

# ICTERICIA COLESTÀSICA

## FERNANDO MEDINA, M.D.\*

### RESUMEN

Es considerada como una de las patologías más difíciles para su estudio, debido a su complejidad y gran cantidad de diagnósticos diferenciales. Clínicamente es detectable la ictericia, con niveles de bilirrubina total que excede entre 2.3 a 2.5 ml/dl, ó cuando la bilirrubina directa es mayor del 20% de la bilirrubina total, ó cuando la bilirrubina directa es mayor de 1 cuando la bilirrubina total es menor de 5 mg/dl.

*Palabras clave: Colestasis, Ictericia, Niños*

### SUMMARY

Cholestasis is one of the most difficult pathologies for its study, due to its complexity and great amount of diagnoses differentials. Jaundice is clinically detectable, with levels of total bilirubin that exceeds between 2,3 to 2,5 ml/dl, or when the direct bilirubin is greater of 20% of the total bilirubin, or when the direct bilirubin is greater of 1 when the total bilirubin is smaller of 5 mg/dl.

*Key words: Cholestasis, Jaundice, Children*

### INTRODUCCIÒN

Es considerada como una de las patologías más difíciles para su estudio, debido a su complejidad y gran cantidad de diagnósticos diferenciales. Se considera que un paciente tiene ictericia cuando presenta una coloración amarilla en la piel, mucosas, escleras u otro tejido debido al exceso de bilirrubina circulante en la sangre. Hay que diferenciar el color amarillento de la piel cuando es por ingesta de carotenos como la zanahoria, naranjas o tomate, y que no produce pigmentación escleral<sup>1</sup>. La intensidad y la tonalidad del color varía desde el anaranjado hasta el verde oscuro, y depende de la fracción predominante del pigmento y de sus niveles plasmáticos.

Clínicamente es detectable la ictericia, con niveles de bilirrubina total que excede entre 2.3 a 2.5 ml/dl, ó cuando la bilirrubina directa es mayor del 20% de la bilirrubina total, ó cuando la bilirrubina directa es

mayor de 1 cuando la bilirrubina total es menor de 5 mg/dl<sup>1-2</sup>

Del 80 al 85 % de la bilirrubina procede del catabolismo del hem que proviene a su vez de la hemoglobina liberada en la destrucción fisiológica de los hematíes en el sistema retículo-endotelial.

El 15 a 20 % restante proviene del metabolismo de otras moléculas que contienen núcleos pirrólicos (porfirinas, mioglobina, citocromos, etc.) y de circuitos intramedulares por eritropoyesis incompleta o abortada<sup>3</sup>.

La bilis esta compuesta por:

Agua	97%
Sales biliares	0.7%
Pigmentos biliares	0.2%
Colesterol	0.06%
Sales inorgánicas	0.7%
Ácidos grasos	0.15%
Lecitina	0.1%
Grasas	0.1%
Fosfatasa alcalina	Trazas
Aniones y cationes	Na, HCO <sub>3</sub> . Cl

\* MD. Gastroenteròlogo pediatra. Profesor de cátedra. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Recibido para publicaciòn: Febrero 15, 2007

Aceptado para publicaciòn: marzo 31, 2007

La colestasis se puede definir como la falla en la cantidad normal de bilis que alcanza al duodeno, produciendo retención de sustancias secretadas, causando daño hepatocelular y obstrucción del flujo biliar<sup>4-6</sup>. La secreción de bilis normalmente va de los hepatocitos hacia los canalículos biliares y de ahí a los conductos biliares intra y extrahepáticos<sup>7</sup>.

El excesivo acúmulo de bilirrubina en el plasma y los tejidos pueden deberse a un aumento en la producción o a un defecto en su excreción.

La Tabla 1 nos orienta en la patogenia de las ictericias.

La causa fundamental de la hiperproducción de bilirrubina son las anemias hemolíticas en cualquiera de sus tipos. Raramente se pueden deber al catabolismo de la hemoglobina procedente de una eritropoyesis ineficaz o de otros cortocircuitos hiperbilirrubinémicos<sup>7</sup>. Por defectos de excreción de labilirrubina las colestasis intra y extrahepatica son las causas más frecuentes, donde es importante un adecuado planteamiento diagnóstico para su pronto tratamiento.

