tipo biliar.

o) Orina. La existencia de coloria sirve como diagnóstico, pues descarta la ictericia hemolítica. Es de mayor valor su importancia pronóstica, pues sus fluctuaciones son más fáciles de apreciar que los cambios de coloración en la piel y mucosas. Cuando aparecen variaciones en la coloración de la orina, sugerirá una litiasis; su persistencia orientará hacia una obstrucción total de las vías

biliares, casi siempre maligna. La aparición de coloria precede a la ictericia y su desaparición antecede a la etapa de recuperación en la hepatitis, o puede expresar que ha cesado la obstrucción de las vías biliares en una ictericia posthepática.

p) Materias fecales. Es clásico que la ictericia hemolítica se acompañe de heces hipercoloreadas. Sin embargo, es un error creer que sólo las ictericias obstructivas se acompañan de acolia; ésta también se observa en la iniciación de las ictericias hepatocelulares. Una acolia o una hipocolia cuando es transitoria o intermitente orientará hacia una litiasis, mientras que hará pensar en una obstrucción neoplásica cuando es persistente. En la neoplasia de ampolla de Vater, la acolia se ve interrumpida por heces de color normal o aun más oscuras; su causa es el esfácto del tumor que nos indica que la obstrucción ha cedido, dando paso a la melena. Una acolia que dure más de tres semanas hará dudar del diagnóstico de hepatitis común, a menos que se trate de una forma colangioliática, orientando hacia una obstrucción maligna. En las ictericias hepatocelulares crónicas siempre que la ictericia sea moderada, la hipocolia es mínima y difícil de apreciar clínicamente; cuando hay exacerbaciones, al intensificarse la ictericia disminuye el color de las heces. Es útil recordar que en el estudio de las ictericias, el examen diario de la orina y de las heces tiene tanto valor como la observación cuidadosa del paciente. Para finalizar con la clínica del síndrome ictérico, creemos de utilidad citar lo que frecuentemente enseñamos a los estudiantes y que constituye el cronodiagnóstico de las ictericias.

Es bien sabido que en clínica nada es matemático ni constante, de modo que el ordenamiento sintomatológico que realizamos sólo tiene un valor orientador, pues la mayoría de los casos citados responden a esa cronología. Esta nace después de casi treinta años de ejercicio profesional, y cuando el diagnóstico de una ictericia no fue exacto, en la mayoría de los casos se debió a que no se tuvo en cuenta el orden de aparición de los síntomas. Es por ese motivo que a continuación la transcribimos.

CRONODIAGNOSTICO DE LAS ICTERICIAS

I) Ictericia hemolítica	{	1º Escalofrío y/o fiebre
		2º Hipocondralgia izquierda
		3º Ictericia
II) Ictericia obstructiva	{	1º Litiasica {
		2º Fiebre
		3º Ictericia
		2º Neoplásica {
		1º Inapetencia
		2º Ictericia
		3º Fiebre y/o dolor
III) Ictericia hepatocelular	{	1º Astenia
		2º Fiebre
		3º Ictericia

Como citamos los casos más comunes, al mencionar la ictericia hepatocelular nos estamos refiriendo a la hepatitis aguda; en el caso litiasico, a la litiasis coledociana, y en el neoplásico, a su causa más común, el cáncer de cabeza de páncreas.

ICTERICIA NEONATAL.

CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS E INDICACIONES TERAPEUTICAS

La ictericia neonatal plantea siempre problemas acuciantes debido a que responde a las más variadas etiologías. Es por ello que el pediatra debe esforzarse en la realización de un diagnóstico certero que le permitirá indicar una terapéutica precisa y correctamente orientada. Ello será posible en la medida que se conozcan a fondo los mecanismos fisiológicos y patológicos que gobiernan las diferentes etapas de la función biligénica como asimismo las noxas de carácter endógeno o exógeno capaces de interferirlas o alterarlas, lo que permitirá reconocer cuadros que traducen desde ligeras desviaciones del metabolismo pigmentario hasta situaciones que comprometen seriamente la vida del neonato.

BREVE RESEÑA DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

En otra sección de este volumen (ver Gagliardino. Histofisiología de la función biligénica del hígado, pág. 6) se detallan los mecanismos de captación, transporte intracelular y excreción de la bilirrubina, que nos exime insistir acerca de las funciones que en tal sentido cumple el hepatocito.

Sólo agregaremos que la velocidad del catabolismo del hem a bilirrubina está regulada por un mecanismo enzimático a cargo de una oxigenasa microsomal que reconoce un doble origen: la oxigenasa hepática del hem (HHO) y la oxigenasa esplénica (HSO) que actúan según la concentración del propio sustrato.⁽¹⁾

La HHO alcanza su máxima concentración a los 5 a 7 días del nacimiento con valores que cuatriplican los niveles del adulto. En cambio la SHO tiene menos variaciones en la edad neonatal, no obstante que en la adultez su actividad supera ampliamente a la HHO.

El hecho de que el ayuno intensifica la actividad de este sistema enzimático, ha sido utilizado para explicar la exageración de la hiperbilirrubinemia de los neonatos que se alimentan tardíamente con relación a sus controles que reciben su ración más precozmente.⁽²⁾ Asimismo se ha comprobado actividad aumentada del HO en algunos casos de ictericia que acompañan a la estenosis hipertrófica del píloro.

La falta de ictericia en la vida fetal y en el momento del nacimiento (aun en presencia de procesos hemolíticos severos) sugiere que la placenta juega un importante papel en la excreción de bilirrubina, lo que ha sido comprobado en la experiencia animal.⁽³⁾ En el período que sigue al

nacimiento es cuando el hígado debe adaptarse para metabolizar un exceso de bilirrubina, proceso que le demanda un tiempo considerable que explica la aparición de la llamada "ictericia fisiológica".⁽⁴⁾

DIAGNOSTICO

De acuerdo con lo expresado más arriba, el objetivo principal será arribar a un diagnóstico etiológico.

Para ello se nos ofrecen dos caminos tentativos:

- a) un diagnóstico fisiopatológico, que podemos concretar mediante la caracterización del tipo de bilirrubinemia o por la naturaleza colúrica o acolúrica de la ictericia;
- b) un diagnóstico de orientación, que estará determinado por el momento de aparición de la ictericia (diagnóstico temporal o cronológico).

Es evidente que en el primero juega fundamental papel el laboratorio, si bien la alteración urinaria puede ser groseramente apreciada por el examen visual del pañal o de la orina emitida.

Especificando el tipo de bilirrubina encontrado es posible, de acuerdo con su exclusividad o más frecuentemente con su predominancia, establecer el mecanismo fisiopatológico en juego, que podrá obedecer a déficit de captación, hiperhemólisis, enzimático, transporte, eliminación o agresión celular por diversas noxas.

En el segundo camino resulta de fundamental importancia la determinación precisa del momento de comienzo de la pigmentación cutánea, lo que no es siempre posible por falta de observación minuciosa. De acuerdo con esta pauta la ictericia se clasifica en:

- 1) precoz o inmediata (antes de 24 hs.);
- 2) mediata (2º al 10º día);
- 3) tardía.

No obstante constituir una apreciación meramente clínica, es posible establecer una relación con los mecanismos patogénicos, sobre todo para el primer grupo, en el que las ictericias obedecen a un proceso de hiperhemólisis, casi siempre de origen inmunológico.

En el otro extremo se colocan las formas de aparición tardía cuyo predominio a bilirrubina directa está hablando claramente de un trastorno de eliminación. Digamos desde ya que estas ictericias son las que presentan verdaderas dificultades diagnósticas, hecho fundamental si tenemos en cuenta las implicancias terapéuticas que condicionan las diferentes causas etiológicas.

En definitiva, ante un caso de ictericia neonatal, el pediatra debe poner en juego una sistemática de pensamiento y procedimientos que comenzarán con la recopilación minuciosa de antecedentes y la captación de elementos que permitan afirmar o excluir la existencia de hemólisis (pallidez, hepatoesplenomegalia). La ausencia de la misma inclinará a pensar en mecanismos de inmadurez o interferencia enzimática y hará entrever un trastorno de menor jerarquía (ictericia fisiológica). Su presencia, en cambio, obligará a investigar el proceso de iso-inmunización mediante técnicas de laboratorio adecuadas y la revisión minuciosa de antecedentes.

Un proceso hemolítico sin antecedentes de incompatibilidad debe conducirnos a excluir la posibilidad de agresión por drogas que pueden actuar como tóxicos hemáticos o por el mecanismo de la competencia o inhibición enzimática.

La circunstancia de estar frente a una ictericia con severo compromiso del estado general del paciente inducirá a investigar la noxa infecciosa, ya sea de carácter viral, bacteriana o parasitaria.

En la ictericia precoz, la virosis a tener en cuenta es la enfermedad de inclusiones citomegálicas, que agrega al cuadro clínico habitual un síndrome purpúrico que suele acompañarse de signos de compromiso neurológico (convulsiones) y que motivará investigaciones con sedimento urinario, tracto gastrointestinal o L. C. R. para identificar los cuerpos de inclusión en células epiteliales exfoliadas.

La asociación de ictericia temprana con hidrocefalia, microftalmia y coriorretinitis revelará la parasitosis toxoplasmática e inducirá a la práctica de la reacción de Sabin-Feldman y a la búsqueda de calcificaciones craneales para certificar el diagnóstico.

De las infecciones bacterianas —aparte de la sepsis— se destaca la sífilis, que habitualmente se acompaña de los signos clínicos, radiológicos y

humorales propios de esta afección, de los cuales la ictericia es la manifestación del compromiso hepático.

La persistencia —después de la segunda semana— de una ictericia a bilirrubina indirecta y sin signos de hemólisis, con antecedentes familiares de cuadros semejantes, hará entrar en consideración la carencia enzimática congénita que constituye el sustrato de la enfermedad de Cliger-Najjar.

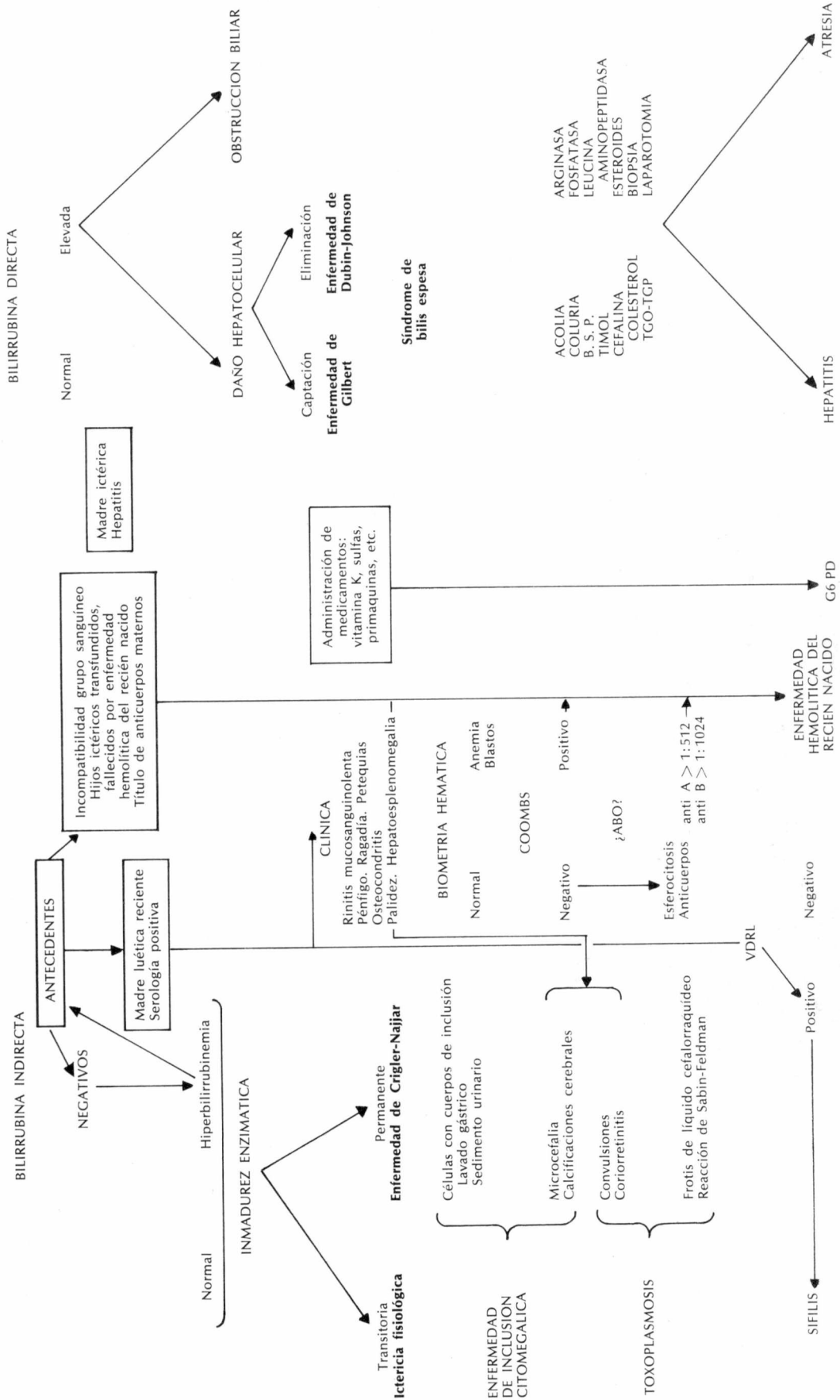
Cuando a la persistencia de la ictericia se une el predominio de la bilirrubina directa, debe surgir a la consideración, el diagnóstico de hepatitis neonatal, colestasis recurrente benigna, colestasis intrahepática familiar progresiva o malformación de vías biliares, entidades que plantean verdaderas dificultades para el diagnóstico diferencial tanto en lo que se refiere a la sintomatología clínica como a pruebas funcionales de laboratorio y aun a la información que brindan los exámenes anatomopatológicos. Recordemos que en las ictericias colostáticas también hay aumento de la bilirrubina indirecta como consecuencia de la exacerbación de la actividad de la β glucuronidasa, enzima que es capaz de revertir el proceso de conjugación (ver Gagliardino, pág. 6).

La importancia del correcto diagnóstico consiste en que se debe determinar la naturaleza clínica o quirúrgica de la ictericia y suele significar un error grave tanto indicar una intervención innecesaria como demorar demasiado la cirugía de una anomalía susceptible de corrección operatoria.

Otras ictericias prolongadas a predominio de bilirrubina directa (Dubin-Johnson, Rotor, etc.) son de rara observación y difícilmente se presentan en la edad neonatal.

Con la finalidad de objetivar los pasos a seguir para orientarse en el diagnóstico etiológico de un síndrome icterico, reproducimos el esquema propuesto por Díaz del Castillo,⁽⁵⁾ que se basa en la naturaleza del pigmento predominante.

DIAGNOSTICO



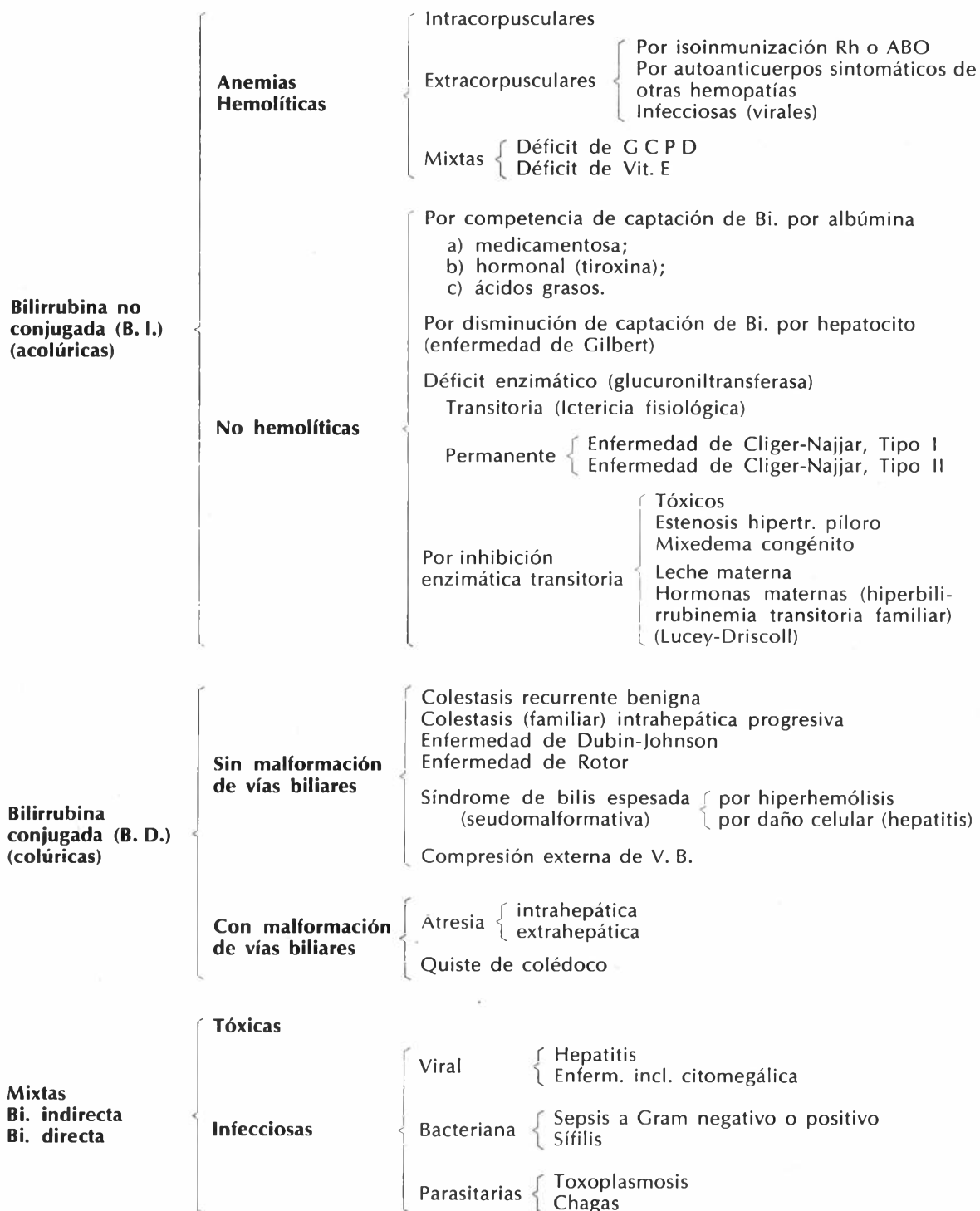
De: Diaz del Castillo

CLASIFICACION

Luego de esta rápida revisión del síndrome icterico neonatal surge la evidencia de una necesaria sistemática que permita ubicar al paciente dentro de cada grupo principal, a los fines de precisar

el diagnóstico etiológico. Con tal propósito re-producimos, ligeramente modificado, uno de los esquemas tradicionales que resumen las distintas posibilidades o entidades nosológicas responsables.

Clasificación de las ictericias neonatales según el tipo de bilirrubina



EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ICTERICIAS

Dado que la mayoría de las clasificaciones se basan en la naturaleza de los pigmentos y sustancias circulantes que aparecen en el curso de la ictericia, resulta comprensible que continuamente se desarrollen técnicas y procedimientos que traten de individualizarlos. Describiremos algunas (no convencionales) para cada uno de los tipos clínicos agrupadas en el cuadro.

Debido al papel trascendente que juega la elevada concentración de bilirrubina indirecta no fijada a la albúmina en la producción del kernicterus, se han propuesto técnicas para su determinación cuya dudosa fidelidad hace que no se utilicen en la investigación clínica.

Algunas se basan en la administración de colorantes que se fijan en las moléculas libres de albúmina ("test" de fenolsulfaleína de Water y Poters, "test" del 2-4 hidroxibenzeno de Howort). Otras, como la del Gel de Sephadex, dosan directamente la concentración de bilirrubina indirecta no ligada a la albúmina.

Cuando está en juego la insuficiencia del mecanismo enzimático de la glucuronyltransferasa (ictericia fisiológica, enfermedad de Cliger-Najjar), se han propuesto técnicas de determinación que exploran la capacidad del organismo para conjugarse sustancias (ingestión de salicilato, N-acetilparaminofenol o inyección endovenosa de tetrahidrocortisona o NAPA) u otros estudios más complejos que requieren tejido hepático del enfermo para ser puesto en contacto con bilirrubina no conjugada y ácido uridin difosfato glucurónico y dosificar, luego de la respectiva incubación, la cantidad de pigmento conjugado.

En las formas de ictericia a predominio de bilirrubina conjugada, que responden a un déficit de transporte intrahepático que, como dijimos, son de excepción en la edad neonatal (Dubin-Johnson, Rotor-Manhattan y Florentin), se emplean colorantes cuya metabolización sigue idénticas vías que el pigmento bilirrubínico, y la magnitud de su retención en sangre revela la intensidad del trastorno (prueba de la bromosulfaleína). La diferenciación de ambos cuadros entre sí requiere la biopsia hepática para determinar la presencia de pigmentación parda, característica del Dubin-Johnson.

