



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

LA ICTERICIA. LOS PROBLEMAS DE SU DIAGNOSTICO

Dedicado al Dr. Enrique Montero, que corrigió este trabajo con la misma habilidad con que a menudo corrige nuestros diagnósticos.

Dr. Vicente Valdivieso D.

Aunque el conocimiento del metabolismo de la bilirrubina y sus alteraciones ha experimentado grandes progresos en las últimas décadas y los medios auxiliares de la exploración clínica se perfeccionan día a día, el diagnóstico correcto del enfermo icterico sigue siendo, en muchas ocasiones, un problema de difícil solución. Esta situación obedece a causas que pueden ser sometidas a críticas y en buena medida corregidas.

¿Porqué los médicos experimentamos comunmente frente a un paciente icterico una incómoda sensación de inseguridad? Creo que hay dos factores de orden general que merecen comentario.

- A. La ictericia plantea con frecuencia la necesidad de elegir entre un tratamiento médico y una intervención quirúrgica. Esta decisión, analizada en términos generales, está lejos de ser simple. Si un paciente portador de una patología hepatocelular aguda o crónica (hepatitis viral o cirrosis hepática descompensada, por ejemplo) es sometido por error a una laparatomía, el médico supone, y muchas veces con razón, que tal intervención empeorará considerablemente el pronóstico. A la inversa, el dejar de

operar una obstrucción biliar suele conducir a verdaderas catástrofes de aparición aguda (colangitis) o paulatina (cirrosis biliar secundaria) que pueden llevar a la muerte a un paciente que, operado oportunamente, habría sido recuperable. Estos riesgos persisten en la medicina de nuestros días. Sin embargo, sabemos que por la sólo observación clínica adecuada y completa se resuelven correctamente la gran mayoría de los problemas de diagnóstico, aunque no se tenga acceso a ningún examen de laboratorio.

- B. La actitud frecuentemente ambivalente y confusa del médico respecto de las mal llamadas "pruebas hepáticas", que corrientemente se solicitan en bloque, en la esperanza de resolver el "diagnóstico diferencial de la ictericia". Cabe recordar que ésta no es más que un signo clínico y no debe ser transformada en el centro del problema del enfermo. Muchas veces hemos observado que, hospitalizado un paciente icterico, tras somera anamnesis e incompleto examen físico el médico solicita las "pruebas hepáticas" y se limita a esperar que la inspiración diagnóstica emerge de la suma algebraica de un abigarrado conjunto de exámenes cuya indicación precisa no se respeta y cuyas numerosas limitaciones se ignoran. Los resultados del laboratorio son recibidos con explicable expectación, pero simultáneamente con desconfianza, pues en ocasiones anteriores "no sólo no ayudaron, sino que echaron por el desvío".

Comencemos por resumir la fisiología de la bilirrubina. Esta molécula producto del catabolismo de la hemoglobina se caracteriza por ser muy tóxica pues inhibe la respiración celular. Además tiene escasa polaridad, lo que la hace muy soluble en lípidos y le permite penetrar con facilidad las membranas celulares, con especial predilección por el sistema nervioso.

La bilirrubina circula en el plasma unida a albúmina, lo que permite su solubilización en un medio acuoso y a la vez sirve de mecanismo de seguridad frente a eventuales alzas de su nivel plasmático. La albúmina de un adulto normal es teóricamente capaz de mantener ligada la bilirrubina hasta niveles de 50 a 60 mg por 100 cc., que de hecho nunca se observan en clínica.

La célula hepática sintetiza una proteína llamada ligandina cuya afinidad con la bilirrubina es superior a la de la albúmina plasmática. Al pasar por los sinusoides el pigmento es transferido a través de la membrana del hepatocito y captado por la ligandina que lo transporta al retículo endoplasmático. En esta fracción celular la bilirrubina es conjugada con ácido glucurónico, fenómeno que se cumple en varias etapas y en el que tiene participación fundamental la enzima glucuronil-transferasa.

Con la conjugación la molécula de bilirrubina pasa a ser muy polar, fácilmente soluble en agua y pierde la propiedad de atravesar a discreción las membranas celulares. La célula hepática ha capturado y domesticado al tóxico. Ahora es necesario expulsarlo del citoplasma. Con este fin, la membrana del polo excretor de la célula (canalículo biliar) se ha diferenciado y cuenta con un mecanismo de transporte activo que se encarga, por procedimientos cuya intimidad desconocemos, de traspasar la bilirrubina conjugada desde el citoplasma a la bilis. El recorrido del canalículo biliar hasta el ano es conocido. Por todas partes la bilirrubina encuentra membranas celulares que, impotente, ya no puede atravesar. En el colon sufre el degradante ataque de las bacterias, que alteran la molécula convirtiéndola parcialmente en inofensivos estercobilinógenos; parte de estos son absorbidos y presentan circulación enterohepática. Como destino final la bilirrubina y sus derivados cumplen la modesta misión de darle al excremento su color característico.