Dentro de las causas extrahepáticas más frecuentemente halladas son: la atresia de vías

biliares, cálculo biliar, barro biliar, estenosis del ducto biliar, colangitis esclerosante, síndrome de bilis espesa, perforación espontánea del ducto biliar y compresión extrahepática.

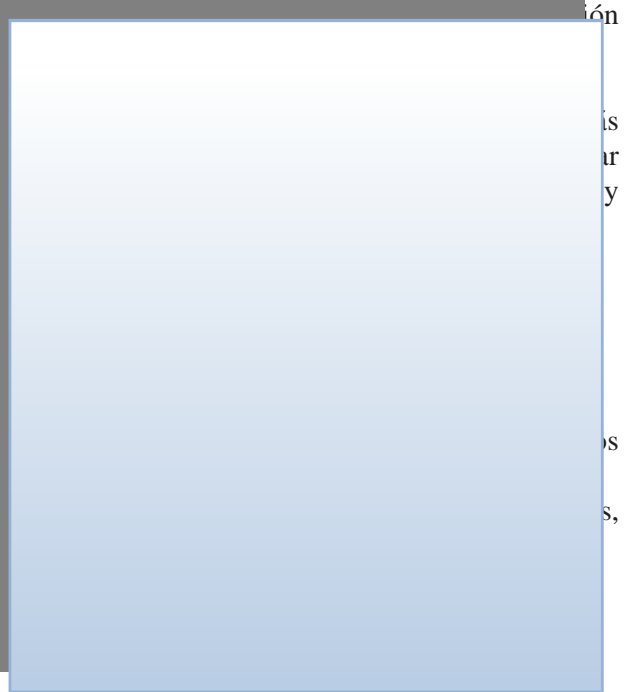
Las causas intrahepáticas son: la hepatitis neonatal idiopática, infecciones (TORCH), autoinmune, enfermedades vasculares, endocrinas, metabólicas, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, aminoácidos, peroxisomas, metales, enfermedades mitocondriales, cromosómicas, drogas, radiaciones, neoplasias, etc<sup>8</sup>.

Por lo anterior la amplia gama de patologías asociadas a la ictericia colestásica hace de esta patología una de las más complicadas en su diagnóstico.

### ACTITUD DIAGNÓSTICA EN EL SÍNDROME COLESTÁSICO

Hay dos elementos básicos dentro de la ictericia colestasica que se debe tener en cuenta:

1. Diferenciar si es colestasis intra o extra hepática; si es la primera será susceptible al tratamiento medico,



3. En alteraciones debidas a la falta de bilis en el intestino los hallazgos son de: malabсорción, esteatorrea, déficit de vitaminas liposolubles, alteraciones óseas, osteomalacia, osteoporosis,

**Tabla 1**  
**Orientación en la patogenia de las ictericias**

**POR AUMENTO DE PRODUCCIÓN DE BILIRRUBINA**

Anemias hemolíticas  
Cortocircuitos; hiperbilirrubinémicos

**POR DEFECTO EN LA EXCRECIÓN DE BILIRRUBINA**

Sin colestasis:  
Por déficits enzimáticos congénitos  
Por defectos inducidos en el aclaramiento de bilirrubina por el hepatocito  
Con colestasis:  
Intrahepática  
Extrahepática

hipocolia, acolia<sup>9</sup>.

Los síntomas propios de las colestasis como la ictericia son importante analizar la forma de inicio y su evolución, en hepatitis aguda suele ser su inicio brusco y progresivo, en colestasis crónica su evolución es muy lenta, en neoplasias como el de la cabeza de páncreas es sumamente rápida, en colédoco litiasis es brusco su inicio y oscilante, si se presenta entre los 3 a 5 primeros días de vida es considerada ictericia fisiológica, en atresia de vías biliares inicia a partir de la segunda semana de vida<sup>10</sup>.

