

ICTERICIA**Dra. Débora Giménez Babiloni**

Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Diariamente se producen 250-350 mg de bilirrubina (BR), de los que 70-80% proviene de la degradación de hemáties viejos y el 20-30% restante de hemoproteínas localizadas en el hígado y en la médula ósea y de la eritropoyesis ineficaz. En condiciones normales, los niveles séricos de BR son inferiores a 1 mg/dl, casi el 100% de BR no conjugada.

La *BR no conjugada o indirecta* es insoluble en agua y se transporta en plasma unida a la albúmina. No puede atravesar la membrana glomerular, por lo que no se elimina por la orina. La BR indirecta es captada por los hepatocitos, donde es conjugada por la enzima UDP-glucuroniltransferasa (UDP-GT). La *BR conjugada o directa* es hidrosoluble y se secreta en la bilis. Cuando alcanza el intestino es transformada por las bacterias intestinales en estercobilinógenos, responsables del color marrón de las heces. Sin embargo, una parte es reabsorbida y excretada en orina en forma de urobilinógeno. En los procesos en los que aumenta la BR conjugada aparece coluria (orinas oscuras) e hiperpigmentación fecal (pleiocromía). Si además hay un defecto de la excreción biliar de BR, la ausencia de pigmentos biliares en la luz intestinal provoca ausencia de pigmentación de las heces, ya sea completa (acolia) o parcial (hipocolia).

La ictericia es la coloración amarillenta de la piel, escleróticas y mucosas, debido a niveles de Bilirrubina total (BT) superiores a 2.5 mg/dl. La pigmentación amarilla de la piel debida a otros pigmentos (caroteno, anemia e insuficiencia renal) no tiñe la esclerótica.

CLASIFICACIÓN**A) ICTERICIA CON AUMENTO DE LA BR CONJUGADA (BRD >50%):**

- **Sin colestasis: Síndrome de Rotor, Enfermedad De Dubin-Johnson:** Hay un déficit en la excreción canalicular. Son enfermedades de herencia autonómica recesiva. Curso benigno, no precisan tratamiento. El diagnóstico diferencial puede requerir determinación de la eliminación urinaria de coproporfirinas, la prueba de la bromosulfaleína, e incluso una biopsia hepática
- **Con colestasis:** síndrome provocado por la existencia de un bloqueo o supresión, total o parcial, del flujo biliar hacia el duodeno, por lo que pasan a sangre productos que debieran ser eliminados con la bilis. Hay aumento de la BRD, Fosfatasa alcalina, gamma GT y colesterol. Clínicamente se manifiesta con ictericia, coluria, hipocolia y, frecuentemente, prurito (por acúmulo de ácidos biliares). La corrección de un Tiempo de Protrombina alterado administrando Vitamina K parenteral sugiere colestasis (lo que no ocurre en casos de disfunción hepatocelular grave, aguda o crónica).
 - **Colestasis intrahepática:** El obstáculo al flujo biliar se encuentra en el parénquima hepático.
 - *Por trastornos infiltrativos difusos:*
 - Enf. granulomatosas (micobacteriosis, sarcoidosis, linfomas...)
 - Amiloidosis
 - Enfermedades Malignas (carcinoma hepático)
 - *Por inflamación de los tractos biliares intrahepáticos o de los portales:*
 - Cirrosis biliar primaria o secundaria, colangitis esclerosante, síndromes congénitos, enfermedad injerto contra huésped, fármacos.
 - *Trastornos de fisiopatología desconocida, probablemente multifactorial:*
 - Colestasis recurrente benigna, colestasis recurrente del embarazo, colestasis postoperatoria, nutrición parenteral, sepsis, etc.
 - **Colestasis extrahepática (por obstrucción de la vía biliar):**
 - *Coledocolitiasis:* la obstrucción está situada en el trayecto de las vías biliares extrahepáticas, y por tanto provoca dilatación de la vía biliar. Debe ser excluida precozmente, dado que algunas de ellas son potencialmente reversibles, y el retraso en el tratamiento puede conllevar complicaciones, agudas y crónicas.
 - *Trastornos intrínsecos de los conductos biliares:*
 - Neoplasias
 - Inflamación/infección (colangitis esclerosante primaria, colangiopatía del SIDA, estenosis postoperatorias)
 - *Compresión extrínseca del árbol biliar:*
 - Neoplasias (Ca. Páncreas, hematoma)
 - Pancreatitis
 - Aumento del tamaño de la vascularización circundante.

