



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE**

**"ANALISIS DE DECISIONES EN LA CLINICA PARA
EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE ICTERICIA
INTRANEPATICA Y EXTRANEPATICA EN PACIENTES
JOVENES"**

TESIS DE POSTGRADO

**Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA**

p r e s e n t a

MAYRA VIRGINIA RAMOS GOMEZ

Asesor: DR. RAMON BOOM ANGLADA



México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pag.
I INTRODUCCION	1
II GENERALIDADES	2 - 49
III MATERIAL Y METODOS	50 - 60
IV RESULTADOS	61 - 65
V DISCUSION	66 - 68
VI REFERENCIAS	69 - 70

INTRODUCCION

La anamnesis de los pacientes ictericos debe de incluir un interrogatorio minucioso. El hallazgo de una vesícula biliar aumentada de tamaño a la exploración física supera cualquier factor de la historia y señala hacia la obstrucción extrahepática. La presencia de un hígado muy aumentado de tamaño o muy doloroso, en contraste con lo anterior, va en contra de obstrucción. El laboratorio proporciona poca colaboración para el diagnóstico diferencial. Las pruebas de función hepática tienen limitaciones bien conocidas, quedando como alternativa para el diagnóstico diferencial entre ictericia intrahepática y extrahepática -- otros abordajes como serían el ultrasonido, la tomografía axial computada, y la colangiografía directa y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Dado que no existen métodos únicos para diferenciar la ictericia intrahepática y extrahepática, pensamos conveniente realizar la importancia de la evaluación clínica para establecer rápidamente el diagnóstico diferencial entre ambas, para lo que se utilizó el análisis discriminante para encontrar los signos, síntomas y exámenes de laboratorio de rutina que dieran la mayor seguridad para establecer el diagnóstico, comparando su especificidad y sensibilidad

con las de ultrasonido.

GENERALIDADES

Durante la edad media, se suponía que la bilis que entraba al intestino era absorbida y reutilizada. Giovanni Berelli en el Siglo XVII fué el primero en calcular que la cantidad total de bilis que entra al duodeno cada día, era muchas veces la cantidad de bilis presente en el árbol biliar en un solo momento. 75 años después Edward Barry afirmó que la bilis tenía un flujo complicado. Berzelius en 1809 fué el primero en descubrir las sales biliares. En 1907 y 1941, Sobotka y Josephson describieron la circulación enterohepática de las sales biliares. En 1826 Cuclin identificó el colato de sodio y la taurina en bilis de buey. Liebig en 1843 fué quien acuñó el término de ácido biliar. En 1855, Lehmann distinguió entre los conjugados de glicina y taurina del ácido cólico y realizó que estas sales eran responsables de la solubilidad del colesterol en la bilis. Berzelius, Liebig y Pettenkofer reconocieron la escasez de productos biliares en las heces, pero consideraban que eran metabolizadas y excretadas en cada respiración (Liebig) o en la orina (Pettenkofer). A mediados del siglo XIX Hoffmann y Hopper-Seyler resucitaron el postulado de Barry de la circulación continua de las sales biliares, pero fueron incapaces

de verificarlo con experimentos. Entre 1870 y 1892 Schiff y Weiss y Weiss independientemente, demostraron que las sales biliares eran reabsorbidas del intestino con la subsecuente aparición en la bilis. La importancia de la integridad de la circulación enterohepática durante estudios fisiológicos fué apreciada hasta los estudios de Thureborn y Dowling. En años recientes, mediciones cuantitativas de la circulación enterohepática en el hombre utilizando técnica de dilución con isótopos fué empleada por Lindstedt. La existencia de un equilibrio dinámico entre síntesis y secreción, fué realizada por Bernann. (1).

La colestasis puede resultar de la interferencia del flujo biliar en cualquiera de los sitios de conjugación en la fracción microsomal al duodeno. Morfológicamente la colestasis es definida como acumulación de bilis en las células hepáticas y conductos biliares. Clínicamente es la retención en la sangre de todas las sustancias excretadas normalmente en la bilis. Niveles de ácidos biliares en suero aumentados. Funcionalmente es definida como una disminución en el flujo biliar canalicular. Hay una disminución de la secreción hepática de agua y/o aniones orgánicos (bilirrubina-ácidos biliares). Esto puede ser debido a falla en la bomba de secreción de bilis o de los canales, en los cuales la bilis es secretada. (2).

La mayor parte de la Bilirrubina formada deriva del catabolismo de la hemoglobina presente en los eritrocitos maduros circulantes. La duración de la vida media de éstos es de 120 días, y de los mismos procede aproximadamente el 85% del pigmento biliar formado. Estas células son destruidas en el sistema reticuloendotelial, particularmente en el bazo, médula ósea, aunque todas las células fagocitarias pueden realizar esta función. La hemoglobina liberada por hemólisis intravascular es degradada en gran parte en el hígado, riñón y médula ósea, aunque el hígado es probablemente el único punto de degradación de la metahemina formada tras hemólisis intensa. Los macrófagos hípticos convierten también la hematina en bilirrubina, como se demuestra por el cambio secuencial de color observado en los hematomas subcutáneos.

Los estudios de Gray y London realizados en 1950 demostraron que no toda la bilirrubina deriva del catabolismo de los eritrocitos. Se administró glicina- H^{15} a sujetos humanos y a animales y se determinó la tasa de incorporación del isótopo en la hematina obtenida de los eritrocitos circulantes y de la estercolina obtenida de las heces. La mayor parte del trazador recuperado en el pigmento biliar fecal, se encontró en un máximo isotópico que apareció aproximadamente a los 120 días después de la admi

nistración del mismo. Como la glicina se incorpora a la hematina solo en los eritrocitos recién formados, hay varias posibilidades de explicación del pico precoz de captación del pigmento biliar (en los primeros 5 días) a) degradación de la hemoglobina en los eritrocitos inmaduros de la médula ósea; b) formación excesiva de hemoglobina -- citoplasmática en los eritrocitos recién formados en la médula ósea, y c) metabolismo rápido de otras proteínas hemáticas, tales como catalasa, citocromos, etc.

Estudios realizados con glicina marcada con C^{14} e H^3 o ácido aminolevulínico d^3 (ALA) han puesto de manifiesto que el primero identifica predominantemente un componente eritropoyético del máximo precoz, en tanto que el último isótopo identifica de forma primaria un componente hepático del mismo máximo. Israels y cols, fueron los primeros en identificar la naturaleza difusa de este máximo precoz, atribuyendo la fase inicial a factores no hematopoyéticos, y la última fase al catabolismo de los precursores eritrocitarios. El rápido catabolismo de la catalasa hepática, triptofanopirrolasa o citocromo P-450 hace que estas enzimas hemáticas sean el posible origen del componente hepático del pigmento precozmente marcado. El catabolismo de la hematina mioglobínica es demasiado lento para servir como factor principal.

Los productos finales del metabolismo eritrocita

rio son la bilirrubina, el hierro y la globina. El hierro se almacena en su totalidad como hemosiderina o ferritina y se reutiliza posteriormente. Se supone que la globina experimenta degradación proteica y que los aminoácidos entran a formar parte del fondo común de substratos proteicos. La bilirrubina es liberada a la circulación y posteriormente excretada por el hígado. La bilirrubina que se encuentra en el plasma, está ligada a la albúmina y no circula como un complejo bilirrubina: globina. Hemo es un complejo de hierro con protoporfirina IX. La vía seguida se cree que afecta a la eliminación inicial del complejo hierro-protoporfirina (hemática) de la globina. La hematina se convierte con rapidez en bilirrubina in vivo, proceso que ocurre en dos etapas. La primera afecta a la ruptura del anillo porfirínico a nivel del enlace meteno^o por una enzima microsómica, la hem-oxigenasa. La biliverdina resultante es reducida después a bilirrubina por una enzima soluble, la biliverdina reductasa. La hem-oxigenasa es limitadora del ritmo, en tanto que la biliverdina reductasa se encuentra en gran exceso.

La hem-oxigenasa es una enzima microsómica que cataliza de forma específica la oxidación del hemo. La reacción requiere oxígeno molecular y NADPH, y parece que la citocromo P-450 es la oxidasa terminal. Aunque esta -

dios recientes ponen en duda el papel del citocromo P-450 en el sistema Hem-oxigenasa, la naturaleza enzimática de la reacción y la necesidad de oxígeno molecular y de NADPH parecen estar claramente establecidas. La hem-oxigenasa convierte la hematina de forma estequiométrica en 1 mol de biliverdina y 1 mol de monooxigenasa carbónica. La biliverdina-reductasa es una enzima soluble que se encuentra en las células del sistema reticuloendotelial. La reacción que afecta a la biliverdina como sustrato, requiere NADPH y origina la formación de bilirrubina no conjugada.

Prácticamente toda la bilirrubina plasmática está unida íntimamente a la albúmina con una afinidad primaria constante por la albúmina sérica humana de $10^8 M$. -- Aproximadamente pueden ligarse dos moles de bilirrubina -- por un mol de albúmina sérica. Esto corresponde a una concentración sérica máxima teórica de bilirrubina no conjugada de 80 mg/100ml. El primer mol de bilirrubina se une -- más íntimamente a la albúmina que el segundo mol. Como la bilirrubina ligada a la albúmina no puede difundirse libremente a través de las membranas celulares, la albúmina -- tiende a restringir el pigmento al compartimiento plasmático. La mayor parte de los efectos tóxicos de la bilirrubina son causados por la ligandina libre, la albúmina unida juega un papel de protección. En condiciones fisiológicas

La bilirrubina está presente casi exclusivamente ligada como el dianion a un sitio primario de unión en la albúmina, con cantidades más pequeñas en uno o dos sitios secundarios. La reacción es rápida y reversible; la afinidad de unión es alta, y el equilibrio es independiente al p^H . Abajo de un p^H de 7.4, las moléculas de bilirrubina agregan con ácido no ionizado de bilirrubina. Estos agregados ocurren en estados hiperbilirrubinémicos que están acompañados por acidosis. (2).

La bilirrubina conjugada está unida también a la albúmina sérica, al parecer en la misma localización que la bilirrubina no conjugada. No obstante la constante de afinidad para tal unión es menor en varias órdenes de magnitud. No se sabe bien cuál es el punto de enlace entre bilirrubina y la albúmina, aunque se cree que afecta a los grupos catiónicos de la albúmina y a los grupos carboxílicos del ácido propiónico de las cadenas laterales de la bilirrubina. (3).

La excreción canalicular de la bilirrubina se piensa es debida a un proceso energía-dependiente que transporta el pigmento contra un gradiente de concentración. En el pescado, la bilirrubina no conjugada es excretada en la bilis, en mamíferos, la conjugación es esencial para la excreción de bilirrubina.

Por ejemplo, ratas de Gunn y pacientes con el síndrome de Crigler Najjar tipo 1 carecen de actividad de UDP-glucuroniltransferasa y manifiestan hiperbilirrubinemia no conjugada perpetua. La acumulación de bilirrubina conjugada en el suero seguida de la infusión intravenosa de bilirrubina no conjugada a velocidad que excede la capacidad - - excretora máxima de bilirrubina sugiere que el transporte canalicular antes que la conjugación, está limitando la - velocidad en la excreción de bilirrubina. Cuando la actividad de la UDP-glucuroniltransferasa es parcial o totalmente deficiente, no obstante, la conjugación puede estar limitando la secreción de bilirrubina. Algunas observaciones sugieren que hay al menos dos mecanismos de excreción de aniones orgánicos por el hígado: uno por sales biliares, el otro por otros aniones orgánicos.

Antes de que la bilirrubina sea excretada en la - bilis, el ácido propiónico y los grupos carboxyl son conjugados. Estudios de bilis por sonda en T de humanos muestran conjugados carboxyl y glucosyl, grupos de azúcares - más complejos incluyeron glucuronosyl-glucosyl, glucuronosyl glucuronosyl y glucosyl-glucosyl-glucuronosyl. El ácido glucurónico es el grupo conjugado mayor en la bilis de mamíferos. Los glucurónidos de bilirrubina están presentes como mono- y diconjugados. Porque la bilirrubina IX⁰² es -

una molécula asimétrica, la bilirrubina IX-C monoglucuronida existe como dos isómeros, dependiendo en donde sea atacado el grupo glucuronil.