Es con el grupo de ictericias a síndrome obstructivo (bilirrubina directa progresiva, acolia, coluria) cuando verdaderamente surgen las dificultades diagnósticas y donde se han propuesto pruebas que ayuden a superarlas. Corto número de ellas han sobrevivido la experiencia clínica, no obstante lo cual resultan a veces insuficientes para un diagnóstico diferencial preciso:⁽⁷⁾

- a) dosaje seriado de bilirrubina;
- b) excreción de Rosa de Bengala I^{131} ;
- c) "test" de hemólisis con H_2O_2 ;
- d) biopsia percutánea.

En el neonato, particularmente de sexo femenino, suele resultar engorrosa la recolección separada de orina y materia fecal, requisito indispensable para no invalidar el resultado de la eliminación

del I^{131} ; razón, entre otras, por lo cual esta técnica no es de uso habitual.

La punción biopsia puede procurar imágenes anatomopatológicas que se han imputado como características o similares de los procesos responsables del síndrome obstructivo (hepatitis, colestasis, malformación).

Es por ello que para algunos a.a.,^(8,9) los métodos valederos de diagnóstico diferencial radican en la secuencia:

- 1) laparotomía exploradora;
- 2) disección del árbol biliar;
- 3) colangiografía operatoria;
- 4) biopsia a cielo abierto.

Hasta el presente, este criterio agresivo tenía dos fundamentos que lo limitaban a casos muy especiales:

- a) la creencia de que la laparotomía (con los riesgos de anestesia, shock operatorio, etc.) agravaba considerablemente el mal pronóstico de los niños afectados de hepatitis, a quienes por lo tanto se les debía evitar una indicación operatoria innecesaria;
- b) la existencia de un porcentaje excesivamente bajo de malformaciones biliares corregibles.

Ultimamente dos hechos parecen justificar la exploración sistemática de los casos dudosos:

- 1) La teoría —sujeta a confirmación— de que la hepatitis neonatal y las malformaciones biliares tendrían una etiología común.⁽¹⁰⁾
- 2) Las observaciones de Lawson y Boggs según la cual sólo las formas "familiares" de hepatitis o colestasis serían desfavorablemente influidas por la cirugía.⁽¹¹⁾
- 3) La experiencia de los cirujanos japoneses⁽¹²⁾ según la cual en la mayoría de las atresias biliares extrahepáticas existirían conductillos biliares microscópicos de diámetros suficientes para proporcionar un drenaje adecuado de bilis, que harían exitosa la corrección de casos que hasta ahora se consideraban inoperables y que se podrían beneficiar con la técnica por ellos propuesta (portoduodenotomía).

IMPORTANCIA DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA

Reconocida la trascendente significación que posee para el organismo la acumulación excesiva del pigmento, tanto no conjugado (Kernicterus) como conjugado (prurito, colesterolemia, xantoma, xantelasma en los casos prolongados) se pondrían rápidamente en práctica todos los procedimientos —tanto preventivos como curativos— que han demostrado su cabal utilidad para su eliminación.

Durante la etapa prenatal sólo corresponden medidas en casos de isoimmunización que estarán dirigidas a combatir la anemia intrauterina (transfusión fetal intraperitoneal) o a procurar una inducción enzimática en el hígado fetal a través de la gestante, mediante el uso del luminal.

En la etapa postnatal, además de las medidas

generales como oxigenación suficiente, temperatura adecuada, corrección de acidosis, uso racional de vitamina K, alimentación precoz, etc., se pondrán en marcha las técnicas especiales que, por su naturaleza e importancia merecerían considerarlas en apartados especiales, por lo que dado el enfoque que nos hemos propuesto en este artículo nos limitaremos sólo a sus enunciados generales.

A) En la hiperbilirrubinemia no conjugada el tratamiento reconoce como objetivo evitar el kernicterus⁽¹³⁾ y para su consecución se pueden utilizar las siguientes técnicas:

- 1ª) Eliminación del pigmento mediante el recambio de sangre (exsanguinotransfusión).
- 2ª) Inducción enzimática por drogas.
- 3ª) Transformación del pigmento en derivados atóxicos mediante el empleo de la luz (fototerapia).

1) Exsanguinotransfusión (Ex. Tr.)

Dado que sus indicaciones primordiales se dirigen a liberar el organismo de la hiperbilirrubinemia, y a corregir los efectos de la hemólisis, se comprende la importancia que para su indicación poseen el dosaje de pigmento biliar y hemático. De la observación combinada de ambos valores han surgido tablas que reglan la conducta a seguir en las horas posteriores al nacimiento, en lo que respecta a su realización temprana, ya que la falta de seguridad en la utilización de los métodos que investigan la bilirrubina no combinada con albúmina, hace que el dosaje seriado (cada hora, por ejemplo) de su forma no conjugada, sea la pauta que se sigue más habitualmente.

La existencia del "rebote" puede condicionar la repetición del procedimiento o su combinación con la fototerapia.

Conocida la afinidad que posee la bilirrubina para ligarse con albúmina y dada la incapacidad de dicha molécula para difundir al espacio extracelular, varios a.a.^(14, 15, 16, 17) han postulado la utilización de albúmina humana antes o durante la Ex. Tr., administrándola en concentración del 25 % en dosis de 1 g/kg ya sea mezclada con la sangre a inyectar o en las horas precedentes a la misma. Su principal contraindicación la constituye la insuficiencia cardíaca congestiva que suele acompañar a las formas muy severas de la incompatibilidad materno-fetal.

2) Inducción enzimática

De todos los fármacos que por diferentes vías y mecanismos tienen alguna acción como activadores microsomales, sólo ha adquirido derecho de uso en la prevención y el tratamiento de la hiperbilirrubinemia no conjugada el fenobarbital,^{18, 19} cuyos efectos más positivos se comprueban cuando se administra en forma preventiva en los últimos días del embarazo, o en los momentos inmediatos al nacimiento.

Además de la acción inductora enzimática, la droga contribuye a aumentar el flujo de bilis²⁰ y la

captación y excreción hepática de otros compuestos.^(21, 22, 23)

Juntamente con estas acciones puede estar acelerado el metabolismo hepático de otras drogas, con lo que posiblemente disminuya su eficacia.⁽²⁴⁾

Como acción secundaria más notoria se ha comprobado la aparición de efectos sedantes, que pueden ser evitados teniendo la precaución de no sobrepasar la dosis de 4 mg/kg/día.⁽²⁵⁾

Los efectos beneficiosos se refieren asimismo para el tratamiento de ictericias a predominio de bilirrubina conjugada (colostáticas). En los casos de colestasis intrahepática familiar en que fue usado⁽²⁶⁾ tuvo una influencia notoria tanto sobre la tasa de bilirrubina como en la sedación del prurito.

Con idénticos fines de inducción enzimática, pero con resultados contradictorios, se han usado drogas como el ácido orótico⁽²⁷⁾ y el alcohol,⁽²⁸⁾ este último inyectado a la embarazada entre los 4 días y pocas horas antes del parto en solución al 14,95 % por vía endovenosa, con lo que se obtiene un descenso de la bilirrubinemia observable entre el 3º y 5º día de vida. No se han registrado idénticos efectos con el uso del alcohol por vía gástrica.

La alimentación temprana se ha utilizado como factor moderador de la hiperbilirrubinemia, basándose en el conocimiento de que el ayuno favorece la actividad de la heme oxigenasa hepática.⁽²⁹⁾

3) Fototerapia

Constituye un método valioso cuya eficacia ha sido probada en numerosos ensayos.

Para procurar la fotooxidación de la bilirrubina y su transformación en derivados atóxicos para el sistema nervioso, se ha recurrido a la luz artificial proveniente de diversas fuentes (luz diurna, blanca fría, azul y azul especial). La más eficaz resulta ser la azul, en razón de que su máxima producción de energía está cerca de la espiga de absorción máxima de 450 a 460 mμ.

Los métodos de aplicación son de 2 tipos: el continuo, que alcanza una duración de hasta 8 días, y el intermitente (menos usado), que establece intervalos de 2 horas cada 6 de aplicación.⁽³⁰⁾

La fototerapia ha sido utilizada en forma exclusiva o combinada, ya sea como complemento de la transfusión o asociada al fenobarbital.

Las principales indicaciones de su uso exclusivo la constituye la ictericia fisiológica de los pre-terminos, en los que la cifra de bilirrubina puede alcanzar valores límites de seguridad, la incompatibilidad por ABO y la deficiencia enzimática familiar (Cliger-Najjar).

En los casos de incompatibilidad Rh subsigue a la transfusión con la finalidad de reducir el fenómeno de rebote y evitar la repetición del procedimiento cruento.

En cambio su asociación con el fenobarbital no parece tener ventajas sobre el uso aislado de ambos métodos terapéuticos.^(31, 32)

B) En las hiperbilirrubinemias conjugadas el tratamiento persigue el objetivo de procurar vías de eliminación al pigmento retenido, lo que puede intentarse mediante recursos médicos o quirúrgicos.

De los primeros, no han probado categóricamente su eficacia el uso de corticoides o la prueba del Decholin en las ictericias de tipo colestático. El uso exitoso del fenobarbital en la colestasis intrahepática progresiva de tipo familiar a que hicimos referencia anteriormente⁽²⁶⁾ abre una nueva posibilidad para las formas no solucionables a través de la cirugía.

Cuando la laparotomía exploradora con disección del árbol biliar y la colangiografía operatoria demuestran la existencia de alteraciones anatómicas, se intentará su corrección mediante la aplicación de las técnicas clásicas de reconstrucción, o invocando a las modernas concepciones fisiopatológicas de la escuela japonesa,⁽¹²⁾ se apeará a la anastomosis del borde libre del pedículo hepático con la segunda porción del duodeno (portoduodenostomía), operación que en la experiencia de otros cirujanos no ha dado, desgraciadamente, los resultados brillantes que exhibieron sus creadores.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BAKKEN, A. F.: XIII Congreso Intern. Ped., 1, 59:247; 1971.
- 2 Loc. cit.
- 3 LESTER, R., y col.: *Pediatrics*, 32:415; 1963.
- 4 BROW, A. K.: *Biology of Gestation. N. York Acad. Press.*, II: 355; 1968.
- 5 DIAZ DEL CASTILLO, E.: *Ped. Perinatal*, pág. 225. Ed. Inter-Americana, 1974.
- 6 PASSARINO, F.: *Rev. ANCUBA*, III:27; 1974.
- 7 LAWSON, E., y BOGG, J.: *Pediatrics*, 53:650; 1974.
- 8 SWENSON, O., y FISHER, J.: *New Eng. J. Med.*, 247:247; 1952.
- 9 RICKHAM, P., y LEE, E.: *Clin. Ped.*, 3:197; 1964.
- 10 LANDING, B.: *Pediatrics*, 53:647; 1974.
- 11 Citado en 9.
- 12 KASSAI, y col.: *Surgical treatment of bilials atresia. Journal Pediatr. Surg.*, 3:665; 1968.
- 13 JEFFREY MAISELS, M.: *Clin. Ped. N. A.*, mayo 1972, p. 465.
- 14 WATERS, W., y PORTER, E.: *Pediatrics*, 33:749; 1964.
- 15 GARBY, L., y col.: *Acta Paediat.*, 53:165; 1964.
- 16 KITCHEN, W., y col.: *J. Pediatrics*, 57:876; 1960.
- 17 COMLEY, A., y WEDD, B.: *Arch. Dis. Childr.*, 43:151; 1968.
- 18 CATZ, C., y YAFFE, S.: *Am. J. Dis. Childr.*, 104:516; 1962.
- 19 CATZ, C., y YAFFE, S.: *Ped. Res.*, 2:361; 1968.
- 20 PLAA, G.: *Lancet*, 1448; 1968.
- 21 LEVI, A., y col.: *J. Clin. Invest.*, 48:2156; 1969.
- 22 STIEHL, A., y col.: *Gastroenterology*, 60:183; 1971.
- 23 YEUNG, C., y YU, V.: *Pediatrics*, 48:556; 1971.
- 24 WILSON, J.: *Pediatrics*, 43:324; 1969.
- 25 YEUNG, C., y YU, V.: *Pediatrics*, 42:372; 1971.
- 26 BALLOW, M., y col.: 51:998; 1973.
- 27 KINTZEL, H., y col.: *Acta Paed. Scand.*, 60:1; 1971.
- 28 WALTMAN, R., y col.: *Lancet*, 2:1265; 1969.
- 29 Citado en 1.
- 30 PORTO, S., y ASIA, D.: *J. Ped.*, 74:812; 1969.
- 31 BLAKBURN, M., y col.: *Pediatrics*, 49:110; 1972.
- 32 VALDES, O., y col.: *Pediatrics*, 50:165; 1972.

MEDICAMENTOS E HIGADO

Farmacocinética. Generalidades (7, 15, 21, 22, 24, 25)

Para que una droga produzca efecto característico debe estar presente en una concentración adecuada en los sitios de acción medicamentosa, dependiendo de la cantidad de droga administrada, de la extensión y velocidad de absorción, distribución, grado de unión a componentes sanguíneos y tisulares, biotransformación y excreción.

Pasaje de drogas a través de membranas

I – Difusión pasiva. Las moléculas se mueven a favor de un gradiente de concentración o electroquímico, sin gasto de energía celular. El transporte no es saturable ni inhibido por otras sustancias. La velocidad de transferencia dependerá de: a) gradiente de concentración a través de la membrana; b) liposolubilidad de la droga (coeficiente de partición aceite-agua); c) peso y tamaño molecular; d) pH del medio y pK de la droga (ácidos y bases débiles); e) área de la membrana.

II – Transporte mediado por carriers. a) transporte activo: es selectivo, saturable, requiere energía, la sustancia se transfiere contra un gradiente de concentración o electroquímico sensible a inhibidores metabólicos y a inhibición competitiva; b) difusión facilitada: transferencia a favor de un gradiente, selectivo, saturable, pero independiente de energía metabólica.

Absorción. Pasaje de las drogas a través de membranas biológicas desde el exterior a la sangre. Las variables que más frecuentemente influyen son: a) factores mencionados en difusión pasiva; b) solubilidad en la fase acuosa en contacto con la membrana; c) circulación en el lugar de absorción; d) vía de administración.

Distribución. Después que una droga es absorbida o administrada en el torrente sanguíneo puede ser distribuida en el líquido intersticial, celular y transcelular, siendo determinado por: a) características fisicoquímicas de la droga; b) flujo sanguíneo regional; c) gradientes de pH; d) unión a proteínas plasmáticas o componentes tisulares.

Las drogas circulan por la sangre unidas a proteínas plasmáticas en grado variable que dependen de su carácter fisicoquímico y de la presencia de otras drogas –interacciones medicamentosas–. Sólo la fracción libre es farmacológicamente activa y la unida a las proteínas funciona como fracción de depósito. Puede haber competencia entre varias drogas por el mismo sitio de unión, lo que conduce al aumento de la droga libre con mayor intensidad de respuesta y una más rápida eliminación.

Eliminación. Es la desaparición de la droga del organismo y se realiza por: a) eliminación química o metabólica o biotransformación; b) excreción: salida al exterior de la droga por algunos de los emuntorios naturales.

Biotransformación. Comprende: a) oxidación; b) reducción; c) hidrólisis; d) conjugación o síntesis. Las tres primeras se denominan reacciones no sintéticas y pueden conducir a la activación o inactivación de las drogas, en cambio la conjugación lleva habitualmente a la inactivación. La biotransformación se realiza por enzimas: a) enzimas del metabolismo intermedio: que actúan sobre fármacos estructuralmente parecidos a componentes endógenos. Ejemplo: alfa metil dopa; 6-mercaptopurina; b) enzimas extramicrosomales: encargadas de algunas oxidaciones, reducciones e hidrólisis y de los mecanismos de conjugación con acético, glicina, sulfato y glutatión. Estas reacciones ocurren en hígado, en plasma y otros tejidos; c) enzimas microsomales hepáticas: localizadas en el retículo endoplásmico liso. Catalizan oxidaciones y conjugación con glucurónico. Son susceptibles de inducción e inhibición por diversas drogas, lo que puede llevar a una falla medicamentosa o a una intoxicación. Varía con la edad –neonato tiene baja actividad de enzimas microsomales hepática– y en enfermedades hepáticas.

La biotransformación puede originar: a) metabolitos inactivos: lo más habitual; b) metabolitos activos como de parathion o paraxon; c) metabolitos más activos: heroína o morfina; d) metabolitos más tóxicos: fenacetina a acetaminofeno.

Excreción. Las drogas pueden eliminarse como metabolitos o sin sufrir cambios. Generalmente las drogas más solubles son eliminadas sin cambios y las liposolubles son transformadas en compuestos hidrosolubles, lo que facilita su eliminación.

Excreción renal. Se realiza por: a) filtración glomerular, que depende del grado de unión a las proteínas sanguíneas y del ritmo de filtración glomerular; b) por secreción tubular (activa) para ácidos y bases, no es selectiva y puede haber competencia; c) por reabsorción tubular (pasiva), depende del pH.

Por alcalinización de la orina se favorece la excreción de ácidos débiles y la reabsorción de bases débiles, lo inverso ocurre por acidificación de la orina. Importante en las intoxicaciones medicamentosas para modificar la vida media de medicamentos que están sujetos a este proceso.

Excreción hepática o biliar. El ciclo enterohepático hace que muchas sustancias excretadas por

bilis sean reabsorbidas nuevamente en el intestino delgado, continuando hasta que se elimine por biotransformación o excreción renal.

En el hígado hay transportes por difusión pasiva: excretándose drogas liposolubles como los alcaloides —estricnina, quinina, hormonas esteroideas—; y por transporte activo para las moléculas polares, como los glucurónidos y sulfatos etéreos, productos de la biotransformación hepática de las drogas que, al llegar al intestino, generalmente se eliminan con las heces. Hay transporte activo para bases y ácidos fuertes en contra de un alto gradiente de concentración bilis/sangre de 50/1, pudiendo citarse a las rifamicinas, tetraciclinas y penicilinas entre los ácidos; entre las bases, la estreptomycin, kanamicina y compuestos de amonio cuaternario. Se eliminan por la bilis, además, ioduros y metales pesados, a través de finos poros de la membrana celular.

El hígado es el más importante órgano que interviene en la biotransformación de las drogas. Por su acción enzimática convierte las drogas en compuestos hidrosolubles, polares, con bajo coeficiente de partición aceite/agua que pueden ser excretados así por la orina o la bilis.

Las sustancias que poseen un peso molecular mayor de 200 y que pueden ser conjugadas y metabolizadas en el hígado, se excretan por la bilis. A medida que el peso molecular es más pequeño, la ruta urinaria es la más importante.

Vida media de eliminación. La eliminación de las drogas responde por lo general a una cinética de primer orden, por lo tanto la cantidad de droga eliminada en la unidad de tiempo es proporcional a la cantidad que se encuentra en ese momento en el organismo. Expresamos la velocidad de eliminación por la vida media química o de eliminación, es decir, el tiempo necesario para que la cantidad de droga existente en el organismo se reduzca a la mitad. En muy pocos casos el proceso de eliminación puede ser saturado, dando como resultado una cinética de orden cero: aquí una cantidad de droga es eliminada por unidad de tiempo independientemente de su concentración sanguínea. Ejemplos: alcohol y ácido salicílico a altas concentraciones.

Como las drogas se eliminan en forma exponencial (primer orden) siempre existe droga residual de la dosis anterior, llevando a una acumulación progresiva hasta que la cantidad eliminada es igual a la administrada. La concentración de droga fluctúa alrededor de una concentración media o meseta. Cuanto menor es la vida media de la droga más rápidamente se alcanza la concentración meseta en sangre.

MEDICAMENTOS Y DISFUNCION HEPATICA (19, 27, 34)

Como el hígado es la sede principal de la biotransformación de medicamentos del organismo humano, cabría esperar que una disfunción hepática por enfermedad altere la eliminación de los medicamentos y varíe por lo tanto la vida media: de esta manera se han registrado diferencias con la carbenicilina, cloramfenicol, diazepam,

isoniazida, lidocaína, meperidina, meprobamato, fenobarbital, prednisona, rifampicina. Es de destacar que no se registraron diferencias con la aminopirina, clorpromazina, dicumarol, difenilhidantoína y ácido salicílico. Siendo contradictorio para la antipirina, pentobarbital, fenilhidantoína y tolbutamida.

Dejando como concepto que la eliminación de algunas drogas no se altera por enfermedad hepática aunque la biotransformación se realice en ese órgano. Se necesitan estudios de Farmacología Clínica más precisos donde se evalúe estadísticamente la enfermedad hepática aguda o crónica, el estado nutricional, interacciones medicamentosas, factores genéticos, ambientales, eliminación renal, alimentación, flora intestinal y formas de administración de las drogas para precisar mejor estos conceptos.

MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN HEPATOTOXICIDAD (27, 24, 25, 34)

Los medicamentos administrados pueden dar:

a) **hepatotoxicidad directa.** Tiene las siguientes características: 1) son dosis dependientes; 2) predecibles; 3) pueden reproducirse por estudio de Farmacología experimental en animales; 4) período latente corto entre el momento de la administración y efecto tóxico; 5) va asociado generalmente a lesión tóxica renal, gastrointestinal y del sistema nervioso central. Ejemplos: tetracloruro de carbono, tetraciclinas en embarazadas, drogas citotóxicas, salicilatos a altas dosis. b) **hepatotoxicidad indirecta o alérgica:** 1) es independiente de la dosis; 2) es impredecible; 3) no se reproduce en animales de experimentación; 4) período latente variable por probable sensibilización; 5) concomitantemente o no tienen: erupciones cutáneas, eritematoescamosas o papulosas, fiebre, artralgias, eosinofilia hepática o tisular, discrasias sanguíneas; 6) rara en niños; 7) si llega al coma, mortalidad elevada.

Comprenden:

- I) Ictericia hepatocelular, tipo hepatitis viral.
- II) Ictericia colestática intrahepática, tipo hepatitis colangioliática.

III) Mixtas.

I) Drogas conocidas que pueden causar preponderantemente ictericia hepatocelular: Anestésicos: halotano, metoxiflurano, éter, cloroformo. Inhibidores de la MAO: iproniazida, isocarboxida, nialamida, fenelzina. Antituberculosos: isoniazida, pirazinamida, etionamida, ácido paraaminosalicílico. Agentes antimicrobianos: sulfonamidas, penicilinas, novobiocina, triacetiloleandomicina. Antirreumáticos: cincofeno, fenilbutazona, oxifenbutazona, indometacina, probenecid, allopurinol, ácido acetil salicílico. Antineoplásicos: ciclofosfamida, 6-mercaptopurina; mitramicín; cloram-bucil; uretano; azathioprina. Anticonvulsivantes: difenilhidantoína, trimetadiona, fenobarbital. Antitiroideos: tiouracilo, propil-tiouracilo, metimazol. Hipoglucemiantes: carbutamida, acetoxamida, clorpropamida. Otras drogas: clordiazepóxido, carbamazepina, griseofulvina, nicotinamida, vitamina A, quinacrina, metil-dopa, dapsona, iodo-cloridroxiquinina, ácido aminocaproico.

II) Drogas conocidas que producen ictericia colestática intrahepática: Fenotiazinas; clorpromazina, promazina, trifluoperazina, tioridazina, flufenazina, mepazina, perfenazina, prometazina, trimeprazina. Tranquilizantes menores: clordiazepóxido, meprobamato. Antidepresivos tricíclicos: imipramina, amitriptilina, desimipramina, nortriptilina. Andrógenos y esteroides anabólicos: metiltestosterona, noretandrolona, fluoximesterona, oxandrolona, oximetazona, metandrostenolona. Anovulatorios. Sulfonilureas: tolbutamida, clorpromamida, acetoexamida. Antimicrobianos: tetraciclinas, estolato de eritromicina, oxacilina, nitrofurantoína, sulfamidas. Antitiroideos: tiouracilo, metimazol. Antineoplásicos: 6-mercaptopurina, tioguanina. Otras drogas: clorotiazida, indometazina, griseofulvina, carbamazepina, fenindiona, tripelenamina, ácido nicotínico, carbarzone.

III) Mixtas: alfa-metil dopa, clorambucil, fenilbutazona, sulfonas, 6-mercaptopurina, procainamida.

Las drogas además pueden producir: cirrosis postnecróticas luego de severos daños hepáticos por

cincofeno, halotano, iproniazida, metaexamida, acetoexamida, cirrosis biliar luego de prolongada colestasis por arsenicales orgánicos, clorpromazina y tolbutamida; fibrosis por hiperavitaminosis A, methotrexato y clorambucil.

Hepatomas por estrógenos y esteroides androgénicos, adenomas benignos por anovulatorios, oximetazona, metiltestosterona y metandrostenolona; es sugestivo que los estrógenos inducen a tumores benignos mientras que los andrógenos a malignos.

Peliosis hepática. Rara y discutida lesión hepática producida por noretandrolona cuya lesión principal son lagos sanguíneos dentro del parénquima hepático en pacientes con mal estado nutricional.

Drogas que pueden producir kernicterus: sulfonamidas y salicilatos pueden desplazar a la bilirrubina de la seroalbúmina incrementando la que atraviesa la barrera hematoencefálica, la novobiocina y vitamina K pueden aumentar la bilirrubina por interferir con la conjugación hepática de la misma, especialmente en el neonato.

TABLA FARMACOCINETICA DE LOS PRINCIPALES MEDICAMENTOS (2, 4, 7, 15, 21, 22, 23, 24, 27, 34)

Drogas	Unión a las pr. plasm. %	Vida media en horas	Vía principal de excreción
Antimicóticos:			
Anfotericina B	90	24	No renal
Griseofulvina	?	20	Renal
5-fluorocitosina	10	5	Renal
Antituberculosos:			
PAS	60 a 70	0,75	Renal-Hepático
Etambutol	10	4	Renal
Isoniazida ¹	10	½ acetilador rápido 1,5 acetilador lento	Hepático-Renal(*)
Rifampicinas ²	60 a 90	2 a 5	Hepática(*)
Aminoglucósidos:			
Amikacina	0	2 a 2,5	Renal
Gentamicina	0 a 20	2	Renal
Kanamicina	0	3 a 4	Renal
Neomicina	?	2	Renal
Estreptomycin	35	2,5	Renal
Cefalosporinas:			
Cefalexina	15	0,9	Renal
Cefalotina	65	0,5 a 0,9	Renal-Hepático
Cefradina	75	0,5	Renal
Cefaloridina	70	1,5	Renal
Cefapirina	65	0,5	Renal
Cloramfenicol ³	60	2,5	Hepático-Renal(*)
Eritromicina	70 a 75	1,2 a 2,6	Hepática(*)
Lincomicina	70	4 a 5	Hepático-Renal
Mandelato de metenamina	?	3 a 6	Renal
Metronidazol	20	6 a 4	Renal
Ac. nalidíxico	93	1,5	Renal-Hepático
Nitrofurantoina	?	0,3	Renal

Drogas	Unión a las pr. plasm. %	Vida media en horas	Vía principal de excreción
Penicilinas:			
Amoxicilina	15 a 25	1	Renal
Ampicilina	16 a 20	1,8	Renal-Hepático
Carbenicilina	50	1,5	Renal-Hepático
Cloxacilina	94	0,5	Hepático-Renal(*)
Dicloxacilina	96	0,5	Renal-Hepático(*)
Meticilina	37	0,5	Renal-Hepático
Oxacilina	92	0,5	Renal-Hepático
Penicilina G	20 a 60	0,5	Renal-Hepático
Quinina	70	4,6	Hepático-No renal
Sulfametoxazol ⁵	40 a 70	9 a 11	Renal
Sulfizoxazol	85	3 a 7	Renal
Trimetoprima	60	10 a 15	Renal
Tetraciclinas:⁶			
Tetraciclina	25	6 a 12	Renal-Hepático
Doxiciclina	80 a 93	15 a 25	Renal-Hepático(*)
Clortetraciclina	45	8,5	Renal-Hepático
Oxitetraciclina	20	12,7	Renal-Hepático
Demeclorciclina	65	15,5	Renal-Hepático
Analgésicos:			
Acetaminofeno ⁷	25 a 50	2	Hepática
Ac. acetil salicílico	87 ⁸	2 a 4,5 15 a 30 Dosis mayor	Renal - Hepático
Hipnoanalgésicos y antagonistas:			
Codeína	?	?	Hepático-Renal(*)
Meperidina ⁹	40 a 60	0,2	Hepático-Renal(*)
Metadona	71 a 87	13 a 55	Hepático-Renal
Morfina ¹⁰	35	2 a 3	Hepático-Renal - 12 % Gastrointestinal - 12 % (*)
Nalorfina	?	1 a 5	Hepática(*)
Pentazocina	50 a 75	2 a 3	Hepático-Renal - 12 % (*)
Propoxifeno	10	3 a 12	Hepático-Renal - 23 % (*)
Barbitúricos:¹¹			
Pentobarbital	61	17 a 50	Hepática(*)
Fenobarbital	20 a 50	37 a 96	Hepático-Renal
Secobarbital	44	30	Hepática(*)
Benzodiazepinas:¹²			
Clordiazepóxido	86 a 93	6 a 30	Hepática(*)
Diazepán	97 a 98	20 a 90	Hepático-Renal(*) G. I.
Flurazepán	?	47 a 100	G. I.-Renal(*)
Glutetimida ¹³	45	10 a 45	Hepática
Haloperidol ¹⁴	2	13 a 35	Hepático-Renal-G. I. (*)
Litio ¹⁵	0	5 a 40	Renal
Meprobamato ¹⁶	30	9 a 11	Hepático-Renal - 10 %
Metacualona	80	0,9	Hepática
Fenotiazinas:¹⁸			
Clorpromazina	90	2 a 31	Hepática
Antidepresivos tricíclicos:¹⁷			
Amitriptilina	96	11,7 a 73,5	Hepático-Renal - 5 % (*)
Demetilimipramina	90 a 92	4 a 53	Hepático-Renal - 5 % (*)
Imipramina	96	3,5 a 16	Hepático-Renal - 5 % (*)
Nortriptilina	94	14 a 93	Hepático-Renal - 5 % (*)

Drogas	Unión a las pr. plasm. %	Vida media en horas	Vía principal de excreción
Antiarrítmicos:			
Lidocaína ¹⁹	66	0,1 a 2,2	Hepático-Renal - 20 % (*)
Procainamida ²²	14 a 23	2,5 a 4,9	Renal-Hepático
Propranolol ²⁰	90 a 96	3,5 a 6 oral 2 a 4 IV	Hepática(*)
Quinidina ²¹	82	3,5 a 9	No renal-Renal - 20 % (*)
Antihipertensivos:			
Clonidina ²³	?	6,3 a 23,4	No renal(*)
Diazóxido	90	17 a 31	No renal-Renal - 20 % (*)
Guanetidina	0	48 a 72	Renal-No renal
Hidralazina	87	1,5 a 8,3	Hepático-Renal-G. I.
Metildopa ²⁴	0	1,4 a 8,1	Renal-Hepático 18 a 48 %
Nitroprusiato	0	- 10 minutos	No renal(*)
Prazosín	97	2 a 3	Hepático-Renal - 5 % (*)
Reserpina ²⁵	40	4,5	No renal(*)
Glucósidos cardiotónicos:			
Digitoxina ²⁶	94	72 a 200	Hepático-Renal
Digoxina ²⁷	20 a 30	36	Renal-No renal 15 a 40 %
Diuréticos:²⁸			
Acetazolamida	70 a 90	8	Renal
Bumetamida	85 a 90	0,8 a 1	Renal-No renal(*)
Clortalidona	90	54	Renal-No renal
Ac. etacrínico	Alto	2 a 4	Hepática
Furosemida	95	0,5	Renal(*)
Espirinolactona	98	0,2 a 24	Hepática
Tiazidas	60	1 a 2	Renal
Triamtireno	40 a 70	2	Hepático-Renal
Anticoagulantes:			
Heparina ²⁹	Alta	0,3 a 0,5	No renal(*)
Warfarina	97	42	No renal(*)
Antihistamínicos:			
Clorfeniramina	72	12 a 15	Hepático-Renal - 7 % (*)
Difenhidramina	98	4 a 7	Hepático-Renal - 4 %
Agentes antineoplásicos e inmunosupresores:³⁰			
Adriamicina	Gran unión a tejidos	1,1 a 17	Hepática(*)
Azatioprina	30	3	No renal
Bleomicina	?	?	Renal
Ciclofosfamida	50	6	Hepático-Renal
Citosina arabinosa	?	2 a 3	No renal(*)
5-fluoracilo	?	Gran vida media en médula	Hepática-Renal(*)
Metotrexato	50 a 70	1,3 a 27	Renal
Procarbazina	?	7 minutos	Renal
Vincristina	?	?	Hepática(*)
Corticoesteroides:³¹			
Cortisona	80	0,5 a 2	Hepática(*)
Dexametasona	?	4	Hepática(*)
Hidrocortisona	?	1,5 a 2	Hepática(*)
Metilprednisolona	?	3,5	Hepática(*)
Prednisolona	70	4	Hepática(*)
Prednisona	70	1	Hepática(*)

Drogas	Unión a las pr. plasm. %	Vida media en horas	Vía principal de excreción
Agentes que se usan en la artritis y gota:³²			
Allopurinol	0	2	Renal
Colchicina	10 a 20	0,3	Renal-Hepático
Tiomalato de Au y Na	95	100 días	Renal
Isopropfen	?	2,5	Renal
Indometazina ³²	99	1,5 a 3,5	Hepático-Renal
Fenilbutazona ³³	30	48 a 72	Hepática
Probenecid ³⁴	80	6 a 12	No renal-Renal
Agentes usados en neurología:			
Difenilhidantoína ³⁵	90	22	Hepático-Renal(*)
Levodopa	?	3/4	No renal(*)
Neostigmina	0	?	No renal
Primidona	0	3 a 12	Hepático-Renal
Triexifenidilo	?	?	No renal(*)
Trimetadiona	0	12 a 24	Hepática
Acetohexamida ³⁶	65 a 90	7	Renal-Hepático
Clorpropamida	60 a 90	36	Hepático-Renal
Gliciclamida		7	
Glibenclamida		4 a 5	
Glipizida		4 a 5	
Glibornurida		8	
Carbutamida		30	
Insulina cristalina	5	2	Hepático-Renal
Fenformina	?	3	Renal-Hepático
Tolbutamida	95	5	Hepático-Renal
Agentes bloqueantes neuromusculares:			
Galamina	?	?	Renal
Succinilcolina	?	Corto	No renal
Tubocurarina	30	0,5	Renal(*)
Otras:			
Clofibrato	96	17	Hepático-Renal
Propiltiouracilo	57	4,5	Renal
Metimazol	5	3,8	Renal
Teofilina	20	3 a 9	Hepática(*)

Referencias(*): Indica que hay que mantener la misma metodología, sin espaciar ni reducir la dosis de administración del medicamento, aun en la insuficiencia renal grave, hasta con un filtrado glomerular de

menos 10 ml/minuto, lo que indica generalmente que la vía de excreción principal es extrarrenal, siendo con mayor incidencia hepática y menos frecuente gastrointestinal (G. I.).

Notas

- 1) Si se efectúa una curva de distribución de frecuencias se ve que la de los pacientes que reciben isoniácida es bimodal "en camello" que se debe a una mayor o menor cantidad de transacetilasa, que hace que tenga dos tipos de vida media según sean acetiladores lentos o rápidos.⁽¹¹⁾ Estudios de farmacogenética indican que el acetilador lento se transmite por herencia con carácter autosómico recesivo. Se ha descrito correlación entre la susceptibilidad de los pacientes a la hepatitis por isoniácida en los acetiladores rápidos de la droga en el hígado; la acetilisoniácida, no la isoniácida, es hidrolizada a acetilhidracida libre que por activación metabólica por oxidasa P 450 se convierte en agente hepatotóxico.⁽³³⁾

- 2) La cantidad de rifampicina excretada en la bilis es fija, de manera que un exceso es eliminado en la orina. De esta manera con dosis pequeñas la eliminación mayor es biliar. Mientras que a dosis elevada la excreción es urinaria. La vida media se alarga el doble en la obstrucción coledociana.⁽³⁾
- 3) Los niños tienen una deficiencia de glucoronil-transferasa y la eliminación del cloramfenicol es más lenta y los niveles sanguíneos de cloramfenicol libre son más altos. La vida media en el recién nacido es de 25 horas y se alarga la vida media también cuando hay insuficiencia hepática.
- 4) El estolato de eritromicina puede dar en el 2 al 4 %: dolor hepático, fiebre, náuseas, vómitos e ictericia, aumentando la bilirrubina, transaminasas y fosfatasa. Hepatitis colostática o hepatotóxica.⁽¹⁴⁾

- 5) Pueden producir hepatitis, complicación poco frecuente pero grave por acción tóxica directa de las sulfonamidas sobre la célula hepática pudiendo dar necrosis y atrofia amarilla aguda, cuadro con: hepatalgia, hepatomegalia, vómitos, fiebre e ictericia —no hemolítica.
- En las mujeres embarazadas o en recién nacidos prematuros pueden las sulfonamidas desplazar a la bilirrubina de las proteínas sanguíneas y dar lugar: Kernicterus (ictericia nuclear cerebral dando lugar a deficiencias mentales, sorderas y trastornos extrapiramidales —corea atetosis.
- 6) Las lesiones hepáticas pueden producirse especialmente en mujeres embarazadas con dosis elevadas de tetraciclina por vía endovenosa, teniendo hiperbilirrubinemia, vómitos y depresión nerviosa, hasta pueden llegar al coma por hepatotoxicidad directa.^(9, 13)
- 7) Pueden producir necrosis hepática.
- 8) El ácido acetilsalicílico ha producido daño hepatocelular en lupus eritematoso.
- 9) En enfermedades hepáticas agudas y crónicas virales y cirrosis se altera la eliminación hepática.
- 10) La unión a las proteínas plasmáticas disminuye en la insuficiencia renal grave.
- 11) Los barbitúricos son inductores enzimáticos, es decir que aumentan las enzimas correspondientes, aumentando el número de hepatocitos, del retículo endoplásmico de los microsomas hepáticos, del ácido ribonucleico mensajero, del citocromo P 450, todos los elementos que intervienen en la biosíntesis de dichas enzimas. Por interacción medicamentosa aumenta la biotransformación de anticoagulantes, tranquilizantes, hipnoanalgésicos, analgésicos antipiréticos y de los propios barbitúricos, disminuyendo la actividad medicamentosa. Aumenta además el metabolismo de hormonas: andrógenos, estrógenos, corticoides y tiroxina, activando a la sintetasa que interviene en el metabolismo de las porfirinas, pudiendo precipitar un ataque agudo en pacientes con porfiria hereditaria y autosómica dominante, por aumento de la biosíntesis de porfirinas.
- Los barbitúricos de acción corta han de usarse con precaución en la insuficiencia hepática, los barbitúricos de acción prolongada que dependen fundamentalmente de la excreción renal para la eliminación, son menos afectados en la disfunción hepática.^(21, 24, 25, 27)
- 12) Clordiazepóxido puede aumentar las transaminasas y raramente dar una ictericia colostática. Las benzodiazepinas han logrado gran popularidad en el tratamiento del síndrome de supresión alcohólica además de usarse como tranquilizantes y facilitadores de la hipnosis. Duplicando la vida media en hepatitis virales agudas y crónicas, también lo hace en la cirrosis hepática.⁽¹⁾
- 13) La vida media se incrementa con la dosis y la hipotensión arterial.
- 14) Las butirofenonas —haloperidol— no modifican la función hepática y es excepcional la producción de ictericia.
- 15) La vida media plasmática no revela la acumulación tisular.
- 16) El meprobamato en hepatitis viral y cirrosis duplica la vida media.
- 17) Infrecuentemente los antidepresivos tricíclicos pueden producir ictericia colostática que responde bien cuando se suprime el medicamento. La injuria hepatocelular es de etiología alérgica.⁽²⁸⁾
- 18) El grupo farmacológico de las fenotiazinas —clorpromazina y derivados— producen ictericia colostática en el 1 a 2 % de los pacientes, no dependiendo de la dosis administrada; el 20 al 50 % presentan reacciones anictéricas. Los síntomas se inician generalmente cuatro semanas luego de haber iniciado el tratamiento, aunque pueden aparecer con una dosis sola e inclusive 18 días luego de haber suspendido la droga. La ictericia es precedida por fiebre, mareos, vómitos, epigastralgias, rash cutáneo o artralgias, hepatomegalia, ocasional esplenomegalia y adenomegalia, eosinofilia temprana, bilirrubina directa mayor que la indirecta aumentadas, fosfatasa alcalinas y colesterol elevados con variables incrementos de transaminasas. La biopsia hepática muestra canaliculos dilatados, inflamación portal y pequeñas reacciones hepatocíticas de probable etiología alérgica, pudiendo llegar a la fibrosis portal o cirrosis biliar con xantomatosis. Otras fenotiazinas usadas como antieméticos como la proclorperazina y la prometazina o antipruriginosas como la trimeprazina infrecuentemente han producido ictericia colostática. Hay sensibilidad cruzada entre la clorpromazina y promazina o entre la tioridazina y trifluoperazina.
- En pacientes cirróticos la clorpromazina se elimina sin modificar la vida media aunque no se hayan medido los metabolitos.
- En esas circunstancias son más sensibles a la droga, medido por electroencefalografía.^(4, 7)
- 19) La vida media puede alargarse en la insuficiencia cardíaca o en la reducción del flujo sanguíneo hepático o de ambas y la excreción aumenta en orinas ácidas.
- 20) El clearance depende del flujo hepático.
- 21) La excreción aumenta en orinas ácidas. Por etiología alérgica, muy baja reacción hepatocelular mixta.⁽⁸⁾
- 22) La procainamida ha desarrollado ictericia hepatocelular mixta de probable etiología alérgica, incidencia muy baja.⁽²⁰⁾
- 23) En la uremia disminuye su unión a las proteínas.
- 24) La alfa metil dopa ha sido relacionada como la causa de ictericia en 30 oportunidades. Etiología alérgica, hepatocelular, con valores de transaminasas muy altos, en la histología se encontró degeneración y necrosis, fiebre anemia autoinmune hemolítica, anticuerpos antinucleares y factor plasmático L. E.⁽³²⁾
- 25) Farmacocinética biexponencial por drogas y metabolitos, la vida media plasmática no refleja la captación de los tejidos y biológicamente la vida media es de 11,5 a 16 días.
- 26) Digitoxina, la conversión a digoxina 8 % se incrementa en la insuficiencia renal grave, la vida media disminuye en la nefrosis y en la insuficiencia renal grave, disminuye su unión a las proteínas plasmáticas a un 88 %.
- 27) La vida media se incrementa con la hiperazotemia prerrenal.
- 28) Raros casos de hepatitis hepatocanalicular con tiazídicos por mecanismo alérgico. Con la furosemida en experimentos en ratas se demostró una necrosis centrolobulillar hepática. Escasas necrosis hepáticas en humanos; en estudios de Farmacología experimental en animales de laboratorio parece que la furosemida se convierte en un compuesto arílico que se une a macromoléculas hepáticas y produce necrosis masivas del hígado.⁽³⁴⁾
- 29) La vida media de la heparina se incrementa con la dosis.
- 30) La evaluación del daño hepático producido por agentes antineoplásicos e inmunosupresivos hay que deslindarla del proceso que motivó la indicación del tratamiento. Si al administrar una droga anticancerosa se produce una remisión del proceso con mejoría del estado general y en esas circunstancias apareciera una ictericia, se puede pensar en una enfermedad iatrogénica por droga; si en cambio apareciera concomitantemente con

el brote evolutivo de la enfermedad, debe pensarse en etiología neoplásica y no iatrogénica. Las drogas antineoplásicas, particularmente la 6-mercaptopurina, pueden producir colestasis y daño hepatocelular, y drogas como ciclofosfámidas, clorambucil, uretano y azatioprina raramente pueden producir muerte por daño hepático. Fibrosis hepáticas con inflamación portal se han descrito en la terapia con metotrexato en la psoriasis.⁽³¹⁾ Similar hallazgo producido por el clorambucil.

