

Diagnóstico de las ictericias médicas

*Dra. Judith Ferráz-Ramos**

INTRODUCCION

Etiopatogénicamente podemos clasificar las ictericias en tres grandes grupos: (Cuadro I)

- 1) **Pre-hepáticas** (hemolíticas y disenzimática), por sobrecarga bilirrubina indirecta (B.I.).
- 2) **Hepáticas** (por derivación bilio-linfo-hemática), que pueden ser a su vez por necrosis hepatocelular, o por obstrucción intrahepática (colestáticas médicas). A predominio de bilirrubina directa (B.D.).
- 3) **Post-hepáticas**. Obstructivas extrahepáticas (colestáticas quirúrgicas).

Existe un grupo de ictericias, que en general responden a un mecanismo mixto: Ictericias Biliosépticas que son las colangitis, quiste hidático supurado, ictericias en septicemias, leptospirosis, abscesos hepáticos, etc.

En la práctica, muchas veces el diagnóstico no es tan esquemático pues los mecanismos se intrinchan sobre todo en las formas obstructivas, donde la diferenciación entre colestasis intra y extrahepática se hace a veces muy difícil. En los últimos años con el advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico van disminuyendo estos casos problema.

ICTERICIAS PRE-HEPATICAS

La característica fundamental está dada por un aumento de las bilirrubinas a expensas de la fracción no conjugada, o indirecta, liposoluble, con niveles normales de transaminasas, fosfatasa alcalina, colesterol y proteínas.

PALABRAS CLAVE:

Ictericia - diagnóstico

* Médico del Centro del Aparato Digestivo y de la Nutrición del Hospital Maciel.

CUADRO I
ICTERICIA — CLASIFICACION

— PRE-HEPATICAS	[— HEMOLITICAS [— CONGENITAS
			— ADQUIRIDAS
		— TRASTORNO FLIAR EN EL METABOLISMO DE LAS BILIRRUBINAS (DISENZIMATICAS)	
	A DEFECTO DE CAPTACION	— SIND. DE GILBERT	
	B DEFECTO DE CONJUGACION	[— ICT. NEONATALES
			— ENF. DE CRIGLER-NAJJAR
	C DEFECTO DE EXCRECION	[— ENF. DE DUBIN-JOHNSON
			— ENF. DE ROTOR
— HEPATICAS	— ICT. HEPATOCELULARES	[— AGUDAS [
			HEPATITIS VIRAL
			DROGAS
			— CRONICAS — CIRROSIS
— COLESTATICAS	[— EXTRAHEPATICAS (QUIRURGICAS)	
		— INTRAHEPATICAS (MEDICAS)	

Fundamentalmente este grupo lo constituyen las ictericias hemolíticas y las disenzimáticas.

Las ictericias hemolíticas (Cuadro II) son de fácil diagnóstico. Los pacientes son más pálidos que ictericos y la esplenomegalia y las crisis hemolíticas hacen el diagnóstico.

Cualquiera que sea la etiología de la hemólisis hay

un aumento en la producción de B.I.

Normalmente se forman alrededor de 300 mg en 24 horas, cifra que puede aumentar 5 a 6 veces en las crisis hemolíticas (1). Se origina el 80 a 90% en la degradación del HEM de la hemoglobina proveniente de la destrucción del eritrocito maduro.

En los procesos hemolíticos el hígado actúa con su

CUADRO II
ICTERICIAS HEMOLITICAS

A) ADQUIRIDAS	[— TOXICAS	
		— INFECCIOSAS	
		— INMUNOLOGICAS	
	[— HEMOGLOBINOPATIAS	— FALCIFORME — DREPANOCITOSIS
			— TALASEMIA — A. DEL MEDITERRANEO
B) CONGENITAS	[— MALFORMACIONES GLOBULARES CONGENITAS	— MINKOWSKI — CHAVFFARD
			— ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA
C) MECANISMO MIXTO	[— FAVISMO	
		— HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA	
		— INTOXICACION POR SULFAS	
		— ETC.	

reserva funcional, de manera que en el suero las cifras de B.I. no exceden de 5 a 6 mgrs% aún en las hemólisis más severas. También en estos casos puede aumentar la bilirrubina directa (B.D.) o conjugada, pero en pequeña proporción, no pasando nunca del 15% de la bilirrubina total.

La B.I. no se detecta en la orina pero esta puede ser más oscura por aumento de urobilina.

La concentración más alta de bilirrubina en la bilis origina heces hipercoloreadas por exceso de estercobilina, y por la misma razón es más frecuente la aparición de litiasis biliar en las hemólisis de larga data (2).

Como la ruptura de hemoglobina libera hierro, la siderosis es un hecho característico de la anemia hemolítica (3).

El laboratorio confirma la presunción diagnóstica. El test de Coombs nos permite diferenciar las congénitas de las adquiridas, y el estudio de la vida media del glóbulo rojo, resistencia globular, hemoglobinas, reticulocitosis y estudio medular permiten clasificarlas.

El daño hepático agudo o crónico también puede acompañarse de fenómenos hemolíticos por hiperesplenismo, por mecanismos inmunológicos o por alteraciones eritrocíticas (4).

Las ictericias disenzimáticas no son frecuentes pero es necesario tenerlas presentes para el diagnóstico diferencial de las ictericias y sobre todo para no confundir algunas de ellas con hepatitis virales.

