

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

62
26)

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**SINDROME DE GILBERT
CARACTERISTICAS CLINICAS Y BIOQUIMICAS**

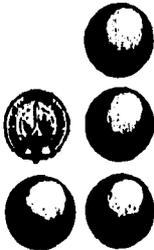
T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

JAVIER LIZARDI CERVERA

TUTOR: DR. MIGUEL URIBE ESQUIVEL



INNSZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**CIUDAD UNIVERSITARIA INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
FEBRERO 1990
SALVADOR ZUBIRAN
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

John

Henry

Ed

A la memoria de mi padre el :

Dr. Rubén Lizardi Romero

con amor, cariño y orgullo,
de quien conservo el recuerdo
de su ejemplo, su constancia, sus enseñanzas,
y sus consejos .

Con profundo respeto, admiración y agradecimiento al :

Dr. Misael Uribe Esquivel

que ha representado en mí un ejemplo a seguir como
profesional y como ser humano

Con agradecimiento y sincera amistad al

Dr. Nahum Méndez Sánchez

por su orientación, su apoyo y su paciencia.

Al
**Instituto Nacional de la Nutrición
"Salvador Zubirán"**

Que me ha permitido formar parte de él
y llevar su mística dentro de mí.

Febrero 1996.

INDICE

1. INTRODUCCION.

1.1 Historia y definición.

1.2 Metabolismo de la bilirrubina

1.2.1 Características químicas.

1.2.2 Producción

1.2.3 Transporte en plasma

1.2.4 Captación hepatocelular y transporte intracelular

1.2.5 Conjugación

1.2.6 Secreción biliar

1.2.7 Fase intestinal

1.3 Fisiopatología de la hiperbilirrubinemia no conjugada.

1.4 Incidencia.

1.5 Patogénesis.

1.5.1 Genético

1.5.2 Alteración enzimática

1.5.3 Hormonas sexuales

1.6 Factores precipitantes

1.6.1 Ayuno

1.6.2 Medicamentos

1.6.3 Ejercicio y tensión.

1.6.4 Hemólisis

1.6.5 Alteraciones del aclaramiento de la bilirrubina

1.7 Criterios diagnósticos

1.8 Curso clínico, tratamiento y pronóstico.

2. JUSTIFICACION.

3. OBJETIVOS.

4. METODOLOGIA.

5. RESULTADOS.

6. DISCUSION.

7. CONCLUSIONES.

8. REFERENCIAS.

1.INTRODUCCION

1.1 Historia y Definición:

Durante la primera década de este siglo (1906), Gilbert y sus colaboradores describieron un síndrome familiar de " Colestasis Familiar simple" caracterizado por leve hiperbilirrubinemia en ausencia de signos de enfermedad hepática. Estos pacientes fueron distinguidos de un segundo grupo de individuos con anomalías similares pero en los cuales la hiperbilirrubinemia fue más pronunciada y generalmente era asociada con esplenomegalia. Sin embargo resulta muy probable que en ese momento Gilbert incluyera una serie de enfermedades cuyo dato principal era la presencia de ictericia entre las que se pueden mencionar la enfermedad hemolítica, el sangrado de tubo digestivo alto, cálculos biliares y colangitis. La subsecuente disponibilidad de procedimientos diagnósticos precisos ayudaron a reconocer de manera más clara la presencia de un Síndrome familiar cuya característica principal era la elevación de la bilirrubina no conjugada ocurriendo en ausencia de hemólisis o alteraciones histológicas o bioquímicas hepáticas. Esta condición es referida como Síndrome de Gilbert (SG) . Este síndrome ha recibido una gran variedad de términos entre los cuales se pueden incluir: disfunción hepática constitucional, ictericia no hemolítica familiar , bilirrubinemia no hemolítica hereditaria, ictericia juvenil intermitente e hiperbilirrubinemia constitucional. Finalmente cuando las técnicas de laboratorio disponibles para medir la tasa de producción de bilirrubina así como el aclaramiento plasmático de la misma, se hicieron más precisos, el Síndrome de Gilbert se empezó a caracterizar de manera más adecuada y finalmente en la actualidad es definido como una enfermedad crónica, leve, caracterizado por un incremento leve de hiperbilirrubinemia no conjugada en ausencia de hemólisis o evidencia de enfermedad hepática funcional o estructural (1).

1.2. Metabolismo de la bilirrubina:

El Síndrome de Gilbert es producido por una alteración en uno de los pasos del metabolismo de la bilirrubina, por lo cual será necesario conocer

la fisiología del metabolismo de la bilirrubina para poder entender el mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad.

1.2.1 Características químicas:

La bilirrubina es un derivado tetrapirrol lineal (Figura 1) derivado del grupo hem, proveniente de la hemoglobina y mioglobina y de muchas enzimas de la cadena respiratoria. Aproximadamente 35 g de hemoglobina son metabolizados diariamente con lo que se llega a formar 300 mg de bilirrubina. Esto se lleva a cabo dentro del sistema reticuloendotelial. La enzima que convierte el grupo Hem en bilirrubina es la oxigenasa, la cual requiere para su acción NADPH y oxígeno. La formación del anillo de porfirina ocurre selectivamente en la unión metano alfa. El átomo del carbono de la unión metano alfa es convertido a monóxido de carbono y la función del puente original es reemplazada por dos átomos de oxígeno los cuales son derivados del oxígeno molecular (2). Existen muchos isómeros naturales, pero el pigmento IX α es por mucho la fracción predominante.

Pequeñas cantidades de isómeros IX β , IX γ o IX δ han sido detectados en la bilis y en la orina. Estos isómeros rápidamente se disuelven en agua y no requieren esterificación para una excreción eficiente. Por el contrario la bilirrubina IX α es pobremente soluble en agua y requiere esterificación para su excreción en la bilis. La molécula contiene dos cadenas a cada lado de ácido propiónico y muchos grupos polares NH y O (1-2). Sin embargo una serie de investigaciones han llevado a la conclusión de que estas funciones polares no están libremente disponibles para la interacción con los solventes.

La bilirrubina IX α es esterificada enzimáticamente en ambos lados de la cadena del ácido propiónico, esto provoca la ruptura de las uniones intramoleculares de hidrógeno. Una vez que la bilirrubina ha sido esterificada puede ser excretada en la bilis o en algunos casos por la orina.

Reciente se han detectado otras fracciones de la bilirrubina conjugada en el suero de pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. Estos pigmentos parecen unirse de manera covalente a la albúmina. La bilirrubina esterificada es la precursora de estos conjugados de albúmina, los cuales pueden ser medidos por cromatografía mediante separación, extracción o difusión. Debido a su gran tamaño estos conjugados no pueden ser filtrados a nivel glomerular.

1.2.2: Producción:

La bilirrubina es formada por ruptura de la molécula del grupo heme de la hemoglobina y de otras proteínas que contienen el grupo hem (mioglobina , catalasas y citocromos). La producción diaria de bilirrubina en adultos normales es de 4 mg/kg del cual el 70-80% resulta de degradación del grupo Heme de la hemoglobina, mientras que el otro 30% es producido por ruptura de hemoproteínas no dependientes de hemoglobina en el hígado como la catalasa y citocromo P-450.

El grupo heme es convertido a biliverdina por la heme oxigenasa. La actividad de esta enzima se encuentra presente en todos los tejidos pero la más alta actividad se encuentre en el bazo y en las células del sistema monocito-macrófago. La oxigenasa del grupo hem es localizada en el retículo endoplásmico y requiere la actividad de citocromo NADPH microsomal P-450 reductasa. La oxigenasa cataliza la transferencia de electrones NADPH para convertir o retener hierro en estado reducido y activar el O₂ molecular para oxidar el α -CH del grupo hem. El resultante es un tetrapirrol lineal que tiene una estructura IX alfa biliverdina. Este compuesto es posteriormente convertido a IX alfa bilirrubina por la enzima reductasa de biliverdina y generalmente no se encuentra en el plasma (3). El tetrapirrol es soluble en agua, mientras que la bilirrubina es liposoluble. La solubilidad lipídica es explicada por la estructura del IX alfa bilirrubina la cual tiene seis uniones de hidrogeno estables. Esta unión puede romperse por alcohol en la reacción de dize (Van den Bergh) produciendo bilirrubina no conjugada (indirecta) a bilirrubina conjugada (2).

Cerca del 20% de la bilirrubina no conjugada no proviene del grupo hem producto de los eritrocitos. Una pequeña proporción proviene de las células del bazo y de la médula osea producido por el mecanismo de eritropoyesis ineficaz. Este componente es incrementado en anemia perniciosa , porfiria eritropoyética congénita y síndrome de Crigler-Najjar .