B) ICTERICIA CON AUMENTO DE LA BR NO CONJUGADA (BRI >85%):

Puede deberse tanto a un incremento en la producción de BR como a una reducción de su captación o producción hepáticas. Salvo en primera infancia, no suelen estar ligadas en enfermedades graves, pero su aumento mantenido puede dar lugar a la formación de cálculos pigmentarios de BR. En el período neonatal y primera infancia, si la concentración de BR supera los 20 mg/dl puede provocar Kernicterus (trastorno neurológico debido al depósito de BR no conjugada en las células de los ganglios basales).

- **Aumento en la producción de BR:**
 - Hemólisis (es la causa más importante de aumento de BR indirecta).
 - Eritropoyesis ineficaz (anemia perniciosa, talasemia, intoxicación por plomo...)
 - Transfusiones sanguíneas
 - Reabsorción de hematomas
 - Infartos tisulares
- **Déficit en el transporte plasmático y la captación hepática:**
 - Rifampicina, contrastes radiológicos, probenecid
- **Alteración en la conjugación de la BR:**
 - *Ictericia fisiológica del recién nacido:* No suele ser > 5 mg/dl. Ocurre principalmente por falta de maduración del enzima UPD-GT (más frecuente en prematuros). La lactancia materna contiene inhibidores de la b-UGT, por lo que empeora el proceso.
 - *Enfermedad de Gilbert:* Trastorno hereditario benigno (autónoma recesiva). Hiperbilirrubinemia no conjugada, leve, crónica y fluctuante. Valores entre 1.2-3 mg/dl. Es la 2ª causa de aumento de BR indirecta. Se produce por un déficit parcial de la b-UGT, cuya actividad hepática está reducida en 30%.
 - BR aumenta: tras ayuno prolongado, dieta sin lípidos, intervenciones quirúrgicas, cuadros febriles, ejercicio físico, infecciones o consumo de alcohol.
 - BR disminuye: con corticoides y con los inductores enzimáticos (fenobarbital, clofibrato).
 - Examen físico: leve ictericia.
 - Diagnóstico: hiperbilirrubinemia leve, sin signos de hemólisis y con el resto de pruebas de función hepática normales.
 - Tratamiento: no precisa. Explicar el origen genético e intrascendente de este trastorno.
 - *Enfermedad de Crigler-Najjar:* Ictericia familiar por déficit congénito de la enzima UPD-GT. Dos tipos. Ambas herencia autosómica recesiva:
 - Tipo I:
 - Ausencia total de la actividad de la enzima
 - BR no conjugada muy elevada (20-45 mg/dl)
 - Suelen morir en el 1er año de vida de Kernicterus
 - Tratamiento de elección: Trasplante hepático
 - Tipo II:
 - BR < 20 mg/dl
 - Menor riesgo de Kernicterus (pueden sobrevivir hasta edad adulta)
 - Tto: Fenobarbital (inductor de la b-UGT)

C) ICTERICIA POR AUMENTO DE AMBAS: DAÑO HEPATOCELULAR:

Existen niveles de BRD < 50% y > 15%. Se produce por fracaso global de la función hepática, que afecta de forma simultánea al metabolismo de la BR en varios pasos (captación, conjugación y/o excreción). La anamnesis y la exploración física orientan hacia etiología de daño hepatocelular e Insuficiencia Hepática. La hipertransaminasemia predominante respecto a enzimas de colestasis traduce necrosis hepatocitaria. La coagulopatía resultante no se corrige con Vitamina K.

- **Lesión hepatocelular aguda o subaguda:**
 - Hepatitis viral
 - Hepatotoxinas (etanol, paracetamol, setas: Amanita)
 - Fármacos (isoniacida, metildopa)
 - Isquemia (hipotensión, oclusión vascular)
 - Trastornos metabólicos (enf de Wilson, síndr de Reye)
 - Relacionada con el embarazo (esteatosis aguda del embarazo, preeclampsia)
- **Lesión hepatocelular crónica:**
 - Hepatitis viral crónica
 - Hepatotoxinas (etanol, cloruro de vinilo, vitamina A)
 - Hepatitis autoinmune
 - Hepatopatía metabólica (enfermedad de Wilson, hemocromatosis, déficit de alfa-1-antitripsina)

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

ANAMNESIS

La historia clínica es muy importante para orientar el diagnóstico. Debe preguntarse por:

- Coluria, hipocolia o acolia
- Inicio y curso de la ictericia
- Antecedentes personales: Ingesta etílica y exposición a fármacos o sustancias hepatotóxicas, VIH, cardiopatía, DM, etc.