Habíamos dicho que la B.I. provenía el 80 a 90% del HEM de la hemoglobina. El 10 al 20% restante proviene de otras fuentes (5):

- 1) De origen hepático o de corto circuito, del citocromo de las microsomas.
- 2) De la destrucción intramedular de los precursores de hematíes (eritropoyesis inefectiva).
- 3) De la destrucción de eritrocitos recientemente formados (reticulocitosis inefectiva).

La producción excesiva de esta fracción origina la hiperbilirrubinemia por "shunt".

Esta B.I. en el plasma está unida a una albúmina, la que tiene fuerte afinidad por el pigmento. Es metabolizado en el hepatocito por intermedio de 3 procesos: captación, conjugación y excreción.

La captación de la B.I. se hace por el polo sinusoidal del hepatocito y allí se separa del transporte proteico y es transferida en forma libre. Corresponde al proceso de captación en el metabolismo de la bili-

rrubina.

La conjugación de la B.I. con el ácido glucurónico parece ser una función específica del hepatocito.

Se realiza en el retículo endoplásmico liso con la acción catalizadora de la glucuroniltransferasa y del uridindifosfodehidrogenasa (UDFED).

Se transforma en bilirrubina directa, la cual es transportada a través del hepatocito hacia el canalículo biliar.

Muy pequeñas cantidades de B.I. pasan a la bilis.

De acuerdo al lugar donde falle alguno de estos procesos metabólicos las ictericias disenzimáticas se pueden dividir en:

ICTERICIAS POR DEFECTO DE CAPTACION

Pueden ser de origen congénito o adquirido.

Enfermedad de Gilbert (6)

Ictericia congénita, familiar, intermitente, sin repercusión general, que permite una vida normal y cuya característica principal es el aumento moderado de B.I. con cifras de 2 a 5 mg.

La colemia es muy variable y es desencadenada por enfermedades intercurrentes, infecciones, esfuerzos físicos, ingestión excesiva de alcohol y aún mismo causas fisiológicas como la menstruación.

En general, el paciente ignora su anomalía. Dura toda la vida pero tiende a disminuir con la edad.

Con frecuencia se quejan de fatiga, dispepsia y molestias en la región hepática.

Redeker y col. (7) han señalado que hay una relación inversa entre las cifras de bilirrubina y la ingestión calórica. Es el test del ayuno. Después de 48 horas de ayuno, la B.I. sube al doble o triple para normalizarse a las 24 horas de recomenzar una alta ingesta calórica.

No existe coluria, ni hemólisis, ni hepatoesplenomegalia.

La histología hepática es normal. La microscopía electrónica ha demostrado una disminución en el número de microvellosidades en la superficie sinusoidal del hepatocito. Puede postularse que esta alteración interfiere en la normal captación de la bilirrubina.

Se considera que es una afección genéticamente transmitida, probablemente se trate de una herencia de

tipo autosómico dominante.

El pronóstico de la Enfermedad de Gilbert es excelente y no necesita tratamiento. El fenobarbital (inductor enzimático) aumenta la captación y excreción biliar del pigmento y estimula el sistema enzimático glucurónico.

Es necesario convencer al paciente de la naturaleza benigna de esta anomalía metabólica.

Hiperbilirrubinemias por defecto de captación adquirido

En general son transitorias, con alguna frecuencia se observa como secuela de hepatitis viral. No tiene trascendencia y se normaliza lentamente (8).

Se observa también en cardiopatas, alcoholistas, cirrosis con shunt porto-cava, afecciones biliares y pancreáticas, tumores malignos, algunas drogas, anti-conceptivos, etc.

ICTERICIAS POR DEFECTO DE CONJUGACION DE LA BILIRRUBINA

Ictericia del recién nacido (9)

En el feto se ha confirmado la ausencia casi completa del sistema enzimático de la glucuroniltransferasa y durante el período intrauterino la B.I. fetal atraviesa la placenta y es conjugada y excretada por el hígado de la madre.

La capacidad de conjugación de la B.I. con el ácido glucurónico se desarrolla durante las 3 primeras semanas de vida. Existe por lo tanto en forma constante una hiperbilirrubinemia indirecta sin ictericia clínica en el recién nacido que comienza a disminuir al final de la primera semana de vida. Es más acentuada en el prematuro. No existe hiperhemólisis. Si la hiperbilirrubinemia indirecta es más elevada aparece la ictericia fisiológica del recién nacido que se presenta entre el segundo y tercer día de vida. No hay coluria, ni hepatoesplenomegalia y desaparece entre 3 y 15 días y no deja secuelas.

Si sobrepasa los 20 mg se establece el "Kernicterus", o ictericia nuclear, verdadera encefalopatía provocada por bilirrubina no conjugada que es liposoluble y citotóxica, la cual penetra en las células de los núcleos grises cerebrales que son ricos en lípidos produciendo una inhibición de la respiración celular, que se caracteriza por ataxia, convulsiones y muerte.

La ictericia fisiológica del recién nacido no necesita tratamiento, pero la hiperbilirrubinemia es muy severa, hay que tratar de reducirla con exsanguineo-transfusión que es más efectiva si previamente se inyecta albúmina humana, la cual actúa por la gran

afinidad que tiene por la bilirrubina. Se ha tenido éxito con el fenobarbital que estimula la formación del retículo endoplásmico liso y por lo tanto la formación de la glucuroniltransferasa. Quizá el mejor método es la fototerapia. La B.I. es fotolábil y se descompone en una serie de productos que son menos tóxicos por acción de la luz.

Enfermedad de Crigler-Najjar (10)

Es una ictericia congénita, hereditaria, no hemolítica. Muy rara. Aparece en las primeras horas de vida y es muy intensa, llegando a niveles entre 20 y 45 mg.%, lo que explica la frecuencia de Kernicterus. La ictericia es definitiva y persiste hasta la muerte, que en general se produce en los primeros años. Hay un factor familiar evidente y la transmisión tiene un carácter mendeliano recesivo.