1.2.2: Transporte en plasma:

La bilirrubina formada en las células del sistema monocito-macrófago , bazo, médula osea y cerca del 40% de los pigmentos formados en los hepatocitos es liberada al plasma donde la bilirrubina es unida a sitios de unión de alta afinidad por albúmina. (1)

Solo una pequeña cantidad es dializable pero esto puede ser incrementado por sustancias como ácidos grasos y aniones inorgánicos los cuales compiten con la bilirrubina para unirse a la albúmina. (2).

El hígado extrae estos compuestos aniónicos como ácidos grasos, ácidos biliares y no biliares del tipo de la bilirrubina a pesar de una alta unión a albúmina. Estos resultados de interacción con la membrana de las células hepáticas probablemente involucren un receptor específico para albúmina. (3).

1.2.3: Captación hepatocelular y transporte intracelular.

La bilirrubina es eficientemente captada por el hígado mientras que la albúmina permanece en el plasma. Los mecanismos involucrados en la captación han cobrado recientemente interés. Como se mencionaba en el inciso anterior se ha propuesto un receptor específico para albúmina sobre la membrana celular, lo que produciría el paso de la bilirrubina a través de la membrana celular. Sin embargo este mecanismo albúmina-receptor no ha podido ser demostrado directamente. La captación intracelular de los pigmentos biliares parece ser independiente de sodio y por lo menos en parte mediado por un transportador, así también se ha propuesto que la cinética de captación de bilirrubina es saturable y pudiera ser secundario a otro tipo de proteínas no específicas a albúmina, ligandinas, las cuales pueden contribuir al transporte de bilirrubina de la membrana plasmática hacia el retículo endoplásmico (2-3).

1.2.4: Conjugación.

Este paso involucra la formación de ésteres o conjugación con un grupo glicosil, derivado de un donador de azúcar activado producido en el citosol. Estos comprenden UDP-xilosa, UDP-glucosa y UDP-ácido glucurónico. Este último es formado en el citosol a partir de UDP-glucosa, la reacción es catalizada por UDP glucosa deshidrogenasa. La esterificación es catalizada por una enzima localizada en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, donde existe una conversión secuencial de bilirrubina a monoglucoronido y diglucoronido.

La bilirrubina no conjugada es no polar (liposoluble), la cual es convertida a polar (hidrosoluble) por conjugación y esto permite su excreción dentro de la bills. Esto involucra una enzima de la fracción microsomal llamada UDP bilirrubin glucoronil transferasa, la cual convierte la bilirrubina a monoglucoronido y diglucoronido y ocasionalmente otros azúcares, esto puede llevarse a cabo a uno o ambos lados de los grupos del acido propiónico. Cabe señalar que la UDP glucoronil transferasa es dependiente de la presencia de fosfolípidos de membrana para su actividad. Cualquier proceso que altere la composición o el estado físico de la membrana microsomal como deslipidación, exposición a detergentes o tratamiento con fosfolipasa tiene un profundo efecto sobre la enzima.

La suplementación de la dieta con colesterol el cual incrementa el contenido de colesterol y disminuye la fluidez de la membrana microsomal modifica la cinética de la UDP glucoronil transferasa. Este proceso puede ser inducido por algunos medicamentos como fenobarbital.

El conjugado principal de la bills humana es el diglucoronido. Aunque la conjugación a glucoronido permanece como el principal mecanismo, de conjugación de la bilirrubina, la conjugación con sulfato, xilosa y glucosa pueden ocurrir en pequeñas cantidades y esto puede incrementarse en presencia de colestasis.

Se ha demostrado un tercer tipo de bilirrubina la cual no puede ser detectado en la orina cuando existen altos niveles de la misma. Se trata de un monoconjugado de la bilirrubina que se une de manera covalente a la albúmina , por lo que no es filtrada en el glomerulo y por lo tanto no puede ser determinada en la orina.

1.2.5: Secreción biliar:

La excreción biliar de la bilirrubina se piensa que es un proceso que requiere energía el cual transporta la bilirrubina conjugada através de la superficie canalicular del hepatocito a la bills contra de un gradiente de concentración(2-3). En humanos el 80% de la bilirrubina excretada en la bills es en forma de diglucoronidos, el resto son excretados en forma de monoglucoronidos y solo en pequeñas cantidades en forma no conjugada.

La excreción biliar del glucorónido es un factor con tasa limitante en el transporte de la bilirrubina del plasma a la bilis. La secreción de los pigmentos conjugados involucra un transporte activo mediado por un sistema de transportador. Existen por lo menos dos mecanismos independientes de secreción biliar de aniones inorgánicos, uno por las sales biliares y el otro por aniones inorgánicos, incluyendo bilirrubina. Así también se ha demostrado que algunas proteínas de unión intracelulares juegan un papel importante en facilitar el transporte intracelular de glucorónidos de bilirrubina a la membrana canalicular. Existe una evidencia creciente de participación de sales biliares y del sistema microtubular en este proceso. Una alta proporción de bilirrubina que entra en la bilis es incorporada a micelas mixtas con colesterol, fosfolípidos y sales biliares. Como ya ha sido mencionado el proceso de secreción involucra un sistema de transportador de membrana el cual puede ser compartido por una serie de aniones orgánicos endógenos y exógenos (bromosulfaleína, rosa de bengala, verde de Indocianina) pero es funcionalmente distinto a la de los ácidos biliares (27-31).

En la figura 2 se muestra de manera esquemática el metabolismo de la bilirrubina desde su transporte hasta la excreción de la misma.

1.2.6 Fase intestinal:

La absorción de la bilirrubina conjugada se lleva a cabo tanto en la vesícula biliar como en el intestino sin embargo debido a que el diglucorónido en bilis es polar no es absorbido en el intestino delgado. En el íleon terminal y colon la beta glucuronidasa hidrolasa de las bacterias reducen la bilirrubina a una serie compleja de tetrapirroles colectivamente llamados urobilinógenos. El urobilinógeno puede ser formado de bilirrubina in vitro por cultivo de anaerobios como *Clostridium*, *Bacteroides* o flora fecal mixta y la reacción parece ser mediada por unión de la enzima a la membrana de las bacterias.

Se ha demostrado que la administración de antibióticos orales disminuye la producción de urobilinógeno y en niños la falta de una flora colónica durante los primeros 2 a 6 meses de vida produce una reducción importante en la excreción de urobilinógeno.

El urobilinógeno es un compuesto no polar y es absorbido aproximadamente en un 20% en el intestino entrando a formar parte del ciclo entero-hepático, cerca del 90% del urobilinógeno absorbido es rápidamente reexcretado por el hígado a la biliar por un sistema de transporte aniónico. El resto del 10% es excretado en la orina (aproximadamente 2% de la producción diaria de urobilinógeno). El mecanismo de excreción renal involucra filtración glomerular de la fracción plasmática no unida a proteínas seguida por reabsorción tubular y excreción. La excreción del urobilinógeno está en relación con el pH, sobre todo en un nivel alcalino y con una variación diurna. (2-3).

1.3. Fisiopatología de la hiperbilirrubinemia.

La hiperbilirrubinemia no conjugada puede ser causada por formación acelerada de pigmentos asociados a hemólisis o eritropoyesis ineficaz, o bien por un defecto en la captación hepática o alteración en la conjugación del pigmento. La colestásis debido a alteración del flujo biliar en el canalículo o conducto biliar resulta en una acumulación de bilirrubina no conjugada en el plasma.

Existen diversos síndromes de hiperbilirrubinemia no conjugada de origen no hemolítico entre los que destacan el Síndrome de Crigler-Najjar I y II y el Síndrome de Gilbert. En relación con este último describiremos las principales características de presentación del mismo.

1.4. Incidencia:

Estudios de población indican que el Síndrome de Gilbert ocurre aproximadamente entre el 3 y el 7% de la población adulta, sin embargo debido al nivel diagnóstico que se han empleado para definir el síndrome existe una amplia variación en la incidencia reportada la cual puede variar en un rango de 0.5 a 10% en diferentes grupos (5). Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. Esta diferencia pudiera ser más aparente que real, ya que el nivel promedio de bilirrubina en el sexo femenino es más bajo y el incremento en los niveles es más rápidamente diagnosticado en hombres que en mujeres.

Existe también una distribución bimodal pero no invariablemente presente. Se ha mencionado una relación hombre:mujer de 2-7:1. Así también otra de las posibles causas de esta baja incidencia es que la hiperbilirrubinemia puede permanecer no reconocida durante muchos años (4). Por otro lado el síndrome de Gilbert es raramente reconocido antes de la pubertad. Esto y las diferencias en la incidencia con el sexo pudiera explicar alteración en la modulación hepática de la bilirrubina por esteroides sexuales. Esto se comentará posteriormente en el apartado sobre patogénesis.