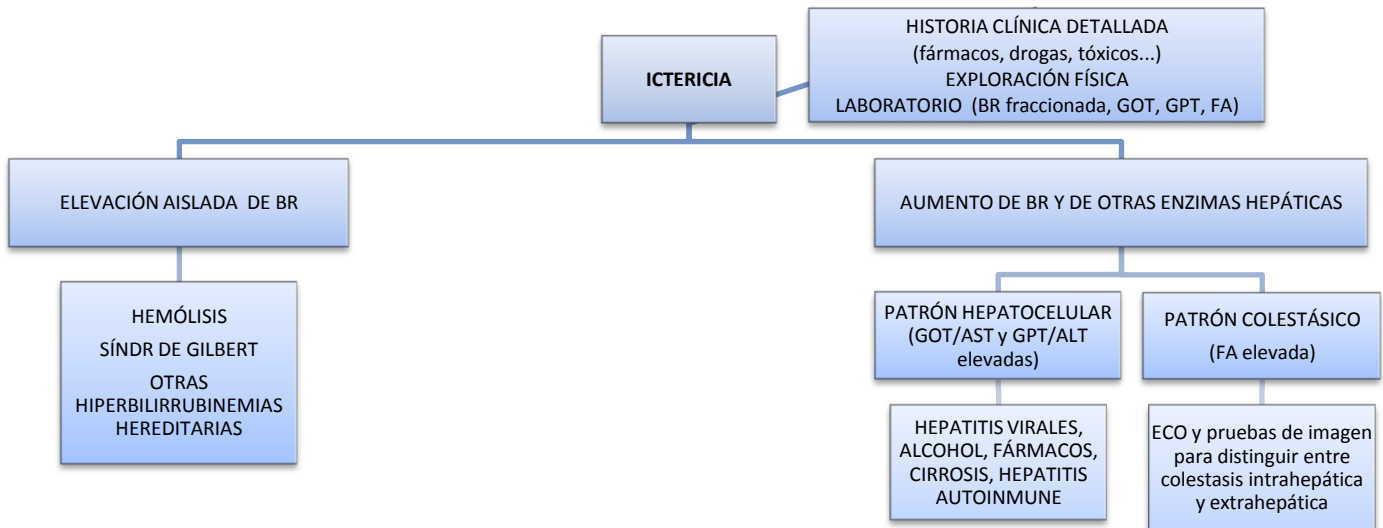
- Sintomatología asociada:
 - Síntomas prodrómicos de hepatitis (astenia, anorexia, mialgias,...)
 - Dolor en hemiabdomen superior, fiebre y escalofríos (sugieren colangitis y apuntan hacia ictericia obstructiva)
 - Síndrome constitucional (sugiere proceso neoplásico)

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Estigmas periféricos de:
 - Hepatopatía crónica (telangiectasias, arañas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, asterixis)
 - Etilismo (Hiperplasia parotídea, Dupuytren)
 - Hipertensión portal (ascitis, circulación colateral)
- Dolor a la palpación abdominal, lesiones de rascado y xantelasmas orientan a etiología obstructiva