El tratamiento se dirige a reducir la bilirrubina circulante para evitar la encefalopatía. Existen dos tipos: el tipo I con ausencia total de glucuroniltransferasa. El fenobarbital es inefectivo por falta de sistema enzimático. La fototerapia parece más promisoría. El tipo II menos severo donde el defecto enzimático es incompleto y se ha encontrado bilirrubina directa en la bilis. El tratamiento con fenobarbital da relativamente buenos resultados.

ICTERICIAS POR ALTERACION DEL TRANSPORTE Y EXCRECION DE LA BILIRRUBINA

Enfermedad de Dubin-Johnson (D-J)

Es una enfermedad poco frecuente, pero se ve. Con el Prof. Muñoz Monteavaro tuvimos 5 casos en pocos años (11). Predomina en el sexo masculino y en la raza blanca. Aparece a cualquier edad, pero en el 50% aparece en la pubertad. Alrededor del 25% tiene historia familiar de ictericia.

D-J pertenece al grupo de ictericias causadas por una alteración del metabolismo intracelular de la bilirrubina. El hepatocito capta y conjuga. La actividad de la glucuroniltransferasa es también normal.

Existe una alteración en el mecanismo de transporte y excreción. Ello explica el aumento de la bilirrubina directa o conjugada.

La alteración del mecanismo excretorio se manifiesta también para una serie de colorantes orgánicos: BSP, Rosa de Bengala, Verde indocianina y el medio de contraste empleado para la colecistografía.

Clínica: Ictericia crónica, intermitente o continúa con fluctuaciones. Poco intensa que evoluciona por empujes y remisiones. Frecuentemente asintomático, el comienzo puede ser insidioso o agudo simu-

lando una hepatitis o una obstrucción subhepática. Puede ser agravado por infecciones, operaciones, ingestión de alcohol, embarazo o anticonceptivos.

Con frecuencia en los empujes puede haber dolores en hipocondrio derecho, hepatomegalia sensible, coluria y acolia. Puede presentar fiebre.

Es notoria la ausencia de prurito debido a que la secreción de los ácidos biliares no está alterada.

La fosfatasa alcalina es normal. El 10% presenta una litiasis vesicular concomitante. La coexistencia de ambas afecciones plantea difíciles problemas de diagnóstico diferencial.

Laboratorio: La bilirrubinemia está elevada a expensas de la directa. Pruebas de floculación y precipitación positivas durante los períodos ictericos, normalizándose en los períodos de remisión. La prueba de la BSP muestra un aumento de retención a los 45' y la curva de depuración de la BSP tiene un aspecto típico en el D-J. Al principio es normal, correspondiendo a la fase de captación y conjugación del colorante, pero después se produce un ascenso tardío que es debido al reflujo sanguíneo y que corresponde a la fase de excreción del colorante del hepatocito al canal biliar que está retardado.

El colesterol y sus fracciones son normales.

Las proteínas son química y electroforéticamente normales.

La anatomía patológica hace el diagnóstico positivo de la afección: Macroscópicamente el hígado es de color oscuro y la punción biopsica hepática muestra la biopsia de un color ocre, otras veces negro o pizarra. Microscópicamente existe un pigmento amarillomarrón en los hepatocitos a predominio centrolobulillar. Existen 2 tipos de pigmentos:

Tipo I: gránulos gruesos dentro del hepatocito y en las células de Kupffer.

Tipo II: gránulos muy finos diseminados en todo el lobulillo y sin predilección centrolobulillar.

Excepto la pigmentación, la estructura hepática es normal o con discretas alteraciones que carecen de significación.

Dubin y Johnson han encontrado este pigmento en otros lugares, por ejemplo en la médula ósea, en el bazo, al parecer porque el pigmento sale del hepatocito y es captado por esos tejidos. El pigmento desaparece de los hepatocitos frente a enfermedades intercurrentes como hepatitis virósica y se deposita en los macrófagos. Se piensa que los hepatocitos alterados o destruidos por el virus liberan el pigmento que es fagocitado por los macrófagos.

La naturaleza del pigmento es discutida. Se piensa

que es una lipofucsina, PAS⁺, lo que sugiere que pueda ser derivado de ácidos grasos no saturados. El tipo II, más oscuro, diseminado por todo el hígado, confiere el color negruzco del hígado. Es una melamina.

Evolución y pronóstico: El curso evolutivo es benigno y el pronóstico es bueno.

No existe tratamiento conocido. En los empujes es prudente el reposo.

Enfermedad de Rotor (12)

En todo similar al Dubin-Johnson, pero sin pigmento. Es más rara. En general las cifras de bilirrubinas son más altas. La punción biopsica hepática es normal. La colecistografía es normal y la prueba de la BSP es también normal.

Se transmite por herencia autosómica recesiva.

ICTERICIAS HEPATICAS

Ictericias por derivación Bilio-Linfo-Hemática

Con necrosis hepatocelular. Son hepatopatías difusas que pueden ser agudas o crónicas. Dentro de las agudas la más frecuente es la hepatitis viral, que como sabemos puede ser producida por diferente virus. Los más frecuentes: el virus A, el virus B y una serie de virus a los que se ha llamado no A - no B y para los cuales aún no hay técnicas inmunológicas disponibles para identificarlos.

Su diagnóstico se hace por exclusión (13)(14) pero, además, otros virus pueden ser responsables de hepatitis como se observa en el Cuadro III.