Captación, conjugación y excreción son mecanismos activos, que habitualmente se analizan por separado sólo por razones docentes. No se debe perder de vista que de hecho funcionan en una cadena dinámica e ininterrumpida y cualesquiera de ellos que falle entorpece necesariamente la marcha de los otros dos. El proceso global requiere de un hepatocito sano, con buena provisión de oxígeno, glucosa y aminoácidos que le permita respirar bien, sintetizar proteínas de captación y transporte y enzimas. Probablemente el más lábil de los mecanismos descritos sea la excreción canalicular, pues a ese nivel la célula trabaja contra un gradiente de concentración muy elevada. Cuando la excreción falla, la bilirrubina conjugada pasa al plasma por un mecanismo desconocido y aparece en la orina. Esto explica porqué en muchos casos de daño hepático la coluria precede a la aparición de la ictericia o incluso es la única evidencia de la alteración del metabolismo de la bilirrubina.

De los hechos expuestos derivan aplicaciones clínicas de importancia. Desde luego, la ictericia puede aparecer en cualesquiera situación que disminuya la vitalidad del hepatocito. He aquí algunos ejemplos relativamente comunes que no pueden ser encasillados en la discusión clásica del diagnóstico diferencial de las ictericias;

1. Muchos cuadros sépticos producen daño hepatocelular agudo y pueden presentar ictericia en su evolución: mononucleosis, brucelosis, tifoidea o sepsis por gérmenes gram-negativos de cualquier origen. Incluso se ha descrito la aparición de ictericia en casos de pielonefritis aguda o anexitis aguda severa sin que necesariamente exista una sepsis. Los antibióticos de amplio espectro, empleados con frecuencia en estos cuadros, pueden inhibir la síntesis protéica, potenciando el efecto de las toxinas bacterianas sobre el hepatocito.



02 OCT 1995

2. La insuficiencia cardíaca congestiva se asocia comunmente a hiperbilirrubinemia leve o moderada, que se explica por la hipoxia secundaria a débito cardíaco bajo por un lado e hiperemia pasiva hepática por otro.
3. En el post-operatorio de la cirugía mayor suele aparecer ictericia de duración variable (3 a 20 días o más) que puede resultar de la combinación de drogas potencialmente hepatotóxicas (halotane por ejemplo), transfusiones masivas e hipotensión prolongada. Es comprensible la ansiedad con que vemos aparecer la ictericia en estos enfermos sobre todo si durante la intervención se ha abordado la vía biliar.

En muchos de los casos mencionados alarma la persistencia de la ictericia por plazos prolongados. Conviene recordar que la velocidad de renovación de la célula hepática es lenta (vida media celular de 6 a 8 meses) y la regeneración que sustituye las células más gravemente dañadas no se lleva a cabo con la celeridad observada en otros parénquimas. Por tales razones la persistencia de la ictericia por un plazo de 1 a 2 semanas no puede considerarse como índice de mal pronóstico. En cambio es necesario vigilar la aparición de otros signos de insuficiencia hepática que son de mucho mayor trascendencia clínica.

A continuación haremos algunos comentarios sobre los cuadros en que la ictericia es más frecuente. Suponiendo que contamos con una anamnesis completa y un examen físico adecuado nos limitaremos a señalar algunos elementos clínicos y de laboratorio que pueden ser de especial utilidad para el médico práctico.

Enfrentados a un paciente con ictericia conjuntival conviene ver la orina recién emitida. En la gran mayoría de los casos se observa coloria, lo que sólo indica que la excreción canalicular de bilirrubina está comprometida y hay paso de pigmentos conjugados a la orina. Sin embargo, ocasionalmente ésta es de color normal lo que obliga a considerar el diagnóstico de:

I. Ictericias por hiperbilirrubinemia no conjugada.

1. Esta situación es "normal" en los primeros días del recién nacido que no ha desarrollado adecuadamente sus mecanismos de captación y conjugación. Como la capacidad del niño para mantener bilirrubina unida a albúmina es muy inferior a la del adulto, niveles de 16 mg por 100 cc o más son de alto riesgo para el sistema nervioso central. Esta situación puede agravarse si se administran drogas capaces de desplazar a la bilirrubina de su unión con la albumina (sulfas, antibióticos, vitamina K en dosis elevadas, etc.).

2. En el adolescente y los adultos jóvenes es bastante común el síndrome de Gilbert. En este cuadro, de origen congénito, la hiperbilirrubinemia parece deberse a una limitación en la captación hepática del pigmento. La ictericia se intensifica con el ejercicio físico o con las infecciones intercurrentes. No es raro que a raíz de una gripe se haga el diagnóstico errado de hepatitis viral y por la persistencia de la ictericia el enfermo sea mantenido en reposo por períodos prolongados.

El síndrome de Gilbert es de excelente pronóstico y de diagnóstico simple. Si la ictericia plantea problemas anímicos o estéticos se la puede corregir

con pequeñas dosis de fenobarbital (0.05 a 0.075 gramos por día), que parece inducir la síntesis de proteínas ligantes y, a través de este mecanismo, normalizan rápidamente la bilirrubinemia.

3. Ocasionalmente vemos que después de una hepatitis viral de curso habitual el paciente queda con una discreta hiperbilirrubinemia no conjugada (2 a 4 mg por 100 cc) por meses o por años. Se ignora el origen de este fenómeno pero se sabe que carece de trascendencia. Si el resto de los elementos clínicos y de laboratorio son normales, se debe tranquilizar al enfermo, explicándole la naturaleza de su ictericia para evitar que sus familiares y amigos lo consideren crónicamente como "delicado del hígado".