Las concentraciones biliares de sodio, potasio, calcio y bicarbonato pueden ser apreciablemente más altas que en el plasma, mientras que los niveles de cloro pueden ser más bajos. Estas diferencias se pueden deber a uno o más de los siguientes fenómenos: a) la formación por los ácidos biliares de agregados polimoleculares (o micelas), las cuales tienen una actividad osmótica menor, b) diferencia de potencial eléctrico entre la luz biliar y el fluido extracelular, c) reparto variable de diferentes electrolitos a la distribución Donnan, y d) posible actividad de transporte de iones orgánicos.

El catión biliar predominante es el sodio presente normalmente en un rango de 145 a 165 mEq/l. Las concentraciones del potasio son de 4.2-5.6 mEq/l. Variaciones de los niveles de potasio biliar son usualmente paralelas a las del sodio. La electronegatividad de la luz de la vesícula puede predisponer a concentraciones más altas de cationes divalentes que de monovalentes.

Los componentes orgánicos principales de la biliar son los ácidos biliares conjugados, fosfolípidos, colesteroles y los pigmentos biliares. Las proteínas están

presentes en muy bajas concentraciones. Metabolitos de varios compuestos endógenos (principalmente hormonas) también se pueden encontrar. La concentración de ácido biliar en la bilis hepática humana es de 2 a 45 mM. Los ácidos biliares que están mayormente presentes son la glicina y tauroina conjugadas, con un pK bien abajo de la escala fisiológica del pH biliar, y por lo tanto están presentes como aniones (sales biliares) más bien que ácidos biliares no disociados.

Las sales y ácidos biliares son moléculas anfipáticas, las cuales forman micelas (o agregados polimoleculares) en una concentración micelar crítica. La concentración de ácidos biliares en bilis hepática y vesicular, es usualmente más alta que la concentración micelar crítica, de modo que los ácidos biliares están mayormente en forma micelar en la bilis normal, también como en la luz duodenal y yeyunal. La mayoría de los ácidos biliares del hombre son conjugados de los ácidos biliares primarios (cólico y quenosodesoxicólico) y secundarios (desoxicólico y en menor extensión litocólico). Las concentraciones de fosfolípidos y colesterol de la bilis hepática están en una escala de 25 a 810 y de 60 a 120 mg/100 ml o 0.3 a 1.1 y 1.6 a 8.3 mM, respectivamente. En la bilis vesicular, las concentraciones de constituyentes no solubles (ácidos biliares, fosfolípidos, colesterol) están apreciablemente más altas, debido a reabsorción de - - -

agua (y electrolitos inorgánicos) por la vesícula. La secreción en bilis de colesterol y fosfolípidos depende íntimamente en la secreción de ácidos biliares. Los ácidos biliares son el mejor determinante de la solubilización en la bilis de fosfolípidos y colesterol.

La concentración de colesterol en la bilis frecuentemente excede la capacidad de solubilización máxima de colesterol; ésto puede llevar a precipitación de colesterol y formación de cálculos de colesterol.

Los pigmentos biliares están presentes en la bilis hepática y vesicular a concentraciones promedio de 0.8 y 3.2 mM (0.5 y 2 g/l) respectivamente. Las concentraciones de proteínas son de 300 a 3,000 mg/l en la bilis. La albúmina sérica es la más abundante y deriva del remanente del plasma. Otras proteínas biliares probablemente originadas del plasma y su concentración, parece estar relacionada inversamente a su peso molecular. La bilis también contiene una variedad de enzimas lisosomales, probablemente excretadas vía exocitosis del hepatocito independientemente de la secreción de ácidos biliares, también como muchas ectoenzimas de membrana plasmáticas.

La osmolaridad de la bilis medida por la depresión del punto de congelación, es usualmente aproximadamente de 300 mOsm/kg; esta varía paralelamente al plasma. La

concentración total de iones (especialmente concentración de cationes puede ser mucho más alta en la bilis que en el plasma a pesar de la isotonicidad de la bilis. La actividad osmótica total está considerada solo por los electrolitos inorgánicos, ignorando los aniones de la sal biliar.

La absorción y secreción de fluidos en organismos vivos resulta de producir movimientos de agua. El transporte activo de agua nunca ha sido observado en un organismo vivo, y el potencial de agua es idéntico dentro y fuera de las células de mamíferos vivos. Por lo tanto, la fuerza de impulso de transporte de agua a través del epitelio debe venir de presiones hidrostática u osmótica. La filtración hidrostática es improbable que sea el evento inicial en el flujo biliar. En el hígado de rata aislado perfundido, la bilis puede ser excretada a presiones que exceden la presión de perfusión; en el animal intacto, la presión máxima biliar (o presión máxima secretoria) es invariablemente más alta que la presión sinusoidal (o portal). En condiciones experimentales o patológicas, no obstante, variaciones en la presión hidrostática pueden afectar la formación de bilis. Salida excesiva de bilis ha sido observada en cirrosis y atribuida al menos en parte, a aumento de la presión venosa hepática.

Se ha asumido que la filtración osmótica sea el

mecanismo más importante generando el flujo. En los estudios de Diamond y Curran, el transporte activo de un soluto está unido al transporte de agua hasta que se alcanza el equilibrio osmótico. Prerrequisitos: a) una luz estrechada en un extremo y proporcionado con un alto cociente superficie-volumen y b) transporte activo de uno o diversos solutos (energía dependiente). El canalículo biliar obra de malla, satisface la primera de estas condiciones. Como para la segunda, los solutos en cuestión podrían ser ambos no absorbibles que indujeran colestasis análoga a diuresis osmótica, o solutos de bajo peso molecular que inducen colestasis estableciendo un gradiente osmótico local. El sitio de establecimiento del gradiente osmótico local, si alguno, en el parénquima hepático no ha sido establecido. El espacio intercelular como en la vesícula, la luz canalicular misma, o el sitio que separa las microvellosidades canaliculares, como propuestos en otro epitelio secretor, son candidatos posibles. Los sitios anatómicos de movimiento de flujo en el sistema biliar son: canales biliares, conductillos, conductos y vesícula.

Hay dos teorías para explicar el flujo biliar canalicular. La de un componente la que considera la formación biliar canalicular como un flujo de agua osmótico en respuesta a transporte activo de soluto. Porque de la correlación excelente entre flujo biliar y salida de ácido-

biliar en la bilis, los ácidos biliares son considerados ser uno de los solutos generando el flujo biliar: el término flujo ácido biliar dependiente es ampliamente usado para describir esta fracción de flujo biliar. Bajo diversas circunstancias, no obstante, el flujo canicular puede ser generado a baja salida de ácidos biliares, en la ausencia de ácidos biliares, o en adición al flujo ácido biliar dependiente. Esto es usualmente designado como el flujo ácido biliar independiente; este propósito puede ser reportado como la teoría de dos-componentes de flujo biliar canalicular.

El hígado tiene una alta eficiencia para la extracción de ácidos biliares. Se puede observar una inhibición competitiva cuando se dan simultáneamente dos ácidos biliares, pero no con otros aniones orgánicos. Un receptor de ácidos biliares, probablemente una proteína, ha sido caracterizada en las células de la membrana plasmática hepáticas y pueden servir como interacción inicial en la translocación de los ácidos biliares a través de la membrana. La capacidad máxima de captación (3.5 a 4.5 $\mu\text{moles} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 100 \text{ g hígado}^{-1}$) es aproximadamente diez veces más alta que la capacidad máxima de captación de la bromosulfoftaleína (BSP). También excede grandemente de la capacidad máxima de secreción biliar, de modo que, en --

cargas normales de ácidos biliares, el transporte toma lugar lejos de la saturación. La fuerte dependencia al sodio de la captación sugiere que es un proceso activo secundario, sistema de co-transporte sodio-bilis energizado por el gradiente de sodio.

Poco se conoce acerca del transporte intracelular del sinusoide al polo canalicular del hepatocito. Los ácidos biliares tienen poca afinidad para la Y (ligandina) o proteína Z, la que se une a una variedad de otros aniones orgánicos, incluyendo la BSP y agentes de contraste iodizados. Proteínas citoplasmáticas uniendo ácidos biliares, pueden jugar un papel en el transporte. Durante esta fase de transporte hepático, los ácidos biliares no conjugados son conjugados a taurina y glicina.

La secreción de ácidos biliares en la bilis probablemente toma lugar a través de otro proceso mediado -- por portador. Los ácidos biliares son secretados contra -- un gradiente de concentración. Su concentración biliar -- (10 a 100 mM) es 100 a 1,000 veces más alta que su concentración plasmática en la sangre portal y sistémica, sugiriendo un proceso activo. Con una velocidad sistémica de aproximadamente 500 mg/día, el hígado es capaz de mantener un remanso de 2 a 3 g de ácidos biliares y de secretar en la bilis 20 a 30 g/día de ácidos biliares.

Aniones orgánicos incluyendo BSP, furosemida, la docianina verde, iodocianido, iodipánida, rojo fenol, floridzin, y rosa de bengala, son secretados en la bilis, en general, ellos aumentan el flujo biliar en proporción a su velocidad de secreción en la bilis. Se piensa que la colg leresis depende de un mecanismo osmótico similar al de la colg leresis del ácido biliar.

La bilirrubina en dosis fisiológicas no causa colg leresis, posiblemente porque la carga osmótica es poca y/o por la incorporación de la bilirrubina en micelas, con menos actividad osmótica.

El transporte activo de sodio ocurre a través de la mayor parte de las membranas plasmáticas de las células; esto está asociado con una enzima unida a la membrana, Na^+ , K^+ -ATPasa. En células aisladas, la expulsión de sodio está unida con la entrada de potasio y no genera flujo de agua osmótico. En epitelio de transporte, no obstante, la Na^+ , K^+ -ATPasa se ha implicado en varias secreciones y se piensa que genera un flujo de agua por ósmosis local. Las membranas plasmáticas de los hepatocitos han mostrado contener Na^+ , K^+ -ATPasa. En varias situaciones se ha encontrado una correlación entre la actividad de la Na^+ , K^+ -ATPasa en las membranas plasmáticas hepáticas y flujo biliar.

En el hígado de rata aislado perfundido con una solución libre en bicarbonato, se redujo el flujo ácido biliar independiente a 50%. En esta condición la secreción de bicarbonato fué casi eliminada, mientras que la secreción de sodio estuvo marcadamente reducida.

El citoesqueleto y los organelos contráctiles en los hepatocitos incluyen: a) microtúbulos, b) filamentos densos de miosina, c) filamentos intermedios (queratina) - y d) microfilamentos finos de actina. Datos disponibles sugieren un papel de estos organelos en el mantenimiento de la forma celular, la motilidad celular, y varias secreciones, incluyendo secreción de proteínas y lipoproteínas por el hepatocito en el plasma. Se ha hecho la hipótesis que los microfilamentos y los microtúbulos pueden tener un papel en la formación de bilis, y que la disfunción de estos organelos puede llevar a colestasia.

La actividad secretora de bilis de los canales y canaliculos puede explicar la colestasis que existe en ciertas enfermedades. Se ha medido flujo biliar elevado en pacientes con cirrosis u otra enfermedad hepática crónica asociada con proliferación de conductos. Una respuesta aumenta a la secretina en estos pacientes sugiere un origen en canales/canaliculos para el flujo biliar aumentado. Un flujo biliar aumentado también ha sido reportado en pa-

ciantes con dilatación congénita del árbol biliar intrahéptico. Un aumento en la superficie del epitelio biliar es común en estas condiciones. Evidencia estructural que la absorción puede tomar lugar en los conductillos biliares humanos ha sido obtenida en colestasis de varias causas por Sasaki. La importancia relativa de los procesos de secreción y absorción probablemente varía durante el día en individuos normales, pero no ha sido cuantificado con precisión.

La insulina aumenta el flujo biliar y más especialmente, la fracción canalicular ácido biliar independiente. El mecanismo se desconoce, no parece ser mediado por hipoglucemia ni estimulación del nervio vago.