1.5. Patogénesis:

Aunque existe un consenso general sobre los criterios diagnósticos para este síndrome, en la actualidad no existe unanimidad sobre la patogénesis de presentación del mismo y se han postulado diversas teorías en las que podemos mencionar las siguientes:

1.5.1: Genético:

Debido a que el síndrome es ocasionalmente familiar, se ha asumido que tiene un modo de herencia autosómico (8) y más recientemente un modo de adquisición recesivo se ha mencionado (9).. Esto ha sido asumido de varios estudios realizados en familias con Síndrome de Gilbert. Por ejemplo en dos estudios de familias con síndrome de Gilbert 27 y 55% de los familiares se demostró que tenían hiperbilirrubinemia no conjugada leve. Recientemente Bosma y cols ofrecen un mecanismo acerca de las bases genéticas del síndrome y podrían explicar mucho de la patogénesis de este síndrome (6). Estos autores demuestran que pacientes con Síndrome de Gilbert tienen un defecto genético en la región promotor del gen que codifica la UDP-glucoronil transferasa 1, la principal enzima hepática que conjugaba la bilirrubina. Durante los últimos años, el grupo de Bosma y otros han descrito varias mutaciones estructurales de este gen, que cuando se encuentra en ambos alelos, resulta en la enfermedad de Crigler Nahar I y II. El síndrome de Gilbert ha sido considerado el estado heterocigoto de estas mutaciones estructurales. Así también Bosma y cols han demostrado que la secuencia de nucleótidos que codifican la región del gen para UDP-glucoronil transferasa 1 es normal en el síndrome de Gilbert.

Por el contrario ellos descubrieron una anomalía consistente en la región del promotor de este gen la cual incluye un elemento TATAA el cual tiene seis repeticiones de bases (A(TA)₆TAA en sujetos normales. En 10 pacientes con Síndrome de Gilbert la secuencia de alelos tuvieron un par de nucleótidos adicionales TA lo que tendría una secuencia de nucleótidos de (A(TA)₇TAA) lo cual incrementa el elemento promotor. Todos estos cambios llevan en una alteración en la transcripción del gen de la enzima UDP-glucoroniltransferasa (7). Sin embargo todo lo anterior parece ser necesario para el síndrome de Gilbert pero no suficiente para la manifestación del síndrome.

Sin embargo uno de los principales problemas de estos estudios genéticos es que el hallazgo indiscriminado de elevación leve de la bilirrubina es un pobre marcador para la presencia de una anomalía hereditaria, debido a que las concentraciones de bilirrubina plasmática son influenciadas por una gran variedad de factores independientes del aclaramiento plasmático, por lo que en el síndrome de Gilbert las concentraciones de bilirrubina plasmática pueden diariamente o inclusive de manera horaria tener fluctuaciones de suficiente magnitud que frecuentemente se superponen a aquellos individuos sanos. Esto podría explicar porque en estudios de población ha sido imposible clarificar a los individuos con síndrome de Gilbert.

1.5.2: Alteración enzimática:

La actividad de la glucoronización hepática es esencial para una excreción biliar eficiente de bilirrubina. Esta se encuentra presente en un 30% de lo normal en pacientes con síndrome de Gilbert. (10-11). La reducción en la glucoronización resulta en un incremento en la proporción de monoglucoronido de bilirrubina en bilis (12). En la figura 3 se observa una representación de la separación analítica de los monoconjugados y diconjugados de la bilirrubina en pacientes con Síndrome de Gilbert y su comparación con personas normales (36). En la figura 4 se muestra el porcentaje de bilirrubina indirecta en pacientes con Síndrome de Gilbert y Crigler Najjar. En el hígado humano la glucoronidación de bilirrubina es mediado por una isoforma específica de bilirrubina microsomal UDP-glucoronil transferasa 1.

De las dos isoformas reportadas (13-14) , solo la UDP-glucoronil transferasa 1 contribuye substancialmente a la glucoronidación de la bilirrubina.

1.5.3: Hormonas sexuales:

Como se ha mencionado anteriormente el Síndrome de Gilbert no es reconocido antes de la pubertad. Esto y la diferencia de incidencia en el sexo pudieran sugerir alteración del metabolismo hepático de la bilirrubina por esteroides sexuales. Así también las alteraciones en los niveles de bilirrubina dependientes del sexo aparecen durante la pubertad. Se ha demostrado en estudios experimentales con ratas que la testosterona produce una disminución en la producción de la actividad de UDP glucoronil transferasa, mientras que los estrógenos mejoran la actividad de dicha enzima (15). Sin embargo esto no ha sido plenamente demostrado en humanos por lo que es necesario la realización de estudios en humanos con el fin de comprobar tales hallazgos.

1.6 Factores precipitantes:

Las concentraciones de bilirrubina fluctuan diariamente, especialmente durante el ayuno , ejercicio físico, periodos tensionales, enfermedades intercurrentes, menstruación. Estos niveles pueden incrementarse hasta por lo menos tres a cuatro veces su valor normal.

1.6.1. Ayuno:

Fluctuaciones en los niveles de bilirrubina son comunmente observados con valores pico que ocurren en asociación con el ayuno. Un incremento en la concentración de bilirrubina despues de un periodo de ayuno fue descrito por Gilbert y Herscher en 1906. En el síndrome de Gilbert una elevación de los niveles de por lo menos dos a tres veces por arriba de sus valores basales generalmente es observado 48 hrs posterior a una restricción dietética de por lo menos 400 kcals. Esta respuesta de incremento en la bilirrubina es rapidamente disminuida o bien bloqueada por ingesta de alimentos o bien con la administración de fenobarbital.

Gollan y cols encontraron que una dieta con 400 kcal con 35% de lípidos producían más hiperbilirrubinemia que cuando se administraban el 80% de lípidos. Así también se ha demostrado que la administración de glucosa revierte la hiperbilirrubinemia en ayuno y que la restricción calórica en vez de la deprivación de un compuesto de la dieta es responsable de la hiperbilirrubinemia en pacientes con Sx de Gilbert.

De la observación de que los ácidos grasos libres del plasma correlacionan con la elevación de la bilirrubina plasmática, se ha propuesto que la hiperbilirrubinemia de ayuno puede ser debido a un incremento lipolítico de bilirrubina secuestrada en el tejido adiposo. Así también se ha postulado que la conjugación de la bilirrubina puede ser disminuida durante el ayuno debido a depleción hepática del substrato UDP-ácido glucorónico, así como la absorción intestinal de bilirrubina no conjugada pudiera estar alterada durante el ayuno, o bien por alteración de un mecanismo neural o endócrino intestinal.

Se ha mencionado que un incremento de bilirrubina absoluta a 1.4 mg/dl después de 48 hrs de deprivación calórica es altamente sugerente de síndrome de Gilbert, sin embargo la sensibilidad de la prueba de ayuno en individuos con elevación de la bilirrubina en rangos límites es muy cuestionable.

1.6.2. Medicamentos:

La administración intravenosa o por vía oral de ácido nicotínico, produce una elevación leve y transitoria de la bilirrubina no conjugada, en dos a tres veces su valor basal tres horas posterior a su administración. Esta ha sido considerada como una prueba alterna para el diagnóstico de pacientes con Síndrome de Gilbert (17). El mecanismo por el cual produce hiperbilirrubinemia es controversial pero pudiera estar relacionada a la sobreproducción de bilirrubina por el secuestro de glóbulos rojos en el bazo, o fragilidad de los eritrocitos posterior a la administración de ácido nicotínico y esto puede prevenirse por la realización de esplenectomía.

El ácido nicotínico se ha demostrado que compete con la bilirrubina en la captación hepática y produce una inhibición transitoria de la actividad de la enzima glucoronil transferasa en ratas heterocigotas.

Así también se ha propuesto que existe un incremento de bilirrubina no conjugada secundario a la administración de medicamentos psicotrónicos del tipo de las fenotiazinas y algunos antidepresivos tricíclicos (18).

Recientemente se ha postulado a la rifampicina como prueba diagnóstica en pacientes con Síndrome de Gilbert, cuando esta era administrada a razón de 900 mg. Posterior de tres horas los pacientes con Síndrome de Gilbert presentaban significativamente niveles más elevados de bilirrubina en comparación con los grupos controles (19).