- 31) Los corticosteroides con gran frecuencia se utilizan en enfermedades hepáticas agudas y crónicas reproduciendo moderada infiltración grasa con hepatomegalia, por el uso prolongado que se utilizan por su acción antiinflamatoria y por el efecto sobre enfermedades autoinmunes de ciertos tipos de hepatopatías crónicas. La conjugación hepática de la hidrocortisona puede encontrarse perturbada en hepatopatías, pero sus niveles séricos son generalmente normales y se puede deprimir la función hipofisaria por elevación del cortisol libre debido a la lentitud de su conjugación.⁽²¹⁾

- 32) El cincófono es una droga antirreumática en desuso por sus efectos hepatotóxicos, los otros agentes de este grupo producen inferiores casos de daño hepático. La aspirina puede producir daño hepático en pacientes con lupus eritematoso que se reproduce al readministrarles; el mecanismo puede ser por toxicidad directa o por alergia. La indometacina puede causar ictericia hepatocelular de etiología alérgica, inclusive ictericias colestáticas.^(5, 12, 18)
- 33) La fenilbutazona por mecanismos alérgicos puede dar ictericias mixtas acompañadas de agranulocitosis y por tal motivo el hígado puede tener una agresión microbiana directa.^(6, 10, 30)
- 34) Probenecid: hay muy pocos casos de ictericia alérgica tipo hepatocelular o mixtas.⁽²⁶⁾
- 35) Difenilhidantoína puede producir ictericia hepatocelular; asociado a otros signos de alergia son raros.⁽¹⁶⁾
- 36) Los hipoglucemiantes orales sintéticos pueden producir ictericia hepatocelular o de tipo colangioliática o antictéricas.⁽¹⁷⁾

BIBLIOGRAFIA

- 1 ABBRUZZESE, A., y SWANSON, J.: Jaundice after therapy with chlorthalidoxepoxide hydrochloride. *New Eng. J. Med.*, 273:321, 1965.
- 2 BENNET, W.; SINGER, I.; GOLPER, T.; FEIG, P.; COGGINS, C.: Guidelines for Drug Therapy in Renal Failure. *Ann. of Int. Med.*, 86:754, 1977.
- 3 BINDA, G.; DOMENICHINI, E.; GOTTARDI, A.; ORLANDI, B.; ORTELLI, E.; PACINI, B., y FOWST, G.: Rifampicin, a general review. *Arzneimittel-Forsch.*, 21:1907, 1971.
- 4 BOCKUS, H.: Gastroenterology. Ed. Saunders Company, 111: 327, 1977.
- 5 BOYER, T. D., y ROUFF, S. L.: Acetaminophen-induced hepatic necrosis and renal failure. *J. A. M. A.*, 218:440, 1971.
- 6 COLTORI, M.; CUCCURULLO, L.; DEL VECCHIO, BLANCO, C.: Morphological aspects of hepatitis induced by phenylbutazone derivatives. *Acta Hepatosplenol.*, 18:206, 1971.
- 7 CRUFF, CARANASOS, G.; STEWART, R.: Clinical problems with drugs. En: Major Problems in Internal Medicine, V. Ed. Saunders. U. S. A., 1975, p. 131.
- 8 DEISSEROTH, A.; MORGANROTH, J.; WINOBURO, S.: Quinidine-induced liver disease. *Ann. Int. Med.*, 77:595, 1972.
- 9 DOWLING, H. F., y LEPPER, H. H.: Hepatic reactions to tetracycline. *J. A. M. A.*, 188:307, 1964.
- 10 ENGLEMAN, E. P.; KRUPP, M. A.; RINEHART, J. F.; JONES, R. C.; GIBSON, J. R.: Hepatitis following the ingestion of phenylbutazone. *J. A. M. A.*, 156:98, 1954.
- 11 EVANS, D. A. P.; MANLEY, K. A., y Mc KUSICK, V. A.: Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Brit. M. J.*, 2:485, 1965.
- 12 FENECH, F. F.; BAUNISTS, W. H.; GRECH, J. L.: Hepatitis con bilirubinemia in association with indomethacin therapy. *Brit. Med. J.*, 3:155, 1963.
- 13 GAPPOD, L. P.; LAMBERT, H. P., y O'GRADY, F.: Antibiotic and chemotherapy. 4th Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1973.
- 14 GILBERT, F. I.: Cholestatic hepatitis caused by esters of erythromycin and oleandomycin. *J. A. M. A.*, 182:1048, 1962.
- 15 GOODMAN, L.; GILMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. Mac Millan Ed. 5, New York, 1975, p. 2.
- 16 HARINASUTA, V., y SIMMERMAN, H. J.: Diphenhydantoin-sodium hepatitis. *J. A. M. A.*, 203:103, 1968.
- 17 HAMFF, L. H.; FERRIS, H. A.; EVANS, E. C.; WHITEMAN, H. W.: The effects of tolbutamide and chlorpropamide on patients exhibiting jaundice as result of previous chlorpropamide therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 74:820, 1959.
- 18 KELSEY, W. M.; SCHARY, J. M.: Fatal hepatitis probably due to indomethacin. *J. A. M. A.*, 199:586, 1967.
- 19 KOCHAR, M. S., y WANG, R. I. H.: Considerations in prevention and care of drug-induced liver damage. *Drug Ther.*, 3:90, 1973.
- 20 KING, J. A.; BLUNT, R. E.: An unexpected reaction to procainamide. *J. A. M. A.*, 186:603, 1963.
- 21 LITTER, M.: Farmacología. Ed. El Ateneo, 5ª edición, Buenos Aires, 1975, p. 113.
- 22 MARDONES, J.: Farmacología. Ed. Intermédica, Buenos Aires, 1976, p. 23.
- 23 MELMON, K.; MORELLI, H.: Farmacología clínica. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1975, p. 120.
- 24 PEREZ, V.: Hígado y drogas. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1969, p. 80.
- 25 PEREZ, V.; ARAUBEHATY, J.; TISCORNIA, O.; LARRECHEA, I.: Gastroenterología. Ed. El Ateneo, 2ª edición, Buenos Aires, 1977, p. 607.
- 26 REYNOLDS, E. S.; SCHLANT, R. C.; GONICK, H. C., et al.: Fatal massive necrosis of the liver as a manifestation of hypersensitivity to probenecid. *New Eng. J. Med.*, 256:592, 1957.
- 27 SHERLOCK, S.: Enfermedades del hígado y del sistema biliar. Ed. Beta, Buenos Aires, 1976, p. 288.
- 28 SHORT, M. H.; BURNS, J. M.; HARRIS, M. E.: Cholestatic jaundice during imipramine therapy. *J. A. M. A.*, 206:1791, 1968.
- 29 SHOREY, J.; SCHENBER, S.; SUKI, W. N., et al.: Hepatotoxicity of mercaptopurine. *Arch. Int. Med.*, 122:54, 1968.
- 30 STEIMBERG, G. L.; BOHRD, M. G.; ROODENBURG, A. T.: Agranulocytosis following phenylbutazone therapy; report a fatal case. *J. A. M. A.*, 152:33, 1953.
- 31 TOBIAS, H.; AUERBACH, R.: Hepatotoxicity of long term methotrexate therapy for psoriasis. *Arch. Intern. Med.*, 132:391, 1973.
- 32 TYSELL, J. E.; KNAUER, R. M.: Hepatitis induced by methyl dopa (Aldomet®); report of a case and review of the literature. *Amer. J. Dig. Dis.*, 16:849, 1971.
- 33 WOLFE, J. D.; METZGER, A. L., y GOLDSTEIN, R. C.: Aspirin hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 80:74, 1974.
- 34 ZIMMERMAN, H. Director huésped: Clínicas Médicas de Norteamérica, Enfermedades del hígado. Ed. Interamericana, primera edición española. Julio de 1975, p. 879.

EFFECTO HEPATOTOXICO DE DROGAS Y DERIVADOS

A las referencias que anteceden y sirven para alertar al médico práctico sobre la nocividad de ciertos fármacos sobre el hígado, procurando de esa manera que el manejo terapéutico sea críticamente adecuado al paciente, su afección y naturalmente el conocimiento de antecedentes nosológicos que deben tenerse en cuenta para prevenir incidentes que retarden o comprometan la evolución clínica, también es menester el conocimiento —aunque sea en líneas generales— sobre una serie de sustancias, a menudo llamadas drogas (por su origen de manufactura química), de aplicación industrial, rural y en ocasiones usadas en el medio doméstico, las que por su toxicidad sobre el hepatón son capaces de generar ictericia por los mecanismos ya explicados y plantear al profesional actuante un interrogante diagnóstico etiológico que necesita dilucidar para la más correcta conducción clínica del caso.

De la experiencia clínica acumulada se han elegido aquellas drogas o sustancias que en su hepatotoxicidad se exteriorizan por icterígenas, dejando de lado muchas otras que si bien producen daño hepático, preferentemente funcional, no presentan en el cuadro nosológico la ictericia como elemento ostensible, y dado que gran parte de las sustancias que se mencionan seguidamente tienen varias o múltiples aplicaciones en la industria humana, nos vemos obligados por razones de espacio y de didáctica, cumpliendo los fines de esta publicación, a enumerar aquellas que por mayor relevancia convenga retener por el médico práctico, sin detenernos en detalles que pueden consultarse en obras o artículos especializados. Para facilitar su ordenamiento nos parece lo más apropiado ofrecer una lista alfabética, aclarando que algunas sustancias son de utilización farmacéutica y, como tales, medicamentosas, por lo que su aparente superposición

no afecta la finalidad propuesta en esta segunda parte, señalándolas con un asterisco.

Acido bórico (ác. ortobórico)*; **ácido pícrico** (ác. carbazótico o 2,4,6, trinitrofenol)*; **acrilnitrilo** (cianuro vinílico); **arsenamino** (hidrógeno arseniáido); **arsénico** (sales inorgánicas); **benceno** (benzol); **bromuro de etilo** (monobromoetano)*; **ciclopentadieno**; **clorato de potasio***; **cloroformo** (triclorometano)*; **cloronaftaleno** ("hallowax", con seis isómeros, siendo los más usados el tri, tetra, penta y hexa); **cloruro de metilo** (monoclorometano)*; **D. D. T.** (clorofenotano, diclorodifenil-tricloroetano); **dibromuro de etileno** (brómuro de etileno); **diclorobenceno** (orto, meta y para —este último comúnmente llamado "globol"—); **dicloruro de etileno** (aceite holandés, dicloroetano); **dietilenglicol** (diglicol); **dimetilnitrosamina**; **dinitrobenceno** (orto, meta y para-dinitrobenzol), usado a veces como sustituto del alcanfor en industria; **dinitrofenol** (2,4-2,5 y 2,6, más un cuarto isómero: 1-hidroxi--2,3)*; **dinitro-ortocresol** (D.N.O.C., oximetilbenceno); **fenildiclorarsina** (diclorodifenilarsina); **fenilhidrazina***; **fenol** (ácido fénico, ácido carbólico)*; **fenotiazina** (dibenzotiacina)*; **formaldehído** (metanal, formalina)*; **fosfamina** (hidrógeno fosforado); **fósforo** (blanco y amarillo); **hidroquinona** (quinol, 1,4-bencenodiol); **metacrilnitrilo** (isopropenilnitrilo); **naftalina** (nafteno); **naftol** (alfa y beta-hidroxi-naftaleno)*; **nitrobenceno** (esencia de mirbana); **piridina**; **pirogalol** (ácido pirogálico)*; **polifenilos clorados**; **resorcina** (resorcinol; 1,3-bencenodiol)*; **sulfuro de carbono** (bisulfuro de carbono); **talio** y sus compuestos; **tetracloroetano** (tetracloruro de acetileno); **tetracloruro de carbono** (tetraclorometano); **tetryl** (nitramina); **toluendiamina** (orto, meta y para); **trinitrotolueno** (TNT, trinitrotolul); **uranio** (compuestos solubles).

BIBLIOGRAFIA

- 1 BAADER, E. W.: Enfermedades profesionales. Fundamentos clínicos. 1 vol. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1960.
 - 2 BOCCIA, D.: Medicina del Trabajo, t. II, Enfermedades profesionales. Intoxicaciones (Tecnopatías tóxicas). Ed. Alfa, Buenos Aires, 1953.
 - 3 DEICHMANN, W. B., y GERARDE, H. W.: Toxicology of drugs and chemicals. 1 vol. Ed. Acad. Press, New York, 1969.
 - 4 DÉROBERT, L.: Intoxications et maladies professionnelles. 1 vol. Ed. Masson, Paris, 1956.
 - 5 FABRE, R., y TRUHAUT, R.: Toxicologie des produits phytopharmaceutiques. 1 vol. Ed. SEDES, Paris, 1954.
 - 6 GLEASON, M. N.; GOSSELIN, R. E., y HODGE, H. C.: Clinical Toxicology of Commercial Products. 1 vol. Ed. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1957.
 - 7 HUNTER, D.: Health in Industry. 1 vol. Penguin Books, London, 1959.
 - 8 JOHNSTONE, R. T.: Medicina del trabajo e higiene industrial. 1 vol. Ed. Nova, Buenos Aires, 1955.
 - 9 LLOYD DAVIES, T. A.: The practice of industrial medicine. 1 vol. Ed. Churchill, London, 1948.
 - 10 MORDEGLIA, M., y FRANCONI, M. P.: Tecnopatías. 1 vol. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1950.
 - 11 KAPLAN, J.: Medicina del trabajo. 1 vol. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1953.
 - 12 PLUNKETT, R.: Manual de toxicología industrial. 1 vol. Ed. URMO, Bilbao, 1968.
- N. B. No se incluyen las obras generales de Toxicología clínica para no dilatar esta lista y también por el hecho de relacionar el tema con la utilización de drogas o sustancias de aplicación industrial. Tampoco ha parecido necesario extenderse en citas de artículos, comunicaciones, etc., de tipo casuístico o de revisiones parciales.

Prof. Dr. Domingo Valenzuela*
Dr. Luis María Barandica**

* Ex profesor titular
Cátedra de Radiología
** Docente autorizado
Cátedra de Medicina Interna
Ayudante diplomado
Cátedra de Radiología

RADIOLOGIA DE LAS VIAS BILIARES EN LAS ICTERICIAS

Los procedimientos radiológicos usados para la investigación de las vías biliares en las ictericias son las siguientes:

1º) RADIOGRAFIA DIRECTA DEL ABDOMEN

La demostración de cálculos en vías biliares, aun cuando aclara el diagnóstico, no siempre es conclusiva, pues es frecuente la asociación de cáncer de vías biliares y litiasis.

Las calcificaciones subhepáticas son generalmente cálculos, aunque a veces las adenopatías tuberculosas calcificadas pueden dar imágenes parecidas y ser causa de ictericias.

La litiasis, por su contenido, puede ser de cristales de colesterol, siendo translúcidos a los rayos X, mientras que los formados por cristales de bilirrubinato de calcio sí son visibles, siendo su porcentaje de visualización según los autores de un 5 a un 30 %.

Las calcificaciones intrahepáticas extensas no son cálculos, se trata generalmente de abscesos o de quistes hidáticos calcificados.

Las calcificaciones pancreáticas establecen un diagnóstico de pancreatopatía crónica, siendo a veces difíciles de visualizar, por su pobre contenido en calcio, superponiéndose muchas veces a la columna vertebral; es por ello que se realizan proyecciones oblicuas para su detección.

Otra calcificación en la región subhepática es la litiasis renal, siendo muy fácil el diagnóstico diferencial, ya que en una placa de perfil, cuando la litiasis es renal, aparece superpuesta a la columna vertebral, mientras que la litiasis de las vías biliares se halla en la mitad aproximada de la cavidad abdominal.

La presencia de aire en las vías biliares es un signo seguro de fístula biliar interna o de anastomosis biliodigestiva operatoria. La presencia de aire en la vesícula biliar, sin vías biliares que lo contengan, es debido a una gangrena vesicular (neumocolecistitis).

2º) COLECISTOGRAFIA Y COLANGIOGRAFIA VENOSA

En 1924, Graham y Cole, por medio de la tetraclorofenoltaleína por vía venosa, consiguen la plenificación vesicular. En 1953, Lengecker sin-

tetiza un compuesto triyodado, al que le da el nombre de Biligrafín, que permite visualizar las vías biliares por también vía venosa.

Estos productos triyodados actualmente son usados tanto por vía bucal como venosa, para plenificar las vías biliares.

En las ictericias, cualquiera de los métodos, oral o venoso, es generalmente negativo, excepto en los pacientes subictéricos, siendo preferible en estos casos efectuar una colangiografía por infusión.

Como norma debe tenerse en cuenta que cuando la tasa de bilirrubinemia es superior a los 30 mg por mil, cualquiera de los métodos, oral o endovenoso, resulta negativo. Es distinto el comportamiento durante una ictericia que comienza, de los triyodados, pues en estos casos sí la cifra de bilirrubinemia es la citada precedentemente, mientras que en una ictericia en involución, la cifra es menor, llegando aproximadamente a los 15 mg de bilirrubina.

3º) COLANGIOGRAFIA LAPAROSCOPICA

En 1947, Marcelo Royer da a conocer su técnica, que consistía en una punción por vía laparoscópica del fondo vesicular, con inyección posterior de sustancias yodadas y la subsiguiente colecistocolangiografía, no realizando la toma de presiones. Un inconveniente en la visualización de las vías biliares era, cuando se enclavaba un cálculo en el cuello vesicular, el no permitir de esta manera el pasaje de la sustancia de contraste a las vías biliares. Otro inconveniente que presentaba era la dificultad en muchos casos para visualizar la vesícula por laparoscopia. La complicación más frecuente fue el coleperitoneo.

Este procedimiento, en los momentos actuales, tiene solamente un valor histórico.

4º) COLANGIOGRAFIA TRANSPARIETOHEPÁTICA CLÁSICA

Este procedimiento fue descrito por Carter y Saypol en 1952. La indicación era dada por una ictericia de tipo obstructivo, necesitando una evolución de 2 a 3 semanas, para que se produzca dilatación de las vías biliares.