4. Enfermedad hemolítica. Este rubro nunca falta en los ejercicios de diagnóstico diferencial de las ictericias. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con hemólisis crónica no tienen ictericia y su bilirrubinemia es normal o ligeramente alterada. Por supuesto no sucede lo mismo en crisis hemolíticas agudas y masivas; pero en tales casos la ictericia no pasa de ser un signo más en un cuadro clínico que por sus llamativas características no suscita grandes problemas de diagnóstico.

En las patologías mencionadas el examen más útil es la bilirrubinemia. Es necesario recordar que en el plasma no circula bilirrubina conjugada y niveles de esta fracción entre 0,1 a 0,4 mg. por 100 cc son a menudo artefactos del método y carecen de valor. Como norma general, si la bilirrubina directa pronta no excede de un 15% de la bilirrubina total se puede asegurar que la ictericia es por hiperbilirrubinemia no conjugada, lo

de mucha ayuda la palpación del hígado. Una hepato- megalia dolorosa de más de 2 cm. por el reborde

que garantiza, con razonable seguridad, que no existe patología hepática de importancia y no es necesario hacer una exploración más detallada de las funciones del hígado. En cambio, es conveniente descartar una enfermedad hemolítica realizando un recuento de reticulocitos.

II. Daño hepatocelular agudo.

1. Su exponente más común es la hepatitis viral. El virus A es endémico en Chile y por lo tanto la enfermedad es mucho más frecuente en la niñez y en los adultos jóvenes. En cambio se debe dudar del diagnóstico en personas mayores de 50 años, salvo que exista un cuadro clínico típico asociado a claros antecedentes de inoculación.

Las primeras series clínicas de hepatitis recopiladas en Chile demostraron que en un 6% de los casos existían antecedentes compatibles con una hepatitis previa. Sabemos hoy que el virus B también puede transmitirse por vía oral y que no tiene inmunidad cruzada con el virus A, hechos que permiten explicar la repetición del cuadro. En consecuencia, el antecedente de hepatitis en un enfermo icterico no descarta el diagnóstico de un nuevo episodio, aunque no existan antecedentes de inoculación.

En un 5 a 7% de los casos, la hepatitis viral se inicia con dolor intenso y continuo del hemiabdomen superior que puede simular un cólico biliar complicado. Habitualmente el dolor aparece en el período preictérico y se atenúa considerablemente al aparecer la ictericia; desgraciadamente, esta misma secuencia de hechos no es rara en la colédocolitiasis. Conviene observar de cerca la evolución y no apurarse demasiado en la indicación quirúrgica. Puede ser de mucha ayuda la palpación del hígado. Una hepatomegalia dolorosa de más de 2 cms. bajo el reborde

costal es común en las fases iniciales de la hepatitis viral. En cambio el hígado crece lentamente en la colédocolitiasis y se requieren más de 20 días de obstrucción biliar para que se desarrolle una hepatomegalia franca.

A menudo la hepatitis de forma colestásica que evoluciona con intenso prurito plantea problemas de diagnóstico diferencial con una obstrucción biliar intermitente. La observación frecuente de la temperatura, el tipo de evolución de la ictericia y sobre todo la aparición de cólicos biliares intraictéricos, son los elementos clínicos de mayor utilidad para el diagnóstico diferencial. La hepatitis colestásica es generalmente de evolución prolongada (más de 6 semanas). ¿Cuánto se debe esperar para operar a un enfermo con diagnóstico dudoso? Existe consenso que se puede dilatar la operación por tres y hasta cuatro semanas, sin riesgo de que se desarrolle una cirrosis biliar secundaria en aquellos pacientes con real obstrucción de la vía biliar extrahepática. En todo caso, si la ictericia se encuentra en franca regresión, conviene esperar que se normalice la bilirrubinemia y explorar radiológicamente la vía biliar.

Durante el período de espera se puede intentar la "prueba de la prednisona" que creemos de cierta utilidad siempre que se la interprete correctamente. Toda ictericia puede mejorar con la administración de corticoides y la simple caída de la bilirrubinemia no es un índice seguro para descartar la obstrucción biliar. Sin embargo si con una dosis diaria de 40 mg. de prednisona durante cinco días desaparece el prurito y cae la bilirrubinemia a valores inferiores al 50% de los existentes al comienzo de la prueba, conviene mantener la administración de la droga bajando gradualmente las dosis hasta lograr niveles de bilirrubinemia que permitan practicar una colangiografía médica, examen que puede terminar por resolver la

duda diagnóstica. Creemos que la respuesta favorable a la prednisona es mucho más común y a veces es espectacular en la hepatitis viral de forma colestásica que en la obstrucción biliar. En los últimos años, hemos asociado al corticoide pequeñas dosis de fenobarbital, droga que tiene un efecto beneficioso inespecífico en las colestasis intra hepáticas agudas, cooperando a reducir el prurito y la ictericia. Además corrige la euforia y el insomnio frecuentemente producidos por la prednisona.

En toda hepatitis viral del adulto conviene determinar HbAg (Antígeno Australia o asociado a la hepatitis B) por su utilidad diagnóstica y por su trascendencia pronóstica y epidemiológica. El examen, que es imperativo que se realice en todos los bancos de sangre en el país, debe practicarse precozmente porque los títulos máximos se alcanzan al final del período preictérico y declinan habitualmente con rapidez al aparecer la ictericia.