La administración de fenobarbital, glutetimida o clorofibrato durante 1 ó 2 semanas reduce la concentración plasmática de bilirrubina no conjugada en pacientes con síndrome de Gilbert frecuentemente a niveles normales. Esto es debido a aceleración en el aclaramiento de bilirrubina y reducción del intercambio de bilirrubina plasmática. Así también se ha demostrado que la administración de corticoesteroides reduce significativamente la concentración de bilirrubina sérica en éstos pacientes debido a incremento en la captación hepática y/o depósito de bilirrubina.

1.6.3. Ejercicio y tensión.

Se ha mencionado en la literatura que el ejercicio y los periodos tensionales pueden incrementar los niveles de bilirrubina no conjugada en pacientes con Síndrome de Gilbert.

Sin embargo estudios recientes realizados en pacientes con y sin Sx de Gilbert posterior a una prueba de esfuerzo no encontraron elevación en los niveles de bilirrubina en pacientes con Síndrome de Gilbert (20). Así también estudios realizados en médicos residentes, Poveda y cols, mostró que residentes sometidos a períodos de tensión presentaron elevación de las cifras de bilirrubina total y fraccionada (21) y en pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica se ha llegado a presentar este síndrome (28).

1.6.4. Hemólisis.

Se ha demostrado una prevalencia de 50 a 60% de hemólisis leve en

pacientes con síndrome de Gilbert (22-23-25) y por el contrario una proporción de pacientes entre el 40-70% tratados por enfermedad hemolítica tienen alteración en la actividad de UDP-glucoronil transferasa y del aclaramiento de bilirrubina marcada con ^{14}C (24). Estudios de cinética de bilirrubina marcada han mostrado que algunos pacientes con hemólisis tienen un patrón anormal de desaparición de bilirrubina marcada en el plasma y una reducción en el aclaramiento de la bilirrubina indistinguible de los pacientes con síndrome de Gilbert (27). Sin embargo resulta esencial para el diagnóstico y con el fin de diferenciar hemólisis de Síndrome de Gilbert una biopsia hepática normal.

Es importante mencionar que el Síndrome de Gilbert es una condición heterogénea con respecto a la tasa de producción del ciclo de la bilirrubina, ya que estos pacientes no tienen solamente aumento de la bilirrubina a expensas del grupo, sino también de un incremento de proteínas no eritrocíticas en el hígado (35).

1.6.5. Alteración en el aclaramiento de la bilirrubina.

Los mecanismos subyacentes en el aclaramiento anormal de la bilirrubina en pacientes con Síndrome de Gilbert no es claro y puede involucrar defectos en la captación hepática, en la unión intracelular, transporte o conjugación de la bilirrubina. Se ha demostrado por análisis de estudios de cinética que existe una reducción en la captación de bilirrubina (26). Así también algunos pero no todos los individuos tienen defectos en el aclaramiento plasmático del verde de indocianina, el cual no es conjugado antes de la excreción biliar o la bromosulfaleína la cual es conjugada por enzimas del citoplasma. Lo que puede explicar que el defecto en pacientes con Síndrome de Gilbert pudiera involucrar alteración en la captación transcelular de aniones orgánicos distintos a los de la bilirrubina. (27,31). Lo que pudiera explicar la heterogeneidad de la población clasificada con Síndrome de Gilbert.

1.7. Criterios diagnósticos:

En individuos con hiperbilirrubinemia no conjugada leve el diagnóstico

de Síndrome de Gilbert es establecido primariamente por exclusión de una enfermedad estructural del hígado o de sobreproducción de bilirrubina.

La ictericia está presente según algunas series reportadas en aproximadamente el 30% de los pacientes y en algunas ocasiones la ictericia solo fue un hallazgo incidental en individuos asintomáticos. En otros pacientes se ha asociado con una serie de síntomas inespecíficos entre los que destacan malestar abdominal, fatiga o ataque al estado general. En general estos síntomas no correlacionan con el nivel de bilirrubina plasmática y en ocasiones existe cierto grado de ansiedad por una enfermedad hepática subyacente.

Hepatoesplenomegalia se encuentran ausentes y las pruebas de función hepática son normales.

Un componente esencial del síndrome es que bajo microscopía de luz, no existe anomalías estructurales detectables, por lo que la biopsia hepática percutánea para el examen histológico es necesaria solo cuando la presencia de enfermedad hepática no puede ser excluida con certeza razonable sobre los hallazgos clínicos y bioquímicos. El único hallazgo encontrado por algunos investigadores es la presencia de pigmento parecido a la lipofuscina predominantemente alrededor de las vénulas terminales hepáticas. La histoquímica y ultraestructura de este pigmento parece ser diferente al encontrado en el síndrome de Dubin-Johnson. La microscopía electrónica ha mostrado algunas alteraciones estructurales menores como hipertrofia del retículo endoplásmico liso. Los ácidos biliares deben ser normales o bajos y la reacción convencional de diazo debe ser positiva, así también existe disminución en los díconjugados de la bilirrubina. Una historia familiar de hiperbilirrubinemia puede ayudar al diagnóstico y una marcada elevación de la bilirrubina no conjugada en la prueba de ayuno de tres días con 400 kcal dos a tres veces sus valores normales. Doce a 24 hrs después de la dieta los niveles de bilirrubina regresan a su nivel basal. Así también la ingesta de ácido nicotínico apoya el diagnóstico (29).

Un diagnóstico definitivo puede ser establecido por medición del aclaramiento plasmático de la bilirrubina después de la inyección de una dosis de carga de bilirrubina marcada o bien por la evaluación de la actividad de la enzima UDP-glucoronil transferasa.

Otro método que puede ayudar al diagnóstico es el hallazgo de la reducción de bilirrubina diconjugada en bilis o líquido duodenal, sin embargo el diagnóstico no ha sido bien evaluado con este método.

Actualmente se propone la medición de los ácidos biliares séricos en pacientes con Síndrome de Gilbert (30). Estos se encuentran normales durante el ayuno, postprandial y posterior a la infusión de sales biliares (glicocólico, cólico y quenodesoxicólico). Aunque se ha reportado un aclaramiento plasmático anormal a la administración de ácido ursodesoxicólico en algunas series.

1.8. Curso clínico, tratamiento y pronóstico.

El Síndrome de Gilbert es enteramente benigno y sin consecuencia clínicas el cual no requiere tratamiento a largo plazo ni atención médica. Su importancia clínica radica en el hecho de que la hiperbilirrubinemia leve puede ser un signo oculto de una enfermedad hepática progresiva crónica. Una vez que el Síndrome de Gilbert ha sido establecido es necesario disminuir la inquietud del paciente de que presenta una enfermedad hepática importante y que por el contrario su curso es completamente benigno.

En algunos estudios se ha demostrado que la administración de fenobarbital puede incrementar la actividad de la enzima glucoronil transferasa lo que se ha reflejado en los diglucoronidos en la bilis y normalización del aclaramiento plasmático de la bilirrubina. (31). De cualquier manera en la práctica clínica resulta poco útil la administración de fenobarbital u otros agentes para la disminución de la hiperbilirrubinemia.

2. JUSTIFICACION.

Estudios en población indican que el Síndrome de Gilbert ocurre aproximadamente entre el 3 y el 7% de la población adulta, sin embargo debido al nivel diagnóstico empleado para definir el síndrome existe una amplia variación en la incidencia reportada la cual puede variar en un rango de 0.5 a 10% en diferentes grupos (5). En nuestra población no se han llevado a cabo estudios con el fin de caracterizar a los pacientes con Síndrome de Gilbert, lo que representaría el primer estudio en México de este tipo de pacientes.

3. OBJETIVO GENERAL.

1. Determinar las características de los pacientes con **Síndrome de Gilbert** que acuden al Instituto Nacional de la Nutrición " Salvador Zubirán " en un periodo determinado.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Determinar las características clínicas .
2. Determinar las características bioquímicas .

4.METODOLOGIA.

Se incluyeron a todos los pacientes que acudieron al Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en el periodo comprendido entre junio de 1987 y agosto de 1995.

a) Criterios de inclusión:

1. Ambos sexos.
2. Presencia de ictericia o bien hiperbilirrubinemia no conjugada con elevación de uno a dos veces sus valores normales.
3. Prueba de ayuno positiva.

b) Criterios de exclusión:

1. Enfermedad hepática estructural o funcional.
2. Enfermedad hemolítica reconocible.

c) Diseño:

Una vez que los pacientes fueron incluidos en el estudio y en los que se les detectó ictericia a expensas de bllirrubina no conjugada con elevación de la misma uno o dos veces sus valores normales se les realizó (Figura 5) :

1. Prueba de ayuno:

La cual consistió en una dieta de 400 kcal tres días previos al estudio. Posterior a esta se midieron en tres diferentes días bilirrubinas totales, directa e indirecta. Se consideró una prueba positiva cuando la elevación de la bilirrubina indirecta era de por lo menos dos a tres veces sus valores normales.