El flujo biliar no estuvo afectado grandemente por variaciones en la velocidad del flujo sanguíneo en hígado de rata aislado perfundido. Una pequeña disminución en la formación de bilis ácido biliar independiente se ha notado, no obstante, en hígado de rata aislado perfundido a una velocidad baja, posiblemente como consecuencia de alteraciones regionales de la perfusión. La anastomosis termino-lateral portocava y arterialización de la circulación portal no tuvo efecto en el flujo biliar en perros; el circuito término-lateral portocava en ratas causó una reducción del flujo biliar canalicular ácido biliar indepen-

diente juntamente con una reducción en el peso del hígado. Se ha reportado pronunciada disminución en el flujo biliar como resultado de isquemia hepática aguda y también de aumento agudo en la presión venosa hepática. (1)

En su papel como una glándula exócrina, el hígado secreta bilis, una solución de moléculas semejantes a - detergentes llamadas sales biliares, cuyos órganos blanco la luz del árbol biliar o intestino. Allí ellas forman un número importante de funciones: solubilización, transporte y regulación. De la luz del intestino son ávidamente absorbidas y regresadas al hígado en la sangre portal. Los órganos blanco secundarios de regreso de las sales biliares son las células del parénquima del hígado. Allí ellas regulan el metabolismo lípido intracelular, solubiliza y/o dispersa un número de lípidos de membrana intracelular, y los transporta en la bilis. Ya que la localización topográfica de este flujo continuo de moléculas de sales biliares está esencialmente limitado a el hepatocito, árbol biliar, intestino, enterocito y sangre portal, es llamada -- circulación enterohepática.

La bilis hepática es secuestrada en la vesícula y concentrada interdigestivamente, después vaciada en el - intestino en respuesta principalmente a la colecistoquinina, una hormona duodenal-yeyunal liberada por ácidos gra--

tos y amino ácidos entrando al duodeno. La mayoría de las sales biliares es absorbida hasta que alcanza el tercio -- más bajo del intestino delgado. Allí receptores de alta -- afinidad absorben activamente las sales biliares y las -- transfieren a la sangre portal donde ellas son acarriadas al hígado en la vena portal unidas principalmente a albúmi -- na sérica y lipoproteínas. En el hígado, otra vez encuen -- tren una alta afinidad de unión y sitio de captación en -- las membranas sinusoidales de los hepatocitos. Así, ellas son casi enteramente aclaradas en un simple páso a través de la circulación intrahepática. La eficiencia de los dos sistemas de transporte activo resulta en poco derrame de -- sales biliares en las heces y niveles extremadamente bajos en la sangre periférica (45 μ m). La circulación enterohe -- pática está impulsada por la producción activa continua de bilis en el árbol biliar, contracción intermitente de la -- vesícula, actividad peristáltica del intestino delgado, -- transporte activo por los ileocitos, y el flujo de la vena porta. Es ahora aparente que, ya que las sales biliares -- del hombre varían marcadamente en polaridad hay tres cir -- cuitos enterohepáticos: uno rápido, uno intermedio y uno -- lento. Una alta proporción de ácidos biliares dihidroxi -- glicina conjugados son principalmente absorbidos pasivaneg -- te en el yeyuno; taurina (y glicina) conjugados de las sa --

los biliares dihidroxi y trihidroxi son absorbidas activamente en el íleon distal; y los ácidos biliares no conjugados son absorbidos pasivamente del cecum. Contrariamente a las membranas sinusoidales, las sales biliares más polares son más eficientemente recogidas en un simple paso. -- Mientras los conjugados predominan, la sangre periférica está desproporcionalmente enriquecida en sales biliares no- y dihidroxi antes que sales biliares trihidroxi.

La secreción activa de sales biliares de las células hepáticas a través de las membranas canaliculares en la hilia es la bomba metabólica principal de la circulación enterohepática. Este es el paso limitando la velocidad en el transporte completo de las sales biliares de la sangre o de síntesis hepática de hilia "de novo". La mayor parte del flujo de agua canalicular es un proceso pasivo que ocurre en respuesta al transporte de sales biliares, se encuentra una relación lineal entre las velocidades de flujo biliar y secreción en el hombre. En el hombre, casi $10 \mu\text{l}$ de hilia se forma por micromola de sal biliar secretada. De las sales biliares que forman micelas, todas promueven el mismo volumen de flujo biliar por micromola. En el hombre con una circulación enterohepática intacta, casi $15 \mu\text{moles}$ impiden un flujo sal biliar dependiente de ≈ 0.15 ml/min. Aún no está claro si en el hombre el flujo sal bi

liar independiente del agua y electrolitos ocurre a nivel de los canalículos. La bilis diluida es transformada a una forma vesicular, es probable que vesículas mixtas de sal biliar-lecitina y colesterol sean formadas intracelularmente, de algún modo transportadas vectorialmente para fusionarse con las membranas canaliculares y ser excretadas en la bilis. La concentración activa de lípidos a lo largo del árbol biliar podría transformar las vesículas mixtas en micelas mixtas. La fuerza de impulso metabólico total dentro del árbol biliar resulta en la producción continua de 800 a 1,000 ml de bilis por día en un hombre intacto, flujo grandemente fluctuante, no constante, y está reducido en la noche y acelerado con el alimento.

La vesícula concentra la bilis 5 a 10 veces por la absorción activa de iones de sodio y cloro unida con el movimiento pasivo de agua. Esto no es esencial para la secreción de bilis, pero facilita su almacenamiento en preparación para la digestión grasa. Interdigestivamente, permanece relajada, posiblemente mediado por los antagonistas, polipéptido vasoactivo intestinal, somatostatina, y polipéptido pancreático, y la ausencia de estimulación neurohumoral. Los humanos después de colecistectomía no sufren de mala digestión o mala absorción de grasa. Estudios recientes en el hombre demostraron que casi la mitad de la bilis

hepática entra a la vesícula para concentración y almacenamiento, la otra mitad ciude a la vesícula para entrar al duodeno y experimenta ciclo enterohepático continuo. En respuesta a influencia colérica y hormonal durante la comida, posiblemente vía el vago, colecistoquinina, y motilina, la vesícula se contrae en un periodo de 15 a 45 minutos, durante los cuales más del 80% de su contenido es descargado en el duodeno. La vesícula, por lo tanto, participa como un depósito y bomba mecánica en la circulación enterohepática.

Las sales biliares son absorbidas pasivamente de todos los sitios anatómicos del sistema gastrointestinal, incluyendo la pequeña absorción de la vesícula. Los sitios de transporte activo están localizados en el ileon, como la absorción de otros materiales más solubles en agua, están dependiendo en la presencia de iones de sodio. Mientras que las sales biliares son absorbidas pasivamente en la misma magnitud a todo lo largo del intestino, éste es el mayor sitio de reabsorción de sales biliares. La absorción pasiva a través del intestino delgado y colon puede ocurrir por difusión iónica o no iónica. Para propósitos prácticos, la absorción de las sales biliares por difusión no iónica (ejm. de ácidos biliares) es casi 10 veces más grande que la difusión de las especies no ionizadas (ejm.

sales biliares). De aquí la relativa contribución de cada proceso depende del pH prevaliente intraluminal y en la membrana, la constante de disociación (pKa) de las sales biliares individuales, la capacidad de solubilización máxima de las micelas de sales biliares, y el coeficiente de partición de especies iónicas y no iónicas en membranas absorbentes. En pH intestinal normal superior (pH 5.5 a 6.5), casi 50% de sales biliares libres (no conjugadas) (pKa 5.0 a 6.5) será protonado (no ionizado); una cantidad menor de sales biliares glicina-conjugada será protonada (pKa 3.5 a 5.2); y sales biliares no taurina conjugadas (pKa < 1.8) será protonada. Los valores del pH para la precipitación son pH 6.4 a 8.1 (ácidos biliares libres) y 4.3 a 7.4 (conjugados de glicina), no obstante los conjugados de glicina no precipitan aún a pH de 1.0, ellos son fácilmente absorbidos por difusión pasiva no iónica. Similmente, el quenodesoxicolato y el desoxicolato son absorbidos mejor en el colon que el ursodesoxicolato (el cual precipita a pH de 8.0) o colato (es ionizado a pH 6 a 7).

Los conjugados de taurina son casi totalmente dependientes en los sitios de transporte activo en el íleon para su absorción. Existe una relación recíproca entre las velocidades de transporte activo y pasivo de las sales biliares. Las sales biliares más polares, las cuales son

absorbidas pobremente por difusión pasiva en el intestino más alto, tienen velocidades de transporte máximo más altas a través del íleon. Contrariamente las sales biliares menos polares, las cuales son absorbidas bien en el intestino más alto por difusión pasiva tiene velocidades más bajas de transporte máximo en el íleon. Estudios recientes sugieren que tanto como el 50% de las sales biliares en la circulación enterohepática pueden ser absorbidas pasivamente en el intestino delgado más alto y sitios colónicos. Se sabe que la motilidad intestinal juega un papel en la distribución de sales biliares en varios sitios de absorción intestinal. La motilidad disminuida puede permitir que una gran proporción de sales biliares sean absorbidas en sitios de intestino proximal, mientras que la motilidad aumentada puede impulsar el caudal de sales biliares a la bomba ileal activa, ya que la capacidad de la bomba ileal es fácilmente saturada, ésto podría llevar a un desbordamiento en el ciego y colon, aumentando la desconjugación y absorción de los ácidos biliares libres en sitios colónicos, y aumentar la pérdida de ácidos biliares de la circulación enterohepática.

Todos los ácidos biliares y las sales biliares absorbidas del intestino son transportadas en la sangre portal al hígado. Ensayos de sales biliares en el intesti

no o conducto linfático torácico, muestran concentraciones insignificantes. En el reporte de Ahlberg, la concentración total de sales biliares en la sangre venosa portal de pacientes en ayuno anestesiado, experimentando colicistectomía fué $22.2 \pm 5.1 \mu\text{M}$. Este valor es seis veces más alto -- que los niveles en sangre venosa periférica ($3.5 \pm 1 \mu\text{M}$). En la rata valores entre 50 y $170 \mu\text{M}$ concentraciones de sales biliares de la sangre portal total, presumiblemente valores similares pueden ser alcanzados en la sangre portal de humanos después de una comida. El flujo sanguíneo en la vena porta del hombre se ha reportado ser casi 500 ml/min. La velocidad de secreción de sales biliares calculada en el -- hombre (350 a $900 \mu\text{moles/hr}$). Aunque la concentración de -- colatos y quenosdesoxicolatos en la bilis hepática es casi -- igual, la sangre de la vena porta está enriquecida en queng desoxicolatos sobre colatos, consecuentemente con su absorción más rápida en el intestino delgado alto y conservación más eficiente comparada con la más polar de los colatos.

En la sangre, las sales biliares están estrechamente unidas tanto a la albúmina sérica y clases específicas de lipoproteínas, particularmente lipoproteínas de alta densidad (HDL). Aparentemente no hay uniones a inmunoglobulinas o fibrinógeno, al menos en estado de ayuno. Tanto -- las sales biliares conjugadas y no conjugadas se unen a la

albúmina sérica a un pH de 7.4, con sales biliares libres uniones más estrechas que con las conjugadas. La magnitud de las uniones es más grande con sales biliares menos polares (litocolatos) y disminuye con las especies dihidroxil y trihidroxil. Evidencias corrientes sugieren que la albúmina y HDL pueden compartir igualmente la capacidad de transporte sérico de sales biliares con sales biliares más hidrofóbicas (ejem. glicodesoxicolatos). Los niveles de la sangre portal y séricos de sales biliares pueden elevarse grandemente en circunstancias fisiológicas y patológicas. Pacientes con analbuminemia aparentemente sufren alteraciones no hematológicas o enterohepático-biliar atribuida a sobrecarga de la capacidad de reserva de la HDL y tal vez lipoproteínas de baja densidad (LDL) para transportar sales biliares.