2. Daño hepático por drogas.-

a. El alcohol etílico es la droga de uso más común entre las que producen daño hepático agudo. La mayoría de los bebedores crónicos presentan alteraciones histológicas del hígado, que habitualmente no se manifiestan por signos o síntomas de insuficiencia hepática. Si a esta situación de por sí inestable, se le agrega la lesión producida por una ingesta alcohólica masiva, puede desarrollarse el cuadro clínico de la hepatitis aguda alcohólica severa. Se caracteriza por acentuada astenia, anorexia, náuseas y vómitos, fiebre, hepatomegalia sensible e ictericia. Esta última se presenta en más de la mitad de los casos. El diagnóstico rara vez es difícil porque a menudo a los antecedentes etílicos se agregan los síntomas y signos de la deprivación alcohólica. La hepatitis aguda

alcohólica florida es una enfermedad de alto riesgo. Muchos de estos pacientes fallecen por infecciones intercurrentes, hemorragia digestiva o encefalopatía portal de evolución rápida. Por razones que se ignoran su tolerancia a estas complicaciones es muy pobre.

b. Los estrógenos en dosis farmacológicas pueden desencadenar un síndrome colestásico. El uso generalizado de anticonceptivos orales ha aumentado considerablemente la frecuencia de este cuadro. Sólo el componente estrogénico de la píldora es responsable de la colestasis, pues se ha demostrado en mujeres susceptibles que el uso del progestageno puro no la desencadena. El riesgo es mucho mayor en pacientes que han sufrido de colestasis del embarazo, a quienes, como norma, se les debe prohibir el uso de anticonceptivos orales.

La colestasis puede aparecer meses después de comenzado el uso de la droga. Conviene recordar que el primer síntoma de este cuadro en la gran mayoría de los casos es el prurito y la ictericia puede aparecer días o incluso semanas después. Tal secuencia cronológica contrasta con la observada en la hepatitis viral de forma colestásica o en la obstrucción biliar, cuadros en los que generalmente la ictericia precede al prurito.

A menudo en las colestasis por gestágenos se observa decaimiento, astenia, dolores musculares y anorexia, lo que simula a la perfección el período preictérico de una hepatitis viral. El encontrar estos síntomas en la anamnesis no invalida, por lo tanto, el diagnóstico de daño hepático por drogas.

No sólo las mujeres que usan anticonceptivos pueden desarrollar colestasis por estrógenos. Nos ha tocado ver un cuadro idéntico en hombres con cáncer de próstata, tratados con grandes dosis de estrógenos para frenar el desarrollo de su enfermedad tumoral.

c. El halotane se ha convertido con los años en el anestésico general favorito de los cirujanos y sus ventajas parecen indiscutibles. Por desgracia en un pequeño número de pacientes la droga es capaz de desencadenar un daño hepático que puede ser mortal. Ignoramos la frecuencia de estos accidentes en nuestra población, pero nos ha tocado observar dos tipos de cuadros clínicos en relación aparente con el uso de halotane. Algunos pacientes presentan dos a cinco días después de la operación fiebre moderada de origen inexplicable, coluria e ictericia discreta y fugaz, sin dolor abdominal ni hepatomegalia. En cambio en otros enfermos se desencadena dentro del post-operatorio inmediato una insuficiencia hepática aguda grave que puede conducir a la muerte en coma en dos a tres días, o mantener al paciente en situación crítica durante diez a quince días, recuperándose posteriormente. Coincidiendo con lo señalado en la literatura mundial, esta modalidad es mucho más común en enfermos que han sido previamente expuestos a la droga. En la medicina actual muchos procedimientos de cirugía mayor son precedidos por estudios diagnósticos en que a menudo se emplea la anestesia general (arteriografías selectivas, exploración ascendente de la vía urinaria, métodos neuroradiológicos, etc.) y la cirugía en dos o más tiempos es aconsejada o inevitable en algunas patologías. Se debe limitar al mínimo el uso repetido de halotane, reservándolo sólo para procedimientos de

cirugía mayor. Cualquiera sintomatología del post operatorio que justifique la sospecha de una re - acción hepática al anestésico es argumento sufi - ciente para prohibir que éste se vuelva a usar. El paciente debe ser advertido del riesgo y en lo po - sible llevar consigo una tarjeta que lo señale.

d. La lista de drogas cuyo uso puede desencadenar un daño hepatocelular agudo es muy larga. Men - cionaremos sólo algunas de ellas, que hemos elegi - do por la frecuencia con que se emplean en la me - dicina o en la industria y porque el riesgo poten - cial que implica su uso ha sido reconocido univer - salmente y no se limita a una o dos publicaciones de casos excepcionales.

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| - Tetracloruro de carbono | - Etionamida |
| - Halotano | - PAS |
| - Fenilbutazona | - Isoniacida |
| - Eritromicina | - Sulfonamidas |
| - Novobiacina | - Clorpropamida |
| - Rifamicina (Rifampicina) | - Metotrexato |
| - Tetraciclina | - Andrógenos y anabóli |
| - Difenihidantoína | cos |
| - Clorpromazina | - Estrógenos |
| | - Iproniazida e inhibi |
| | dores de M.A.O. |

Ante un posible daño hepatocelular agudo con - viene solicitar los siguientes exámenes de labo - ratorio: transaminasas, tiempo de protrombina y bilirrubinemia.