2. Variables:

A todos los pacientes con Síndrome de Gilbert se les realizará un cuestionario que incluya variables demográficas: edad, sexo, lugar de origen, ocupación, diagnóstico de ingreso al INNSZ, consumo de alcohol y tabaco, antecedentes familiares de Síndrome de Gilbert, litiasis vesicular, antecedentes de cirugía previa, presencia de obesidad definida como un índice de masa corporal mayor de 25 (Índice de Quetelet), hiperlipidemia definida por colesterol mayor de 240 mg/dl y triglicéridos de 250 mg/dl, presencia de hepatopatía, enfermedades genéticas y endócrinas asociadas, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Hepatomegalia determinada durante la exploración física. Cuantificación de pruebas de función hepática. Así también a cada paciente se le realizó ultrasonido de hígado y vías biliares.

3. Análisis estadístico:

Se emplearon estadísticas descriptivas, las cuales fueron expresadas en porcentajes, medias y desviación estándar

5. RESULTADOS.

1. Características generales:

El total de pacientes incluidos en el estudio fueron 70 , de los cuales 51 (72.85%) pertenecían al sexo masculino y 19 (27.15%) al sexo femenino con una relación hombre:mujer de 1.8:1 .

La distribución por grupos de edad demostró que la edad más frecuente de presentación se encontraba entre la segunda y tercera década de la vida (Figura 6).

El diagnóstico de ingreso al Instituto fue hiperbilirrubinemia indirecta en el 97% de los casos y sólo el 3% presentaban el diagnóstico de síndrome icterico en estudio. Cabe señalar que el 100% de todos los pacientes en esta serie presentaron durante el examen clínico ictericia y ataque al estado general, manifestado por asenia, adinamia y fatiga. En ninguno de los casos se presentó alguna otra sintomatología sugerente de daño hepático crónico.

Dentro de sus antecedentes heredofamiliares en ningún caso se presentó el Síndrome de Gilbert en algún miembro consanguíneo. El tabaquismo estuvo presente solamente en el 38.5% de los casos y el consumo de alcohol en el 31.4% de los pacientes. El 7% presentó litiasis vesicular .

2. Enfermedades Asociadas:

Las enfermedades genéticas fueron poco comunes en los pacientes con Síndrome de Gilbert encontrándose solo un caso de Hermafroditismo lo que representa el 1.5% del total de los pacientes estudiados.

La Obesidad estuvo presente en el 20% de los pacientes predominando la obesidad grado I en el 15% y obesidad grado II en el 5%. El resto de los pacientes 54 (80%) presentaban un índice de masa corporal promedio de 22 ± 4 .

La hiperlipidemia y la hipertensión arterial se detectaron en un porcentaje relativamente bajo en los pacientes con Síndrome de Gilbert de 10% y 7.14% respectivamente. La mayoría de los pacientes presentaban cifras de colesterol promedio de 179 ± 46 mg/dl .

Dentro de las enfermedades endócrinas que predominaron en este grupo de pacientes, las enfermedades tiroideas del tipo de tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves y el hipotiroidismo fueron las más comunes predominando en el 12.8%. La Diabetes Mellitus no fue detectada en ninguno de los pacientes.

En la tabla 1 se muestran las características más importantes de los pacientes con Síndrome de Gilbert y en la figura 7 la distribución esquemática de las mismas.

3. Exploración física:

Como fue comentado anteriormente la ictericia estuvo presente en el 100% de los pacientes y el único dato importante detectado en la exploración física fue la presencia de hepatomegalia en un número pequeño de pacientes (6) lo que representa el 8.5% de nuestro grupo estudiado. No se detectó ninguna otra anomalía durante la exploración física sugerente de hepatopatía crónica.

4. Características bioquímicas.

A todos los pacientes se les realizó como parte de sus estudios de ingreso al Instituto pruebas de función hepática que incluyeron la presencia de transaminasas, bilirrubina total, directa e indirecta, albúmina, proteínas totales y fosfatasa alcalina. Así también biometría hemática con cuenta de reticulocitos con el fin de descartar enfermedad hemolítica. De todas las pruebas anteriormente comentadas las bilirrubinas se encontraron alteradas en el 100% de los casos con cifras de ingreso de bilirrubina total de 3 mg/dl con fracción de bilirrubina indirecta de 2 ± 1 mg/dl y bilirrubina directa de 1 ± 5 mg/dl.

Posterior a la realización de la prueba de ayuno a todos los pacientes se les administró una dieta de 400kcal en los cuales se determinó durante tres días seguidos los niveles de bilirrubinas total, indirecta y directa.

Los resultados demostraron que posterior a la administración de la dieta todos los pacientes presentaron elevación de la bilirrubinas. Durante el primer día hubo un incremento de la bilirrubina total hasta 3 ± 1 mg/dl, con bilirrubina directa de 1 ± 0.5 mg/dl y de bilirrubina indirecta de 2 ± 0.5 mg/dl. En el segundo día de estudio se incrementó la bilirrubina total hasta 4 ± 2 mg/dl, la bilirrubina directa permaneció en niveles iguales con 1 ± 0.5 mg/dl y la bilirrubina indirecta se elevó hasta 3 ± 1 mg/dl. Finalmente en el tercer día del estudio las cifras de bilirrubina total y directa permanecieron sin cambios, sin embargo la bilirrubina indirecta se incrementó hasta $3.5 \pm .5$ mg/dl (figura 8).

El resto de las pruebas funcionales hepáticas se encontraron dentro de límites normales.

5. Características ultrasonográficas.

Todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Gilbert fueron sometidos a ultrasonido de Hígado y Vías Biliares con el fin de investigar alguna alteración a nivel hepático. Del grupo total, 59 pacientes (84.2%) presentaron ultrasonido normal, 5 pacientes (7.14%) con datos sugerentes de hepatopatía crónica, y en 6 pacientes (8.5%) con datos de esteatosis hepática.

6. DISCUSION.

El Síndrome de Gilbert representa una entidad enteramente benigna y sin consecuencias clínicas el cual no requiere tratamiento a largo plazo, ni atención médica, sin embargo su importancia radica en el hecho de que la elevación de la bilirrubina indirecta pudiera ser un signo oculto de una enfermedad hepática progresiva crónica.

Son pocos los estudios publicados en la literatura acerca de las características de los pacientes con Síndrome de Gilbert y de éstos la mayoría fueron escritos en la década de los 60's. En México es el primero en tratar de investigar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con ésta enfermedad en el grupo de pacientes que acudieron al Instituto con el diagnóstico de Síndrome de Gilbert determinado por la prueba de ayuno, la cual ha sido comentada previamente en el apartado de Metodología.

Estudios de población han demostrado que el SG ocurre aproximadamente entre el 3 y 7% de la población adulta; sin embargo, debido a la amplia variación en la incidencia reportada esta puede variar en un rango del 0.5-10% (5). Se ha demostrado una relación hombre:mujer de 2-7:1 con una distribución bimodal, predominando en las primeras décadas de la vida. Este estudio demostró un predominio en el sexo masculino con una relación de 1.8:1, predominando entre la segunda y tercera década de la vida.

Estos resultados concuerdan con lo reportado previamente en la literatura. Es muy probable que esto pudiera ser debido a que el nivel promedio de bilirrubinas es mas bajo en el sexo femenino, y el incremento en los niveles es más rápidamente diagnosticado en hombres. Sin embargo, en nuestra población no existen estudios en donde se hayan investigado las concentraciones de bilirrubina en población abierta que fuera representativa de la población mexicana.

Por otro lado el SG es poco reconocido durante la pubertad y en estudios experimentales se ha demostrado que la testosterona produce una disminución en la actividad de la UDP glucoronil transferasa y los estrógenos aumentan la actividad de la misma, lo que pudiera explicar en parte la edad de presentación y la diferencia en el sexo (15).

Así también recientemente Bancroft y cols han informado que en recién nacidos que presentan marcadores moleculares para SG tienen un incremento en la ictericia neonatal y una disminución de la excreción de bilirrubina conjugada y de los pigmentos biliares totales. Por lo que el SG un nuevo factor que contribuye a la ictericia neonatal y que de alguna forma explique también la edad de presentación en la primera década de la vida (37).

Desde el punto de vista clínico, la ictericia está presente en algunas series reportadas en aproximadamente el 30% y en algunas ocasiones fue un hallazgo incidental. Algunas otras series han reportado que los pacientes con SG pueden presentar algunos síntomas inespecíficos como malestar abdominal, fatiga o ataque al estado general y generalmente estos síntomas no correlacionan con el nivel de bilirrubinas plasmáticas.