La captación hepatocelular de sales biliares es un proceso extremadamente eficaz, aclarando la sangre venosa portal de más del 80% de sales biliares. Estudios en animales sugieren que la captación de sales biliares es mediada por un sistema de transporte activo sodio dependiente. La captación hepática está aparentemente relacionada a la polaridad de las sales biliares y por lo tanto está inversamente relacionada a la fuerza de unión a la albúmina y tal vez lipoproteínas. El aclaramiento hepático --

fraccional de sales biliares parece ser independiente de su nivel de perfusión, sugiriendo que la capacidad del hígado para captar sales biliares excede el transporte máximo excretor de las sales biliares en la bilis.

Las sales biliares libres (no conjugadas) no se encuentran en el intestino delgado en el sujeto sano. Contrariamente las sales biliares conjugadas están rápidamente presentes en las heces. Las condiciones necesarias para el metabolismo bacteriano de las sales biliares son la presencia de anaerobios obligados en concentraciones por arriba de $10^4/\text{cm}^3$. Tales condiciones ocurren solo en el íleon distal cercano al esfínter ileocecal, en el ciego, y en el colon. El número posible de productos metabólicos producidos por la flora fecal anaeróbica es enorme. Ellos incluyen: desconjugación, dehidroxilación, oxidación, desulfación, reducción, epimerización, y aún desaturación de los anillos esteroideos. Ya que las más comunes biotransformaciones de las sales biliares son la desconjugación y la 7 α -dehidroxilaciones, los ácidos biliares fecales en salud están compuestos de ácidos desoxicólico y litocólico (70 a 80%) y sales biliares primarias no metabolizadas, -- ácidos cólico y quenodesoxicólico (7 a 8%). El ácido urea desoxicólico es invariablemente detectado en concentraciones de 1 a 2% de los esteroideos totales acídicos. Cerca -

del 10% de los ácidos biliares focales son iso-(3 β)-litocólico o iso-desoxicólico y una amplia variedad de ácidos - oxo-biliares, particularmente 7- y 12-oxo-derivados; se han detectado cantidades menores de 3-oxo-derivados. En el hombre el metabolito hepático común de litocolato es el sulfolitolato. El metabolismo de la siera flora del sulfolitolato conjugado involucra desconjugación y desulfatación - con transformación subsecuente de litocolato libre en un número de derivados pobremente polares. Esto incluye epimerización del grupo hidroxil en la posición C-3 a ácido isolitocólico, la formación de 3 β - graso acyl ésteres del ácido isolitocólico y desaturación del anillo ^A del núcleo esteroide para producir el derivado Δ^3 -colenoato.

Basado en la desaparición del plasma de sales biliares marcadas inyectadas en el hombre y la rápida aparición de sales biliares marcadas en la bilis sugiere que todas las sales biliares son rápidamente captadas por el hígado y excretadas en la bilis. Por esta razón la vida media de cualquier sal biliar circulante probablemente no es más larga de unos pocos minutos; sin embargo los niveles de sangre periférica en pacientes sanos en ayuno, generalmente -- caen en la escala 1 a 5 μM y muestra poca diferencia con el ayuno prolongado o entre sangre venosa o arterial. Ya que no ocurre apreciable flujo de sales biliares de los hepato-

citos en el estado de salud y porque los niveles séricos disminuyen con la interrupción de la circulación enterohepática, la conservación de niveles apreciables en sangre periférica es el resultado de absorción intestinal continua e incompleto aclaramiento plasmático durante el ciclo enterohepático a través del hígado. El suero venoso contiene menos colatos, ya que no solo son menos bien conservados por la absorción del intestino, pero la captación -- hepatocelular y el aclaramiento son más grandes que en las especies dihidroxi. La sal biliar predominante en ayuno -- en la sangre periférica son los conjugados quenodesoxicólicos con cantidades más pequeñas de desoxicolatos y colatos. La mayoría de las sales biliares de la sangre periférica -- son conjugadas, pero especies no conjugadas pueden ser regularmente detectadas, compatible con absorción cólica de especies no conjugadas. Durante la comida y contracción vesicular, ocurre una impresionante elevación de sales biliares séricas. Los niveles pueden aumentar dos a cinco -- tantos post prandialmente y son atribuidos a aclaramiento hepático incompleto durante la absorción intestinal aumentada de sales biliares durante la digestión. En general -- los conjugados del quenodesoxicolato aumentan más rápidamente (pico a los 60 minutos) y a mayor magnitud que los -- conjugados de colato (pico a los 90 minutos). Entre comi-

das los niveles séricos caen rápidamente tan bajo como los niveles detectados antes de la primera comida del día, compatible con la posibilidad de que el vaciamiento gástrico y la digestión duodenal/yejunal y la absorción continúen entre comidas. La más rápida y abrupta elevación de conjugados de quenodesoxicolato comparada con los conjugados de colato es atribuida a la más rápida absorción intestinal proximal de estas sales biliares juntamente con su menos eficiente aclaramiento hepático.

Las espigas de los niveles séricos de las sales biliares persisten después de la colecistectomía, indicando que el conducto biliar común juntamente con esfínter de Oddi competente toma una función de depósito.

Los niveles sanguíneos de las sales biliares venoso y arterial no son diferentes, está de acuerdo con la creencia de que el aclaramiento renal y la excreción urinaria de sales biliares comunes es insignificante ($< 10 \mu\text{moles}/24 \text{ hr}$) en salud. Estos valores pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática, especialmente colestasis ($> 400 \mu\text{moles}/24/\text{hr}$). los patrones de las sales biliares cambian. En un estudio los conjugados de colato y quenodesoxicolato predominaron (50 a 70%); y otras sales biliares 3, 12-disubstituidas constituyeron entre 1.3 y 12%; y sales biliares monohidroxi 7 a 15% de ácidos biliares urina-

rios. Una alta proporción de sales biliares de nuevo tetraxo, hidroxilado en las posiciones C-1 o C-6 constituyeron 5 a 15% de ácidos biliares, respectivamente. El cociente glicina-a-aurina está disminuido (como ocurre en muchas formas de enfermedad hepática) a casi 1:1. Una alta proporción de sales biliares está monosulfatada en la orina, alcanzando 100% para los monohidroxi, 90% para los dihidroxi, 30% para los trihidroxi y cero de los especies tetraoxi. En adultos y niños con colestasis cantidades significativas de sales biliares comunes, se encuentra en bilis y orina como derivados glucuronidos (sulfato-a-glucuronidato cociente 2:1); conjugados de 1 β -hidroxi-delta5-colenolato se encuentran en el segundo grupo. La obstrucción de la circulación enterohepática de las sales biliares lleva a hidroxilación aumentada a posición inusual en el núcleo esteroide, conjugación aumentada con taurina, -- función de glucuronidación de hidroxil y función de sulfatación de uno o más hidroxil, todo lo cual lleva a formación de metabolitos altamente polares. Estos tienen débil capacidad para solubilizar componentes de membrana, solubilidad en agua aumentada, menor afinidad para la albúmina y la HDL, y un alto grado de aclaramiento por el riñón.

El término de colestasis puede referir a varias anomalías del proceso secretorio biliar, dependiendo -

en una de las orientaciones morfológica o fisiológica. (1).

Layden y Boyer concluyeron que el coeficiente de difusión permeabilidad ha sido aumentado tres tantos para explicar el aclaramiento biliar observado. Estos hallazgos aunque indirectos favorecen la existencia de una permeabilidad anormalmente elevada a nivel de la membrana canalicular o las uniones estrechas. Los marcadores empleados en estudios de aclaramiento equilibraron con el agua biliar más temprano que con el agua celular. Por lo tanto, los cambios de permeabilidad pueden ocurrir a nivel de las uniones estrechas más bien que a nivel de la membrana canalicular. Por otra parte, aumento del contenido de colesterol en la membrana en eritrocitos de membrana inhibe el movimiento de agua transmembrana, lo que llevó a Kakis a postular una permeabilidad disminuida de la membrana canalicular en litocolato y taurolitocolato induciendo colestasis; el colesterol contenido en la membrana está aumentando en ambos.

La existencia de una vía paracelular de transporte de fluido ha sido documentada morfológicamente por Layden y cols. Una permeabilidad aumentada para las uniones estrechas para la peroxidasa fué primero descrita después de la ligadura del conducto biliar por Metz. La ligadura del conducto biliar llevó a alteraciones morfológicas

características de las uniones estrechas, consistiendo en una disminución en el número de filamentos visualizados -- por la técnica de congelación de fractura, rompimiento de filamentos y pérdida de su orientación paralela. Hallazgos similares han sido descritos recientemente en colestasis extrahepática en humanos. No está claro si tales cambios son responsables de la permeabilidad de unión aumentada. Similar a otros modelos de colestasis el falsidán lleva a una extensa re-colocación de los filamentos de unión.

El taurolitocolato lleva a síndrome colestático característico en la rata y hamster. Efectos similares han sido observados con litocolato no conjugado y, a una menor magnitud, con 3- β -hidroxi- β -colónico. Esto ha sugerido -- que sales biliares atípicas pueden ser patogénicas en algunas formas de síndrome colestático en humanos. Estas sales biliares potencialmente hepatotóxicas son detoxificadas a -- una magnitud significativa por sulfatación y glucuronidación en la colestasis; tales ésteres son fácilmente excretados por el riñón. Se conoce que el hígado fetal produce -- cantidades aumentadas de 3- α -hidroxi- β -colónico y ejecuta hidroxilación inusual, tales como en posiciones 1 y 6; -- coplanar (a) las sales biliares también son encontradas -- en el meconio. En ciertos errores innatos del metabolismo de las sales biliares y en la enfermedad de Byler sales bi-

liaras atípicas pueden ser el acontecimiento inicial. En más formas de colestasis, no obstante, la presencia de tales sales biliares atípicas representa regresión del metabolismo de las sales biliares a un patrón fetal. Aunque el papel patogénico de ácidos biliares atípicos en enfermedades humanas permanece a ser establecido, el estudio de estos efectos en modelos animales ha realizado la comprensión del mecanismo potencial de colestasis.

El taurolitocolato, una sal biliar monohidroxi-conjugada, lleva a colestasis reversible dosis dependiente, afectando tanto la secreción de sales biliares y la fracción sal biliar independiente. Además la usual característica morfológica de colestasis, tales como pérdida de microvellosidades y dilatación canalicular, la administración de taurolitocolato lleva a alteración característica de la membrana plasmática canalicular con rompimiento de la membrana, evaginación del citoplasma, y, finalmente, a transformación laminar peculiar de la membrana canalicular. En contraste al litocolato, el taurolitocolato no es incorporado en la membrana plasmática hepatocelular, no obstante, el contenido de colesterol de la membrana aumenta dos veces.

Mientras que el taurolitocolato disminuye inmediatamente el flujo biliar, la colestasis inducida por el

litocolato es precedida por una fase colorética. Los cambios morfológicos por las sales biliares no conjugadas son similares a aquellos observados después de la administración de taurina conjugada. Además, la pérdida de material particulado en la superficie de la membrana se ha observado en exploración con microscopio electrónico. El litocolato lleva a aumento de seis a siete veces en el contenido de colesterol en la fracción de membrana canalicular enriquecida. Estos cambios están asociados con una marcada disminución en la actividad de la Na^+ , K^+ -ATPasa y otras enzimas de la membrana.

El glicolitolocolato parece producir colestasis -- por un mecanismo diferente del que es responsable el litocolato o taurolitocolato; ya que no se observan precipitados, es probable que el efecto esté relacionado a la pobre solubilidad de este compuesto.

El ácido 3-~~β~~-hidroxi-5α-esteroico ha sido descrito en el hígado y también se ha encontrado en colestasis. Lleva a cambios similares a los inducidos por el litocolato, pero en menor magnitud. Su efecto colestático se previene por la coadministración de colato o quonodocoxicolato; aunque su mecanismo no ha sido investigado, es probable que ejerza un efecto colestático de una manera similar al de las sales biliares monohidroxi saturadas.

El taurocolato lleva a colestasis in situ en el hígado de rata perfundido a velocidades que exceden su transporte máximo excretor. Hallazgos similares fueron reportados en animales sanos por el taurocolato, así también como las sales biliares hidroxil taurodesoxicolato y quenodesoxicolato. En el segundo estudio, la potencia colestática correspondió a potencia hemolítica y a cambios en las propiedades de las membranas plasmáticas hepatocelulares aisladas. Puede representar efecto tóxico directo de acumulación intracelular de sales biliares, ya que la capacidad de captación aumenta la capacidad secretora casi seis veces.