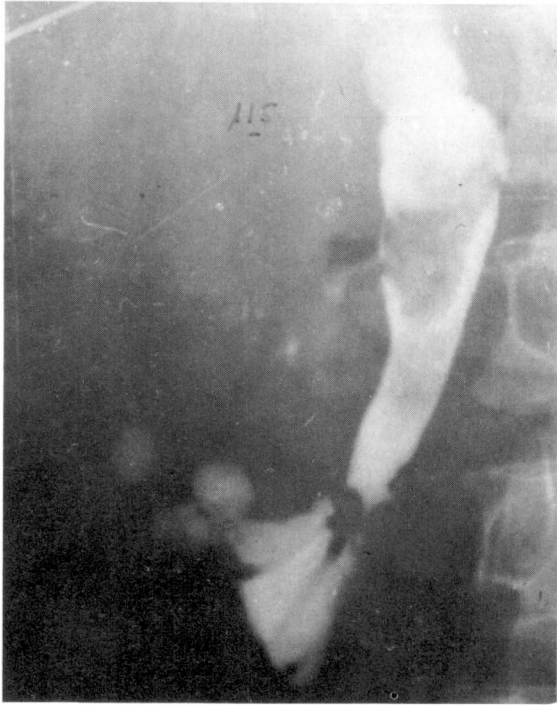
Técnica. Una a dos horas antes del estudio se premedica al paciente con sedantes. En el momento del examen se efectúa una infiltración anestésica de la pared hasta el peritoneo. En nuestra experiencia, comenzamos a hacerla por vía anterior, con intubación previa del duodeno con sonda opaca, que servía como reparo anatómico; el sitio de la punción, por vía anterior, se realizaba a 4 cm por arriba y 2 cm por fuera de la rodilla del bulbo duodenal. En este método era necesario elevar demasiado la pantalla radioscópica, para que no tocara la aguja, dando por consiguiente un agrandamiento de la imagen radiográfica, motivo por el cual fue abandonado. Por sugerencia del Dr. Fidel Schaposnik se prefirió la vía lateral, en razón de que en las punciones hepáticas fluía bilis en abundancia por la aguja, siendo el lugar de punción el noveno espacio intercostal, en su línea anterior. La aguja es dirigida hacia arriba y atrás; esta aguja tiene una longitud de 20 cm y un calibre de 1,5 mm. Cuando se logra punzar un conducto dilatado, se recomienda extraer la mayor cantidad posible de

te, por no descomprimir suficientemente la vía biliar. Con una técnica bien reglada y metódica se pueden evitar las grandes complicaciones. Este método es siempre de tipo preoperatorio inmediato.

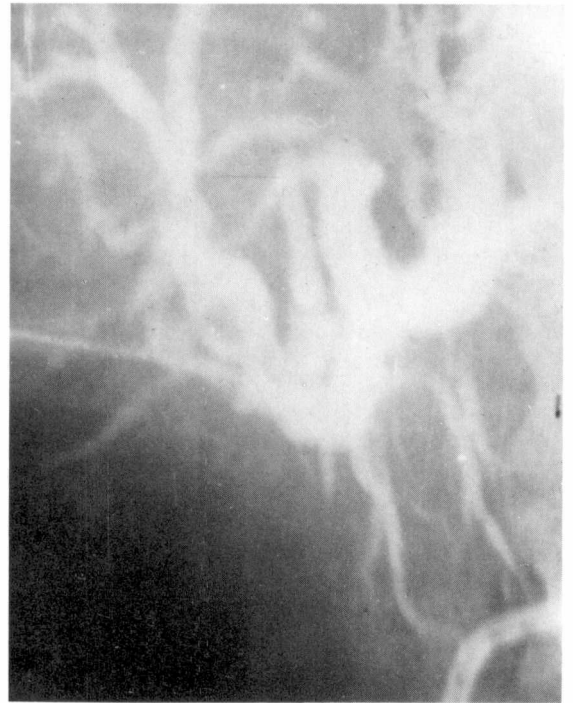
La información que suministra es sumamente valiosa para el cirujano, para un correcto planteo de tipo quirúrgico, ya que da el sitio y las causas de la obstrucción en su parte proximal.

5º) COLANGIOGRAFIA RETROGRADA

Es un procedimiento de utilización reciente, que nace con la aparición de los modernos gastroduodenoscopios a fibra. El método consiste, básicamente, en la ubicación del duodenoscopio en la segunda porción del duodeno, enfrentando la papila y la canalización subsiguiente por intermedio de una sonda a través del equipo mencionado y la ulterior inyección de la sustancia de contraste triyodada, obteniéndose de esta forma las imágenes de las vías biliares.



Litiasis coledociana



Cáncer de cabeza de páncreas

bilis, ya que es doble la ventaja: la primera, evitar la hipertensión biliar, y la segunda, la no dilución de la sustancia de contraste (triyodados).

Las **ventajas** principales por esta vía lateral son la de tener un menor riesgo de punción de los vasos gruesos y una mayor maniobrabilidad con la pantalla radioscópica, sin distorsión, ni ampliación de imágenes.

Inconvenientes: Los más comunes son el de las hemorragias y desgarros del hígado. En 41 casos publicados en 1958 por los Dres. Wilks y Schaposnik, hubo dos coleperitoneos, probablemente

Este método necesita no solamente el instrumental (duodenoscopio), sino también un aparato de rayos X, con intensificador de imágenes y televisión, ya que las fibras del instrumento son afectadas por los rayos X.

6º) COLANGIOGRAFIA PERCUTANEA

La colangiografía transparietohepática clásica estuvo limitada a un procedimiento preoperatorio, por las frecuentes complicaciones de este método. Recientemente con la aparición de la aguja

de Chiba, esta técnica se ha revitalizado, como método para el diagnóstico de las afecciones de las vías biliares, sobre todo en las ictericias de tipo obstructivo.

Okuda y colaboradores⁽¹⁾ no tuvieron inconvenientes importantes en 234 pacientes con ictericia obstructiva y sólo mencionan un 2 % de complicaciones menores, que contrastan con el 25 % de inconvenientes más serios, que se tienen con la colangiografía transparietohepática clásica. A diferencia de la clásica, no requiere usarse como método preoperatorio, sirviendo también como diagnóstico diferencial entre ictericia hepatocelular y obstructiva. El examen es fácil de efectuar, no requiere un instrumental especial, el tiempo para efectuar este estudio es de aproximadamente media hora. Algunos autores administran antibióticos, dos días antes del estudio y uno después del examen, pero en vista de la poca frecuencia de los accidentes sépticos, su uso no es del todo justificable. Excepto en los pacientes con grandes obstrucciones es difícil aspirar bilis a través del pequeño calibre de la aguja.

Técnica. La punción se efectúa en el octavo o noveno espacio intercostal, en la línea axilar media, la aguja se introduce en forma paralela a la mesa de rayos, dirigiéndola hacia la undécima o la decimosegunda vértebra dorsal. La inyección se realiza con sustancias triyodadas, bajo el control de la televisión.

La aguja de Chiba es delgada, flexible, de un diámetro externo de 0,7 mm, con un interior de 0,5 mm y 15 cm de longitud, con bisel corto.

El resultado de la técnica es eficiente en el 100 % de los casos, cuando hay dilatación de las vías biliares, y el 89 % con conductos normales.

La inyección del contraste es fácilmente reconocible cuando está en un vaso sanguíneo, por la dirección de la corriente y porque desaparece rápidamente. Los linfáticos se reconocen por su tortuosidad.

Es conveniente alternar la inyección de sustancia de contraste, con la aspiración de la bilis para prevenir la sobredistensión de los conductos biliares dilatados.

Una vez terminado el estudio, antes de retirar la aguja, debe efectuarse una completa descompresión en las vías biliares dilatadas.⁽²⁾

Comparando los resultados de la aguja de Chiba y la colangiografía retrógrada, S. Sherlock y colaboradores,⁽³⁾ dan una estadística sumamente interesante, que se resume en el cuadro 1.

De esta estadística surge que la colestasis extrahepática da gran positividad con la aguja de Chiba, por existir dilatación de las vías biliares, mientras que el resultado no es tan bueno en las intrahepáticas, por no existir dilatación.

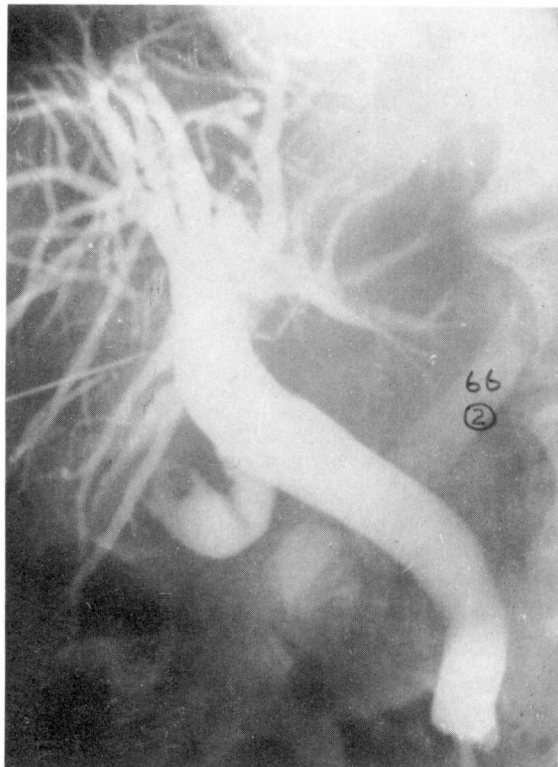
En esta misma estadística se dan las causas del estudio (cuadro 2).

Tipo de colangiografía	Nº de pacientes	Positiva	Negativa	Porcentaje
Retrógrada	28	17	11	65 %
Percutánea	32	16	16	50 %
Según el tipo de colestasis extrahepática (29 casos)				
Retrógrada	21	13	8	62 %
Percutánea	20	19	1	95 %
Colestasis intrahepática (31 casos)				
Retrógrada	25	19	6	76 %
Percutánea	24	6	18	25 %

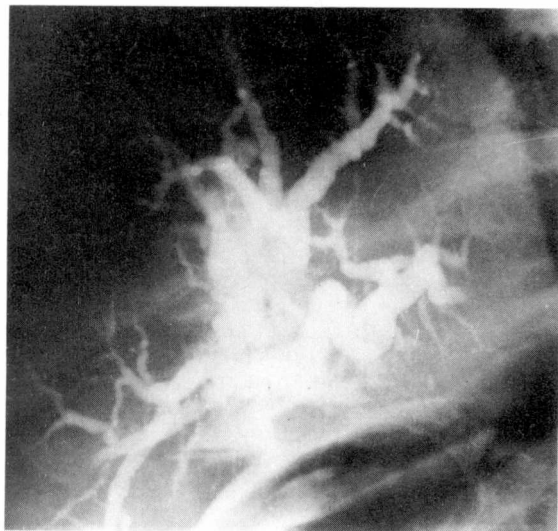
Cuadro 1

Tipo de colestasis	Etiología	Nº de pacientes
Extrahepática	Litiasis	15
	Carcinoma	10
	Estructura benigna	4
Intrahepática	Cirrosis biliar primaria	17
	Hepatitis crónica activa	3
	Misceláneas	11

Cuadro 2



Litiasis coledociana



Cáncer de cabeza de páncreas

Conclusión. Se muestran los distintos métodos que se han aplicado a la visualización de las vías biliares, desde 1924, hasta la actualidad, creyendo que el método de Okuda, junto a la colangiografía retrógrada, son los indicados y deben aplicarse al estudio radiológico de las vías biliares.

BIBLIOGRAFIA

- 1 KUNIO, KYUEHI TANIKAWA, TAKESHI EMURA, SHINTARO KURATOMI, SHIGENOBU SINNOUCHI, KAZUKI URABE, TOSHIRO SUMIKOSHI, YOSHIRO KANDA, YOSHIO FUKUYAMA, HIROTAKA MUSA, HIROMICHI MORI, YUTAKA SHINOKAWA, FUSAKUNI YAKUSHIJI y YASUKIKO MATSUMURA: Non-surgical, Percutaneous Transhepatic Cholangiography. Diagnostic Significance in Medical Problems of the Liver. *The American Journal of Digestive Diseases*, p. 21, vol. 19, Nº 1, Enero 1974.
- 2 RAUL PERRIRAS y colab.: Percutaneous. Transhepatic cholangiography utilizing the Chiba Umrristy needle. *Radiología*, vol. 121, Nº 1, p. 219, octubre 1976.
- 3 ELIAS, E.; HAMLYN, A. N.; JAIN, S.; LONG, R. G.; SUNMERFIELD, J. A.; DICK, R., y SHERLOCK, S.: A Randomized Trial of Percutaneous Transhepatic Cholangiography with the Chiba Needle Versus Endoscopic Retrograde Cholangiography for Bile Duct Visualization in Jaundice. *Gastroenterology*, p. 439, vol. 71, Nº 3, setiembre 1976.

EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ICTERICIAS

Generalmente cuando se trata este tema se acostumbra a consignar un determinado número de análisis o pruebas estableciendo su utilidad y la forma de aplicarlos, de lo que resulta una esquemática guía que puede ser práctica para separar las diferentes ictericias, pero de poca aplicación ante el enfermo donde el médico no actúa memorizando, sino razonadamente y con sentido fisiopatológico. Para no caer entonces en ese error y ser realmente útil para la Clínica, este relato será encarado analizando los fundamentos del laboratorio y no su técnica. Por razones obvias, también se referirá al que utilizamos en la práctica para los diferentes cuadros de la patología hepatobiliar, donde la ictericia es por lo general un síntoma más a investigar.

Como primer punto hay que recalcar que la exploración biológica de hígado para que tenga valor debe correlacionarse siempre con los hallazgos clinicosemiológicos y muchas veces también con los estructurales, y sin embargo ha existido siempre una exagerada tendencia a atribuir a sus resultados principalísima importancia, descargando en ellos la esperanza de un diagnóstico o la formulación de un pronóstico, cuando en rigor de verdad sólo contribuyen en parte a los mismos. Es decir, el laboratorio no tiene valor absoluto en hepatología, y por lo tanto no debe nunca, bajo pena de error grave, reemplazar el interrogatorio minucioso, el examen prolijo y el juicioso criterio del médico.

Todo el conjunto de análisis que componen el llamado "Perfil hepático" (designación más correcta que "Hepatograma") indica por lo general actividad alterada del órgano, a la que puede llevar múltiples enfermedades, en todas las cuales van siempre íntimamente relacionados procesos dispares, como la lesión celular, la colestasis y la inflamación. Existe por lo tanto una falta de especificidad que podríamos llamar local en las pruebas, a la que se agrega también una inespecificidad general en casi todas ellas, al estar influidas por otros órganos o sistemas, sea como consecuencia del intrincamiento funcional del hígado con casi todo el resto del organismo, sea porque su equipamiento enzimático es similar al de aquellos tejidos que intervienen con él en procesos metabólicos conjuntos.

Por la falta de especificidad y por las múltiples funciones que realiza el hígado se hace necesario utilizar numerosos exámenes, a la vez que la gran capacidad de reserva que posee da como resultante que todos ellos tengan una limitada sensibilidad. A este respecto es bueno recordar que la presentación de los síntomas clínicos de

la insuficiencia hepática supone la anulación de por lo menos el 80 % de su masa funcional, y que los síntomas biológicos no se detectan sino cuando esta anulación llega a más de la mitad.

Por último, y para evitar sorpresas, se debe tener presente también que aunque no haya error de técnica pueden obtenerse en ocasiones resultados discordantes, porque en casi todas las pruebas existe la posibilidad de la llamada "anormalidad biológica inexplicable", ya sea falsa positiva o falsa negativa, que pueden inducir a confusión. Se sabe ahora la importancia que tiene en cada individuo y para determinada reacción la interferencia de sustancias que pueden ser componentes biológicos normales o estar presente circunstancialmente en el organismo, como los medicamentos, los mismos reactivos, etc., actuando ya sea como activadores o inhibidores.

No obstante estas restricciones es indudable que la exploración biológica hepática tiene en Clínica una real importancia que debe saberse valorar, a tal punto que es inaceptable en el momento actual prescindir de ella aunque los cuadros resulten claros. Procediendo con criterio selectivo, del enorme cúmulo de métodos el médico utilizará sólo aquellos que la experiencia moderna ha demostrado de valor, los más sensibles, los menos complicados, y también los menos costosos, familiarizándose con un grupo de exámenes que en su conjunto abarquen los diferentes aspectos de la patología hepatobiliar. Esto puede lograrse utilizando acopladas:

- A) Pruebas que informan cómo cumple el hígado sus diferentes funciones (las verdaderas pruebas funcionales).
- B) Estudios de las proteínas plasmáticas.
- C) Determinaciones enzimáticas.
- D) Investigación inmunológica.

Con este enfoque los exámenes se pueden adaptar, realizando las variantes correspondientes para cada caso clínico y a su momento evolutivo. No somos partidarios del "hepatograma mínimo" para el diagnóstico, que realiza un par de dosis aislados para luego, de acuerdo con su positividad, completar con el resto; la simultaneidad del conjunto es una condición indispensable de un "perfil hepático". En nuestro Servicio utilizamos rutinariamente un laboratorio básico que realizamos completo al iniciar el estudio en todos los enfermos, al que agregamos otras pruebas más específicas de acuerdo con las exigencias de cada caso en particular.

A) PRUEBAS FUNCIONALES

Pueden dividirse en las de **actividad** y las de **tolerancia**. La actividad revela el estado del órgano en determinado momento y se investiga con el simple dosaje de una sustancia que metaboliza (bilirrubina, colesterol, protrombina, etc.). Reflejan un aspecto estático del problema. Las de tolerancia o sobrecarga, por el contrario, representan una respuesta dinámica y como pruebas funcionales son superiores. Comprenden la de **capacidad**, que demuestran de qué manera responde el hígado a una sobrecarga de material exógeno (ejemplo, colorantes) y las de **reserva**, que miden las respuestas utilizando sustancias de elaboración endógenas, como glucosa, o la misma bilirrubina. En nuestro Servicio realizamos:

Dosajes:

Bilirrubina. Estimar la bilirrubinemia es de rigor en todo enfermo hepatobiliar, y en el caso especial de la ictericia se hace imprescindible para certificarla, cuantificar su intensidad, y sobre todo para controlar su evolución. No tiene la misma utilidad en el diagnóstico diferencial de las mismas, pues salvo en algunas prehepáticas (enzimáticas o hemolíticas) este estudio aporta poco interés. En la práctica se observa que en cualquier tipo de ictericia, aunque predomine el aumento de un pigmento suele elevarse también la concentración del otro, es decir, nos encontramos casi siempre en presencia de hiperbilirrubinemia mixta. Así, en la mayoría de los enfermos con ictericia prehepática aunque no haya repercusión lesional hepatocelular, junto con el aumento importante de la bilirrubina libre se constata la presencia de conjugada, por saturación de la capacidad máxima de excreción del hepatocito; a la inversa, en los procesos mecánicos canaliculares con predominio de bilirrubina conjugada, también se eleva la libre porque generalmente se interfieren los mecanismos de captación, conjugación y, sobre todo, transporte intracelular. Clásicamente se atribuye a estas ictericias porcentajes de bilirrubina directa que llegan al 80 % del total; creemos que este dato cuando se presenta puede tener algún interés, pero de ninguna manera es frecuente ni de valor absoluto.

La pesquisa del pigmento en orina, la coluria, tiene importancia para descartar una ictericia prehepática y para pensar en obstáculo incompleto de vías biliares cuando presenta fluctuaciones, detalle más fácil de apreciar que los cambios de coloración de piel y mucosas. Posee valor pronóstico: su presentación precede siempre a la ictericia, y su desaparición, también previa, indica recuperación del proceso que la origina. Esta desaparición de la coluria cuando todavía existe bilirrubinemia conjugada alta, hecho bien observado sobre todo en las hepatitis, no tenía una explicación satisfactoria. Puede resultar un aporte aclaratorio publicaciones recientes de autores israelíes que demuestran que parte de la bilirrubina conjugada no circula en el plasma fijado a la albúmina, sino a ciertas cadenas polipeptídicas; estas cadenas son las que facilitan su pasaje por el riñón, siendo por lo tanto ésta la única

fracción de la bilirrubina directa que filtra. Modificaciones a este nivel (bilirrubina-polipéptidos) justificaría el comportamiento de la coluria.

Colesterol y ésteres: V. N. = 150 a 250 mg %

El hígado cumple un importante papel en la síntesis del colesterol y en su catabolismo, su conversión a ácidos biliares, su esterificación y su excreción junto con los otros componentes de la bilis. Su dosaje por lo tanto está perfectamente justificado como prueba funcional, a la vez que también de permeabilidad del tránsito biliar. En este último aspecto, sin embargo, su aumento no puede ser utilizado en el diagnóstico diferencial de las colestasis, pues todo depende del grado de la misma y no del sitio donde se produce, la que por otra parte actúa fundamentalmente incrementando la producción de colesterol hepático, por su repercusión sobre el retículo endoplásmico liso. Es por esta razón que en algunas colestasis intrahepáticas (drogas, alcohol, etc.) puede encontrarse una disociación entre el marcado aumento del colesterol y el grado de la ictericia. Las cifras más altas que remontan 4 ó 5 veces la normal, son patrimonio de las obstrucciones cerradas de las neoplasias y de la cirrosis biliar primaria.