1. Transaminasas: El laboratorio mide simulta - neamente la actividad plasmática de SGOT y SGPT. Esta última es más sensible para detectar patología hepática y en la práctica basta con su determinación. SGPT se eleva siempre por so - bre 100 unidades y habitualmente por sobre 250

unidades en el daño hépatocelular agudo. Los niveles entre 50 a 100 unidades carecen en la práctica de valor diagnóstico. La especificidad del examen es bastante satisfactoria. Conviene señalar que las transaminasas suben por 24 a 48 horas después de un acto quirúrgico, especialmente si se han seccionado extensas masas musculares.

En la obstrucción aguda de la vía biliar, SGPT rara vez se encuentra normal. Es corriente observar niveles de 100 a 250 unidades que se normalizan en dos a tres días. Valores superiores a 250 unidades son excepcionales en la coledocolitiasis y más raro aún es que permanezcan con valores sobre ese nivel por períodos prolongados.

Las transaminasas carecen de valor pronóstico en el episodio agudo. En cambio son muy útiles para seguir la evolución de la hepatitis, constituyendo el mejor índice de actividad de la enfermedad. SGPT es muy sensible al daño de la célula hepática y se debe emplear en el diagnóstico de hepatitis viral anictérica en grupos expuestos a contagio, así como para evaluar el daño hepático producido por la ingestión de drogas.

En resumen: Valores normales: 0 a 50 unidades. Especificidad: buena. Sensibilidad: excelente. Valor pronóstico: nulo en el episodio agudo. Valor Diagnóstico: bueno, pero sometido a limitaciones especialmente porque el examen se altera frecuentemente en la obstrucción biliar.

2. Tiempo de protrombina: Refleja la capacidad del hígado para sintetizar algunos de los factores de la coagulación. Todos ellos son proteínas de vida media corta (12 a 72 horas) lo

existencia de un daño hépatocelular agudo.

que explica la rapidez con que el tiempo de protrombina se altera en el daño hepático agudo. La producción de la mayoría de estos factores depende de la vitamina K.

El tiempo de protrombina puede ser alterado por patologías independientes del hígado: alteraciones congénitas de la coagulación, drogas anticoagulante, coagulación intravascular diseminada. Estas causas de hipoprotrombinemia rara vez plantean problemas de diagnóstico en el paciente icterico.

Consideramos patológicos los valores de protrombina inferiores a 70%. Niveles entre 70 y 100% deben estimarse normales, pues en este sector de la curva pequeños errores de laboratorio tienen gran influencia. Lo habitual en el daño hepático agudo es que la protrombina esté alterada y no se corrija significativamente con la administración de vitamina K.

Es corriente que en la obstrucción biliar el tiempo de protrombina se altere por déficit de vitamina K, provocado por dificultades en la absorción de ella, o por el uso de antibióticos que reducen la flora intestinal, principal proveedora de la vitamina. La "prueba de la vitamina K" es muy útil en estos casos. Basta colocar 20 mg. de Konakion (R) intramuscular una vez. La administración de cantidades superiores o por períodos más largos no se justifica. La eficacia de la fitoquinona (F.N.) es indudablemente menor y poco predecible. Un alza significativa de la protrombina 24 h. después de la administración de vitamina K apoya fuertemente el diagnóstico de obstrucción biliar y hace poco probable la existencia de un daño hepatocelular agudo.

El tiempo de protrombina no es un examen muy sensible. Muchos pacientes con daño hepático agudo o crónico evolucionan con niveles normales, aunque existan importantes lesiones del parénquima. Por esta razón, una protrombina inferior a 25% que no responde a vitamina K, está indicando un daño hepático masivo y es de muy mal pronóstico.

Resumen: Especificidad: buena. Sensibilidad: regular. Valor pronóstico: bueno. Valor diagnóstico: muy bueno, especialmente si se la combina con el uso de vitamina K.

3. Bilirrubinemia: Si la ictericia y la coluria son evidentes, una bilirrubinemia aislada carece de valor porque sólo indica lo que ya se conoce. La relación entre bilirrubina total y directa pronta (conjugada) no sirve para el diagnóstico diferencial entre ictericias hepáticas y obstructivas porque no discrimina entre las diferentes patologías capaces de alterar la excreción canalicular.

La bilirrubinemia es de máxima utilidad en el diagnóstico de ictericia dudosa y como un índice de la evolución de la enfermedad. En casos de daño hepatocelular la bilirrubinemia habitualmente desciende en forma paulatina: es excepcional observar un repunte brusco de la ictericia a cifras superiores a 25 mgrs p. 100 ml., y si este fenómeno ocurre constituye un signo de mal pronóstico. En cambio en la obstrucción parcial de la vía biliar se pueden observar oscilaciones importantes de la bilirrubinemia que son de gran valor diagnóstico.

La magnitud de la bilirrubinemia total tiene por sí misma escaso valor pronóstico en el daño hepatocelular agudo. Los niveles máximos son muy variables en pacientes con la misma patología y esta variabilidad no guarda relación con la gravedad del cuadro clínico. En cambio, en pacientes con cirrosis hepática tasas superiores a 25 mgrs. p. 100 ml son un índice de pésimo pronóstico. Conviene además recordar que es excepcional observar valores de bilirrubinemia superiores a 35 mgrs % en la ictericia obstructiva.

