

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.

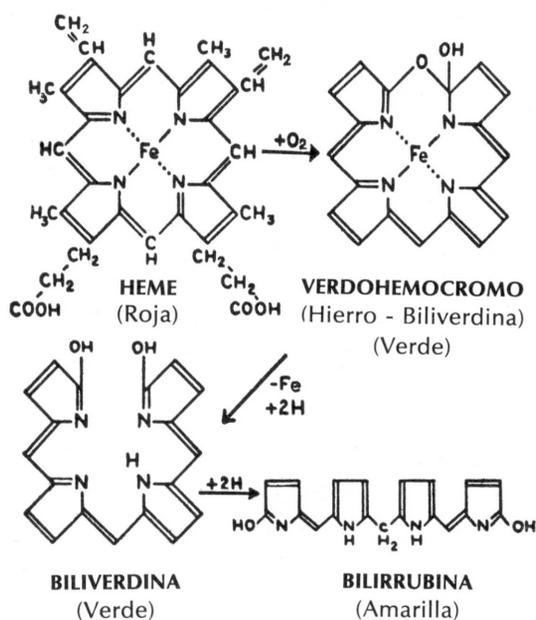
En los últimos años, la adquisición de nuevos conocimientos en el campo del metabolismo de la bilirrubina, desde su origen en la hemoglobina procedente de la hemólisis, hasta su constitución final, tal como aparece en la bilis, ha llenado varios puntos oscuros, verdaderos baches en el conocimiento, desde 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 glucorónico de difosfato de uridina (AGDFU) o la sigla en inglés como lo muestra la literatura UDPGA (uridine difosfate 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, uridín difosfato de ácido glucorónico; UDP, difosfato de uridina; "R", indica receptor de ácido glucorónico (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

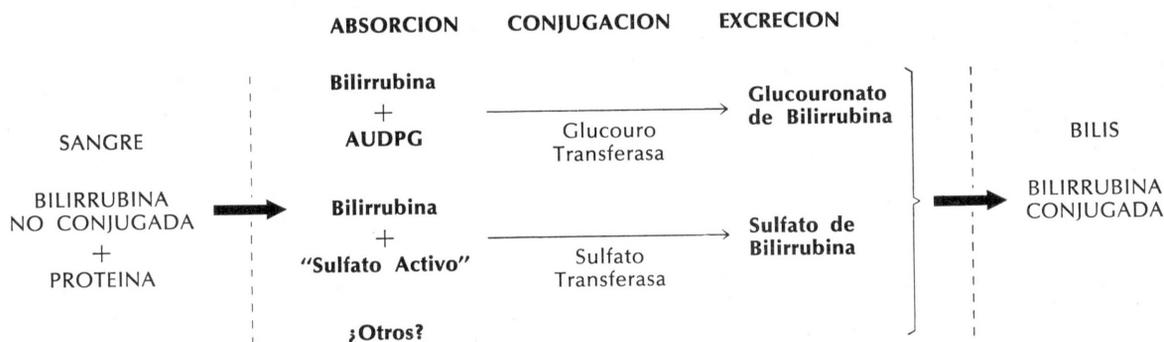


Figura 3. Esquema del metabolismo de la bilirrubina (según Irwing Arias).

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. Clin. 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 rection. *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. I.*, 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.