Las sales biliares renuevan las proteínas de la membrana plasmática del hígado in vitro; esto es paralelo a la pérdida de actividad de la membrana de superficie; no ocurriendo in vivo. Entre los estudios de modelos de colestasis, hay solo un reporte de recuperación disminuida de las proteínas de la membrana ejen. administración aguda de bolo de taurolitocolato, si el mismo agente es dado a infusión constante, la recuperación de las proteínas de la membrana no está afectada. Otros autores reportan un aumento dramático de colesterol contenido en la fracción de la membrana plasmática canalicular enriquecida.

La secreción de las sales biliares es uno de los mejores determinantes de la secreción de lípidos biliares.

La fuente de fosfolípidos biliares y los mecanismos por medio de los cuales las membranas canaliculares son protegidas de la acción detergente de las sales biliares, ha sido parcialmente elucidado. Un mecanismo potencialmente protector es la composición fosfolípida particular de las membranas canaliculares. Se reporta que tienen un alto contenido de esfingomielina (18 a 25%), y la solubilización fosfolípida por las sales biliares es selectiva y difásica. Similarsmente, los eritrocitos con un alto cociente esfingomielina/fosfatidil colina son mejor protegidos de la hemólisis inducida por las sales biliares. In vivo, otro mecanismo, tal como protección local por el rápido vuelco de los fosfolípidos de la membrana, pueda ser eficaz. La sal biliar taurocolato aumenta el contenido de fosfolípidos de la membrana, mientras el dehidrocolato no detergente no afecta la secreción de lípidos biliares ni la composición de lípidos de la membrana. El contenido total de fosfolípidos no es alterado por etinil estradiol, litocolato o ligadura del conducto biliar. En contraste el taurolitocolato aumenta significativamente los fosfolípidos en la membrana plasmática no canalicular, pero no en la fracción de la membrana plasmática hepática canalicular enriquecida.

Cambios en el contenido de colesterol en la membrana en membranas plasmáticas no hepáticas influyen en la

actividad de la Na^+ , K^+ -ATPasa y la permeabilidad de agua. El contenido de colesterol total no está afectado en la colestasis inducida por el etinil estradiol, pero los esteroides de colesterol son significativamente aumentados por esta droga. El aumento del contenido de los esteroides de colesterol está asociado con aumento de la microviscosidad de la membrana y la actividad de la Na^+ , K^+ -ATPasa disminuida. Todos estos cambios son reversibles por la acción detergente del Triton WR 1339. Mientras el etinil estradiol aumenta solo los esteroides de colesterol, el litocolato y el taurolitocolato llevan a un aumento seis y dos tantos, respectivamente, en el colesterol total de la membrana. El aumento de colesterol inducido por el primero estuvo asociado con aumento de la actividad de la Na^+ , K^+ -ATPasa en la membrana.

La Na^+ , K^+ -ATPasa, equivalente bioquímico de la bomba de sodio, está correlacionada al flujo biliar en condiciones diversas. Esta enzima está localizada predominantemente en la porción basolateral de la membrana superficial hepatocelular. Es inhibida por el etinil estradiol. Esto ha sido atribuido a aumento de la rigidez de la membrana secundario a aumento de la incorporación de esteroides de colesterol en la misma. En la colestasis inducida por la clorpromacina, la actividad de la enzima también es - -

inhibida. El taurolitocolato inhibe a la enzima también *ex vivo* como otras sales biliares *in vitro*. Similar a los hallazgos reportados con el ácido litocólico, la ligadura del conducto biliar disminuye la actividad de la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPasa en una fracción ligera de la membrana plasmática, la que contiene bilia canalicular, mientras que una fracción pesada presumiblemente compuesta de propiedad sinusoidal no fué afectada. En el segmento no obstruido del hígado después de obstrucción biliar selectiva, la actividad de la enzima está aumentada compensatoriamente.

Histoquímicamente la Mg^{2+} -ATPasa, está localizada predominantemente en la superficie canalicular del hepatocito. Aunque presente en el epitelio del conducto, su actividad es mucho más alta en la fracción de la membrana plasmática hepatocelular. Todas las sales biliares, excepto el dehidrocolato inhiben la enzima *in vitro*. La colestasis inducida por la citocalasina B un inhibidor de microfilamentos. Paralelo a la pérdida de microfilamentos, la actividad de la enzima está perdida después de la aplicación de citocalasina B, sugiriendo una relación entre la Mg^{2+} -ATPasa y microfilamentos.

El incremento en la actividad de la fosfatasa alcalina alcanza su pico 24 hrs. después de la ligadura del conducto biliar, mientras que la proliferación de conducti-

liso aumenta sobre los siete días. Esta disociación sugiere que el incremento observado en el hígado sano es predominantemente debido a un aumento en la fosfatasa alcalina hepatocelular. El estímulo para aumentar la síntesis de fosfatasa alcalina es desconocido, pero el hallazgo de que las sales biliares estimulan su síntesis específicamente en hepatocitos cultivados, aumenta la posibilidad de que la elevación de las sales biliares en la colestasis pueda ser el precursor. In vivo la administración de dehidrocolato, pero no de taurocolato aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina. La fosfatasa alcalina parece estar universalmente elevada en colestasis intra- y extrahepática.

La hipocatividad del retículo endoplásmico liso con consecuente reducción en la hidroxilación del ácido biliar se ha postulado como un mecanismo de colestasis. No hay duda de que la colestasis afecta una variedad de enzimas retículo endoplásmico. Más de estos cambios parecen estar relacionados a la disminución de la síntesis de proteínas y, además son las secuelas más bien que la causa de colestasis. La alteración de enzimas que metabolizan drogas pueden llevar a un paso alterado del metabolismo de las drogas con la formación de compuestos tóxicos colestáticos en ciertas condiciones. Un mecanismo semejante ocu-

ere en la colestasis por clorpromazina, en donde la inhibición del sistema enzimático microsomal acelera la toxicidad.

El único estudio que ha investigado la función - del citosol en la colestasis, reportó una disminución en - la unión anión- ligandina después de la administración de etinil-estradiol. El mecanismo de este incremento se desconoce, pero podría ser por el transporte del anión aumentado.

El transporte de proteínas lisosomales no está - afectado en la colestasis inducida por el etinil-estradiol.

El transporte de las sales biliares está impedido en la colestasis inducida por el etinil-estradiol, después de la ligadura del conducto, y por esteroides androgénicos y clorpromazina. Los esteroides estrogénicos y androgénicos interfieren con la captación de sales biliares en hepatocitos aislados. La colestasis inducida por etinil-estradiol es el único modelo en el que las sales biliares acarreadas han sido medidas. El etinil-estradiol disminuye el transporte máximo de las sales biliares en la hili, pero no afecta el número de sales biliares acarreadas. En contraste, siguiendo la administración de cicloheximida, un inhibidor de las síntesis proteicas, el transporte máximo de las sales biliares y la bromosulfaleína están progresivamente disminuidas en 24 horas. La disminución en -

el transporte máximo de las sales biliares está asociado con un cambio similar en el número de sitios de unión de las sales biliares. Estos estudios sugieren que los sitios de unión representan el supuesto acarreador de sales biliares. La carencia de un efecto de los estrógenos en el número de acarreadores de sales biliares sugiere que, al menos en este modelo, el transporte de sales biliares no es afectado por interferencia directa con el número o carácter de los acarreadores de sales biliares, pero por el medio ambiente lipídico y/o las fuerzas de impulso del transporte de las sales biliares, esta fuerza de impulso no ha sido identificada, pero podría estar relacionada a la Na^+ , K^+ -ATPasa.

Un papel de los microfilamentos en la formación de bilis fué postulado, basado en la observación de que la administración de citocalasina B lleva a colestasis; su administración causa dilatación de canalículos y pérdida de microvellosidades, una característica encontrada en otras formas de colestasis. Recientemente, se han demostrado movimientos contractiles presumiblemente generados por microfilamentos en los canalículos. Otro factor potencial contribuyente en la inhibición del transporte de las sales biliares inducido por la administración de citocalasina B. Mientras ésta actúa por separación de los microfilamentos -

de su inserción en la membrana plasmática, el falcídin cambia el equilibrio de la actina G no polarizada en los filamentos y la actina F. El falcídin también lleva a colestasis caracterizada por aumento a la permeabilidad a la suero; caracterizada morfológicamente por un aumento en la actina de los filamentos alrededor de los canaliculos y la unión estrecha.

El papel de los microtúbulos en la colestasis -- aún no ha sido dilucidado. La colchicina, un inhibidor de la polimerización de la tubulina, no afecta el flujo basal biliar, pero disminuye la excreción de sales biliares y -- con éso reduce la fracción de sales biliares dependiente -- del flujo biliar. Se ha sugerido que las alteraciones de los microtúbulos interfieren con el transporte de sales biliares. Los microtúbulos pueden requerirse para la formación de bilis.

La precipitación de taurolitocolato en el canaliculo se pensó que era responsable de colestasis. Se pueden observar cristales obliterando la luz canalicular inmediatamente después de la administración de esta sal biliar. Se ha demostrado que estos cristales están compuestos al menos en parte de colesterol. La clorpromacina interfiere con la formación de micelas de sales biliares, pero este efecto es prevenido por la administración de fosfatidilco-

lina.

Sobre escalas fisiológicas, el flujo sanguíneo - presumiblemente no afecta la secreción biliar. En el hígado de rata perfundido, la disminución de la perfusión lleva a centralización del flujo sanguíneo y a disminución de formación biliar (sal biliar independiente), mientras que la secreción de sal biliar no está afectada. La distribución de la perfusión no juega un papel significativo en la colestasis. Estudios marcando el uso de toxinas selectivamente portal o central han revelado que los hepatocitos -- portales y centrales tienen casi la misma capacidad de extraer y excretar sales biliares, mientras que la generación de flujo biliar sal biliar independiente parece ser una función de los hepatocitos centrales. Ya que un gradiente lobular se ha demostrado primero por exploración - con microscopio electrónico. (1).

Los estudios histopatológicos muestran que todos los cambios dependen de la duración de la colestasis. El hígado está aumentado y verde, está edematizado con un bog de alrededor. Desarrolla nodularidad tardíamente.

A la microscopía de luz los cambios hepáticos -- son independientes de la causa. Se observa acumulación de bilis, particularmente en las áreas centrixonales, las células de Kupffer y los canaliculos. Las células hepáticas,

especialmente en estas áreas, muestran una degeneración -- "plumosa", posiblemente debido a retención de sales biliares "tóxicas", con acumulación focal circundada por células mononucleares. La necrosis celular, regeneración e hiperplasia nodular, no obstante, son mínimas.

Con el tiempo, células mononucleares se acumulan en la zona portal. La fibrosis de la zona portal se extiende a encontrar bandas de zonas adyacentes, de modo que -- eventualmente el lóbulo está encerrado por un anillo de tejido conectivo. En los estados tempranos la relación espacial de la vena hepática al conducto portal permanece sin alteraciones y éste distingue el cuadro de la cirrosis biliar.

En la microscopía electrónica los canalículos biliares muestran cambios constantes independientemente de la causa. Estos incluyen dilatación y edema, despuntamiento, distorsión y esparcimiento de las microvellosidades. El aparato de Golgi muestra vacuolización. Aparecen vesículas pericanaliculares que contienen bilis y las cuales -- últimamente pueden ser identificadas con la degeneración -- "en pluma" de las células hepáticas vistas en el microscopio de luz. Los lisosomas llegan a ser más numerosos. El retículo endoplasmático está hipertrofiado. Estos cambios -- en el microscopio electrónico no son específicos. (2)

El daño hepático colestático es extrahepático e intrahepático, el primero es causado por obstrucción mecánica debida a condiciones tales como coledocolitiasis o -- cáncer de los conductos biliares, mientras que en el segun-- do existe una alteración funcional primaria en la secre-- ción biliar; esta alteración podía ser debida a drogas ta-- les como etinil-estradiol y raramente a sales biliares, ta-- les como ácido litocólico. (4).