La bilirrubinemia no es un examen muy sensible para detectar daño hepatocelular agudo. De hecho la mayoría de las hepatitis virales cursan sin ictericia clínica (forma anictérica, que en Chile es por lo menos 2 veces más frecuente que las formas ictéricas) y con alteraciones discretas o nulas de la bilirrubinemia, lo que dificulta considerablemente su diagnóstico.

Resumen: Valores Normales: B. total 0,8 a 1,2 mg p. 100 ml.; B. conjugada: 0 a 0,2 mg p. 100 ml. Sensibilidad: regular. Especificidad: excelente. Valor pronóstico: Nulo o escaso. Valor diagnóstico: excelente cuando la ictericia es dudosa. Si la ictericia es franca y el diagnóstico es de una hepatitis viral, no tiene utilidad el practicar exámenes seriados, si no sólo para autorizar el alta.

III. Daño hepático crónico.

Su exponente más corriente es la cirrosis hepática. En Chile la mayoría de los cirróticos son alcohólicos, pero también es relativamente común la cirrosis post-hepatitis. Además no es excepcional que se haga el diagnóstico clínico y/o histológico de cirrosis en sujetos que no tienen ningún antecedente etiológico que la justifique; la cirrosis de origen desconocido representa en algunos países hasta un 25 - 30% de los casos. No sabemos cual es su frecuencia en Chile, pero indudablemente el que un enfermo no haya sido nunca alcohólico o no tenga antecedentes de hepatitis no descarta el diagnóstico de cirrosis. Tampoco el enfermo portador de una "cirrosis" y que tiene antecedentes de ingestión exagerada de alcohol, puede considerarse, a la ligera, como una "cirrosis de Laennec" indudable: es perfectamente posible que su daño hepático haya sido causado por otros agentes etiológicos.

La ictericia es un signo común de descompensación de la enfermedad pero muy rara vez es el único. Los pacientes con cirrosis avanzada que sobreviven en un estado de descompensación crónica no plantean problemas de diagnóstico diferencial, pues presentan un rico conjunto de signos y síntomas muy conocidos cuya enumeración no se justifica aquí. En estos enfermos la ictericia no pasa de ser un signo más de fácil interpretación y de mal pronóstico.

En cambio, el cirrótico compensado, en buen estado general, y que ignora las condiciones de su hígado puede plantear problemas de diagnóstico si se descompensa en forma aguda. La posibilidad de un daño hepático crónico debe considerarse en todo enfermo que presente ictericia a raíz de una hemorragia digestiva, de una ingesta masiva de alcohol, de una

intervención quirúrgica o de una infección intercurrente. Es muy raro que en tales pacientes la ictericia sea la única manifestación de la cirrosis subyacente. Un examen cuidadoso demostrará, generalmente, otros estigmas de cirrosis y/o hipertensión portal, o los signos de una encefalopatía portal-sistémica incipiente. Estos hechos, sumados a los antecedentes de la anamnesis, llevan habitualmente el diagnóstico correcto. Probablemente, de todos los enfermos ictericos, el cirrótico descompensado es el que presenta menores dificultades de diagnóstico diferencial.

Hacen excepción dos situaciones:

- a. La cirrosis hepática puede simular una coledocolitiasis o una colecistitis aguda. El paciente, con claros antecedentes alcohólicos y con algunos estigmas de cirrosis (palma hepática, arañas vasculares, ginecomastia, por ejemplo) presenta cuadros de dolor abdominal del tipo de los cólicos biliares, que pueden asociarse a fiebre, acentuación de la ictericia, resistencia muscular voluntaria y muy ocasionalmente palpación de una vesícula distendida. Si por error se llega a una laparatomía, se demuestra una vía biliar normal y la exploración quirúrgica acarrea una mortalidad de 50% o más.
- b. El enfermo cirrótico puede tener patología biliar asociada. Si sólo sufre de cólicos biliares simples es preferible mantenerlo en observación y con tratamiento sintomático. Si presenta una colecistitis aguda o una colédocolitiasis debe, por desgracia, considerarse la indicación quirúrgica. A pesar que acostumbremos presentar esquemas de diagnóstico y tratamiento claros y explícitos, esta difícil situación sigue creando en la práctica problemas a menudo insolubles. El médico carga con la gran responsabilidad de decidir la conducta a seguir. Puede tener

dificultades para llegar a un diagnóstico seguro, e incluso si cuenta con él, debe balancear las ventajas e inconvenientes de la cirugía en un paciente cuya fragilidad pronóstica no se puede menospreciar.

¿Qué hacer si por error o necesidad imperiosa se opera un cirrótico? Durante la intervención y en el post-operatorio inmediato se pueden tomar medidas que mejoran indudablemente el pronóstico:

1. El anestesista debe garantizar una oxigenación óptima y evitar por todos los medios la hipotensión. La hemostasis tiene que ser muy cuidadosa y la operación, lo más breve posible.
2. Dentro de la intervención y en el post-operatorio es necesario administrar glucosa (mínimo 1.200 cal./24 hrs.), potasio (4-6 grms/día, aún en presencia de oliguria) e insulina cristalina (1 U./5 grms de glucosa). No conviene administrar sodio. El cirrótico tiene una reserva corporal de sodio más que suficiente y es muy incómodo manejar una laparatomía si aparece ascitis en el post-operatorio.
3. Se debe prevenir la aparición de una encefalopatía portal, agregando tetraciclina en los sueros, haciendo una limpieza del intestino grueso con enemas adecuados y evitando transfusiones inútiles (la sangre de banco contiene altas concentraciones de amonio). Si el enfermo requiere reposición de volumen o corrección de la anemia hay que usar sangre recién recolectada.
4. Evitar en lo posible el uso de sedantes y opiáceos. En caso de excitación usar Valium (R) intramuscular. No emplear nunca diuréticos.