Este estudio demostró que el 100% de los pacientes estudiados presentaban durante el examen físico ataque al estado general, manifestado por astenia, adinamia y fatiga, lo cual difiere del porcentaje reportado en la literatura.

Estudios reportados en la literatura como el de Valesini y cols demuestran que los pacientes con fatiga crónica pueden expresar más fácilmente este síndrome que aquellos que no lo presentan, sin embargo, sería importante llevar a cabo estudios de calorimetría indirecta para medir la proporción de la oxidación de un sustrato energético y la producción de calor a partir del intercambio gaseoso, con el fin de valorar aspectos del metabolismo, requerimientos en reposo, ejercicio o situaciones de enfermedad que como ya se ha mencionado, precipitan la expresión de éste síndrome (28).

Así también es importante mencionar que los pacientes eran referidos al servicio de Gastroenterología con el diagnóstico de hiperbilirrubinemia en estudio y que esto pudiera representar un sesgo de selección. Por otro lado aunque estos pacientes cursan con ataque al estado general, el componente de ansiedad por una enfermedad hepática subyacente pudiera incrementar esta sintomatología.

Una proporción de los pacientes con SG presentan síntomas inespecíficos como malestar abdominal, fatiga o ataque al estado general, y prácticamente en la exploración física se detecta ictericia en el 30% como hallazgo, siendo el resto de la exploración física normal. En este grupo de pacientes se detectó hepatomegalia en el 8.5%, sin encontrar ninguna otra anomalía en la exploración física, con lo que concuerda con lo ya reportado por la literatura. No es posible encontrar una explicación a este hallazgo en nuestro grupo de pacientes, sin embargo desde el punto de vista estructural y funcional eran normales.

Es importante mencionar que el SG debe formar parte del diagnóstico diferencial del estudio del paciente con ictericia, especialmente aquellos padecimientos en donde existe predominio de la bilirrubinemia no conjugada, ya que como ha sido comentado anteriormente, el SG es una enfermedad benigna y su importancia radica en que la hiperbilirrubinemia no conjugada pudiera ser el signo oculto de una enfermedad hepática.

Dentro de las hiperbilirrubinemias no conjugadas adquiridas el Síndrome de Crigler Najjar tipo I y II es parte importante del diagnóstico diferencial del paciente con SG. Estudios recientes mencionan que el SG pudiera ser el estado heterocigoto del síndrome de Crigler Najjar I y II (9). En la tabla 2 se muestran los principales hallazgos y diferencias entre las enfermedades anteriormente comentadas. Algunas otras enfermedades adquiridas como el Síndrome de Rotor, Dubin Jhonson presentan ictericia, sin embargo, su alteración se encuentra en el proceso de excreción de la bilirrubina. La hemólisis forma parte del diagnóstico diferencial del SG, sin embargo, los pacientes presentan elevación de las cifras de reticulocitos, que en el SG no es detectado.

En ninguno de los pacientes detectamos como antecedente el SG en algún miembro consanguíneo, solamente en un paciente se detectó hermafroditismo que más que una alteración genética resulta de una alteración de la cromatina durante la meiosis. Estudios genéticos han demostrado un modo de herencia recesivo (8) llegándose a presentar solo en el 27% de los casos, lo que explicaría la baja asociación de presentación de la enfermedad en los familiares de los pacientes.

Sin embargo, también se ha demostrado por estudios de biología molecular que existe una alteración en la región promotor del gen que codifica la UDP glucuronil transferasa (8). En base a lo anterior, resulta interesante el estudio de las familiares de los pacientes con SG por métodos de biología molecular, con el fin de detectar esta alteración genética así como identificar aquellos que presenten defectos de éste gen y que desde el punto de vista clínica se encuentren asintomáticos. Por otro lado es posible que diversos factores como los periodos de tensión, ejercicio, ayuno, hormonales pudieran contribuir a la expresión de éste gen. Cabe señalar que la elevación de la bilirrubina es un pobre marcador para la presencia de una anomalía hereditaria ya que las fluctuaciones horarias de la bilirrubina pudieran ser de suficiente magnitud que podrían sobreponerse a los individuos sanos.

El consumo de alcohol estuvo presente en el 31.4% de los pacientes y el tabaquismo en el 38.5%. Aunque prácticamente no existen estudios reportados en la literatura acerca del papel que juega el consumo de tabaco y alcohol en los pacientes con SG, se sabe que en relación con el alcohol, su metabolismo se lleva a cabo dentro del hígado. La oxidación del etanol se lleva a cabo por la vía de la deshidrogenasa alcohólica produciendo acetaldehído, el cual es convertido a acetato reduciendo la nicotinamida adenin dinucleótido NAD a NADH produciendo un número de desórdenes metabólicos incluyendo hiperlactacidemia; además se inhibe la gluconeogénesis, aumenta el alfa ceto glutarato, inhibe el ciclo de Krebs y la oxidación de ácidos grasos favoreciendo la esteatosis e hiperlipidemia. Además puede producir efectos tóxicos inhibiendo la reparación de las nucleoproteínas y disminuyendo la actividad de algunas enzimas, disminución de la oxigenación en la cadena respiratoria dentro de la mitocondria, aumentando la liberación de radicales libres, pudiendo bloquear la secreción de proteínas. Es posible que todos estos efectos actúen de manera indirecta para promover la expresión de los síntomas en pacientes con SG ya que representaría un periodo de stress para el organismo (33).

Es sabido que la elevación en los niveles de bilirrubina indirecta puede llevar a la formación de litiasis vesicular, saturando la bills por pigmentos biliares y generalmente es asociada a enfermedades con una alta producción de bilirrubina indirecta como en estados de hemólisis.

Este estudio demostró que en el 7% de los pacientes con SG tuvieron antecedentes de litiasis vesicular. Sin embargo es importante mencionar que no se define la composición de los cálculos y por lo tanto no descarta que estos pudieran ser de colesterol.

Se ha demostrado una prevalencia de 50 a 60% de hemólisis en pacientes con SG (22-23-25), así también una proporción de pacientes entre el 40 y 70% tratados por enfermedad hemolítica tienen alteración en la actividad de la UDP glucoronil transferasa y del aclaramiento de bilirrubina marcada con ^{14}C . Así también algunos estudios han mostrado que pacientes con hemólisis tienen un patrón anormal de aclaramiento de bilirrubina marcada en el plasma y una reducción en la depuración de bilirrubina indistinguible de los pacientes con SG. En este trabajo el 100% de los pacientes se descartó previo al ingreso enfermedad hemolítica mediante la realización de una biometría hemática especial, incluyendo cuenta de reticulocitos. Sin embargo es importante mencionar que en ninguno de ellos se llevó a cabo una biopsia hepática con el fin de descartar presencia de hemólisis, ya que generalmente en estos pacientes la biopsia es normal.

La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25, fue detectada en el 20% de los pacientes, predominando la obesidad grado I en el 15% y la obesidad grado II en el 5%. Aunque menos de la tercera parte de los pacientes tuvieron obesidad, es sabido que ésta produce alteración en el metabolismo de las lipoproteínas en el hígado, sobre todo una disminución en la salida de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Aunque en la mayoría de los pacientes obesos la esteatosis es generalmente asintomática, puede llegarse a encontrar durante la exploración física ligera hepatomegalia. Generalmente las pruebas de función hepática son normales con leve elevación de la fosfatasa alcalina, transaminasas y en muy raras ocasiones elevación de las bilirrubinas. Por lo tanto es probable que en pacientes con SG la obesidad sea un factor más, que pudiera colocar al hígado en un estado de aumento en sus funciones enzimáticas manifestado por elevación de fosfatasa alcalina y transaminasas favoreciendo una disminución en la función de la UDP glucoronil transferasa y por lo tanto expresando más fácilmente la sintomatología del SG.

Sin embargo no existen estudios en la actualidad acerca del papel que pudiera jugar la obesidad en éstos pacientes.

La hiperlipidemia y la hipertensión arterial solo fueron detectados en un porcentaje bajo de los pacientes y aunque tampoco se ha reportado una asociación entre estas enfermedades y el SG algunos estudios han sugerido que una suplementación de la dieta con colesterol o bien un incremento en los niveles plasmáticos del mismo pudiera modificar la cinética de la UDP glucoronil transferasa lo que podría favorecer la expresión de este síndrome.

Algunas otras enfermedades endócrinas que predominaron en este grupo de pacientes se encuentran las enfermedades tiroideas del tipo de tiroiditis autoinmune , Enfermedad de Graves y el hipotiroidismo en el 17.8%. Parte del componente de éstas enfermedades tienen una base inmunológica, sin embargo como parte de su sintomatología pueden llevar a un incremento en el metabolismo energético, como en la Enfermedad de Graves, llevando a la producción de fatiga y esta pudiera ser uno de los mecanismos por los cuales se precipite la expresión del SG.