El término de colestasis extrahepática implica -- obstrucción mecánica de conductos biliares grandes fuera -- del hígado o en la porta hepatis. El hígado está agranda-- do y los conductos biliares intrahepáticos están ampliamen-- te dilatados. Su contenido es al principio obscuro, pero posteriormente se torna claro llamada también bilis blanca que es el resultado del aumento de la presión en los con-- ductos, la cual suprime la secreción de bilis por el híg-- do. La bilis blanca es libre de bilirrubina y sales biliar-- res y la composición de cationes es la misma que en el sug-- ro. Esto se encuentra en todas las formas de colestasis -- extrahepática.

Los conductos biliares se multiplican en las zo-- nas portales. Están agrandados y tortuosos, tienen una -- luz amplia y están alineados por epitelio cuboidal alto. -- Los sinusoides contienen numerosos polimorfos. Se produ--

ca necrosis focal de células hepáticas, con pequeños sopor-
tes de celularidad, visto tempranamente en la zona media -
y más tardíamente en la zona portal. Las necrosis porta-
les contienen bilis y son llamadas lagos biliares. Ellos
representan ruptura interlobular de conductos biliares. --
Ellos no se observan en la colestasis intrahepática. Los
cambios hepáticos se desarrollan muy rápidamente. La co-
lestasis se ve dentro de 36 horas. La proliferación de --
conductos biliares es temprana; la fibrosis portal se desa-
rolla después. A las dos semanas, la duración no puede -
ser relacionada a la extensión del cambio hepático.

La bilis es normalmente secretada a una presión
de 15-25 cm de agua. Una elevación a cerca de 35 cm de --
agua resulta en supresión de flujo biliar y también en ic-
tericia. (2).

La colestasis intrahepática se sitúa algunas ve-
ces en la parte distal a los microcanales hepatocelulares y
abajo de los conductos biliares mayores. La patología ge-
neral, el cuadro clínico y bioquímico son los mismos como
en la colestasis extrahepática. (2).

En la tabla 1 se hace mención de las causas de -
colestasis intrahepática de Juerg Reichen y Francia R. Si-
mon (1).

T A B L A I.

CAUSAS DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA

Familiar

Colestasis clásica

Colestasis idiopática del embarazo

Colestasis benigna recurrente

Colestasis familiar intrahepática

Colestasis selectiva

Síndrome de Dubin-Johnson

Síndrome de Rotor

Drogas

Canalicular: anabólicos orales, estrogénicos y esteroides

Hepatocanalicular

Drogas: fenotiazinas, eritromicinas, otras

Químicos: 4-4'-diaminodifenilmetano

Del desarrollo

Neonatal

Causas secundarias

Indirectas

Postoperatorias

Endotoxinas

Nutrición parenteral total

Enfermedad de Hodgkin

Crisis de células falciformes

Síndrome de Stauffer

Hipofisectomía

Protoporfirina eritropoyética

T A B L A 1

CAUSAS DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA

CAUSAS SECUNDARIAS

Directas

Atresia biliar intrahepática

Colangiocarcinoma

Enfermedad de Caroli

Hepatitis viral

Hepatitis/esteatosis alcohólica

Cirrosis biliar primaria

Pericolangitis

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se llevó a cabo en dos etapas: en la primera se efectuó un estudio retrospectivo en el que se revisaron 1000 casos de ictericia estudiados por nuestro servicio y recolectados en cuestionarios como el que se adjunta a este trabajo, en un período comprendido de enero de 1977 a mayo de 1982, de los que se seleccionaron 108 casos que cumplían con los criterios de inclusión; que sometidos a un análisis discriminante nos dieron los cinco datos con mayor peso para el diagnóstico diferencial entre ictericia intrahepática y extrahepática. Dando lugar a la segunda etapa del estudio que se efectuó en forma prospectiva de junio de 1982 al 30 de noviembre de 1983, para ponerlos a prueba en cuanto a sensibilidad y especificidad para el diagnóstico diferencial de la ictericia intrahepática y extrahepática comparado con el ultrasonido.

Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos, en el estudio retrospectivo 61 mujeres y 47 hombres, comprendidos entre las edades de 12 a 39 años inclusive, que tuvieron hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa de más de 2.5 mg/100 ml de bilirrubina total, pero con datos de colestásis que podrían ser: a) la presencia de hipocolia mediana, o b) dos o más de los siguientes criterios: prurito, colesterol por arriba de 250 mg%,

DIAGNOSTICO FINAL _____

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.
I C T E R I C I A

NOMBRE _____ EXP _____ CAVA _____

FECHA _____ DOM _____ TELEFOS _____

Ocupaciones _____ DR _____

DROGAS toma

- 1.- SEXO M.F.
- 2.- EDAD
- 3.- EMBRIAGUEZ o DROGAS HEPATOTOXICAS no, drogas hepato-
tóxicas, drogas colestasis, embriaguez diario, cada se-
mana, mes
- 4.- EMBARAZOS no embarazo, 2 ó más, primera mitad, 2a mi-
tad, aborto
- 5.- ANTECEDENTES-ENFERMEDADES no, TB, HA, IC, CV, DM, DIA-
LISIS, DISENTERIA, ICTERICIA < 1 mes, DOLOR ABD, BIA--
RREAS-RECIENTES
- 6.- TRANSFUSIONES no, múltiples, < 3 sens, 3 sens a 1 año,
plasma
- Fecha
- 7.- ANTECEDENTES DE OPERACIONES no, < 1 mes, < 2 años, --
Ca > 5 años
- Tipo Fecha
- 8.- TIEMPO DE EVOLUCION < 1 sem, 1 a 3 sem, 1 a 3 meses,
3 a 6 meses, 3 meses a 1 año, 1 año o máx
- 9.- ANOREXIA no, si, al principio
- 10.- ICTERICIA ligera, estable o ascendente, descendente,
fluctuante
- 11.- HIPOCOLIA no, si
- 12.- PRURITO no, si
- 13.- DOLOR ABDOMINAL SUPERIOR no, ligero, moderado, inten-
so

- 14.- ESTUPOR EXCITACION O COMA, no, si
- 15.- INTOLERANCIA A GRASAS no, si
- 16.- TOS no, si
- 17.- FIEBRE no, ligera o transitoria, $> 38.5^{\circ}$, escalofríos/
intermitente, terciana
- 18.- DISOCIACION PULSO no, si
- 19.- PERDIDA DE PESO no, > 3 Kgs. por mes, no cuantifica-
da
- 20.- ASCITIS /EDEMAS no, si
- 21.- VOMITOS no, si
- 22.- HEMORRAGIAS no, tubo digestivo, gingivorragias/epita-
xia/petequias
- 23.- SINTOMAS URINARIOS no, oliguria, síntomas infección o
sonda Foley
- 24.- ESTIGMAS insuf hepática no, si
- 25.- HEPATOMEGALIA no, dolorosa, no dolorosa
- 26.- HEPATOMEGALIA no precisada, normal, dura, muy dura....
- 27.- VESICULA PALPABLE no, si
- 28.- ESPLENOMEGALIA no, si
- 29.- SIGNO MURPHY no, si
- 30.- DATOS CARDIACOS no, insuf, soplo,
- (Ver N° 53 de ant ICCV)
- 31.- ALTERACIONES ARTICULARES no, si
- 32.- Ligero a moderado ataque al estado general, obeso, -
caquexia/franco ataque al estado general
- 33.- LEUCOCITOS $< 5, 5$ a $10, > 10$
- 34.- Hb $< 10, 10$ a $13.5, > 13.5$

- 35.- EXAMEN DE ORINA / UROCULTIVO si, anormal.....
- 36.- T. PROTROMBINA > 60 , < 60 , $< 30\%$
- 37.- FOSFATASA ALCALINA < 90 , 90 o más > 200 mU.....
- 38.- COLESTEROL < 175 , < 275 , 275 o más
- 39.- TRANSAMINASAS < 100 , 100 o 400 , > 400
- 40.- BROMO < 15 , > 15
- 41.- GLOBULINAS < 3.6 , 3.6 o más
- 42.- AMILASA < 300 , 300 o más
- 43.- REACCIONES FEBRILES < 320 , 320 o más
- 44.- BILIRUBINAS 1 a 5, 5 a 10, 10 a 20 > 20
- 45.- EOSINOFILOS < 5 , 5 o más
- 46.- INSUFICIENCIA RENAL LABORATORIO no, si

DIAGNOSTICO CLINICO PREVIO DR

.....

.....

.....

DIAGNOSTICO RESIDENTE GASTROENTEROLOGIA DR

.....

.....

.....

fosfatasa alcalina por arriba de 175 U/l.

La frecuencia de las enfermedades observadas correlacionadas con la prevalencia por sexo, se presenta en la TABLA II.

Los valores normales de los exámenes de laboratorio son los siguientes: colesterol 104-138 mg% con el método de Liebermann-Burchard; bilirrubina total de 0.5 a -- 1.5 mg/100 ml con el método de Van Berber. Para las enzimas se usa reactivo, para diagnóstico clínico A-gent Laboratorio Abbott; la fosfatasa alcalina con valores de 36-92 UI/l; la TGO de 10-30 UI/l; la TGP de 6-37 UI/l. Los diagnósticos se llevaron a cabo por cirugía en todos los casos de ictericia extrahepática y biopsia o evolución del padecimiento en los casos de ictericia intrahepática. En el estudio prospectivo, los datos de exploración en todos los pacientes siempre fueron obtenidos personalmente y las interpretaciones del ultrasonido fueron hechas por el Servicio de Radiología. El aparato de ultrasonido empleado es un Rohner System modelo 9980 Robe Scientific Corp. de tiempo real.

Se excluyeron del estudio pacientes post operados de vesícula y/o vías biliares. Pacientes en quienes el síndrome icterico se iniciara a consecuencia o coincidente con traumatismo abdominal. Pacientes que no cumplan

con todos los criterios de inclusión.

Se consideró como hepatomegalia al hecho de palpar el borde hepático inferior por abajo del borde costal. (Uno o más centímetros).

El signo de Murphy, cuando en la exploración se produce dolor al situar la mano abajo del borde costal derecho en el punto vesicular con los dedos levemente enganchados debajo de las costillas y el paciente es invitado a inspirar (cuando hay dolor en otras áreas del hígado no se considera positivo el signo).

Historia de dolor.- El paciente refiere episodios previos similares de dolor abdominal.

Antecedente de drogas hepatotóxicas y transfusiones en los últimos 6 meses y alcoholismo o ingestión de alcohol en forma intensa en el último mes. Tomando como dato positivo la presencia de cualquiera de estos antecedentes.

Transaminasemia por arriba de 400 UI/l, habiendo escogido esta cifra por una variable continua y ji cuadrada siendo la que discrimina mejor

VP	FP
49	3
FN	VN
90	20

Transaminasemia
de
300

$X^2 = 7.8$
 $Y = 6.65$

VP	FP	Transaminasemia de 400	$X^2 = 9.5$ $Y = 10.92$
44	1		
FN	VN		
95	31		
VP	FP	Transaminasemia de 450	$X^2 = 9.12$ $Y = 10.53$
43	0		
FN	VN		
96	31		
VP	FP	Transaminasemia de 500	$X^2 = 10.14$ $Y = 8.75$
42	0		
FN	VN		
97	31		

DESCRIPCION DE LA INVESTIGACION.

El trabajo fué sometido a un análisis discriminante que es la rama de la estadística relacionada con el estudio de múltiples medidas, ya que se utilizan varias muestras de nuestros pacientes. Cuando se aplica el análisis discriminante a los síntomas y signos de padecimientos, -- las medidas pueden referirse a la frecuencia con que ocurren éstos en cada uno de los pacientes relacionada con cada una de las enfermedades.