Todas estas variaciones se refieren al colesterol total, teniendo menos trascendencia la alteración de sus proporciones, pues si bien los ésteres son demostrativos de la función celular, es raro en Clínica encontrar sólo alterada esta fracción sino acorde con un descenso del colesterol total. Por esta razón el siempre repetido "derrumbe de los ésteres" como indicador de insuficiencia grave presta poca utilidad, a más de ser de presentación tardía cuando ya otros datos de laboratorio y el mismo cuadro clínico la han demostrado. Lo que por lo general no se conoce y tiene valor es que en las grandes obstrucciones los ésteres pueden estar bajísimos, incluso vecinos al 0 %, porque el ascenso se hace a favor de la fracción libre, y también que la hipertermia hace descender el colesterol, detalle a tener en cuenta cuando se estudia un síndrome coledociano infectado.

Protrombina: V. N.: 12 a 13 segundos = 80 a 100 % de concentración

Junto con los otros factores de la coagulación, excepción hecha del IV; VIII y XII, es sintetizada en el hígado, existiendo un evidente paralelismo entre el grado de descenso de su concentración plasmática y déficit funcional de la glándula. La tasa de protrombina, o más precisamente el tiempo de Quick que utilizamos en Clínica corrientemente, en razón de su simplicidad y fidelidad, refleja la actividad de cuatro factores: II (protrombina verdadera); VII (proconvertina); X (factor Stuart) y V (proacelerina). Cuando la concentración plasmática del complejo se encuentra por debajo del 40 %, debe inquietar mucho al clínico, y cuando los valores están alrededor del 20 %, sin tendencia a remontar, se puede establecer un pésimo pronóstico. Por otra parte, en razón de su vida media muy corta (el factor VII dura 7 hs., y el de vida más larga, el X, sólo llega a un día) es la alteración que se presenta más precozmente, lo que le confiere el primer pue-

to para el control de cerca de una hepatopatía. Como comparación a este respecto, es bueno recordar que la vida media de la albúmina es de 20 días.

Para su utilización en el diagnóstico de la ictericia debe recordarse que es vitamina K dependiente (sólo el factor V no lo es), por lo que la hipoprotrombinemia puede estar ocasionada no sólo por falla hepática, sino también por un obstáculo que impida la llegada al intestino de los ácidos biliares necesarios para la absorción vitamínica. El test de Koller o de la administración de vitamina K sintética por vía parenteral, que normaliza las cifras en las ictericias mecánicas, establece las diferencias y completa al dosaje como prueba funcional.

Como advertencia debe tenerse presente que la meticulosidad del método multiplica las causas de error, por lo que sólo debe ser confiado a laboratorios competentes.

Pruebas de tolerancia o sobrecarga

Las que utilizan colorantes han suplantado definitivamente a las otras (galactosa, ácido hipúrico, etc.), sujetas a más inconvenientes y causas de error. La generalmente utilizada es bromosulfaleína, que aunque con menor selectividad que otras, como verde de indocianina o rosa de Bengala, se ha impuesto por su mejor manejo y costo. Tiene un metabolismo muy similar a la bilirrubina, pues una vez llegada al plasma se une a la albúmina hasta ser captada por la célula hepática, donde se conjuga preferentemente con el glutatión, y en esta forma se excreta por el polo biliar hacia el intestino. Su retención en el plasma depende entonces de tres factores, que son: el débito sanguíneo hepático, la eficacia del hepatocito y el grado de libertad de la vía biliar. Sólo un 2 % se elimina por riñón en condiciones normales.

La utilizamos siguiendo la técnica de Rosenthal a razón de 5 mg endovenosos por kilogramo de peso del enfermo, de los que al cabo de 45 minutos sólo debe permanecer en plasma un 5 %. Valores por encima indican deficiente función hepática, aunque en los obesos, hipertiroideos y diabéticos, la cifra puede extenderse hasta 7 u 8 %. Debe tenerse en cuenta que en aquellos procesos que disminuyen el débito sanguíneo, como la insuficiencia cardíaca, derivación portocava, hipotensión marcada o asimismo cuando existe fiebre, la retención del colorante es también anormalmente alta. No debe realizarse inmediatamente una colestografía, porque se establece un mecanismo competitivo de transporte que también altera el resultado.

Más demostrativo y completo es el estudio del clearance de la B. S. F., que consiste en investigar la proporción del volumen plasmático que el hígado es capaz de depurar de droga en la unidad de tiempo (1 minuto). Para esto se realizan extracciones seriadas a los 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 120 minutos, determinándose la concentración de colorante en cada muestra y cuyo logaritmo es transportado a una gráfica ocupando las ordenadas, y en las abscisas se escribe el tiempo. Se obtiene así una recta cuya pendiente depen-

de de la velocidad de depuración; la primera parte (K_1) de caída abrupta, corresponde a la captación hepática, y la segunda (K_2), menos marcada, representa la excreción biliar.

Esta prueba de técnica elaborada no integra un laboratorio de rutina, pero es el método más indicativo e irremplazable de la pequeña insuficiencia hepática. No es tan útil en el diagnóstico diferencial de la ictericia, salvo en el caso del síndrome de Dubin-Johnson, cuya gráfica es típica y patognomónica: se obtiene un K_2 que remonta gradualmente en la segunda hora, como resultante del reflujo de la B. S. F. conjugada, al torrente circulatorio.

El tiempo de aparición del colorante en el intestino, que normalmente se produce entre los 5 y 15 minutos de la inyección, ha servido a Caroli para utilizarlo en el diagnóstico del icterico, combinando la prueba con el sondeo duodenal. En las ictericias parenquimatosas este tiempo es normal, mientras que en las obstructivas se encuentra alargado por encima de 30 minutos. La experiencia no ha confirmado su valor.

El antibiótico Rifamicina tiene un clearance similar, por lo que puede reemplazarse en razón de su mucho menor precio. Nuestra experiencia es confirmatoria de su valor.

B) ESTUDIO DE LAS PROTEINAS PLASMATICAS

Ocupa un lugar preferencial en la exploración biológica del hígado. Algunas de sus fracciones son producidas exclusivamente por él (albúmina, fibrinógeno, globulina α_1). Las alteraciones de otras que no son sintetizadas por la glándula, como las globulinas, son sin embargo de extraordinaria utilidad para caracterizar algunos de sus procesos morbosos.

Estudiamos las proteínas del plasma por el método electroforético que se basa en el principio de que los iones coloidales sometidos a un campo eléctrico, migran a un electrodo (ánodo o cátodo) variables según el pH del medio. A pH^{8,6} las proteínas se comportan como aniones, desplazándose con una velocidad que es propia para cada fracción y dependiente de sus cualidades intrínsecas, lo que permite su separación. Utilizando como soportes papel de filtro, cellogel, poliacrilamida, etc., se individualizan: albúmina, globulinas α_1 , α_2 , β , γ .

Este proteinograma en sentido estricto no ayuda mucho en el diagnóstico de las ictericias, pero por lo que llevamos dicho es fácil comprender que puede aportar datos inapreciables sobre la enfermedad que le dio origen. Así por ejemplo, un descenso de la albúmina por debajo de 3 g sugiere insuficiencia del hepatocito, asimismo la caída de α_1 . La elevación de la fracción γ , que se debe a la respuesta del sistema retículo endotelial, es un marcador claro de las hepatopatías crónicas, sobre todo aquellas con gran componente inmunológico. En las ictericias obstructivas se elevan las α_2 y β globulinas, y si este aumento de las primeras sobrepasa dos y medio veces la normal, se puede sospechar su origen maligno. El incremento de β depende de la hi-

perlipemia y lipoproteínas de baja densidad y se aprecia con más intensidad en las colestasis crónicas, en especial cirrosis biliar primaria. En las hepatitis agudas se presenta generalmente un discreto aumento de γ en la segunda mitad de su evolución, que tiende prontamente a normalizarse; si esto no ocurre, o por el contrario continúa en ascenso, es obligatorio pensar en evolutividad del proceso y pasaje a la cronicidad.

Una forma indirecta, y en la actualidad prácticamente en desuso, de estudiar la repercusión que una hepatopatía tiene sobre la constelación proteica del plasma, es mediante el empleo de las **Pruebas de labilidad coloidal**. El fundamento de su positividad es el trastorno en el equilibrio coloidal del suero puesto de manifiesto por el agregado de diversos reactivos y ocasionado en última instancia por alteraciones cuali y cuantitativas de estas diversas reacciones proteicas.

Una sola reacción merece todavía ser considerada para la mayoría de los autores, y es la de Mac Laghan, que utiliza el compuesto orgánico Timol. El aumento de las inmunoglobulinas G y M y accesoriamente las β lipoproteínas y fosfolípidos produce la floculación. La albúmina y la globulina α_1 , por el contrario, son estabilizadoras frenando la reacción; en este sentido, parece más importante la buena calidad de las mismas que su cantidad. Es por esto que esta reacción puede positivizarse al perderse esta protección sin que exista un necesario aumento de la fracción gamma. Este hecho se observa sobre todo al comienzo de una hepatitis resultando entonces en este período más útil que el proteinograma. Para el control alejado de la enfermedad y en las formas crónicas mantiene su importancia, porque un resultado anormal indica que continúa la actividad inflamatoria del mesénquima.

C) DETERMINACIONES ENZIMATICAS

Las enzimas son catalizadores biológicos de estructura proteica cuya intervención es decisiva en los fenómenos vitales del organismo, a tal punto que puede decirse que todos los pasos de los diferentes metabolismos se cumplen sólo excepcionalmente sin la acción enzimática.

El Laboratorio Clínico pesquiza un número reducido de enzimas vinculadas al hígado y sólo en forma indirecta dosando su presencia, o mejor dicho su actividad, en el suero. Los resultados anormales dependen de la cuantía y tipo de agresión que sufre la glándula, pero teniendo también significado no igual para todas ellas.

Hay que recordar que el hígado sintetiza en sus estructuras miles de enzimas que tienen destino diferente según su lugar específico de acción. De acuerdo con esto, su capital enzimático puede separarse en dos grandes grupos:

- I) Enzimas secretadas, o sea las que fabricadas por el hígado, cumplen su función fuera de él, en el plasma.
- II) Enzimas celulares, las que permanecen dentro de las células interviniendo en diferentes metabolismos, y ubicadas, algunas, en sus sectores o compartimientos (citoplasma organelas), y otras fijadas a las membranas.

Para las del grupo I, es fácil entender que su descenso en el suero traduce una disminución funcional de la glándula. De este grupo es útil recordar la pseudocolinesterasa.

Para las del grupo II, la interpretación de las variaciones de su comportamiento en el suero, ha variado en los últimos años.

Con respecto a las ubicadas en el citoplasma y en las mitocondrias, se entendía simplemente que su presencia o aumento en el plasma traducía necrosis con destrucción celular. Esto es cierto sólo en parte, porque los nuevos estudios han demostrado que a un mayor número de células necrosadas existe una cantidad mucho mayor de células vecinas injuriadas o en recuperación que son la verdadera fuente de origen del escape enzimático. Por lo tanto el aumento en plasma de este tipo de enzimas cuyo ejemplo son las transaminasas, no representa tanto el grado de necrosis, sino la liberación de las mismas por células vivas como respuesta a la injuria, a veces con verdadera inducción previa.

La cuantía de esta liberación varía significativamente de acuerdo con la localización que cada enzima tiene dentro de la célula, siendo más fácil para las ubicadas libremente en el citoplasma que para las aprisionadas dentro de las organelas (mitocondrias). De este modo y un poco groseramente se acepta que cuando sólo se altera la permeabilidad de la membrana celular, se vuelcan en sangre las enzimas citoplasmáticas: transaminasa glutámico pirúvica (95 % en citoplasma), transamina glutámico oxalacética (55 % en citoplasma), ornitil carbamil transferasa, lactodehidrogenasa, sorbitoldehidrogenasa, etc.; y que al ser más pronunciada la injuria, aparecen o se incrementan las mitocondriales: transaminasa glutámico oxalacética (45 %), alcoholdehidrogenasa, glutamatodehidrogenasa, etc. Ya volveremos sobre esto.

Mayor cambio aún se ha operado con el concepto que se tiene del otro subgrupo de enzimas celulares, las fijadas a la membrana: fosfatasa alcalinas, 5-nucleotidasa, y glutamiltranspeptidasa, etc., es decir las clásicas enzimas de la colestasis. Se aceptaba que producidas en diferentes tejidos y también en el hígado se eliminaban por bilis, por lo tanto la glándula hepática era fundamentalmente un lugar de pasaje y el incremento de ellas en el plasma representaba un obstáculo al libre flujo biliar. Se ha demostrado ya que esta interpretación es errónea; ninguna enzima del plasma se elimina por bilis, y el destino final de este subgrupo de enzimas de membranas, cuando se vuelcan en sangre, es exactamente igual al de las otras enzimas celulares (las destruyen numerosos tejidos), y su incremento se debe también a una mayor liberación como respuesta a la injuria.

La importante particularidad que tiene este subgrupo de enzimas de membranas y que explica el diferente comportamiento y significado con respecto a las otras, es que determinados estados patológicos producen condiciones irritativas con exaltación del metabolismo con incremento de su síntesis. El aumento de su producción local, se entiende, es el requisito previo y el origen

de su posterior pasaje, facilitado al suero con elevación de sus valores. La colestasis es un estado patológico capaz de inducir esta hiperproducción en los hepatocitos y células del sistema biliar cuyas isoenzimas son precisamente las que se encuentran elevadas en plasma. De todos modos, en la práctica clínica, si bien con esta nueva interpretación el incremento en la sangre de estas enzimas sigue siendo un excelente marcador de la misma, pero teniendo presente que otras toxas, como drogas, tóxicos, hormonas, actúan en forma similar y producen idéntica respuesta aunque no haya obstáculo en el árbol biliar.

Sobre la base de todo lo dicho y para la aplicación clínica de la enzimología se hace necesario establecer una selección de acuerdo con las posibilidades que ofrece en los diversos aspectos de la patología hepatobiliar. En nuestra práctica utilizamos:

Seudocolinesterasa: V. N. 1.800 a 3.800 mU/ml

Hidroliza en sangre los ésteres de la colina y su gran interés radica en que es la única enzima con que contamos para investigar la insuficiencia hepatocelular y por lo tanto para establecer pronóstico. La modificación de sus valores presta poca utilidad en el diagnóstico de las ictericias, pero el descenso de ellos guarda marcado paralelismo con la gravedad de la hepatopatía, a tal punto que cifras por debajo de 1.000 U son de sombrío pronóstico. Su investigación es aconsejable también como guía cuando se plantea la posibilidad de una terapéutica agresiva como puede ser la inmunosupresora, debiendo procederse con mucha cautela cuando los valores están por debajo de 1.300 U.

Fosfatasa alcalinas: V. N. 2 a 5 U Bodansky; 4 a 14 U King Armstrong; hasta 48 mU/ml

Enzimas de membranas, son fosfomonoesterasas que hidrolizan los ésteres del ácido fosfórico. Migran electroforéticamente con las globulinas y por este método, como así también por procedimientos físico-químicos, se han podido separar varias de sus isoenzimas, y que provienen de otros tantos tejidos (óseo, intestinal, placentario, hepático).

El aumento de estas últimas es el hecho saliente de la colestasis, de la que son el marcador enzimático clásico, pero insistimos en que por mecanismo de acción similar otras toxas pueden producir igual efecto, pudiendo encontrarse valores altos en enfermos anictéricos con cirrosis activa, brucelosis, TBC o Hodgkin hepáticos, siendo sobre todo esta disociación de gran trascendencia para el diagnóstico biológico de "masa ocupante" (tumor, quiste, etc.).

En las hepatitis de curso corriente se encuentran elevadas en el 50 % de los casos, aunque en forma moderada y con tendencia a volver a la normalidad en las primeras semanas; en las formas colestásicas, por el contrario, este aumento puede ser de varias veces lo normal y sostenido, aun cuando descienda la bilirrubina, lo que es bastante característico, y hemos tenido ocasión de verlo en repetidas oportunidades en las provocadas por drogas y en la recidivante del embarazo.

En la cirrosis biliar primaria este aumento aislado precede siempre, y a veces en varios años, a la instalación de la ictericia. En las obstrucciones posthepáticas malignas es donde se encuentran las cifras más altas, hasta 10 veces por encima de lo normal, debiendo tener presente que en las no neoplásicas un porcentaje que oscila entre el 5 y 10 % de los casos se mantiene dentro de la normalidad.

En el niño y en el adolescente en pleno crecimiento, la fosfatasa alcalina del suero está siempre elevada por presencia incrementada de la isoenzima ósea. La misma que se encuentra en estados patológicos como raquitismo, osteomalacia, hiperparatiroidismo o Paget.

En la mujer embarazada a partir del tercer mes y hasta varias semanas después del parto, también los valores son altos por la presencia de isoenzima de origen placentario.

Por último debe tenerse presente que los individuos pertenecientes a los grupos sanguíneos O y B tienen en su suero un porcentaje mayor que los otros de la isoenzima de origen intestinal, que está directamente incrementada con un régimen rico en grasas, circunstancia que puede ser causa de error.

La 5-nucleotidasa es una especial fosfatasa que se sintetiza sólo en el hígado, de ahí su mayor especificidad, con lo que se obvian muchas de las advertencias que hemos señalado. Sin embargo, la falta de estandarización de su metodología hace que se la utilice menos en los laboratorios corrientes. *1-3-U BODANSKY*

γ-Glutamiltranspeptidasa: V. N. = hombres, 4,5 a 25 mU/ml; mujeres, 3,2 a 13,5 mU/ml

Merece una mención especial por el enorme valor que se le asigna actualmente. El aumento de su actividad en el suero se observa casi exclusivamente en afecciones del hígado, vías biliares y algo del páncreas, pues es una enzima de membrana de las células de sólo estos tejidos. Ofrece grandes posibilidades en los síndromes de colestasis y de "masa ocupante", sobre todo de naturaleza maligna, para los que ha demostrado ser el parámetro más sensible y precoz.

Es además una enzima capaz de informar sobre la evolutividad de una hepatopatía, por lo tanto tiene enorme utilidad en el control de las hepatitis. La persistencia de valores altos desautoriza a dar de alta al paciente, aunque todos los otros exámenes se hayan normalizado, y obliga a descartar la posibilidad del pasaje a la cronicidad.

Por último, como es altamente inducible por varias drogas y tóxicos, sobre todo el alcohol, ocupa un primer plano en el estudio de las afecciones hepáticas de este origen. El alcohol incrementa altamente su síntesis y facilita su rápido pasaje a la sangre, habiéndose demostrado que un individuo que ingiere 80 g del mismo, a las 12 horas presenta un aumento de sus valores en el plasma que llega al 40 %. Se encuentra siempre elevada en todas las hepatopatías alcohólicas, siendo ésta una característica principal de su forma aguda. Nuestra experiencia es totalmente coincidente con esto y la utilizamos siempre en

el manejo de este tipo de enfermos y en la vigilancia del cumplimiento de la abstención del alcoholista en general.

Transaminasas: V. N. **T. G. O.** = 8 a 40 U Karmen o hasta 18 mU/ml. **T. G. P.** = 5 a 35 U Karmen o hasta 18 mU/ml

Catalizan en las células la transferencia del grupo amino de un aminoácido a un cetoácido, con formación de ácido glutámico. La T. G. O. desde el ácido aspártico dando lugar al ácido oxalácido y T. G. P. desde la alanina formando ácido pirúvico. Aunque se encuentran también profusamente distribuidas en los diversos tejidos, las concentraciones más elevadas se hallan en corazón, hígado, músculos, riñón y cerebro, con una proporción mayor de la T. G. O. en el miocardio y de la T. G. P. en el hepatocito. En esta célula las enzimas son retenidas en concentraciones que superan en varios miles las del plasma, lo que significa, como ya hemos dicho, que la membrana celular tiene propiedades que la hacen impermeable a su pasaje.

Ya hemos adelantado el mecanismo por el que se produce su vuelco masivo a la sangre y que es el primer indicio demostrable de la agresión celular, lo que indica la utilidad insustituible de estos dosajes en el diagnóstico precoz de una hepatopatía.

Es en las formas agudas donde los valores de la transaminasemia alcanza los picos más altos, sobre todo la T. G. P., pero a la inversa de lo que sucede en el infarto de miocardio, no existe correlación entre cifras y grado de la lesión, por lo que no tiene significación pronóstica. Hipertransaminasemias muy altas se constatan en casos de curso corriente, mientras que valores discretos todos hemos constatado en formas de pésima evolución. La enorme masa celular hepática y los conocimientos que ahora tenemos sobre su forma de reaccionar a la injuria, explican claramente esta realidad clínica. Lo que sí puede tener interés para el pronóstico es la persistencia de la hipertransaminasemia después de las primeras semanas de enfermedad cuando corrientemente cae, porque demuestra que persiste la agresión, es decir, el proceso está en actividad.