Con respecto a los exámenes de laboratorio hay que tener en cuenta que no existe ninguna prueba que permita diferenciar la colestasis intra y extrahepática, y que el parámetro más útil para su estudio es el aumento de la fosfatasa alcalina. Las otras enzimas marcadoras de colestasis (5-nucleotidasa, leucinaminopeptidasa, y GGT) no ofrecen en la práctica mayores ventajas.

La fosfatasa alcalina debe ser el pivote sobre el que gira el estudio analítico de una colestasis valorando su aumento y correlación con otras determinaciones, especialmente con la bilirrubina, transaminasas y glutamiltranspeptidasa<sup>11</sup>.

#### **Patrón de colestasis extrahepática:**

FA aumentada > 3 veces por encima de lo normal

AST aumentada < 5 veces por encima de lo normal

ALT aumentada < 5 veces por encima de lo normal

#### **Patrón de colestasis intrahepática**

FA aumentada < 3 veces por encima de lo normal

AST aumentada > 5 veces por encima de lo normal

ALT aumentada > 5 veces por encima de lo normal

Otras pruebas que se deben utilizar para complementar el diagnóstico del síndrome colestásico son: hemograma y plaquetas, glicemia, amonio, albuminemia, amoniemia, electrolitos, tiempos de coagulación, ceruloplasmina, alfa 1 antitripsina,

anticuerpos antimitocondriales, anticuerpos antinucleares y anti músculo liso, marcadores tumorales<sup>12</sup>.

### **ANÁLISIS DIAGNÓSTICO NO INVASIVO**

La introducción de la gamagrafía hepato-biliar o estudios isotópicos dinámicos (HIDA, DIDA, etc), la ECO abdominal y el TAC ha supuesto un gran avance en el estudio de las colestasis.

### **GAMAGRAFIA HEPATOBILIAR (GH)**

Una de las principales indicaciones es en la etapa neonatal para el diagnóstico de Atresia de vías biliares. El radiofármaco hepatobiliar ideal debe ser extraído eficientemente por los hepatocitos y tener un tiempo hepatobiliar rápido, con baja excreción/eliminación renal, la eficiencia de la extracción hepatobiliar del Tc-99m-IDA (ácido iminodiacético) es del 66%, otras sustancias como mebrotfenin y disofenin tienen las mejores características del radiofármaco ideal<sup>13</sup>.

La precisión, sensibilidad y especificidad de la GH son del 91%, 98% y 85% respectivamente<sup>14,15</sup>. Cuando se presenta el daño hepatocelular severo, el no observar paso de bilis hacia el intestino no es específico para AVB<sup>16</sup>. En estos casos los autores sugieren repetir nuevamente la gamagrafía hepatobiliar en unos pocos días, en caso de ser inespecífica se realiza biopsia hepática, colangiografía transhepática, laparotomía, laparoscopia.

Generalmente se acepta que el diagnóstico de AVB puede hacerse cuando no hay presencia de radiofármaco en el intestino antes de 24 horas después de la inyección del mismo, siempre y cuando la extracción del radiofármaco por el hígado haya sido satisfactoria<sup>14</sup>.

Cuando se solicita una gamagrafía hepatobiliar para el diferencial entre la AVB y otras colestasis, es recomendable realizarla entre las 3 y 6 primeras semanas de vida, además de premedicar con fenobarbital a los pacientes para incrementar la producción de bilis y disminuir los falsos positivos de atresia, la dosis es de 5 mg/kg/día dividida en dos dosis durante 3 a 7 días y el séptimo día se tomará la gammagrafía.

Hay que tener en cuenta que factores como una lenta y baja excreción del radiofármaco por vía hepática, la eliminación de gran parte del radiofármaco por vía renal o ausencia del paso de bilis a intestino en 24 horas son hallazgos que como se deduce, son gamagráficamente inespecíficos para AVB<sup>15</sup>.

## ECOGRAFÍA

Es un método no invasivo útil para demostrar la existencia o ausencia de vesícula biliar independientemente de la función hepática y es más sensible que la gamagrafía hepatobiliar para detectar alteraciones morfológicas como puede ser el quiste de colédoco. Sin embargo, en pacientes con AVB, hepatitis y/o quiste de colédoco, la textura ultrasonográfica hepática se describe como «gruesa» o «áspera» e hiperecica, al igual que en muchos otros padecimientos hepáticos como los inflamatorios, obstructivos y los metabólicos<sup>17</sup>.