5. La enfermería del post-operatorio debe ser óptima. Trate por todos los medios de evitar infecciones urinarias o respiratorias intercurrentes.

A pesar de todas estas medidas muchos enfermos caen en coma hepático (con o sin una hemorragia digestiva) y mueren entre el quinto y el octavo día del post-operatorio.

Si se sospecha daño hepático crónico se debe solicitar bilirrubinemia, tiempo de protrombina, proteínemia y electroforesis de las proteínas del plasma. Posteriormente, de acuerdo al nivel de la protrombina se puede realizar una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de cirrosis.

1. Las ventajas y limitaciones de los dos primeros exámenes ya se han discutido. Sólo cabe insistir en la gran importancia pronóstica del tiempo de protrombina en los cirróticos.

2. Proteinemia y electroforesis: Este examen tiene gran utilidad en el daño hepático crónico. Aunque a menudo la proteinemia total es normal o incluso puede estar elevada en los cirróticos, la electroforesis demuestra una caída de la albúmina bajo el 50% de las proteínas totales, y una alza de la gammaglobulina por sobre el 25% de las proteínas totales. Estas alteraciones tienen valor diagnóstico y pronóstico. Así, el alza gradual de la albúmina del plasma y la caída de la gamma globulina son excelentes indicadores de la mejoría de la capacidad de síntesis hepática y de la disminución de la actividad inflamatoria en este órgano.

La distribución descrita para la electroforesis no es exclusiva del daño hepático y puede darse en otras patologías (síndrome nefrótico, enfermedades del mensénquima, infecciones crónicas, etc.). Sin embargo, este no es un escollo grave para su empleo en el diagnóstico diferencial del paciente icterico.

La proteinemia y electroforesis es casi siempre normal en el daño hepático agudo y en la obstrucción biliar. La albúmina y la gammaglobulina son proteínas de vida media larga (más de 20 días) y no se alteran llamativamente en las primeras semanas de la enfermedad .

Resumen: Valores Normales (promedio): proteinemia total: 70 gr p. 1.000 ml. Albúmina 55%. Globulinas: alfa - 1:4%; alfa - 2:8%; beta:12% gamma: 20% . Sensibilidad: regular y a largo plazo. Especificidad: baja. Valor pronóstico: excelente. Valor diagnóstico: bueno.

IV. Obstrucción de la vía biliar principal.-

1. Colédocolitiasis. La enorme frecuencia de colelitiasis en nuestra población convierte a esta patología en una de las principales causas de ictericia. Hemos calculado de nuestros datos epidemiológicos que en Chile hay aproximadamente 1.250.000 personas con litiasis biliar. Probablemente la forma más común de coledocolitiasis sea la asintomática.

La mayoría de los problemas de diagnóstico diferencial entre colédocolitiasis y daño hepatocelular ya han sido discutidos. Sólo cabe agregar que la tríada clásica de la obstrucción biliar por cálculos (cólico biliar complicado, ictericia y fiebre en agujas)

sólo se presenta en un 50% de los casos. La ictericia obstructiva "silenciosa" puede ser una forma de presentación de la colédocolitiasis. Por otro lado, conviene estar alerta frente a episodios de calofríos y fiebre en mujeres mayores de 40 años que comunmente son atribuidos a cuadros virales o a infecciones urinarias. Si se pesquisa coluria o ictericia fugaz en una de estas crisis el diagnóstico más probable es el de colédocolitiasis aunque no exista dolor abdominal.

2. Obstrucción tumoral de la vía biliar. El cuadro clásico de ictericia progresiva, acolia persistente, hepatomegalia de crecimiento lento y distensión indolora de la vesícula biliar no presenta problemas de diagnóstico, pero es poco frecuente en nuestro medio. En Chile el tumor que compromete más comunmente la vía biliar es el cáncer de la vesícula, que muchas veces se palpa con la semiología típica de una vesícula tumoral. Por otra parte, la frecuencia de colelitiasis asociada a esclerosis de la pared vesicular explica que muchos pacientes con cáncer de páncreas o vía biliar no presenten una vesícula distendida.

El cáncer de la vía biliar, del páncreas o de la ampolla de Vater pueden dar manifestaciones clínicas en todo semejantes a la de una colédocolitiasis y con frecuencia ambas patologías coexisten en el mismo enfermo. Por tal razón la exploración quirúrgica de estas estructuras debe ser muy cuidadosa y acompañarse siempre de una colangiografía intra-operatoria.

No tenemos experiencia con la colangiografía trasparietohepática. Nos parece que en manos expertas puede ser de utilidad en algunos pacientes. Hemos asistido a la presentación de varias series clínicas de enfermos explorados por este procedimiento: sospechamos que alcanza su máximo valor en casos en que la

obstrucción biliar es tan clara que probablemente pueda haber sido diagnosticada por otras evidencias clínicas y de laboratorio. Aún así, siempre es valioso para el cirujano contar con radiología pre-operatoria de la vía biliar y puede ser conveniente intentar el examen en casos calificados.