A todos los pacientes se les corroboró el diagnóstico de SG mediante una prueba de ayuno de 400Kcals de tres días, detectándose una elevación de la bilirrubina indirecta de dos a tres veces sus valores basales. Estos datos comprueban lo reportado en otros estudios realizados en los pacientes con SG. Cabe señalar que se han llevado a cabo algunas otras pruebas para el diagnóstico de SG como la administración intravenosa y oral de ácido nicotínico, la administración de medicamentos psicotrópicos (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos), rifampicina, fenobarbital, glutetimida o cloridrato. Sin embargo la prueba de ayuno continua siendo el standard de oro para el diagnóstico de Síndrome de Gilbert.

La influencia de la dieta en carbohidratos, proteínas y lípidos sobre la hiperbilirrubinemia no conjugada ha sido estudiada de manera experimental. En donde se ha demostrado que las dietas compuestas principalmente de carbohidratos o proteínas duplican la concentración de bilirrubina plasmática. Así también se ha demostrado que una dieta alta en lípidos en ausencia de carbohidratos causan solo una leve reducción en la concentración de bilirrubina plasmática.

Este efecto ha sido estudiado con aceite de soya y grasas animales. Sin embargo no ha sido establecido si el incremento en la hiperbilirrubinemia resulta de un alto contenido de carbohidratos o de la ausencia de lípidos (34). Motivo por el cual es necesario la realización en estudios en humanos con el fin de comparar el efecto de estas dietas sobre los pacientes con SG.

Del total de los pacientes estudiados el 15.6% presentaron alteraciones en el ultrasonido de Hígado y Vías Biliares del tipo de esteatosis hepática o bien con cambios sugerentes de hepatopatía crónica. Clínicamente todos los pacientes eran asintomáticos y es probable que los hallazgos de esteatosis sean relacionados a obesidad. Así también en ningún paciente se detectó hepatopatía crónica durante sus estudios clínicos, ya que esta hepatopatía formaba parte de los criterios de exclusión de los pacientes al ingreso del estudio. De cualquier modo en el 84.2% el ultrasonido se reportó como normal y concuerda con lo informado en la literatura.

Perspectivas de Investigación.

Actualmente se están llevando a cabo estudios (38) en el Departamento de Gastroenterología de este Instituto con el fin de detectar por método de cromatografía la presencia de monoconjugados y diconjugados de la bilirrubina en el plasma. Se sabe que la conjugación de la bilirrubina puede ser disminuida durante el ayuno debido a depleción hepática del sustrato UDP- ácido glucorónico, y por lo tanto una vez que ésta prueba pudiera ser validada, pudiera ser utilizada como alternativa diagnóstica en los pacientes con SG.

Por otro lado es posible que los pacientes con SG cursen con absorción deficiente de los ácidos biliares y de bilirrubina no conjugada en el intestino. Para tal efecto sería necesario la administración de ácidos biliares marcados y posteriormente la realización de un estudio utilizando medicina nuclear con el fin de corroborar esta hipótesis. En caso de corroborar lo anterior los resultados ayudarían a explicar la fisiopatología y caracterizar mejor la presentación de este síndrome.

7. CONCLUSIONES:

1. En esta serie de pacientes el SG se presentó con más frecuencia entre la segunda y tercera década de la vida con predominio en el sexo masculino.
2. La ictericia y el ataque al estado general son los hallazgos clínicos más frecuentemente detectados en estos pacientes.
3. El consumo de alcohol y las enfermedades endócrinas parecen jugar un papel importante en la presentación del mismo.
4. Es posible que el Síndrome de Gilbert escape al diagnóstico diferencial del paciente con ictericia, lo cual explicaría su baja prevalencia.
5. Este trabajo representa solo la primera fase de una serie de estudios clínicos y experimentales con el fin de detectar monoconjugados y diconjugados de bilirrubina en plasma, así como alteración en la absorción de ácidos biliares como pruebas diagnósticas alternativas en los pacientes con éste síndrome.

8. REFERENCIAS.

1. Gilbert A., Lereboullet P. La cholemie simple familiale. Semaine Med 1901 21: 241-3
2. Johan Fevery and Norbert Blanckaert. Bilirubin metabolism. In Oxford Text Book of Clinical Hepatology. Oxford Med Publications. 1991. pp:107-114
3. Sherlock Sheila. Jaundice. In Diseases of the Liver and Biliary System. Ed Blackwell. Sixth Ed. 1991. pp:230-233
4. Zakim E.J. Physiology and biochemistry of normal hepatic function. In The Liver. Ed. Interamericana. 1988. pp:282
5. Hauser SC, Gollan J. Bilirubin Metabolism and hyperbilirubinaemic Disorders. Ed. Interamericana 1990: 318-360
6. Schmid R. Gilbert's Syndrome - A Legitimate Genetic Anomaly. N Engl J Med 1995; 333. No 18: 1217-1218
7. Bosma P.J., Chowdhury JR., Bakker C, Gantla S, et al. The Genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronil transferase 1 in Gilbert's Syndrome. N Engl J Med 1995;333:1171-5
8. Powell LW, Hemingway E, Billing BH, Sherlock S. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome): a study of 42 families. N Engl J Med 1967;277:1108-12
9. Owens Is, Ritter JK. The novel bilirubin/phenol UDP glucuronosyltransferase UGT1 gene locus: implications for multiple nonhemolytic familial hyperbilirubinemia phenotypes. Pharmacogenetics 1992; 2: 93-108
10. Arias IM, London IM. Bilirubin glucuronide formation in vitro: demonstration of a defect in Gilbert's disease. Science 1957;126:563-4

11. Black M, Billing BH. Hepatic bilirubin UDP-glucosyl transferase activity in liver disease and Gilbert's Syndrome. *N Engl J Med* 1969;280:1266-71
12. Fevery J., Blanckaert N., Heirwegh KPM., Preaux A-M., Berthelot P. Unconjugated bilirubin and an increased proportion of bilirubin monoconjugates in the bile of patients with Gilbert's Syndrome and Crigler Najjar disease. *J Clin Invest* 1977;60:970-79
13. Ritter JK., Crawford JM., Owens IS. Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucosyltransferase cDNAs with expression in COS-1 cells. *J Biol Chem* 1991;266: 1043-7
14. Ritter JK., Chen F., Sheen YY. A novel complex locus UGT1 encodes human bilirubin, phenol and other UDP-glucosyltransferase isozymes with identical carboxyl termini. *J Biol Chem* 1992;267:3257-61
15. Muraca M, De Groote J., Fevery J. Sex differences of hepatic conjugation of bilirubin determine its maximal biliary excretion in non anaesthetized male and female rats. *Clin Sci* 64: 85, 1983
16. Okiliesanyi L., Orlando R., Venuh M.. A modeling study of the effect of fasting on bilirubin kinetics in Gilbert's Syndrome. *Am J Physiol* 290, R266:1981
17. Davidson AR., Rojas BA., Thompson RPH. Reduced caloric intake and nicotinic acid provocation test in diagnosis of Gilbert's Syndrome. *Br Med J* 2:480, 1975.
18. Durst R., Jabotinsky RK., Dorevitch A., Kikinson L., Tur KR. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome) and concurrent psychotropic drug administration. *Pharmacopsychiatry* . 1993 Mar;26(2):49-52
19. Veililla-Alcubilla JP., Barcia ME., Martinez BMS., Abinzano ML, Martínez VMC. The rifampicin test in the diagnosis of Gilbert Syndrome. *Aten Primaria*. 1993 Feb 1; 11(2):84-86