CUADRO III AGENTES VIRALES PRODUCTORES DE HEPATITIS EN EL HOMBRE

- virus de la hepatitis A (HAV)
 - virus de la hepatitis B (HBV)
 - virus de la hepatitis no A no B (NANBVH)
 - citomegalovirus (CMV)
 - Epstein Barr virus (EBV)
 - herpes simple virus (HVS)
 - agente Delta (asociada al virus HBV)
-

HEPATITIS A

El virus A es responsable del 20 al 25% de las hepatitis virales del mundo occidental (15). En nuestro país es el responsable de alrededor del 50% de las hepatitis virales (16). Es un RNA picornavirus. Es

probablemente directamente citopático (17). Puede ser detectado en las materias fecales desde dos semanas antes hasta una semana después de la aparición de los síntomas.

Los marcadores serológicos vinculados con la hepatitis A, se hallan presentes en diferentes momentos evolutivos de la infección.

La respuesta inmune frente al virus, es la que permite el diagnóstico (16). Está constituida por una reacción primaria de IgM específica, de corta duración que se acompaña de la aparición de IgG específica que persiste de por vida.

La determinación de IgM para el virus A hace el diagnóstico de una infección reciente. En un 5% de los casos el resultado es negativo al inicio de la enfermedad para IgM específica, pudiéndose realizar el diagnóstico en una segunda determinación unos días después.

La investigación de la IgG específica para virus A está restringida a la determinación del estado inmune del paciente frente a ese virus o al diagnóstico de infecciones ocurridas tiempo atrás. La hepatitis a virus A nunca pasa a la cronicidad ni a la cirrosis (15).

HEPATITIS B

En 1965 Blumberg (18) encontró un anticuerpo en pacientes hemofílicos, multitransfundidos que reaccionaba con un antígeno extraído del suero de un

aborigen australiano. Luego este antígeno fue encontrado en pacientes con hepatitis viral. Lo llamó antígeno australiano y corresponde al antígeno de superficie del virus B (HBsAg).

En 1977, Blumberg recibió el Premio Nobel por este descubrimiento.

El virus de la hepatitis B es complejo y presenta varios antígenos que producen en el huésped respuestas inmunes. Es un hepadnavirus. (Cuadro IV)

CUADRO IV
ANTIGENOS Y ANTICUERPOS ASOCIADOS A LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Antígenos/Anticuerpos	Definición
HBV	- Virus de la hepatitis B (partícula de Dane)
AgHBs	- Antígeno de superficie del virus B
AgHBc	- Antígeno CORE del virus B
AgHBe	- Antígeno "e" del virus B
Anti-HBs	- Anticuerpos anti HBs
Anti-HBc	- Anticuerpos anti HBc
IgM anti-HBc	- Fracción IgM de los antic. anti HBc
Anti-HBe	- Anticuerpos anti HBe

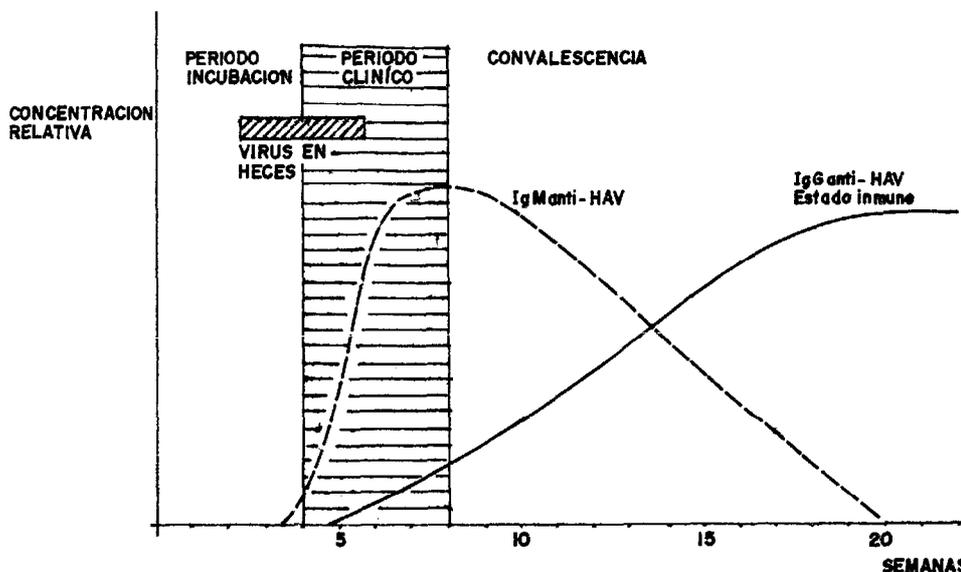


FIGURA 1
Perfil de Marcadores Serológicos de la Hepatitis A

Partícula de Dane o HBV (19)

Con el microscopio electrónico, tres tipos de partículas pueden ser vistas en el suero de pacientes con hepatitis B. Una de ellas, la más compleja, de 42 nm de diámetro descrita por Dane sería el virus de la hepatitis B. Presenta un sector central de 27 nm de diámetro, el core o núcleo y una cubierta externa. El core contiene una DNA polimerasa y los antígenos HBc y Hbe. La capa externa está formada por el antígeno de superficie (HBs).

El antígeno HBs es el primer indicador serológico que aparece en la hepatitis B. Persiste entre 4 y 12 semanas. Su presencia indica una infección en curso y su persistencia por más de 6 meses luego del comienzo del cuadro clínico, permite catalogar la infección como crónica.