La duodenografía hipotónica puede ser de gran valor para demostrar patología de la ampolla de Vater o del páncreas y en nuestro Hospital se está comenzando a emplear en el estudio pre-operatorio de la obstrucción biliar, o en casos de ictericia de origen dudoso.

Ante la sospecha de obstrucción biliar se debe solicitar bilirrubinemia, tiempo de protrombina y fosfatasas alcalinas.

1. Fosfatasas alcalinas: Se trata de un conjunto heterogéneo de enzimas plasmáticas capaces, como su nombre lo indica, de hidrolizar ésteres fosfóricos a pH alcalino. Los principales órganos productores de fosfatasas alcalinas son: el hígado, el hueso, el intestino delgado y la placenta. Aunque la enzima de origen hepático ha sido separada por electroforesis, el procedimiento de purificación es demasiado engorroso para ser usado rutinariamente en clínica.

Se debe tener presente, entonces, que la actividad de las fosfatasas alcalinas puede subir por mecanismos independientes del hígado: mayor producción de enzima ósea (período del crecimiento, metastasis óseas, enfermedad de Paget); placentaria (segunda mitad del embarazo) o intestinal (enfermedad celíaca, por ejemplo). El alza debida a

estos factores es habitualmente moderada y rara vez sobrepasa las 10 U.B. Sin duda la causa más frecuente de elevación de las fosfatasas alcalinas es la patología del hígado y vías biliares. La enzima se localiza principalmente a nivel del canalículo biliar y su alteración refleja un daño preferente de esa estructura.

Las fosfatasas alcalinas son un examen muy sensible. Basta la obstrucción segmentaria de una pequeña parte del árbol biliar para elevarlas. Lo mismo sucede con el desplazamiento de tejido hepático por tumores o quistes. En la mayoría de los casos de daño hépatocelular agudo o crónico los niveles de estas enzimas están dentro de límites normales. Hacen excepción los cuadros agudos caracterizados por un síndrome colestásico en los que existe daño preferente del canalículo biliar. El examen no discrimina entre obstrucción de la vía biliar principal y la colestasis intrahepática. Una alza inesperada de las fosfatasas alcalinas en un enfermo cirrótico permite sospechar que esté desarrollando un hepatoma.

En la obstrucción biliar se alcanzan frecuentemente valores muy elevados de fosfatasas alcalinas, especialmente si el cuadro es de evolución prolongada. En cambio, en la coledocolitiasis de pocos días de evolución el examen puede encontrarse corrientemente en niveles de 4 a 8 U.B., cuya utilidad diagnóstica es discutible. En ningún caso este hecho sirve para excluir la obstrucción parcial de la vía biliar.

Resumen: Valores Normales: 1,5 a 4 U. Bodanski. Especificidad: regular. Sensibilidad: muy buena. Valor pronóstico: ninguno. Valor diagnóstico: bueno, si se toma en cuenta sus limitaciones.

Las llamadas pruebas de floculación fueron empleadas durante muchos años en el diagnóstico de patología hepática, pero indudablemente han sido reemplazadas con ventaja por exámenes más sensibles y específicos. Entre sus numerosas limitaciones tal vez la más importante la constituye el que su determinación sea sólo semicuantitativa. La medición del colesterol plasmático puede ser de interés en algunos casos. Su alza suele observarse en la obstrucción biliar, especialmente si ésta es completa y de evolución prolongada, y su caída a niveles inferiores a 100 mg p. 100 ml constituye un índice de mal pronóstico en enfermos con daño hepatocelular. Estas modestas ventajas del examen no lo hacen indispensables. Cualquiera que sea la causa de la ictericia, lo habitual es encontrar una colesterolemia dentro de límites normales.

Biopsia Hepática

La presencia de ictericia no constituye una contraindicación para realizar una biopsia hepática. Sin embargo, el valor de este examen en el diagnóstico diferencial es discutible. Aquellos casos que plantean mayores problemas clínicos a menudo no hacen excepción con la anatomía patológica. Nuestra experiencia nos señala que el informe aislado de un patólogo que no ha discutido con el clínico el caso del paciente, es habitualmente inútil. Los elementos histológicos propios del daño hepatocelular agudo y aquellos observables en la obstrucción biliar se sobreponen a menudo en una misma muestra, especialmente en los casos de colestasis intrahepática, que son los más difíciles. Aunque ocasionalmente una biopsia hepática da la clave que permite aclarar el caso, en la mayoría de los pacientes ictericos el examen no agrega mucho a lo que ya se conoce por la exploración clínica y de laboratorio.

A pesar de todos los datos que aquí se han analizado, seguimos cometiendo errores de diagnóstico en los pacientes ictericos. De hecho ellos constituyen un desafío permanente, que obliga a pesar con cuidado en cada caso todos los elementos clínicos y de laboratorio. Es muy probable que en el futuro próximo nuevas técnicas de exploración reduzcan a un mínimo nuestras fallas. Recientemente se ha comenzado a canular el colédoco por vía endoscópica, practicando colangiografías retrógradas que en una mañana ahorran la discusión de varios días. Este u otros procedimientos van a significar, sin duda, una mayor seguridad para nuestros enfermos. La medicina moderna habrá simplificado así uno de los más apasionantes y clásicos ejercicios de diagnóstico diferencial, y los médicos tendremos que buscar en otros campos de la biología aplicada nuevas fuentes de inspiración para el desarrollo de nuestros intereses académicos.