El ultrasonido tiene una precisión, sensibilidad y especificidad de 95, 85 y 100% en el diagnóstico de la AVB<sup>18</sup>. Sin embargo, el ultrasonido no siempre es concluyente para demostrar la permeabilidad de las vías biliares<sup>19</sup>.

Además, el corroborar la existencia de la vesícula biliar no excluye en todos los casos la existencia de AVB, ya que el 20% de los pacientes con atresia extrahepática tienen vesícula biliar<sup>16</sup>.

Finalmente el TAC permite descubrir la dilatación de la vía biliar en más del 95 % de los casos. Supera a la ecografía para localizar el nivel de obstrucción y su causa. Es la exploración de elección de pacientes en los que la ecografía puede ser inadecuada o se sospecha una neoplasia. Es menos sensible que el eco para la detección de litiasis (sólo detecta las cálcicas). Y aumenta el riesgo de hipersensibilidad cuando se utiliza contraste<sup>20</sup>.

## ANÁLISIS DIAGNÓSTICO INVASIVO

### BIOPSIA

Es junto con la gamagrafía hepatobiliar el método de elección para diferenciar entre la AVB y otras causas de ictericia colestásica, la precisión diagnóstica llega hasta un 95 a 100% dependiendo de la experiencia del

patólogo<sup>21</sup>.

Hay que tener en cuenta que todos los cambios histopatológicos son dinámicos y la edad ideal para tomar la biopsia hepática debería ser entre la cuarta y séptima semana de vida, porque después de estas semanas las características de las lesiones se van haciendo inespecíficas<sup>21</sup>.

## COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)

Es una técnica invasiva que tiene un 95 % de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la obstrucción biliar. Permite detectar el lugar y la causa de la obstrucción en el 90 % de los casos.

Puede ser terapéutica (papiotomía, extracción de cálculos, colocación de drenajes biliares). El éxito es del 80-90 %.

Las complicaciones de la CPRE diagnóstica es de un 4,9 % y de la CPRE terapéutica es de 3,8 % (las más frecuentes son pancreatitis aguda 2.1 %, colangitis 1.3 %, hemorragia 0.2 %, perforación 0.5 %)<sup>20</sup>.

## COLANGIOGRAFÍA TRANSPARIETOHEPÁTICA (CTH)

Es equiparable a la CPRE en cuanto a la eficacia diagnóstica, pero ofrece la posibilidad de realizar drenaje biliar. Depende de que exista dilatación de la vía biliar. Contraindicada en presencia de ascitis, coagulopatías o hidatidosis hepática. Tiene un 5 % de complicaciones (peritonitis biliar, hemorragia, colangitis, sepsis, neumotórax)<sup>20</sup>.

## LA PRUEBA DE LA Sonda DUODENAL

Se coloca una sonda entre la segunda y tercera porciones del duodeno, con el fin de acumular líquido intestinal por gravedad en un periodo de 24 horas posteriormente se observa el aspecto del mismo. Si hay líquido de aspecto biliar (amarillo), es positiva la prueba descartándose AVB, si no se obtiene líquido es aspecto biliar en 24 horas es indicado realizar laparotomía exploradora y colangiografía transoperatoria<sup>22</sup>.

## ABORDAJE TERAPÉUTICO

Es muy importante tener en cuenta que el tratamiento en el síndrome colestásico dependerá del diagnóstico nosológico. Es vital de detección pronta de patologías como la atresia de vías biliares y quiste del colédoco, ya que son una urgencia quirúrgica, entre mas tiempo en definir el tratamiento mayor es el daño hepático<sup>23</sup>.

El manejo de elección es una derivación bilio-digestiva y una Y de Roux (portoenteroanastomosis) con el fin de restaurar el flujo biliar<sup>24</sup>.