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Datos de laboratorio:** Hemograma, Coagulación, pruebas de función hepática, pruebas de función renal y sistemático de orina.
- **Estudios de imagen:**
 - **Ecografía abdominal:** Es la prueba inicial, y hay que realizarla siempre que haya datos de colestasis, para diferenciar la intrahepática de la extrahepática. También si se sospecha enfermedad del parénquima hepático.
 - **TAC Abdominal:** para detectar causas pancreáticas de obstrucción. Permite asimismo valorar el parénquima hepático y presencia de esplenomegalia, ascitis, hipertensión o trombosis portal. Preferible también en pacientes obesos o con abundante gas intestinal.
 - **CPRM (colangiopancreatografía por resonancia magnética):** método no invasivo y sin complicaciones graves. Utilizado para evaluar estructuras ductales (excelentes resultados en el diagnóstico de la ictericia obstructiva). Se prefiere a la CPRE cuando no es probable que se necesite una intervención terapéutica.
 - **Ecoendoscopia:** Situando el transductor directamente sobre el duodeno permite visualizar litiasis con la misma sensibilidad que la CPRE sin riesgos de pancreatitis. También carece de actividad terapéutica.
 - **CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica):**
 - Exploración invasiva. Permite inspeccionar el duodeno y la papila y proporciona imágenes directas de los conductos biliares y pancreáticos. Debe realizarse cuando:
 - Con las pruebas complementarias anteriores se comprueba dilatación de vía biliar, pero no se obtiene el diagnóstico etiológico definitivo.
 - Se sospecha colangitis esclerosante.
 - A pesar de no objetivarse dilatación, existe fuerte sospecha de mecanismo obstructivo.
 - Ventajas:
 - Permite realizar medidas terapéuticas (esfinterotomía con extracción o no de cálculos, colocación de prótesis...)
 - Obtener muestras para citología (en lesiones distales a la bifurcación del conducto hepático).
 - **CTP (colangiografía transhepática percutánea):** Complementaria a la CPRE. También es invasiva y permite actuar de forma terapéutica. Útil cuando:
 - La obstrucción biliar es proximal al conducto hepático común.
 - Cuando una alteración anatómica impide el acceso endoscópico a la ampolla (p.ej.: asa de Roux).
- **Biopsia hepática:**
 - **Debe realizarse cuando:**
 - Hay sospecha de enfermedad hepatocelular difusa con evolución crónica o atípica.
 - Una colestasis intrahepática no filiada.
 - Ictericia persistente sin diagnóstico.
 - **Debe evitarse cuando:**
 - Hay alteración marcada de las pruebas de coagulación.
 - Dilatación de la vía biliar extrahepática (por el riesgo de producir peritonitis).
 - Presencia de ascitis.
 - Si se detecta masa hepática o pancreática, puede estar indicado estudio citológico mediante punción y aspiración con aguja fina, realizada con control ecográfico o TAC.



TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

- **Ictericia hepatocelular:**
 - El tratamiento depende de la etiología
 - Ingresar al paciente **siempre** que existan datos de insuficiencia hepática
 - Una hepatopatía crónica o una hepatitis aguda sin datos de gravedad puede hacerse de forma ambulatoria
- **Colestasis intrahepática:** el tratamiento debe ir dirigido a corregir la causa subyacente
- **Ictericia obstructiva:**
 - Ingresar al paciente **siempre**. Puede ser una urgencia médica si existen signos de colangitis (triada de Charcot: ictericia, fiebre, y dolor abdominal).
 - Si existe colangitis, se debe descomprimir la vía biliar de forma urgente, mediante:
 - CPRE + Esfinterotomía endoscópica, ó
 - PTC + Drenaje biliar externo
 - Mientras se prepara alguno de los procedimientos anteriores, es importante iniciar tratamiento con:
 - ATB de amplio espectro: Piperazilina-tazobactam o Carbapenems
 - Vitamina K (1 ampolla iv/24 horas)
 - Dieta absoluta y reposición hidroelectrolítica adecuada

MEDIDAS GENERALES

- Dieta rica en productos lácteos.
- Favorecer exposición a luz solar.
- Administrar Vitaminas liposolubles:
 - Vitamina A (100.000 U/mes im; 25.000-50.000 U/semana, vo).
 - Vitamina E (200 mg/día vo).
 - Vitamina K: 10 mg/semanal im. Administrar 30-40 mg/mes im cuando haya una disminución de la tasa de Protrombina.
 - Vitamina D (100.000 U/mes im). Si hay malabsorción intestinal grave, se debe aportar Vitamina D3 (100.000 U/mes im).
- Pueden ser necesarios suplementos de calcio, 1-2 gr/día para prevenir la osteoporosis.
- Si existe esteatorrea, reducir la ingesta de grasa a menos de 40 g/día y sustituirlas por ácidos grasos de cadena media (aceite MCT 20 ml/6-8 h).