En las hepatitis crónicas y cirrosis las elevaciones nunca son tan pronunciadas y sus oscilaciones tienen relación con los brotes evolutivos del proceso; aquí interviene menos la respuesta masiva y difusa del hígado a la noxa injuriante, sino fundamentalmente los focos con necrosis parciales, lo que explicaría la frecuente preponderancia de la T. G. O. (mitocondrial) sobre la T. G. P. (citoplasmática). En nuestra práctica este hecho no lo hemos constatado, de ninguna manera en forma absoluta, por lo que al clásico cociente de De Rittis como parámetro de agudeza o cronicidad no lo utilizamos.

Como se ve, el estudio de las transaminasas aporta datos de suma importancia, pero para el diagnóstico diferencial de la ictericia se deben tener ciertos recaudos para no caer en error. Es bien conocido, por ejemplo, que una obstrucción prolongada lesiona el hepatocito por lo que pueden constatarse cifras elevadas en una ictericia me-

cánica de larga evolución, situación que se hace más manifiesta cuando existe infección (la colangitis cursa con hipertransaminasemia). Pero más aún, el cólico biliar frecuentemente eleva las cifras en forma fugaz, tal vez por hipertensión hacia atrás que altera la permeabilidad de membrana, y la obstrucción coledociana reciente, y aunque no tenga infección por similar mecanismo, puede presentar valores tan altos que fácilmente hacen confundir con hepatitis. Ayuda al diagnóstico, sin embargo, el hecho que éstos decrecen rápidamente aunque la ictericia continúe; la vida media corta de las transaminasas una vez volcadas en el plasma, que como máximo alcanza a 75 horas, explica este hecho. Hace tiempo, Wildhirt y Schmidt alertaron sobre esto, y Findor, en nuestro medio, ha insistido en él. Personalmente hemos visto lo mismo en varias oportunidades, alcanzando en uno, por litiasis coledociana, las cifras a 800 μ Karmen, de ambas transaminasas, que confundió el diagnóstico.

Ornitol Carbamil Transferasa: V. N. = 0,25 ml de NH_3 , liberados por 0,15 ml de suero/24 hs.

Es también una enzima de la citólisis y su importancia radica en su especificidad, dado que se encuentra casi exclusivamente en el tejido hepático, donde su ubicación citoplasmática le permite un rápido pasaje al plasma al comienzo de la agresión. Por estas dos cualidades, especificidad y sensibilidad, se considera más efectiva que las mismas transaminasas. Hace unos años, con los Dres. Bellone y Doria, la estudiamos llegando a las mismas conclusiones, aunque estas ventajas no son lo suficientemente significativas para obviar lo engorroso y caro de su metodología no estándar.

Glutamato dehidrogenasa:

V. N. = hasta 0,9 mU/ml

Su ubicación es 100 % mitocondrial, y su presencia en plasma donde prácticamente no se detecta normalmente, demuestra necrosis grave con mal pronóstico de la hepatopatía. Sin embargo, en el caso de las ictericias su comportamiento siempre resultó algo extraño, porque paradójicamente su ascenso puede ser marcado en las obstrucciones extrahepáticas y mucho menos en las hepatitis, lo que permite su utilización en el diagnóstico diferencial de alguna ictericia-problema. En la actualidad ya se comprende mejor este hecho, porque se ha demostrado que la membrana mitocondrial sufre rápidamente la acción tóxica de la bilirrubina retenida y tal vez las sales biliares, con franco desmedro de su actividad oxidativa, siendo en este sentido mucho más sensible que la membrana citoplasmática. Schmidt y Schmidt han insistido sobre esta particularidad y preconizaron el cociente

$$\frac{\text{GOT} + \text{GPT}}{\text{GLDH}}$$
; el que se encuentra por encima de 50 en la hepatitis y por debajo de 15 en las ictericias mecánicas. Ha demostrado tener indudable valor a condición de que se realice en los primeros cinco días de comienzo del cuadro.

Es útil también para contribuir al diagnóstico de "masa ocupante".

D) INVESTIGACION INMUNOLOGICA

Son estudios más específicos que realizamos en determinadas circunstancias y no integran, por lo general, la primera batería de exámenes que ponemos en marcha corrientemente. Les pasaremos revista en forma sucinta.

Inmunoglobulinas

Por inmunolectroforesis de la zona de las beta y gammaglobulinas de las proteínas séricas, se pueden identificar distintas inmunoglobulinas denominadas Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E. Interesan las tres primeras, porque representan el mejor índice del síndrome inflamatorio que integra toda afección hepática, sobre todo en las formas crónicas con participación inmunológica.

Aunque en cada uno de los procesos hepáticos pueden estar presente cualquiera de las inmunoglobulinas, existe una marcada selectividad que contribuye a su mejor caracterización:

Ig G: V. N. = 8 a 12 g/l. Se encuentra sobre todo elevada en la hepatitis crónica agresiva y cirrosis criptogénica. En las hepatitis agudas se eleva moderadamente en la segunda mitad de su evolución para descender rápidamente; su persistencia relativa, aunque la cuantía total de la gammaglobulina sea normal, obliga a descartar el pasaje a la cronicidad.

Ig A: V. N. = 1 a 4 g/l. Se eleva principalmente en la hepatitis alcohólica y cirrosis de esta etiología, siendo para ambas una importante guía diagnóstica.

Ig M: V. N. = 0,20 a 2,50 g/l. Característica fundamentalmente de la cirrosis biliar primaria, donde esta elevación representa la mayor modificación de las proteínas séricas.

Anticuerpos circulantes

Se detectan en las enfermedades hepáticas con componente inmunitario, siendo los marcadores del proceso y no los agentes agresores en sí. No tienen especificidad y son similares a los encontrados en toda afección inmunológica.

Anticuerpo antimúsculo liso. Presente fundamentalmente en la hepatitis crónica agresiva; también es frecuente en la cirrosis biliar primaria. Puede ser positivo en el período agudo de la hepatitis y no hace al pronóstico, pero si se mantiene o aumenta se debe pensar que se está entrando en la faz crónica.

Anticuerpo antinúcleo. También más frecuentes en la hepatitis crónica agresiva y que explica la posibilidad de hallazgo de fenómenos humorales que caracterizan a una modalidad de su presentación como es la hepatitis lupoide. Son más comunes en la mujer y coinciden por lo general con antígeno Au. negativo.

Anticuerpo antimitocondria. Se encuentran preferentemente en las cirrosis biliar primaria con una incidencia del 95 %, pero también en la hepatitis crónica agresiva con 35 % y aun en el 12 % de las cirrosis biliares secundarias, utilizando las diluciones clásicas del 1/10 hasta 1/30. Como se puede apreciar no tiene entonces la certeza diagnóstica para C. B. P. que corriente-

mente se le atribuye, lo que sin embargo adquiere todo su valor cuando se mantiene la positividad en diluciones de hasta 1/500.

Antígeno vinculado a la hepatitis B (HBs Ag)

Descubierto por Blumberg en 1963 en un aborigen australiano (de ahí su primitivo nombre de antígeno Australia) fue definitivamente relacionado con la hepatitis B por Prince en 1968 y ha permitido adquirir positivos avances en el conocimiento de las hepatitis agudas y crónicas, con revolucionarias adquisiciones sobre la epidemiología, patogenia y futura profilaxis.

Es una lipoproteína de peso molecular superior a 3.500.000 y representa un antígeno de la superficie o cubierta del virus B. Una de las particularidades de este virus es precisamente la de provocar en el hepatocito del huésped la inducción de síntesis de un gran exceso de proteínas que son integradas en estructura capsular, rodeando un núcleo celular o Core que también posee actividad antigénica (HBc Ag). Mientras que el HBs Ag es sólo un marcador de este exceso de síntesis pero sin actividad biológica, el HBc Ag está vinculado a la replicación y transmisión viral. También relacionado con la infectividad es el significado que se le asigna a una tercera variante antigénica del virus, el antígeno e. Cada uno de ellos tiene sus anticuerpos correspondientes.

La pesquisa de todas estas variantes permite a los laboratorios altamente especializados establecer parámetros de curación, infectividad o cronicidad, a la vez que el estudio de todas las determinantes antigénicas que ahora se sabe constituyen el heterogéneo Au, aportan preciosos datos para la epidemiología.

De todos modos, continuar con el comentario de estos progresos no corresponde a los límites de este trabajo referido al laboratorio como auxiliar de la Clínica, por lo que con este sentido se debe puntualizar:

El HBs Ag es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de una ictericia. Su presencia en el suero ya se detecta unos 30 a 40 días antes de la presentación de la hepatitis, teniendo su pico más alto en el período inmediatamente previo a la ictericia; se mantiene con cifras decrecientes durante las primeras semanas de actividad, desapareciendo después de la tercera o cuarta. Por lo tanto ante la sospecha de una hepatitis, su investigación debe integrar el primer grupo de análisis solicitados; la dilación en hacerlo puede hacer perder la oportunidad diagnóstica.

Es útil para controlar el curso evolutivo de las hepatitis agudas, representando un eficiente parámetro de pronóstico. Su persistencia después del tercer mes debe hacer sospechar el pasaje a la cronicidad.

Tiene capital trascendencia desde el punto de vista epidemiológico, para detectar al portador sano, al portador crónico y al actualmente definido como con "hepatitis no resuelta".

El título de la antigenemia no tiene relación con la gravedad de la enfermedad, de manera que por sí mismo no tiene valor pronóstico.

Los porcentajes de actividad son extremadamente variables geográficamente, no sólo entre Oriente y Occidente, más bajos en este último, sino aun en países con la misma latitud. En la ciudad de La Plata, los que hemos encontrado con el Dr. H. Basualdo son: hepatitis agudas, 29 %; hepatitis crónica persistente, 40 %; hepatitis crónica agresiva, 46 %; cirrosis, 32 %; población sana, 0,2 %.

Por último se debe advertir que su pesquisa debe hacerse con sueros que tengan alto título de anticuerpos y sujetos a periódicos controles, cosa que no ocurre generalmente con los sueros comerciales, y que debe emplearse técnicas de alta sensibilidad con las que no cuentan todos los laboratorios (contrainmunolectroforesis o radioinmunoensayo). Nuestros estudios se realizan en la Cátedra de Microbiología de esta Facultad, que utiliza sueros propios y contrainmunolectroforesis discontinua.

Fetoproteínas séricas

Son normalmente sintetizadas durante la vida fetal desapareciendo durante el primer mes después del nacimiento, debido a un proceso inhibitorio denominado "represión". Tienen un gran poder antigénico detectándose por técnicas, en el momento actual, de inmunolectroforesis y radioinmunoensayo. Se investiga fundamentalmente la alfa-1 fetoglobulina del hígado fetal humano, que reaparece en el adulto en caso de cáncer primitivo del órgano (hepatoma), porque las células tumorales anulan el proceso de represión. Excepcionalmente puede aparecer en los teratoblastomas de testículo u ovario y se la ha mencionado en algún caso de hepatitis viral.

Los estudios cuantitativos han permitido mostrar que las tasas en plasma aumentan con el crecimiento de la masa tumoral, disminuyen o desaparecen después de la cirugía o quimioterapia y reaumentan en las recidivas. Todo esto demuestra su utilidad para el diagnóstico del hepatoma y para su control evolutivo.

Los porcentajes de positividad también tienen sus valores más altos en Extremo Oriente y Africa,

oscilando para el Mundo Occidental entre el 55 y 60 % de los casos.

Otras especiales fracciones de las proteínas que estos métodos inmunológicos permiten separar, como la **alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina y transferrina**, se hace necesario pesquisar ante determinadas cirrosis, enfermedad de Wilson y hemocromatosis.

Conocidos así los fundamentos fisiopatológicos, las diferentes pruebas y exámenes que hemos analizado para su aplicación práctica, debemos acoplarlos como dijimos al principio, a fin de que respondan en conjunto, sobre los cuatro síndromes que integran toda hepatopatía. En esta forma, y básicamente:

Síndrome de citólisis	T. G. P. T. G. O.
Síndrome de insuficiencia celular	Albúmina Bilirrubinas Colesterol y ésteres Protrombina
Síndrome inflamatorio	Electroforesis de proteínas Reacción de Mac Lagan
Síndrome de retención biliar	Bilirrubinas Colesterol y ésteres Fosfatasas alcalinas

De acuerdo con las circunstancias y al caso particular agregamos los otros estudios ya analizados y también en ocasiones el hierro sérico, importante no sólo para los casos de hemólisis y hemocromatosis, sino como demostrativo de la citólisis por el importante capital que posee el citoplasma de los hepatocitos.

Para terminar, insistimos sobre algo que frecuentemente se olvida: la eritrosedimentación y el hemograma pueden aportar datos de enorme valor para el diagnóstico diferencial de una ictericia y sobre la patología hepática en general, por lo que se deben solicitar siempre.

ANESTESIA O ANALGESIA EN EL ICTERICO

Por diferentes motivos clínicos, diagnósticos o terapéuticos puede ser necesario atenuar o suprimir el dolor en un paciente con ictericia.

Excepcionalmente en una ictericia el hígado no participa en la disfunción.

Generalmente cualquiera que sea la causa de la ictericia el hígado está involucrado en su función y en consecuencia su parénquima no responde normalmente y hay una acción recíproca funcional o tóxica entre el agente o la técnica para suprimir el dolor y el hígado, y del mismo hígado sobre el agente o función. Por ejemplo, considerando la circulación hepática media que es de 1,5 l/min, durante la anestesia se reduce a 880 ml/min, disminuyendo aún más al profundizarla y al estar bajo la patología de un icterico puede ser de por sí mucho menor y en consecuencia es evidente la acción recíproca deletérea.

Los relatores de este trabajo han detallado minuciosamente la biopatología del paciente icterico y este aporte contribuye a que el anestesiólogo ubique la relación que se establece en cada caso y su acción como encargado de la supresión del dolor y la reanimación.

Como acción funcional, Price y col. demuestran que la circulación hepática con el ciclopropano está reducida por la vasoconstricción esplácnica, modificándose este estado con pequeñas dosis endovenosas (10 a 12 mg) de hexametonio.

Wylie y Churchill Davidson aseguran que "la mayoría de los agentes anestésicos pueden clasificarse como venenos protoplasmáticos de mayor o menor potencia"; además reconocen que "las reservas del hígado son tan grandes que, salvo que el paciente se esté acercando rápidamente a la insuficiencia hepática, son pocos los fármacos que no pueden usarse a dosis pequeñas".

El ciclopropano y el protóxido de azoe ejercen efecto insignificante tóxico sobre la función hepática.

Las anestésicas combinadas como la asociación de los barbitúricos con la novocaína, en nuestro país, han dado experiencia desde hace varios años, ya que comenzada en el año 1949 (Aranés y Bluske Castellanos) fue tema del Cuarto Congreso Argentino de Anestesiología en 1953 (Aranés y Stilman Salgado) han servido para demostrar la poca toxicidad de la técnica empleada.

Como relajante muscular es aconsejable la gallamina.

Todos los autores coinciden en que durante la analgesia o anestesia hay que evitar la hipoxia, la hipercarbia, la hipotensión arterial sistémica, la hipovolemia, los agentes pasibles de hepatotoxicidad y la vasoconstricción esplácnica.

En relación a la hepatotoxicidad, los autores Scurr y Feldman afirman: "Antes de aceptar que un agente anestésico sea responsable de un efecto hepatotóxico, es necesario excluir otros factores contribuyentes, que incluyen: 1) una enfermedad crónica latente, tal como la cirrosis, que se ha hecho clínicamente evidente por los cambios hemodinámicos hepáticos inespecíficos de la anestesia; 2) una lesión coincidente producida por otras drogas, tales como la tetraciclina, las fenotiazinas y los inhibidores de la monoaminooxidasa; 3) efectos de un grave shock con hipotensión durante la anestesia; 4) hemólisis debida a la transfusión de sangre incompatible, y 5) la posibilidad de que el paciente estuviera albergando un virus de una hepatitis infecciosa o sérica.

Hay tendencia, especialmente en los ictericos, a evitar el uso de halogenados y entre ellos el flutano.

También refiriéndose a la hepatotoxicidad, los autores Gray y Nunn afirman: "La hepatotoxicidad de los hidrocarburos halogenados es un hecho bien conocido, y cierto grupo de agentes anestésicos pertenecen a este grupo de compuestos. El trabajo experimental in vitro e in vivo ha revelado el metabolismo del cloroformo, tricloretileno, metoxifluorano, halotano y otros compuestos similares, y se ha descubierto en el hígado la enzima deshalogenante apropiada". Gray y Nunn al considerar el sistema simpático en su acción sobre el riego sanguíneo y función del hígado aseguran: "Se ha comprobado que los agentes bloqueantes de la actividad adrenérgica, la adrenalectomía y la anestesia espinal ejercen un efecto protector entre la lesión hepática y la acumulación de grasa debido al tetracloruro de carbono, alcohol, el frío o la morfina".

ELECCION DE LA ANESTESIA O ANALGESIA

Ejemplo: para una colecistectomía en un paciente icterico se pueden seguir estos esquemas:

Anestesia:

A) Inducción con cantidades pequeñas de barbitúricos, tiopentona (pentotal sódico), methexitona (brietal sódico) y un relajante muscular de preferencia tetraioduro de Gallamina, con intubación endotraqueal inmediata.

Mantenimiento con novocaína y si es necesario pequeñas dosis de relajantes y barbitúricos.

Recuperación: observación, atendiendo especialmente la vía de aire y la hemodinámica.

B) Inducción con ciclopropano y relajante con intubación endotraqueal inmediata.

Mantenimiento: continuar con el ciclopropano y relajante muscular.

Recuperación: observación, atendiendo especialmente la vía de aire y la hemodinámica.

Analgesia:

A) Peridural o subaracnoidea siempre que las condiciones hemodinámicas del paciente sean satisfactorias.

Mantener con sumo cuidado la ventilación correcta y corregir la hipotensión arterial.

Si el anestesiólogo, durante la intervención, cree que no es posible realizar la ectomía, debe pedir al cirujano el drenaje de la vesícula para su posterior tratamiento en mejores condiciones.

Para mejor abordaje de la vesícula suele levantarse el dorso del paciente con un rodillo y esto puede ser causa de una hipotensión arterial sistémica.

La tracción de la arteria hepática reduce el riego del hígado.

La elección del método para suprimir el dolor respecto a la edad, morbilidad y riesgo, ya lo he señalado en Christmann y col. y están en conocimiento del anestesiólogo.

La premedicación debe ser disminuida de acuerdo con el grado de compromiso hepático y tiempo de duración.

Las dosis en el mantenimiento deben ser menores a lo que se acostumbra suministrar en un paciente sin lesión hepática.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ARANES, G. M.; BLUSKE CASTELLANOS, I.: Asociación Argentina de Anestesiología. II Congreso Argentino y I Latinoamericano de Anestesiología, 1949, Buenos Aires.
- 2 CHRISTMANN, F. E., y col. (ARANES, G. M.): Elección del Anestésico, 39:47, 1968, El Ateneo, Buenos Aires.
- 3 GRAY, C. T., y NUNM, J. F.: Anestesia General T. I., 1974, Salvat Editores, Barcelona.
- 4 PRICE, H. L.; DENTSCH, S.; COOPERMAN, L. H.; CLEMENT, H. J., y EPSTEIN, R. M.: Splanchnic circulation during cyclopropane anesthesia in norman man. *Anesthesiology*, vol. 26, N° 3, 312-319. Mayo-junio 1965.
- 5 SCURR, C., y FELDMAN, S.: Fundamentos científicos de la Anestesia. Editorial Científico Médica, España, 1972.
- 6 WYLIE, W. D.; CHURCHILL-DAVIDSON: Anestesiología, 1969. Salvat Editores, Barcelona.
- 7 ARANES, G. M.: Farmacología de la novocina. Congreso Argentino de Anestesiología, 25 al 31 de octubre de 1953. Buenos Aires.
- 8 STILMAN SALGADO, A.: Clorhidrato de procaína endovenosa, Anestesia y Terapéutica. 4º Congreso Argentino de Anestesia, 25 al 31 de octubre de 1953, Buenos Aires.

CIRUGIA DEL ICTERICO

El paciente que consulta por una ictericia, plantea al médico tres interrogantes que deben ser cuidadosamente analizados para determinar la oportunidad del tratamiento quirúrgico:

- 1º) Se trata de una ictericia médica o quirúrgica.
- 2º) Ante una ictericia quirúrgica, establecer el riesgo quirúrgico operatorio.
- 3º) Preparación adecuada, táctica quirúrgica y cuidado postoperatorio.

Nos ocuparemos esencialmente del paciente que será sometido al tratamiento quirúrgico de su síndrome icterico, dejando consideraciones clínicas y diagnósticas ya puntualizadas en esta misma publicación.

¿ES UNA ICTERICIA O QUIRURGICA?

En la mayoría de los pacientes es posible llegar a un diagnóstico de certeza mediante una buena historia clínica y estudios complementarios, pero existe un número de casos en que la larga evolución de su ictericia o su forma clínica no permite tal diagnóstico y es necesario llegar a la laparatomía exploradora para determinar la causa de la obstrucción.