Anticuerpos anti HBs (anti HBs)

Aparecen en forma libre en el plasma 4 a 8 semanas después de la desaparición del antígeno HBs y su presencia indica la curación de la infección. Son los responsables de la inmunidad frente al virus B y persisten de por vida luego de una infección.

Antígenos de core (HBcAg)

No se detecta en la sangre circulante, pero su anticuerpo sí (anti HBc). Altos títulos de IgM anti HBc marcan hepatitis viral aguda presente (20).

Anticuerpos anti HBc (anti HBc)

Indicadores tempranos de la infección que aparecen en pleno período de incubación. Persisten de por vida luego de la infección aguda.

En las infecciones crónicas se hallan a altos títulos constituidos por IgG anti HBc.

Los anticuerpos anti HBc no son protectores y por lo tanto no confieren inmunidad.

Antígeno HBe (AgHBe)

Aparece en el plasma asociado a las partículas de Dane y siempre se relaciona con la infectividad de este. Aparece en el período de incubación de la enfermedad, después del AgHBs, persiste en la etapa aguda de la enfermedad y desaparece antes de los 3 meses de iniciado el cuadro. La persistencia del AgHBe indica posibilidad del pasaje a la cronicidad de la virosis. Su presencia se asocia a un mayor riesgo de transmisión horizontal y vertical de la infección.

Antígeno anti HBe (anti HBe)

Aparecen luego de la desaparición del antígeno HBeAg, en general luego de la décima semana de la resolución del cuadro. En las infecciones crónicas su presencia luego de la desaparición de HBeAg circulante es de buen pronóstico. Esto se ve representado en la figura 2.

HEPATITIS ASOCIADA CON EL AGENTE DELTA

En 1977 Rizzetto y col. (21) reconocieron un nuevo sistema antígeno-anticuerpo en el núcleo del hepatocito de pacientes HBsAg+ a quien llamaron "Delta".

El agente Delta es una pequeña partícula ARN cubierta con HBsAg. Solo puede replicarse en células infectadas simultáneamente por el virus de la hepatitis B (Coinfección) o por infección de un paciente portador del virus B (Sobreinfección). En este caso la infección es de muy mal pronóstico.

El diagnóstico de infección por agente Delta se debe plantear frente a descompensación de un paciente con una infección previa por virus B o frente a un caso grave de infección aguda por virus B, investigando la presencia del antígeno Delta o IgM Delta específica, o por el estudio de la respuesta inmune IgG en dos muestras seriadas de suero.

HEPATITIS no A - no B

El diagnóstico es hecho por exclusión de infecciones conocidas: hepatitis virósicas incluyendo A, B, Citomegalovirus, Epstein-Barr, y por herpes simple así como de las producidas por agentes tóxicos o medicamentosos.

Se cree que son responsables en el mundo occidental del 80 a 90% de las hepatitis post-transfusionales y de un 25% de los casos de hepatitis esporádicas (17).

Al parecer los virus que la producen son de diferentes tipos, algunos se transmiten por vía parenteral, asociados a transfusiones de sangre y otros por vía enteral y han sido reconocidas formas esporádicas y epidémicas.

El comienzo de la infección puede ser agudo o insidioso, pero puede también ser fulminante.

Las transaminasas están moderadamente elevadas.

Las inmunoglobulinas pueden ayudar al diagnóstico: la IgG sérica está aumentada pero no la IgM.

Alrededor del 68% de los pacientes con hepatitis no A no B desarrollan hepatitis crónica y en el 19% pro-

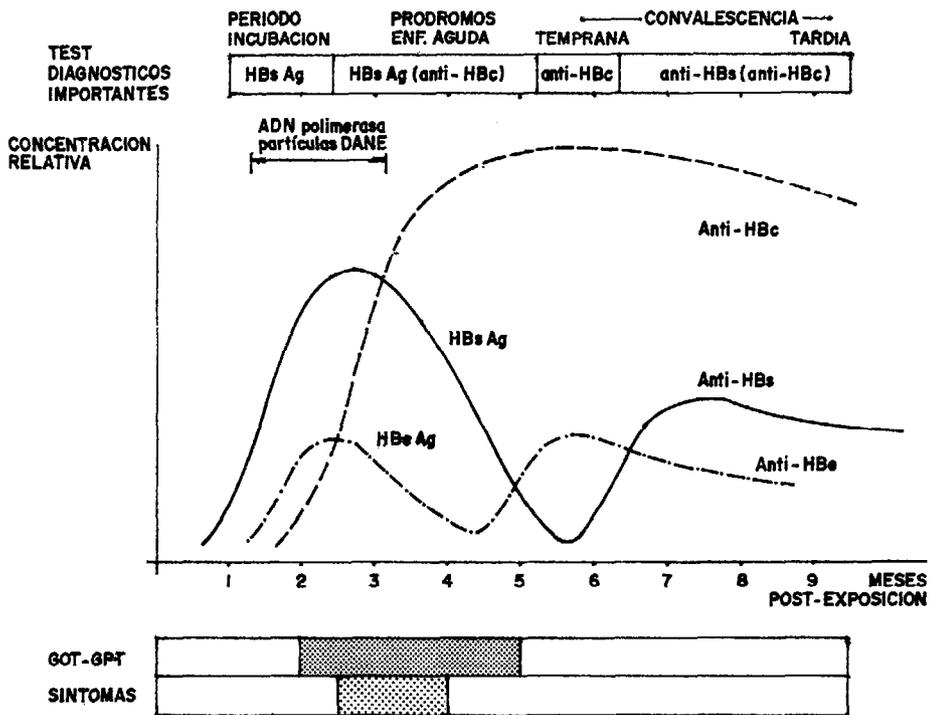


FIGURA 2
Perfil de Marcadores Serológicos de la Hepatitis B

gresan lenta y virtualmente sin síntomas a la cirrosis (15).