Hay que tener en cuenta que para obtener mejores resultados de este análisis hay que recordar algunos aspectos

tos como son: a los signos y síntomas que se correlacionan bien con el diagnóstico de una enfermedad debería dárseles mayor importancia que a los que se relacionan poco. Sin embargo, el peso que se le da a un síntoma o signo también debe depender de su correlación con otros signos y síntomas, así como los signos y síntomas pueden tener una alta correlación con una enfermedad determinada cuando se consideran de modo independiente, pero si están muy relacionados entre sí, de tal manera que la presencia de uno prácticamente se acompaña de la existencia del otro no servirá - considerar a ambos, por otro lado, si dos síntomas altamente correlacionados con una enfermedad y poca correlación - entre sí, entonces el peso combinado de los dos será francamente mayor, por otra parte, la importancia asignada a un signo o síntoma no depende solamente de la frecuencia con que aparece en la enfermedad sino también con el grado de relación que tiene con otros signos o síntomas.

La función discriminante resulta pues de asignar le a cada síntoma y signo un peso que depende de la relación con la enfermedad y también de su relación con otros signos y síntomas; en la medida que la presencia de un síntoma puede predecirse por la existencia de otro disminuye su peso.

Los pesos que tuvimos que seguir para llegar a -

las conclusiones presentadas son las siguientes:

Primero seleccionamos una muestra de 1000 pacientes con ictericia, en los que se obtuvo la frecuencia de los signos y síntomas con las enfermedades que se encontraron tenían mayor prevalencia entre ellos siendo las siguientes: cirrosis, litiasis, cáncer de oncocarijada, cáncer de hígado, hepatitis viral, hepatitis reactiva, absceso hepático e hígado congestivo.

Se entiende por prevalencia cuando dado un síntoma o síndrome que tiene el paciente, con qué frecuencia ocurren los diferentes padecimientos que pueden provocarlo (5).

De esta muestra se seleccionaron los pacientes comprendidos dentro de las edades de este estudio y de ellos los que presentaban colestasis tomando en cuenta los parámetros de selección, quedando 100 pacientes de los que se analizaron signos, síntomas y exámenes de laboratorio.

Posteriormente se sacó la media de la frecuencia de cada dato clínico, que es la suma de todas las frecuencias entre el total de enfermedades

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

Luego se señaló cuánto se desvía de esa media el síntoma, signo o dato de laboratorio en cada padecimiento calculado por la desviación estándar entendida como el grado en que se desvía mi caso de la media.

La desviación estándar se define (6) como la raíz cuadrada de la suma de las desviaciones alrededor de la media, elevadas al cuadrado, divididas entre el número de casos menos uno. Esta definición puede simbolizarse por la fórmula de la calificación de desviación para la desviación estándar.

$$S = \sqrt{\frac{\sum X^2}{N-1}}$$

En donde S es la desviación estándar, X es la diferencia de cada valor de la serie con el promedio general de la serie (\bar{X}), N es el número de elementos de la serie.

Las tendencias centrales (modo, media, mediana) de 2 o más grupos pueden ser comparadas, gracias al uso de la ji cuadrada (7).

Ahora se buscan cuáles son los datos que mejor correlacionan con una enfermedad por medio de esta prueba estadística.

La idea básica de la prueba ji cuadrada es la siguiente: primero subdividir el eje X en intervalos. Luego comprobar las probabilidades que corresponden a éstos bajo la hipótesis de que la función F (X) es la función de distribución de la población que estamos considerando. Por último comparar probabilidades con las frecuencias de clase relativas de una muestra dada. Si la discrepancia

T A B L A II

ICTERICIA INTRAHEPÁTICA

	HOMBRES	MUJERES
Hepatitis viral	29	26
Hepatitis reactiva	1	5
Cirrosis	7	1
Hepatitis crónica activa	2	2
Cirrosis biliar 1ra.	0	4
Hepatitis alcohólica	0	1
Colestasis del embarazo	0	1
Cirrosis biliar 2da.	0	1
Hepatitis tóxica	0	1
Hepatitis fulminante	1	0
Hepatocarcinoma	0	1

ICTERICIA EXTRAHEPÁTICA

	HOMBRES	MUJERES
Litiasis	5	13
Quista de colédoco	0	3
Picocolecisto	0	1
Litiasis y quista de colédoco	1	0
Cáncer de colédoco	1	0
Cáncer de vesícula	0	1
Cáncer de encrucijada	1	0

es demasiado grande, rechazamos la hipótesis (7).

1er. paso. Subdividimos el eje x en K intervalos I_1, I_2, \dots, I_K de tal manera que cada intervalo contiene al menos 5 valores de la muestra dada x_1, \dots, x_n . Determinamos el número b_j de los valores en la muestra en el intervalo I_j ($j=1, \dots, K$). Si un valor de la muestra se localiza en un punto frontera común de 2 intervalos, sumamos 0.5 a cada uno de los 2 b_j correspondientes.

2º paso. Usando $F(x)$, se calcula la probabilidad p_j de que la variable aleatoria X se considere tome cualquier valor en el intervalo I_j ($j=1, 2, \dots, K$). Se calcula

$$a_j = np_j$$

(Este es el número de valores de la muestra teóricamente esperados en I_j si la hipótesis es cierta)

3er. paso. Se calcula la desviación

$$\chi^2_0 = \sum_{j=1}^K \frac{(b_j - a_j)^2}{a_j}$$

4º paso. Escogemos un nivel de significancia α (5%), 1% o alguno semejante.

5º paso. Se determina la solución c de la ecuación

$$P(\chi^2 \leq c) = 1 - \alpha$$

mediante la tabla de la distribución ji cuadrada con $K - 1$ grados de libertad.

Si $X_0^2 \leq C$, no se rechaza la hipótesis. Si $X_0^2 > C$ se rechaza la hipótesis.

Arriba hemos enunciado los pasos descritos por - Kreyszig (7) Prueba ji cuadrada para la hipótesis de que $F(x)$ es la función de distribución de una población de la que se toma la muestra x_1, \dots, x_n .

Con esta prueba se llega a concluir cuál es la interdependencia o correlación que existe entre nuestros datos.

Posteriormente se empleó un diseño factorial entendido en aquel en que se usan todas las combinaciones posibles de los valores seleccionados de cada variable independiente que anteriormente teníamos detectados con mayor correlación.

El modelo empleado tiene las siguientes características:

Que el dato sea correcto (V.P.)

Que el dato no sea correcto (F.P.)

Que señale que no tenga el dato y no lo tenga (V.N.)

Que señale que no tiene el dato y sí lo tenga (F.N.)

V.P. = verdadero positivo

F.P. = falso positivo

V.N. = verdadero negativo

F.N. = falso negativo

	+	-	
D A T O	+	% V.P.	% F.N.
	-	% F.P.	% V.N.
			SENSIBILIDAD
			ESPECIFICIDAD

La sensibilidad es la probabilidad de un resultado positivo en personas con enfermedad (8).

$$\text{SENSIBILIDAD} = \frac{\text{V.P.}}{\text{V.P.} + \text{F.N.}}$$

La especificidad es la probabilidad de un resultado negativo en éstos sin enfermedad (8).

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \frac{\text{V.N.}}{\text{V.N.} + \text{F.P.}}$$

Paralelamente buscamos los pesos significativos -- que le vamos a dar a nuestras variables independientes por medio de la función discriminante representada por la siguiente fórmula:

$$Y = ax_1 + bx_2 + cx_3 \dots\dots\dots + px_q$$

donde x_1, x_2, x_3 son valores de los síntomas y signos; y a, b, c, son pesos proporcionales que dependen de la magnitud de la relación que tiene el síntoma o signo con la enfermedad, reducido o corregido de acuerdo a su relación con -- otros síntomas y signos.

Utilizando la relación de probabilidad

$$\frac{\% \text{ V.P.}}{\% \text{ F.P.}}$$

y luego obteniendo

$$\log \frac{\% V.P.}{\% F.P.}$$

se obtuvo la función discriminante.

Expresando en otra forma

$$\log \frac{p(S/E)}{p(S/\bar{E})} \text{ y } \log \frac{p(nS/E)}{p(nS/\bar{E})}$$

S = síntoma

nS = no síntoma

E = enfermedad

\bar{E} = no enfermedad

Finalmente obtuvimos la exactitud del estudio, en
tendiéndose como el número total de diagnósticos correctos
positivos y negativos, dividido por el número total de sug-
erencias (8).

$$\text{EXACTITUD} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$

RESULTADOS

De la metodología matemática anteriormente descri-
ta, se obtuvieron los datos con mejor ji cuadrada y de la
función discriminante de éstos, se obtuvieron los siguientes
cinco datos del estudio retrospectivo (108 casos), que
sumando su función discriminante nos dará a favor de que -
el diagnóstico sea intrahepático o extrahepático siendo --
los siguientes:

FUNCIÓN DISCRIMINANTE (F.D.)

Signo de Murphy	E.H.	I.H.	%		$X^2 = 46.67$ $Y = 42.52$ F.D. $SI + 2.75$ $NO - 0.95$
	V.P.	F.H.	62.5	37.5	
	15	9			
	F.P.	V.H.	3.5	96	
	3	81			
Historia de dolor abdominal	E.H.	I.H.	%		$X^2 = 30.62$ $Y = 27.70$ F.D. $SI + 1.07$ $NO - 0.90$
	V.P.	F.H.	66	33	
	16	8			
	F.P.	V.H.	12	86	
	10	74			
Espato- negalia	E.H.	I.H.	%		$X^2 = 23.40$ $Y = 25.86$ F.D. $SI - 1.32$ $NO + 1.32$
	V.P.	F.H.	21	79	
	5	19			
	F.P.	V.H.	79	21	
	66	18			

	E.H.		I.H.		%		
	V.P.	F.N.					
Transfusión Drogas Alcoholismo	8	16	33	66			$\chi^2 = 5.15$
	F.P.	V.N.					$Y = 6.26$
	50	34	60	40			P.D. SI - 0.59 NO + 0.50

	E.H.		I.H.		%		
	V.P.	F.N.					
Transaminasemia	1	19	5	95			$\chi^2 = 21.51$
	F.P.	V.N.					$Y = 23.97$
	47	27	64	36			P.D. SI - 2.5 NO + 0.97

χ^2 = ji cuadrada

E.H. = extrahepático

Y = modificación de Yates

I.H. = intrahepático

Al estudiar a un paciente icterico se valora la presencia o ausencia de cada uno de estos cinco datos, sumando en forma algebraica la función discriminante que le corresponda dependiendo de SI se encuentra o NO.

Realizando a prueba estos cinco datos en los 100 - pacientes estudiados retrospectivamente obtuvimos una sensibilidad de 96%, una especificidad de 92% y una exactitud de 93%. Encontramos una prevalencia entre ictericia intrahepática y extrahepática de 2 a 1.

Procedimos a hacer el estudio prospectivo a fin de experimentar nuestros resultados para saber la especi

ficidad, sensibilidad y exactitud al diferenciar el diagnóstico y compararlo con la sensibilidad, especificidad y exactitud del ultrasonido.

En el estudio prospectivo se pusieron a prueba -- nuestros datos en 24 pacientes que reunieron los criterios de inclusión siendo 12 hombre y 12 mujeres. El estudio -- del ultrasonido se les practicó solo a 20 de ellos.

El cuadro I nos muestra cuáles fueron las sumas -- de las funciones discriminantes y se correlaciona con el -- diagnóstico final y el diagnóstico del ultrasonido (US). Al diagnóstico de ictericia intrahepática (IH) se le dió -- el valor de 0 (-) y a la ictericia extrahepática (EH) el -- valor de 1 (+). Las funciones discriminantes que usamos -- tienen un peso que puede ser positivo o negativo, depen- -- diendo de si se encuentra el dato presente o no y le damos un valor para considerar diagnóstico de ictericia extrahe- -- pática a que la suma de los cinco datos fuera igual o ma- -- yor a -0.1 y para ictericia intrahepática menor o igual a -0.2 .

En el cuadro podemos observar que el ultrasonido -- realizado en 20 pacientes falló el diagnóstico en 2 casos, -- teniendo un falso positivo (caso 23) y un falso negativo -- (caso 20) y con el estudio clínico tuvimos un falso negati- -- vo (caso 20).