Las vías biliares extrahepáticas pueden ser obstruidas por distintos procesos:

Luminales:	Litiasis, fístulas, parasitosis
Parietales:	Tumores, coledocitis estenosante, divertículos, estenosis postoperatoria
Extraparietales:	Tumoraciones pancreáticas, úlcera duodenal, adenopatías
Congénitas:	Atresias, quistes
Funcionales:	Disquinesias

En la Cátedra de Cirugía D se sigue el siguiente plan para el estudio de un síndrome icterico: historia clínica y examen semiológico prolijo, pruebas de laboratorio, endoscopia y radiología. Estos temas han sido suficientemente tratados en capítulos anteriores, por lo tanto no los analizaremos para no caer en repeticiones; sin embargo, desde el punto de vista del cirujano creo conveniente puntualizar algunos antecedentes y signos

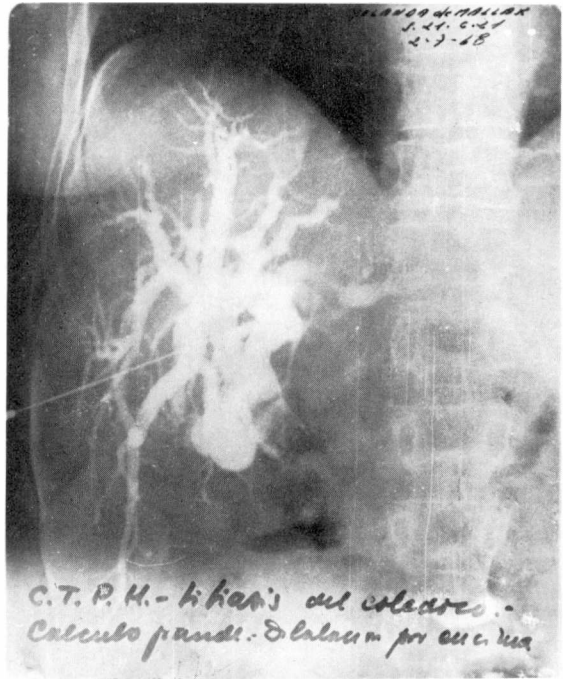
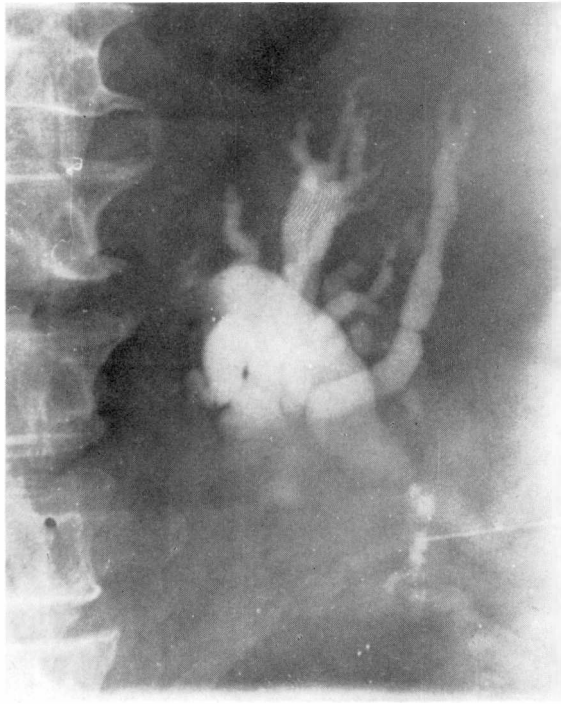
semiológicos. La presencia de operaciones anteriores y el tiempo transcurrido entre esa fecha y el momento del examen nos pueden alertar sobre la litiasis canalicular residual o alguna lesión quirúrgica de la vía biliar. La hepatomegalia es la regla en la obstrucción de las vías biliares extrahepáticas, hepatomegalia importante que oscila entre tres traveses de dedo por debajo del reborde costal, y más aún. Ello se explica, pues el agrandamiento de la glándula en muchas ocasiones se produce antes que aparezca la ictericia. La Ley de Courvoisier Terrier no es constante, su presencia tiene todo el valor para diagnosticar una obstrucción coledociana; su ausencia no elimina el diagnóstico de obstrucción de las vías biliares extrahepáticas. Las pruebas de laboratorio han sido analizadas precedentemente y nos ocuparemos con más detalle del estudio radiológico de la obstrucción biliar extrahepática.

El relleno de las vías biliares, en un síndrome icterico, es posible mediante la inyección de sustancia opaca en la vesícula biliar (colangiografía laparoscópica de Royer), en las vías biliares intrahepáticas (colangiografía transparietohepática) o por colangiografía endoscópica cateterizando la papila con duodenoscopia a fibra. Tenemos una experiencia de 20 años con la colangiografía transparietohepática, la que nos ha sido de extraordinaria utilidad en el diagnóstico de obstrucción y la etiología de la misma. Con la aguja de Chiva, cuyo escaso calibre hace la punción inocua, aumenta el número de sus indicaciones.

Para conseguir el relleno de la vía biliar por punción de un canal intrahepático es necesario que la obstrucción tenga una evolución de 15 a 20 días, de lo contrario la punción será negativa por no existir aún una adecuada dilatación de los conductos biliares. Nosotros efectuamos la punción bajo control radioscópico, por vía lateral (línea axilar anterior) e inmediatamente antes de la operación. Si la punción rellena las vías biliares y nos demuestra la presencia de un obstáculo, el enfermo es transportado al quirófano; si es negativa, el problema del coleperitoneo no se presenta, ya que no ha habido punción de canal biliar. En nuestra experiencia, cuando así ha ocurrido, la evolución ha sido igual al de una punción biopsia.

La colangiografía transparietohepática nos informa sobre altura de la obstrucción, si se trata de un tumor o una litiasis y si simultáneamente rellenos el árbol portal, podremos establecer la posibilidad quirúrgica de resección en un tumor de cabeza de páncreas.

Un método que alienta una mayor precisión diagnóstica en el futuro, es la opacificación de las



vías biliares con Tennesium 99, con captación con gammacámara; de corroborarse las bondades que señalan los autores que tienen experiencia con el mismo, su falta de morbilidad lo colocará entre los primeros a emplear.

Laparotomía exploradora. Hay enfermos que pese a la variedad de estudios a que son sometidos no es posible llegar al diagnóstico etiológico de su obstrucción y en consecuencia es necesario efectuarles una exploración quirúrgica. Estamos convencidos que después de un período de 2 a 3 semanas, durante el cual no se ha podido establecer un diagnóstico de certeza, el enfermo debe ser explorado mediante una laparotomía; prolongar los estudios es aumentar el daño hepatocelular, y exponer al paciente a una descompensación de su función hepática durante el período postoperatorio. Si el diagnóstico es de ictericia obstructiva, la operación debe efectuarse cuanto antes, previa preparación del enfermo, como veremos más adelante.

La exploración de un icterico debe ser hecha por un cirujano experimentado, que reconozca la patología hepatobiliar en el acto operatorio, que conozca todas las técnicas quirúrgicas que debe efectuar para solucionar el problema obstructivo, desde la simple coledocotomía hasta la resección del duodenopáncreas, de lo contrario será el responsable de la pérdida de la oportunidad de la curación de su enfermo. Debe ser en lugares adecuados, con buena anestesia, y disponer de servicios auxiliares en el momento (anatomía patológica, hematología y radiología) para poder solventar las distintas situaciones que puedan presentarse.

RIESGO QUIRURGICO DEL ICTERICO

En general los enfermos con ictericia no toleran bien la intervención quirúrgica, y su tolerancia está en relación directa con la suficiencia hepatocelular; por lo tanto, la indicación quirúrgica debe ser minuciosamente evaluada.

Es necesario prevenir la descompensación funcional hepática, las hemorragias intra y postoperatorias y las complicaciones sépticas; todo esto fuera de la evaluación general de todo paciente que sea sometido a una cirugía importante.

En los artículos precedentes se han estudiado las pruebas de suficiencia hepática y su valor para el diagnóstico, no obstante no creo que esté de más recalcar dos o tres puntos. El hígado es el encargado de la síntesis de la albúmina, fibronógeno, protrombina y otros componentes proteicos esenciales que intervienen en la coagulación. El descenso de la albúmina por debajo de 2,7 g/100, aparte de sugerir una importante insuficiencia hepática, es conocida su importancia en la cicatrización de las heridas.

El tiempo y concentración de protrombina nos ha sido de gran utilidad para establecer las posibilidades quirúrgicas de un enfermo icterico. La respuesta positiva a la administración de vitamina K que se traduce por aumento de la concentración y disminución del tiempo, nos habla en favor de una aceptable suficiencia hepatocelular. Si después de tres días de administración de vitamina K, 10 mg diarios, no hay mejoría del tiempo y concentración de protrombina, el pronóstico es desfavorable.

Es conveniente explorar la función renal, alterada a nivel de la filtración glomerular, y que siempre está presente en toda insuficiencia hepática, so-

bre todo cuando hay cirrosis y que es la responsable de la aparición del síndrome "hepatorrenal" en el postoperatorio.

El enfermo que va a ser operado debe estar con buena reposición de su volemia y equilibrio electrolítico corregido. Cuando existe infección de las vías biliares, debe ser combatida; recordar que la rifamicina que si bien es cierto que se elimina selectivamente por las vías biliares, puede condicionar un aumento de la bilirrubinemia por su acción competitiva en la excreción de los pigmentos.

TACTICA QUIRURGICA

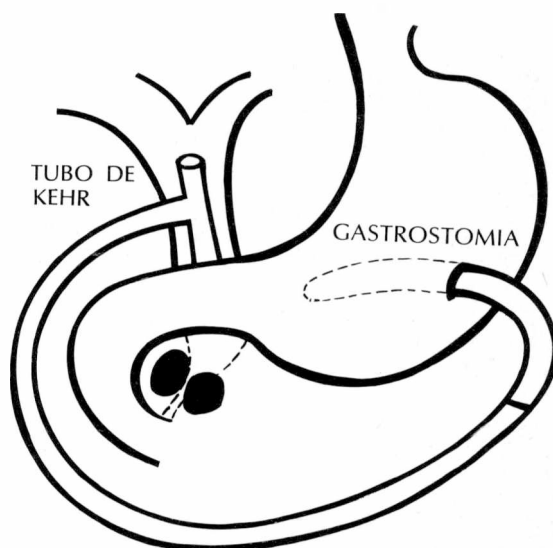
1º) **Preoperatorio.** Analizados los factores que pueden aumentar el riesgo quirúrgico de un icterico, es fundamental su adecuada preparación. Si hay anemia, ésta debe ser corregida mediante las transfusiones preoperatorias. A estos pacientes es conveniente canalizarles la vena humeral 24 ó 48 horas antes de la operación; en esa forma, disponiendo de una buena vía venosa se corrige la anemia, la deshidratación y los desequilibrios electrolíticos que hubiere. Es útil también para establecer, mediante las tomas de presión venosa, la adecuada hidratación del paciente. Estos enfermos deben ir intubados a la mesa de operaciones.

Como en todo otro operado que sea sometido a una intervención importante, habrá que corregir los problemas de índole general, cardíacos, respiratorios, etc.

2º) **Táctica quirúrgica en sí.** De la anestesia no me ocuparé; su tratamiento ha sido hecho en forma completa anteriormente.

Un icterico puede ir a la operación con una buena suficiencia hepática; en tal caso el cirujano puede disponer de un paciente en condiciones casi normales, pero debe recordar que las hipotensiones son mal toleradas, ya que producen una hipoxia que puede dañar aún más la célula hepática. Si el enfermo tiene una obstrucción de larga duración, la operación no deberá prolongarse más de 1 a 1½ hora; en ese caso será conveniente efectuar el tratamiento completo en dos tiempos.

Cuando la operación se efectúa en un paciente con ictericia de larga evolución, con obstrucción de las vías biliares por patología que requiere tratamiento complejo (estenosis postoperatoria, angiolitiasis graves, cáncer de cabeza de páncreas), tenemos que sospechar que se trata de un enfermo con importante daño hepático; en consecuencia es conveniente en estos enfermos colocar un drenaje del árbol biliar que descomprima el sistema canalicular, y al aliviar la hipertensión biliar mejorará el funcionamiento hepatocelular. No creemos que se deba pretender "blanquear" al enfermo, sino mejorar su ictericia, disminuyendo su bilirrubinemia y mejorar su proteinemia, sobre todo en su fracción albúmina. Hemos hecho en estos pacientes, juntamente con la coledocotomía, una gastrotomía que nos permite utilizar la bilis que se pierde por el tubo de Kehr, indudablemente importante para un buen



TUBO DE GOMA QUE UNE AMBOS TUBOS

Figura 1

aprovechamiento de los alimentos que se ingieren.

Por el contrario, en un paciente con buena suficiencia hepática y renal, como se observa en las ictericias de corta duración, hecho el diagnóstico de obstrucción biliar extrahepática, el paciente debe ser sometido **sin dilaciones** al tratamiento quirúrgico. Los tratamientos médicos, pruebas de laboratorio y tratamientos de prueba en estos pacientes, no hacen más que demorar una solución que inexorablemente es quirúrgica y con el correr del tiempo se hará de un paciente en malas condiciones.

Cuando el enfermo es remitido a la operación sin pérdida de tiempo y en buenas condiciones, la cirugía puede ser realizada en el tiempo.

Pero en ocasiones el paciente que estamos operando tiene una ictericia hepatocelular, o más ampliamente, no quirúrgica. En este caso puede estar indicada la simpaticectomía periarterial de la arteria hepática, que ha dado buenos resultados mejorando el flujo de sangre arterial a la glándula hepática. Si en caso de duda se punza el colédoco para hacer una colangiografía operatoria, será necesario colocar en ese colédoco un tubo en T, de lo contrario nos exponemos a un coleperitoneo. En caso de duda sobre la permeabilidad de la vía biliar debe hacerse la colangiografía, único procedimiento hasta el presente que nos permite asegurarnos las condiciones del flujo biliar.

El cirujano debe estar alertado en los pacientes que son operados y tienen una ictericia parenquimatosa juntamente con una litiasis biliar; es allí donde la experiencia y capacidad serán puestas a prueba para evitar una cirugía agresiva, que pretenda solucionar todo el problema canalicular, comprometiendo la vida del paciente.

En el transcurso de una operación por patología hepatobiliar puede aparecer una hemorragia con-

secutiva a una fibrinólisis; en estos casos la administración de ácido épsilon-amino-caproico frena la actividad fibrinolítica, deteniendo la hemorragia; su resultado suele ser espectacular.

3º) **Postoperatorio.** El enfermo icterico sometido a una intervención quirúrgica debe ser remitido a la sala de cuidado intensivo durante las primeras 72 horas, por lo menos; más aún si se ha llevado a cabo una intervención de gran magnitud. Los controles de presión arterial, presión venosa y diuresis horaria son de rigor. Debe mantenerse una correcta hidratación y equilibrio electrolítico mediante una medición adecuada del balance; estos enfermos pierden líquido por su drenaje biliar, intubación nasogástrica o gastrotomía y su reposición debe ser continua. Acostumbramos a agregar vitamina C a larga mano y antibióticos de amplio espectro cuando hay infec-

ción o cuando se han efectuado resecciones y anastomosis biliodigestivas.

La hemorragia puede constituir una situación de emergencia y es consecuencia en general de una insuficiencia hepática. Se puede exteriorizar mediante una hemorragia digestiva, hemorragia por los drenajes o una hemobilia de grave pronóstico en los casos observados. Para un correcto tratamiento es indispensable el control del hematólogo, ya que la misma puede deberse a una fibrinólisis o a coagulopatía por consumo.

La aparición del "síndrome hepatorenal" en el postoperatorio es de muy mal pronóstico; la instalación de una anuria en estos enfermos es prácticamente irreversible.

Las restantes medidas son las comunes para todos los enfermos de cirugía mayor y de alto riesgo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BROOK, H. J.: El enfermo icterico. Ed. Interamericana, Buenos Aires, 1971.
- 2 CAROLI, J.: Les icteres par retention. Masson et Cie. París, 1956.
- 3 CHRISTMANN, F. E.: Clínica Quirúrgica. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1968.
- 4 DESCHAMPS, J.: Hemobilia post-operatoria. Acad. Arg. de Cirugía, 43:112, 1959.
- 5 DUNCAN, C.; KOROB, M., y FERRANDO, R.: Insuficiencia hepática postoperatoria. Cir. Panamericana, 4:281, 1974.
- 6 HARDY, J. D.: Critical surgical illness. Saunders, 1971.
- 7 HARGROVE, M. D.: Chronic active hepatitis: possible adverse effect of exploratory laparotomy. Surgery, 68:771, 1970.
- 8 HARVILLE, D. D.; SUMMERSKILL, W. J.: Surgery in acute hepatitis. Causes and effects. J. A. M. A., 184:257, 1963.
- 9 MALLET GUY, P.; FEROLDI, J.; EICHOZ, L.: L'évolution des lésions d'hépatite après neurectomie peri-artere hépatique. Lyon Chir., 49:297, 1954.
- 10 OLIVIER, C.: Chirurgie des voies biliaires. Ed. Masson, París, 1961.
- 11 PEREZ, V.: Enfermedades del hígado. El Ateneo, Buenos Aires, 1964.
- 12 SCHAPOSNIK, F.: Clínica Médica. Ed. Troquel, Buenos Aires, 1966.
- 13 SHERLOCK, S.: Halothane hepatitis. Gut, 12:324, 1971.
- 14 SHERLOCK, S.: Enfermedades del hígado y del sistema biliar. Ed. Beta, 1966.
- 15 WALLS, W. D.; LOSOWSKY, M. S.: The hemostatic defect of the liver disease. Gastroenterology, 60:108, 1971.
- 16 WILKS, A. E., y GOROSTIAGUE, N.: Colangiografía transparietohepática. Rev. Arg. de Cirugía, 21:280, 1971.

REGLAMENTACION

- Artículo 1º: Sólo serán publicados los trabajos realizados y presentados a la comisión de la Revista por docentes pertenecientes a la Facultad, en actividad o que hayan pertenecido a la misma.
- Artículo 2º: El Comité de la Revista tiene la facultad de autorizar o solicitar la publicación de trabajos de profesionales ajenos a la Casa de Estudios, nacionales o extranjeros, cuando la trascendencia de los mismos lo justificare.
- Artículo 3º: Sólo serán publicados trabajos científicos o vinculados con el quehacer específico universitario.
- Artículo 4º: Los trabajos deberán ser inéditos y se presentarán escritos a máquina, de un solo lado y a doble espacio, por duplicado: el original y primera copia.
- Artículo 5º: El texto del original no deberá exceder en lo posible de ocho páginas, quedando a criterio de la Comisión la aceptación de aquellos que excedan ese límite.
- Artículo 6º: El título deberá ser claro y lo más conciso posible, indicándose nombre y apellido de los autores y cátedras en las que se desempeñaron, así como el cargo que ocupen en las mismas.
- Artículo 7º: Las citas bibliográficas (presentadas en hoja aparte) se ordenarán cronológicamente, de acuerdo con el orden con que figuren en el desarrollo del texto, enunciándose sucesivamente el apellido del autor, iniciales de sus nombres, título del trabajo, título abreviado de la revista, páginas, volumen y año.
- Artículo 8º: Cada trabajo deberá ser precedido por un resumen en castellano e inglés, no mayor de 100 palabras, lo que obviará la necesidad de un resumen final.
- Artículo 9º: Las ilustraciones deberán observar las siguientes normas:
DIBUJO: Realizados sobre cartulina blanca, mate, en tinta china, tamaño no menor de 12 × 18 cm y no mayor de 18 × 24 cm, dejando un margen no menor de 3 cm de cada lado.
FOTOGRAFIAS: Realizadas en papel fotográfico brillante, no menor de 9 × 12 cm y no mayor de 12 × 18 cm, dejando un margen de un (1) cm de cada lado.
GRAFICOS Y TABLAS: En papel de dibujo o cartulina, escritos a máquina o dibujados, tamaño no mayor de 18 × 24 cm, dejando un espacio no menor de 3 cm de cada lado. En caso de presentarse gráficos sobre papel milimetrado, éste deberá ser rayado en azul o negro.
- Artículo 10º: Se aconseja evitar los abusos comunes en el empleo de las abreviaturas.
- Artículo 11º: Cada trabajo podrá llevar como máximo 5 ilustraciones, quedando a consideración de la Comisión la inclusión de un número mayor.
- Artículo 12º: La Redacción aconseja a los interesados ajustarse estrictamente al presente Reglamento, con el fin de evitar errores tipográficos, pérdidas de tiempo y aumento de los costos de publicación. La Redacción se reserva, además, el derecho de introducir, con el conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las necesidades tipográficas, la compaginación, el Reglamento de Publicaciones o por razones económicas.
- Artículo 13º: La Revista no abre juicio sobre los resultados a que lleguen los autores de los trabajos, no significando su publicación que la misma comparta sus conclusiones.
- Artículo 14º: Los trabajos deberán ser presentados en un plazo no menor de 60 días antes de la fecha establecida para el ingreso de la Revista a imprenta.



CIENCIA Y
CONCIENCIA
DE INVESTIGACION