Diagnóstico diferencial

Los síntomas de hepatitis asociada a cualquiera de las tres formas de la infección son a menudo tan similares que no es posible hacer un diagnóstico definitivo sin el uso de los marcadores serológicos virales. (Cuadro V)

El desarrollo de hepatitis crónica se ha visto más frecuentemente, además de lo anotado en páginas anteriores en las formas anictéricas, en personas inmunodeprimidas y en aquellas hepatitis agudas en las que se administraron corticoides precozmente (22).

El hepatocarcinoma es una enfermedad común en aquellas zonas con alta prevalencia de antígeno australiano (HBsAg), hacia Africa Ecuatorial. De igual manera, en Chile la mayoría de los hepatocarcinomas presentaron positivos los marcadores de infección para el virus B.

La Dra. Marta Velazco en Chile (23) en 5 años de seguimiento, observó la aparición de hepatomas en dos jóvenes portadores sanos. En la hepatitis crónica de origen viral se observan los tipos morfológicos

descritos en la clasificación propuesta por el grupo de Hepatólogos Europeos reunidos en Zurich en 1968 (24): hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica agresiva en sus dos formas 2 A y 2 B. A ella se agrega la forma descrita por Popper y Schaffner con el nombre de hepatitis lobular crónica (25).

Como en un número importante de casos se encuentra sobregregados elementos histológicos de cirrosis, en el VI Congreso Internacional de Enfermedades Hepáticas realizado en Acapulco (26) se resolvió rever esta clasificación y desde entonces se dividen las hepatitis crónicas en persistentes y activas con cirrosis y sin cirrosis, basándose en un criterio anatómopatológico.

La cirrosis es una enfermedad crónica del hígado, grave e irreversible en la que debemos considerar:

- 1o.) La evolución clínica, que se prolonga en el tiempo, que puede ser lenta o rápidamente progresiva y evolucionar por empujes.
- 2o.) Que puede ser la vía común y terminal de varias enfermedades del hígado, como ser: hepatitis virósica, hepatitis crónica, hepatitis alcohólica, hepatitis tóxica por drogas (por ejemplo, oxife-

CUADRO V
SERODIAGNOSTICO DE LA HEPATITIS VIRAL (17)

Resultado de las pruebas				Interpretación
IgM-HAV	Ag.HBs	Anti-HBc	IgM anti-HBc	
POS.	NEG.	NEG.	NEG.	Hepatitis aguda reciente tipo A.
NEG.	POS.	NEG.	NEG.	Hepatitis B aguda, fase temprana. Situación poco frecuente. Controlar al mes.
NEG.	POS.	POS.	POS.	Hepatitis B aguda. Estudiar sistema HBe-anti-HBe. Controlar cada 30-40 días hasta cura o establecimiento de cronicidad. Confirmar cura con anti-HBs. Seguir semestralmente casos crónicos. Si el cuadro clínico es severo investigar agente Delta.
NEG.	POS.	POS.	NEG.	Hepatitis B subaguda o crónica. Confirmar resultado IgM anti-HBc, investigar HBe-anti HBe. Seguir semestralmente. (*)
NEG.	NEG.	POS.	POS.	Hepatitis B reciente. Confirmar cura con anti-HBs. Si anti-HBs es negativo, realizar seguimiento cada 3-6 meses para confirmar cura.
NEG.	NEG.	POS.	NEG.	Puede corresponder a: a) Hepatitis B relativamente reciente en cuyo caso anti HBe suele ser positivo mientras que anti-HBs puede resultar positivo o negativo. b) Infección remota en cuyo caso la respuesta anti-HBe suele ser negativa, mientras que los anticuerpos anti HBs son positivos o más raramente negativos. En ambas situaciones investigar otras etiologías causantes de hepatitis.
NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	Posible hepatitis no A no B, o causada por otros virus o tóxicos hepáticos.
POS.	POS.	POS.	NEG.	Infección reciente por virus de la hepatitis A en un portador crónico del virus de la hepatitis B.

(*) En caso de existir descompensación clínica, investigar agente Delta.

nilxantina), hepatitis autoinmunes, déficit de α antitripsina, etc.

Clásicamente se le clasifica en:

- 1) Cirrosis Portal (micronodular)
- 2) Cirrosis Post-necrótica (macronodular)
- 3) Cirrosis Biliar (ictericia obstructiva intrahepática crónica.

Luego de esta breve reseña etiopatogénica de las ictericias por derivación biliosanguínea, por lesión hepatocelular pasemos al diagnóstico.

En este amplio grupo, la ictericia a predominio de bilirrubina directa o conjugada adquiere una característica especial y aparecen síntomas de insuficiencia hepática que varían según el tipo etiológico.

Existen varios grados de falla hepática desde leves,

dadas por astenia y debilidad hasta el coma. Aparecen trastornos de coagulación, hipotensión, retención de líquidos, alteraciones típicas de los exámenes de laboratorio, etc.

El diagnóstico de las ictericias hepatocelulares se basa fundamentalmente en:

1o.) Anamnesis y examen físico

Edad: La hepatitis a virus A decrece con la edad, pero esta no influye en los tipos B o no A no B. La ictericia por drogas es rara en niños.

Sexo: Importancia en las ictericias por drogas, por anticonceptivos y la recidivante del embarazo.