CUADRO I

Nº Prog.	Murphy	Hist. Colest. ácid	Hepato-megalia	Drogas Alcoh. Transf	Transg. misceog. nia	SGA	I.H. E.H.	Diag	us
1	-0.95	-0.90	-1.32	+0.5	-2.5	-5.25	0	Hepatitis B	NI
2	-0.95	-0.90	-1.32	-0.59	+0.97	-2.07	0	Hepatitis V	NI
3	+2.75	+1.07	+1.32	+0.5	+0.97	+6.61	1	Litiasis	Litiasis
4	-0.95	-0.90	-1.32	-0.59	+0.97	-2.07	0	Cirrosis	NI
5	-0.95	-0.90	-1.32	+0.5	+0.97	-1.70	0	Abeceso H	Abece. H
6	-0.95	-0.90	-1.32	+0.5	+0.97	-1.70	0	Abeceso H	Abece. H
7	-0.95	+1.07	+1.32	-0.59	+0.97	+1.82	1	Litiasis	Vesic. Exc
8	+2.75	+1.07	+1.32	+0.5	+0.97	+6.61	1	Litiasis	Coled Dil
9	-0.95	-0.90	+1.32	+0.5	-2.5	-5.25	0	Hepatitis V	NI
10	-0.95	-0.90	+1.32	-0.59	+0.97	-0.23	0	Hepatitis V	NI
11	-0.95	-0.90	+1.32	-0.59	+0.97	-0.23	0	Hepatitis V	NI
12	-0.95	-0.90	-1.32	+0.5	+0.97	-1.70	0	Colest. Dub	NI
13	-0.95	-0.90	-1.32	+0.5	-2.5	-5.25	0	Hepatitis V	NI
14	-0.95	-0.90	+1.32	+0.5	-2.5	-2.61	0	Hepatitis V	---
15	-0.95	-0.90	-1.32	+0.5	-2.5	-5.25	0	Hepatitis V	---
16	+2.75	-0.90	+1.32	+0.5	+0.97	+4.56	1	Litiasis	Litiasis
17	+2.75	+1.07	+1.32	+0.5	-2.5	+3.14	1	Litiasis	Litiasis
18	-0.95	-0.90	-1.32	-0.5	+0.97	-2.70	0	Hepatitis V	---
19	-0.95	+1.07	+1.32	+0.5	+0.97	+2.91	1	Litiasis	---
20	-0.95	-0.90	+1.32	-0.59	+0.97	-0.23	0	Litiasis	NI
21	-0.95	-0.90	-1.32	-0.59	-2.5	-6.34	0	Hepatitis V	Ait Hop
22	+2.75	-0.90	+1.32	-0.59	-2.5	0	1	Litiasis	Coled Dil
23	-0.95	-0.90	+1.32	-0.59	+0.97	-0.23	0	Hepatitis V	Dil V NI
24	+2.75	+1.07	+1.32	+0.5	+0.97	+6.61	1	Litiasis	Litiasis

	+	-
Murphy	+2.75	-0.95
Hist. Dolor Abd	+1.07	-0.98
Hepatomegalia	-1.32	+1.32
Drogas, Alcoholismo, transfusión	-0.59	+0.50
Transaminasemia	-2.50	+0.97
I.H. = intrahepático = 0 (-)		
E.H. = extrahepático = 1 (+)		

Escogimos al azar el caso No. 5 para ejemplificar la forma en que se realiza la suma algebraica de las funciones discriminantes de los datos que en este estudio se encontraron para hacer el diagnóstico diferencial de la ictericia intra y extrahepática.

Se trata de paciente masculino de 22 años de edad que se encuentra con ictericia y datos de colestasis y:

No historia de dolor abdominal	. . -0.98	No ingestión de drogas alcoholismo, transfusión	. . +0.50
Hepatomegalia -1.32	No transaminasemia +0.97
Murphy -0.95		
TOTAL -3.25	TOTAL +1.47
SUMA ALGEBRAICA = -1.78			

La suma algebraica obtenida nos da el diagnóstico para ictericia intrahepática, ya que la cifra es menor de -0.2. Y el diagnóstico final del paciente fué absceso hepático amibiano. - El ultrasonido también lo diagnosticó.

Por lo que obtuvimos para el ultrasonido

V.P.	F.N.
7	1
F.P.	V.N.
1	11

que nos da:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{7}{7+1} = \frac{7}{8} = 87\%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{11}{11+1} = \frac{11}{12} = 91\%$$

$$\text{Exactitud} = \frac{7+11}{7+11+1+1} = \frac{18}{20} = 90\%$$

Y para nuestro estudio de evaluación clínica con análisis discriminante

V.P.	F.N.
8	1
F.P.	V.N.
0	15

que nos da:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{8}{8+1} = \frac{8}{9} = 88\%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{15}{15+0} = \frac{15}{15} = 100\%$$

$$\text{Exactitud} = \frac{8+15}{8+15+1} = \frac{23}{24} = 95\%$$

La prevalencia de las enfermedades con ictericia intrahepática fué de 15 y la de ictericia extrahepática de 9. La frecuencia de las enfermedades observadas en relación al sexo, es la siguiente:

Padecimientos que ocasionaron

Ictericia Intrahepática

	Hombre	Mujer	Total
Hepatitis viral	6	3	9
Hepatitis reactiva	2	0	2
Cirrosis	0	1	1
Absceso hepático	1	1	2
Colestasis del embarazo	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
	9	6	15

Padecimientos que ocasionaron

Ictericia Extrahepática

	Hombre	Mujer	Total
Litiasis	3	6	9

DISCUSION

De los más importantes estudios publicados con respecto a comparar diferentes abordajes para el diagnóstico diferencial de la ictericia, observamos una similitud frecuente en los resultados obtenidos por diferentes autores.

Luneng (9), Matten (10), Knill-Jones (11), y - - O'Connor (12) que dentro de sus estudios han comparado el gammagrama de vías biliares contra otros métodos, todos - - coinciden que tiene menor especificidad y sensibilidad que el ultrasonido, la TAC, la evaluación clínica e incluso en el trabajo de Knill-Jones (11) hasta los exámenes de laboratorio solos. Richter (8) comparó diferentes abordajes para el diagnóstico de ictericia obstructiva y encontró que utilizando primero la ultrasonografía tenía una sensibilidad - de 92%, y para el abordaje primero con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica e colangiografía selectiva una - sensibilidad de 97% y una especificidad de 98%. Koenigsberg (13) y Gregg (14) también han comparado el ultrasonido con la colangiografía, Koenigsber con el ultrasonido identificó el sitio de las obstrucciones en 94% de los casos con establecimiento de la naturaleza de la lesión en 81% y con la - colangiografía se demostró el sitio de la lesión en 96% y - determinó la etiología en 82%, siendo muy similares los re-

sultados con ambos métodos; en tanto que Gregg si encontró diferencias en su estudio, demostrando la causa de la ictericia por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en 48 de 49 pacientes, una detección de dilatación del conducto común en 15 de 16 pacientes mientras que con el ultrasonido se encontró en 22 de 42 pacientes; el ultrasonido ayudó en pacientes con cáncer de páncreas en quienes un conducto común dilatado no pudo ser especificado con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Wheeler (15) comparó el ultrasonido a la TAC, encontrando resultados muy similares para ambas, lo que se correlaciona en los estudios de Lumeng, Mattzen, Knill-Jones y Scharschmidt (16), observando éste último que en pacientes con sospecha de coledocolitiasis previamente colecistectomizados el estudio inicial de elección es una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, ya que pueda ser seguida de una esfinterotomía endoscópica.

En lo que se refiere a los estudios comparando la sensibilidad de la evaluación clínica y el ultrasonido, Lumeng (9) reporta para la clínica sensibilidad de 95% y especificidad de 76% y para el ultrasonido sensibilidad de 55% y especificidad de 93% y O'Connor observó sensibilidad de 95% para la evaluación clínica, 55% para el ultrasonido y especificidad de 76% y 93% respectivamente.

En nuestro trabajo encontramos para el ultrasonido

una sensibilidad de 87% con una especificidad de 91%, mientras que para la evaluación clínica una sensibilidad de 88% y una especificidad de 100%, con lo que podemos manifestar que la evaluación clínica debe renacer en la clínica moderna dándole más credibilidad para decidir qué abordaje requiere cada paciente en particular, para acelerar el diagnóstico y ofrecer un tratamiento adecuado más oportuno.

En el presente estudio nos percatamos que el caso - número 20 dió falso negativo tanto para el ultrasonido como para la evaluación clínica, por lo que podemos sugerir que - se pudo tratar de un cuadro muy abigarrado o el paciente tenía dos padecimientos a la vez que se encubrían entre sí. -- Además es preciso referir en este momento, que la acuciosidad e interés que se ponga para la obtención de los datos -- que ocupamos en nuestro trabajo sobre todo la exacta diferenciación entre una hepatomegalia y no una vesícula palpable - y de un signo de Murphy y no un hígado doloroso, son cruciales para que el resultado que obtengamos sea exacto y no nos de falsos positivos o negativos por tomar un dato incorrecto.

Nos sumamos a la idea que refleja Vennes en su editorial en el que refiere "la impresión clínica inicial basada en historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio y radiografías simples han sido probablemente despreciadas, pero frecuentemente proveen de una información segura - con la que se llega a una evaluación directa definitiva".(17).

REFERENCIA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 1) Arias I M, Pepper H, Schachter D, Shafritz D A: The Liver Biology and Pathobiology. New York: Raven Press, 1982: -- 309-332, 405-465, 785-800.
- 2) Sherlock S: Diseases of the Liver and Biliary System. 6th ed, London: Blackwell Publications, 1982: 194-243.
- 3) Beckus H L: Gastroenterología. 3ra ed. México: Salvat Editores S.A., 1980: vol 3 184-195, 219-239.
- 4) Sherlock S: Patterns of Hepatocyte Injury in Man. Lancet 1982; 3: 782-786.
- 5) Doon R, Haass R: Análisis de Decisiones en Medicina. México: Carlos Ariel Gracia Ediciones Científicas, 1980: -- 19-24, 33-38, 51-60.
- 6) Young R K, Veldman D J: Introducción a la Estadística -- Aplicada a las Ciencias de la Conducta. 2da. ed. México: Editorial Trillas, 1975.
- 7) Kreyzing E: Introducción a la Estadística Matemática Principios y Métodos. México: Editorial Limusa, 1979.
- 8) Richter J, Silverstein M D, et al: Suspect Obstructive -- Jaundice: A Decision Analysis of Diagnostic Strategies. -- Ann Intern Med 1983; 99: 46-51.
- 9) Lumeng L, Snodgrass, et al: Final Report of a Blinded -- Prospective Study Comparing Current Noninvasive Approaches in the Differential Diagnosis of Medical and Surgical Jaundice. Gastroenterology 1980; 78: 1312.

- 10) Matzen F, Malchow-Moller A, et al: Ultrasonography, Computed Tomography, and Cholescintigraphy in Suspected Obstructive Jaundice - A Prospective Comparative Study. *Gastroenterology* 1983; 84: 1492-1497.
- 11) Knill-Jones P R, Stern R B, et al: Use of Sequential Bayesian Model in Diagnosis of Jaundice by Computer. *Br Med J* 1973; 1: 530-533.
- 12) O'Connor K W, Snodgrass P J, et al: A Blinded Prospective Study Comparing Four Current Noninvasive Approaches - in the Differential Diagnosis of Medical Versus Surgical Jaundice. *Gastroenterology* 1983; 84: 1498-1504.
- 13) Koenigsberg H, Wiener S H, Walzer A: The Accuracy of Sonography in the Differential Diagnosis of Obstructive -- Jaundice: A Comparison with Cholangiography. *Radiology* - 1979; 133: 157-165.
- 14) Gregg J A, McDonald D G: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Gray-Scale Abdominal Ultrasound in - the Diagnosis of Jaundice. *Am J Surg* 1979; 137: 611-615.
- 15) Wheeler P G, Theodossi A, et al: Non-invasive Techniques in the Diagnosis of Jaundice Ultrasound and Computer. -- *Gut* 1979; 20: 196-199.
- 16) Scharschmidt B F, Goldberg H I, Schmid R: Approach to -- the Patient with Cholestatic Jaundice. *New Engl J Med* -- 1983; 308: 1515-1519.
- 17) Vennes J, Bond J H: Approach to the Jaundiced Patient. - *Gastroenterology* 1983; 84: 1615-1618.