Actualmente hay mucha controversia en el manejo de la AVB con el empleo de los esteroides y el ácido ursodesoxicólico porque puede modificar la respuesta inflamatoria, la magnitud de la colestasis y la fibrosis<sup>25</sup>. En galactosemia y la fructosemia, se deberá eliminar la galactosa o la fructosa de la dieta evitando el daño en hígado y neurológico.

La suplementación con vitamina A, D, E y K se dará en los lactantes con colestasis especialmente durante el primer año de vida, además para mejorar su estado de nutrición el empleo de hidrolizados de proteínas.

Los AGCM son la mejor opción con el fin de mantener un estado nutricional adecuado. Finalmente el trasplante de hígado cambiaría el pronóstico final en estas patologías terminales, siendo la primera indicación del trasplante la AVB<sup>26</sup> y otras patologías como deficiencia de alfa 1 antitripsina, enfermedad de Wilson, fibrosis quística y glucogénesis, síndrome de Alagille y la colestasis intrahepática familiar progresiva<sup>27</sup>.

## REFERENCIAS

- Memorias del Congreso Colombiano de Enfermedades Digestivas 2005, Pág. 113
- Bol Méd Hosp Infant Méx 2002; Vol. 59(2):138-143
- Mowat AP. Liver disorders in childhood. Londres: Butterworth & Co Publishers LTD; 1979. p. 69
- Sherlock S. Diseases of the liver and the biliary system, 5th ed. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications; 1975
- Roberts EA. The jaundiced baby. En: Kelly DA, editor. Diseases of the liver and biliary system in children. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1999. p. 11-45
- Hepatology 1996; 23: 1682-1692
- Farreras-Rozman. 13ª Edición. Enfermedades del aparato digestivo. 280-288
- Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. Semin Neonatal 2003;8:357-374
- D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev* 1999;20:376-390.
- Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndromes: An etiologic and prognostic subgroup. *Surgery* 1993;113:662-668.
- Fung KP, Lau SP. Gamma-glutamyl transpeptidase activity and its serial measurement in differentiation between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:208-213, et al.
- Silveria TR, Salzano FM, et al. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:114-117, et al.
- Klingensmith WC, Fritzberg AR, Spitzer VM, et al. Clinical evaluation of Tc-99m-trimethylbromo-IDA and comparison with Tc-99m-disopropyl-IDA for hepatobiliary imaging. *J Nucl Med* 1982;23:P73.
- Gerhold JP, Klingensmith WC, Kuni CC, et al. Diagnosis of biliary atresia with radionuclide hepatobiliary imaging. *Radiology* 1983;146:499-504
- Lin WY, Wang SJ, The role of Tc-99m Disofenin colescintigraphy in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice: comparison with ultrasonography. *J Nucl Med* 1996;37 :288P.
- Majd M. 99mTc IDA scintigraphy in the evaluation of neonatal jaundice. *Radiographics* 1983;3:88-99.
- Gubernick JA, Rosenberg HK, Ilaian H, Kessler A. US approach to jaundice in infants and children. *Radiographics*. 2000;20 :173-195
- Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatric Surg* 1997;32 :1555-1559
- Park WH, Choi SO, Lee HJ. The ultrasonographic 'triangular cord' coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatric Surg* 1999;34:1706-1710
- Zinsser E, Hoffmann, A. Success and complication rates of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography—a prospective study. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 707-713
- Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, Barrett JJ, Portmann B, Howard ER. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1983;58:591-594
- Larrosa A, Caro LA, Coello RP, Zavala OJ, Vázquez CG. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 Supl: S192
- Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. Pediatric gastrointestinal disease. *Pathophysiology, diagnosis, Management*. 3rd ed. Ontario: BC Decker Inc; 2000.
- Kasai M, Kinura S, Asakura Y. Surgical treatment for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1968; 3: 665-675
- Muraji T, Higashimoto Y. The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1103-1106
- Beath SV, Brook GD, Kelly DA. Successful liver transplantation under 1 year. *BMJ* 1993; 307: 825-828
- Filipponi F, Soubrane O, Labrousse. Liver transplantation for end stage liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in children. Pre-transplant natural history, timing and results of transplantation. *J Hepatol* 1994; 20: 72-78.