Ocupación: Trabajo con alcohol. Cirrosis. Contacto con ratas. Enfermedad de Weil (leptospirosis). Trabajadores de la salud, hepatitis a virus B.

Antecedentes: Ingestión de drogas. Pueden dar mínimas elevaciones de transaminasas a cuadros indistinguibles de hepatitis viral aguda, crónica activa o cirrosis, así como colestasis que se prolongan simulando una cirrosis biliar primaria.

Comienzo de la enfermedad: Insidioso, el paciente se siente enfermo a diferencia de los ictericos colestáticos, en los que el paciente está icterico pero se siente bien.

Examen físico: Paciente con deterioro intelectual, nos habla de ictericia hepatocelular, que en su máximo exponente puede llegar al coma hepático (con fetor y flapping).

Piel y faneras: Manifestaciones de hipoavitaminosis K por disminución del tiempo de Protrombina, sufuciones hemorrágicas y hematomas.

Signos de hiperestrogenismo: Palmas hepáticas, angiomas estelares, caída del vello axilar, pectoral y pubiano. Nos habla de cirrosis.

Examen del abdomen:

Circulación colateral	}	cirrosis
Ascitis		
Hígado pequeño	}	hepatitis severa
		cirrosis
Hígado grande	—	esteatosis
Hepatalgia	}	hepatitis
		hígado congestivo
Esplenomegalia	}	hepatitis
		hipertensión portal

2o.) Orina y materias fecales

Su observación debe considerarse como una extensión del examen físico.

Pigmentos biliares en orina: signo precoz en hepatitis y en ictericias por drogas.

El color de las materias debe controlarse diariamente para ver la evolución. (Cuadro VI)

3o.) Tests bioquímicos séricos

Los niveles de bilirrubinas confirman la ictericia y sirven para evaluar la evolución.

Transaminasas

Aumentan en las hepatitis agudas a predominio de la GPT (ALAT), en las crónicas a predominio de la GOT (ASAT), y están normales o ligeramente aumentadas en las colestasis.

Fosfatasas alcalinas

Pueden encontrarse muy elevadas en las ictericias obstructivas intrahepáticas.

El mapa enzimático con sus diferentes enzimas citoplásmicas y mitocondriales ayudan al diagnóstico etiológico de la ictericia.

Enzimas

- citoplásmicas: GPT elevada. Hepatitis aguda.
- mitocondriales: GOT elevada. Hepatitis crónica.
- mitocondriales de los canalículos biliares intra y extrahepáticos G γ y GLDH.

El índice de Ammán

- GOT > 1.5 colestasis intrahepática
- GPT < 1.5 colestasis extrahepática

La presencia de anticuerpos antimitocondriales nos lleva al diagnóstico de cirrosis biliar primaria. Últimamente Berg y col. (27) han descubierto un nuevo antígeno marcador para el diagnóstico serológico de la cirrosis biliar primaria, asociado a la ATPasa (M2).

Albúminas y globulinas

Se modifican poco en ictericias de corta evolución. En las crónicas, la albúmina disminuye y las globulinas aumentan, a expensas de la gamaglobulina.

Inmunoglobulinas

En las hepatitis a virus A hay un aumento IgM, mientras que en las hepatitis crónicas activas, la cirrosis alcohólica nutricional y las cirrosis criptogenéticas existe un aumento de IgG.

Hematología

Leucopenia con linfocitosis relativa, se observa en ictericias hepatocelulares de origen viral.

Una hepatitis viral muy severa puede presentar leucocitosis a polimorfonucleares.

Hipoavitaminosis K

En casos de tiempo de protrombina muy bajo la vitamina K actúa poco en las ictericias hepatocelulares

CUADRO VI
ICTERICIA — DIAGNOSTICO

— CLINICA

— TEST BIOLÓGICOS SÉRICOS

— METODOS NO INVASIVOS

— PARACLINICA

— METODOS INVASIVOS

— RX
— ECOTOMOGRAFIA
— T.C.

— LAPAROSCOPIA
— P.B.H.
— T.P.H.
— E.R.C.P.

a diferencia de las colestáticas.

Laparoscopia y PBH

Permite ver y reconocer un hígado con:

- hepatitis viral
- hepatitis crónica
- cirrosis
- hígado secundario
- hepatomas

La PBH confirma el diagnóstico.

B) Por obstrucción intrahepática

Colestasis intrahepática, a la que ya nos hemos referido antes, constituido por el amplio grupo de hepatopatías difusas, con componente obstructivo intrahepático, tales como la cirrosis biliar, hepatitis por drogas, etc., donde los test biológicos séricos evidencian el predominio del componente obstructivo sobre el parenquimatoso.

Correspondencia:

Dra. Judith Ferraz Ramos
Briño del Pino 1227 Ap. 101
Montevideo - Uruguay

Résumé

Ces travaux ont été écrits pour l'étudiant avancé en Médecine et surtout pour le généraliste. Le but en est modeste: les guider par les chemins parfois faciles parfois pleins d'obstacles, du diagnostic étiologique des maladies ictériques.

Pendant les dernières années, on fit d'importants progrès dans les connaissances sur le métabolisme normal et pathologique des pigments biliaires. Les progrès les plus importants furent faits en ce qui concerne le diagnostic: U.S., T.A.C., Médecine Nucléaire, Résonance Magnétique, C.T.P.H., C.P.E.R. Toutes les méthodes exigent un travail en équipe. Avec une sage combinaison de la clinique, les preuves biologiques et les modernes procédés imagenologiques, on peut établir un diagnostic chez la plupart des patients ictériques.