TRATAMIENTO DEL PRURITO

- **Jabones suaves.**
- **Resinas fijadoras de los ácidos biliares en la luz intestinal**, que evitan su absorción. Son generalmente bien toleradas, pero pueden producir estreñimiento, náuseas y dolor abdominal.
 - Colestiramina, 4-6 gr 30 min antes de las comidas. Se puede tomar una dosis doble con el desayuno (antes y después), omitiendo la cena.
 - Colestipol, entre 15-30 gr al día. Misma pauta que colestiramina.
- Si no son eficaces las anteriores, se pueden usar **antihistamínicos**, con efecto sobre todo *sedante*:
 - Hidroxicina (*Atarax*): 25 mg/6-8 horas.
 - Difenhidramina: 25-50 mg/6-8 horas.

- Si persiste el prurito, utilizar **Fenobarbital**, en dosis inicial de 3 mg/kg/día antes de acostarse, para pasar en 5 días a una dosis nocturna de mantenimiento de 50-100 mg/día.
- Otra alternativa: **Ácido Ursodesoxicólico**, en dosis de 13-15 mg/kg/día en 2 tomas. Es un colerético e inmunomodulador, beneficiosos en la Cirrosis biliar primaria y posiblemente en la colestasis intrahepática del embarazo.
- También puede usarse **Rifampicina**, potente inductor enzimático, en dosis de 10 mg/kg/día. Riesgo de producir hepatitis tóxica, anemia hemolítica, trombopenia, edemas e insuficiencia renal.
- Si los niveles de BR son muy elevados, puede ser necesaria la **plasmaféresis**.
- Si estas medidas no son eficaces, se puede intentar el tratamiento con antagonistas de los receptores opiáceos (**naloxona**) o hipnóticos (**propofol**).

SITUACIONES ESPECIALES

ICTERICIA E INFECCIÓN POR VIH

La colangiopatía del SIDA se caracteriza por estenosis papilar con o sin colangitis esclerosante, muchas veces asociada a infecciones por CMV, cryptosporidium o micobacterias. Es infrecuente, pero de diagnóstico difícil. Causas más frecuentes:

- Alteraciones intrahepáticas asociadas a fármacos (sobre todo los tuberculostáticos). En la mayoría de los casos se corrigen retirando el fármaco.
- Linfoma, Sarcoma de Kaposi...
- Micobacterias atípicas.
- Coledocolitiasis...

ICTERICIA ASOCIADA AL EMBARAZO

- **Hiperemesis gravídica.**
 - Náuseas y vómitos, generalmente en primer trimestre de embarazo.
 - En casos severos cursa con elevación de transaminasa, ACxFA e hiperbilirrubinemia (<4 mg/dl).
- **Colestasis intrahepática benigna del embarazo.**
 - Habitualmente en el tercer trimestre de la gestación.
 - Síntoma principal: **prurito**, y la Ictericia se presenta en el 20-60% de los casos, generalmente entre 1-4 semanas después de haber comenzado el prurito.
 - Función hepatocelular conservada. Mínimo aumento de las transaminasas.
 - Más frecuente en mujeres que presentan colestasis con la toma de anticonceptivos o historia personal o familiar de este trastorno.
 - Tratamiento dirigido al control del prurito.
 - Si se detecta sufrimiento fetal y el feto está maduro, se debe inducir el parto o realizar cesárea.
- **Esteatosis aguda el embarazo.**
 - Característica del tercer trimestre del embarazo.
 - Consiste en infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos.
 - Cursa con ictericia, náuseas, dolor abdominal y encefalopatía hepática.
 - Si no se realiza parto o cesárea puede producirse fallo hepático fulminante, que puede ser mortal.
- **Preeclampsia.**
 - En el tercer trimestre de embarazo.
 - En ocasiones se acompaña de afectación hepática.

ICTERICIA POSTOPERATORIA

Generalmente de etiología multifactorial, pudiendo cursar con:

- **Aumento de BRI:** por politransfusión, reabsorción de hematomas, exacerbación de Síndr. De Gilbert, etc
- **Hiperbilirrubinemia mixta:** por disfunción hepática en el seno de descompensación de una hepatopatía previa, isquemia hepática, hipotensión intraoperatoria o fármacos anestésicos.
- **Hiperbilirrubinemia conjugada:** Generalmente en relación con colestasis benigna del postoperatorio, obstrucción biliar por ligadura de conductos biliares, coledocolitiasis o pancreatitis postoperatoria, colecistitis aguda (generalmente alitiásica), cuadro séptico, fármacos, nutrición parenteral, etc.