Le patient ictérique pose des problèmes diagnostiques qui peuvent causer des iatrogénies. Le principal obstacle est le diagnostic différentiel entre ictères cholestatiques intrahepatiques (à traitement médical) et les extrahepatiques (à traitement chirurgical).

Les auteurs prétendent que la lecture attentive de ces travaux aide à éclaircir les doutes et à adopter des schémas d'études rationnels et des relations coût/bénéfice adaptées à nos possibilités réelles.

Summary

These reports are intended for advanced medical students and, in particular, for the general practitioner. Their aims are relatively modest: to lead them along paths which at times are easy ones and sometimes full of obstacles, in the etiologic diagnosis of icteric patients.

These last few years have witnessed important advances in the understanding of the normal and pathologic

metabolism of biliary pigments. However the most noteworthy advances have taken place in the field of diagnostic procedures: U.S., T.A.C., Nuclear Medicine, Magnetic Resonance, C.T.P.H., C.P.E.R. The relevance of all these methods is still open to scrutiny and demand, rather than the training of one single clinician, the performance of teamwork.

In most icteric patients it is currently possible to establish an adequate diagnosis through the wise combination of clinical work, biologic tests and modern image procedures.

The icteric patient poses diagnostic problems which, if not solved outright, may be responsible for iatrogenies. The main problem is brought up by the differential diagnosis between cholestatic intrahepatic jaundice (treated medically) and extrahepatic jaundice (treated surgically).

It is hoped that the careful perusal of these reports may derive in a clarification of doubts and the enactment of rational studies and adequate cost/benefit evaluation adjusted to current possibilities.

Bibliografía

1. **PEREZ, V:** Enfermedades del hígado. B.A., El Ateneo, 1981.
2. **MIALARET, J:** Les Ictères. París, Masson, 1962.
3. **SHERLOCK, S:** Diseases of the liver and Biliary Systems. 7th. ed. London, Blackwell, 1985.
4. **MARKS, PA; DE BELLIS, RH; BURKA, E:** Hemolytic Anemia associated with liver disease. Med. Clin., N.A., 1963; 47: 711.
5. **ISRAELS, LG:** The bilirubin shunt and shunt hyperbilirubinemia. Progr. Liver Dis., 1979; 3: 1.
6. **GILBERT, A; LEREBOUILLET, P:** La cholémie simple familiale. Sem. Med., 1901; 21: 241.
7. **REDEKER, AG et al:** The reciprocal relation ship between calorí intake and degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. Gastroenterology, 1970; 58: 303.
8. **KALK, H:** La hiperbilirubinemia post hepática. Folia Clin. Intern., 1955; 5: 11.
9. **MUÑOZ MONTEAVARO, C et al:** Enfermedades del hígado. Montevideo, Universidad de la República, 1978.
10. **CRIGLER, JF; NAJJAR, NA:** Congenital familial non hemolytic jaundice with kernicterus. Pediatrics, 1952; 10: 169.
11. **MUÑOZ MONTEAVARO, C; FERRAZ, J; WASERSTEIN, M; POSADAS, O; FALCONI, L:** Enfermedad de Dubin-Johnson. Día Méd. Urug., 1966; 32: 762.
12. **ROTOR, AB; MANAHAM, L; FLORENTIN, C:** Familial non hemolytic jaundice with direct Van der Bergh reaction. Acta Med. Phillip, 1948; 5: 37.
13. **DIENSTAG, JL:** Non-A non-B hepatitis. Recognition epidemiology and Clinical features. Gastroenterology, 1983; 85: 439.
14. **VELAZCO, M; SOTO, R:** Hepatitis no A no B. In: Avances en Gastroenterología III. Soc. Chilena de Gastroenterología. Santiago, Mediterráneo, 1985. p. 37.
15. **SHERLOCK, S:** Diseases of the Liver and Biliary System. 7th ed. London, Blackwell, 1985.
16. **RUSSI CAHILL, JC:** Valor de los marcadores serológicos en el diagnóstico y seguimiento de las hepatitis virales. Actual. Infec., 1986; 2: 81-89.
17. **FEINSTONE, SM; KAPIKIAN, AZ; PURCELL, RH:** Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness. Science, 1973; 182: 1026.
18. **BLUMBERG, BS; ALTER, HJ; VISNICH, S:** A "new" Antigen in leukemia Sera. JAMA, 1965; 191: 541.
19. **DANE, DS et al:** Virus - like particles in serum of patients with Australia - antigen associated hepatitis. Lancet, 1970; 1: 695.
20. **CHAN, KH et al:** Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti HBc. Hepatology, 1983; 3: 142.
21. **RIZZETTO, M:** The Delta Agent. Hepatology, 1983; 3: 729.
22. **HOOFNAGLE, JH et al:** A short course of Prednisolone in Chronic Type B Hepatitis: Report of a Randomized Double - Blind, Placebo-Controlled treat. Ann. Int. Med., 1986; 104: 12.
23. **VELAZCO, M:** (Comunicación personal).
24. **DE GROOTE, J. et al:** A classification of chronic hepatitis. Lancet, 1968; 2: 626.
25. **SCHEVER, PJ:** Chronic hepatitis: a problem for the pathologist. Histopathology, 1977; 1: 5.
26. Congreso Internacional de Enfermedades Hepáticas, 6o., Acapulco, 1975.
27. **BERG, RA et al:** Antígeno asociado a la ATPasa (M2): un antígeno marcador para el diagnóstico serológico de la cirrosis biliar primaria. Lancet, 1983; 2: 331.