20. Floreani A., Corsi N., Martines D., Varnier M., Naccarato R. No effect of endurance exercise on serum bilirubin in healthy athletes and with congenital hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome). *J-Sports-Med-Phys-Fitness* 1993 Mar;33(1): 79-82.
21. Poveda F., Sanchez JF., Martinez PL., Camacho J. Gilbert's syndrome during medical residency training. *J Accid Emerg Med* 1994 Dec; 11(4);265-6
22. Berk PD., Blaschke TF. Detection of Gilbert's syndrome in patients with hemolysis. A method using radioactive chromium. *Ann Intern Med* 77;527, 1972
23. Mc Trace JM., Yvart J., Dhumeaux D. Role of bilirubin overproduction in revealing Gilbert's syndrome: Is dyserythropoiesis an important factor?. *Gut* 19; 838, 1978.
24. Fevery J., Verwilghen R., Tan TG. Glucuronidation of bilirubin and the occurrence of pigment gallstones in patients with chronic haemolytic diseases. *Eur J Clin Invest* 10: 219, 1980
25. Berk PD., Bloomer JR., Howe RB., Berlin NI. Constitutional Hepatic Dysfunction (Gilbert's Syndrome). A new definition based on kinetic studies with unconjugated radiobilirubin. *Am J Med* 296-305.
26. Berk PD., Martin JF., Blaschke TF. Unconjugated hyperbilirubinemia. Physiologic evaluation and experimental approaches to therapy. *An Inter Med* 82: 552:1971.
27. Berk PD., Terrence FB., Waggoner JG. Defective bromosulphophtalein clearance in patients with constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's Syndrome). *Gastroenterology* vol 63, No. 3. 1972: 472-81
28. Valesini-G., Conti F., Priori R., Balsano F. Gilbert's Syndrome and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1993 Mar 27;341 (8853):1162-3

29. Dickey W, McAleer JJ., Callender ME. The nicotinic acid provocation test and unconjugated hyperbilirubinemia. *Ulster Med J* 1991; Apr 60(1):49-52
30. De la Rubla Fernández L., Arribas Gl., Del Pozo VF., Perez MA. Diagnostic value of biliary acid serum levels in Gilbert syndrome. *An Esp Pediatr* 1993 Nov; 39(5):395-7
31. Goresky CA., Gordon ER., Schaffer EA. Definition of conjugation dysfunction in Gilbert's syndrome: studies of the handling of bilirubin loads and of the pattern of bilirubin conjugated secreted in bile. *Clin Sci Mol Med* 55:63, 1978
32. Gentile S, Persico M., Tribelli C. Abnormal hepatic uptake of low doses of sulfobromophthalein in Gilbert's syndrome: The role of reduced affinity of the plasma membrane carrier of organic anions. *Hepatology* 1990 Aug; 12(2):213-7
34. Gollan JL., HATT KJ, Billing BH. The influence of diet on unconjugated hyperbilirubinaemia in the Gunn rat. *Clin Sc Mol Med* (1975) 49, 229-235
35. Zeneroli ML., Piaggi C., Cremonini C G, Ventura E. Sources of bile pigment overproduction in Gilbert's syndrome: studies with non-radioactive bilirubin kinetics and with δ -(3,5-³H)aminolaevulinic acid and (2-¹⁴C) glycine. *Clin Science* (1982) 62, 643-649
36. Spivak W. and Yuey W.: Application of a rapid and efficient h.p.l.c. method to measure bilirubin and its conjugates from native bile and in model bile systems. *Biochem J*, 1986; 234:101-09
37. Bancroft JD and Gourley GR. Gilbert Syndrome is associated with neonatal jaundice . *Hepatology*, vol 22, No 4, Pt 2, 1995: pp 374A
38. Méndez-Sánchez N, Lizardi-Cervera J, Muñoz RM y Uribe Misael. Síndrome de Gilbert. *Rev Gastroenterol Mex* Vol 60, No.4 (Suppl 3), 1995: pp 80

ANEXO

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1

PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON SG

	n	(%)
n: 70		
Consumo alcohol	22	(31.4)
Hepatopatía	2	(2.8)
Hepatomegalia	6	(8.5)
PFH anormales	10	(14.2)
Litiasis Vesicular	7	(10.0)
Enf. asociadas:		
Endócrinas	9	(12.7)
USG HyVB anormal	11	(15.7)

TABLA 2.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA

	Crigler Najjar I	CriglerNajjar II	Sx. Gilbert
Incidencia	Raro	Poco común	3 - 7 %
Ictericia	Severa . Posterior al nacimiento.	Comenzando al nacimiento, pero reconocida en la infancia	Fluctuante. Escleral, edad adulta.
Manifestación Neurológica.	Encefalopatía. 18 m - edad adulta	Rara	Ausente
Niveles de bilirrubina	17-50 mg/dl >20 mg/dl	6-22 mg/dl < 20 mg/dl	<6mg/dl generalmente < 3 mg/dl
Recambio de bilirrubina plasmática	Normal	Normal	Moderadamente incrementada
Aclaramiento de bilirrubina plasmática	< 50% del normal	< 50% del normal	30% del normal
Respuesta a fenobarbital	Ausente	Mejoría	Normalización
PFH's-biopsia	Normal	Normal	Normal. Retraso desaparición de bromosulfataleína y verde Indocianina
Bilis	Amarilla. Trazas de bilirrubina no conjugada .	Amarilla. Mono-glucorónidos. Disminución excreción de bilirrubina	Amarilla. Disminución bilirrubina dconjugada y excreción bilis nl.
Actividad de UDP glucoronil transferasa	Ausente o cero.	Ausente o cero.	Reduclda en un tercio.
Herencia	Recesivo	No determinada	Recesivo o dominante

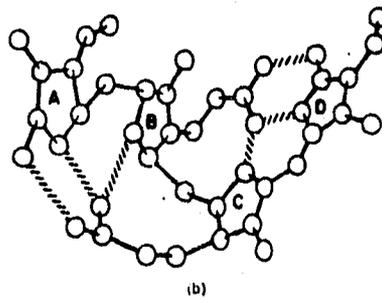
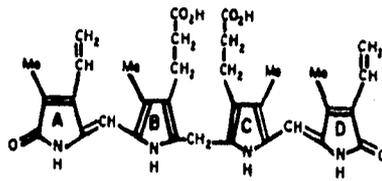


Figura 1. Estructura bioquímica de la bilirrubina. En la figura (a) se observa la conformación tetrapirrol lineal y la formación de los anillos a nivel de la unión metano alfa. En la figura (b) se aprecia la configuración espacial de la bilirrubina.

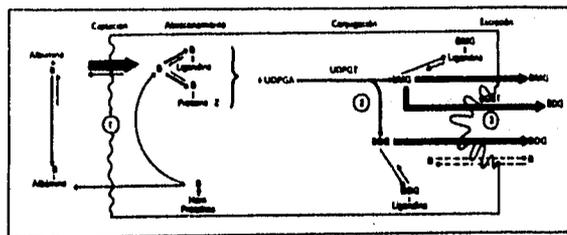


Figura 2. Metabolismo de la bilirrubina. En este esquema se ejemplifica los pasos del metabolismo de la bilirrubina desde su transporte en el plasma hasta su excreción a nivel hepático.

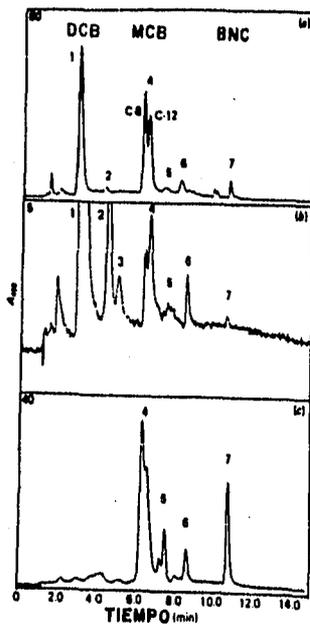


Figura 3. Representación analítica de los monoconjugados y diconjugados de la bilirrubina en bilis. En la figura (a) representa la distribución normal de los componentes de la bilirrubina en ratas, observándose un incremento de Diconjugados de bilirrubina (**DCB**), menor proporción de monoconjugados de bilirrubina (**MCB**) y prácticamente ausencia de bilirrubina no conjugada (**BNC**). En figura (b) se observa prácticamente el mismo patrón en bilis humana normal. En la figura (c) representa pacientes con Síndrome de Gilbert, en la cual se observa ausencia de **DCB** y un incremento en **MCB** y **BNC**.

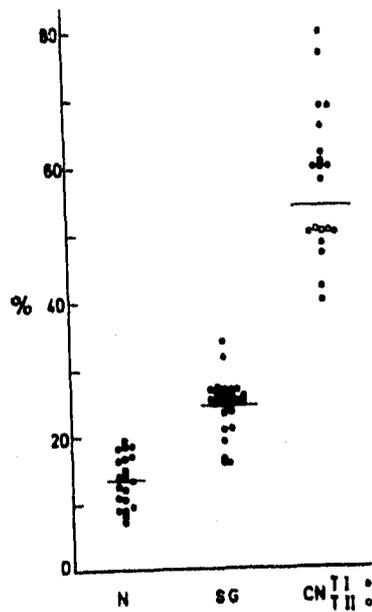


Figura 4. Porcentaje de bilirrubina no conjugada en bilis de adultos normales (N), pacientes de Síndrome de Gilbert (SG) y de pacientes con enfermedad de Crigler Najjar tipo I y II

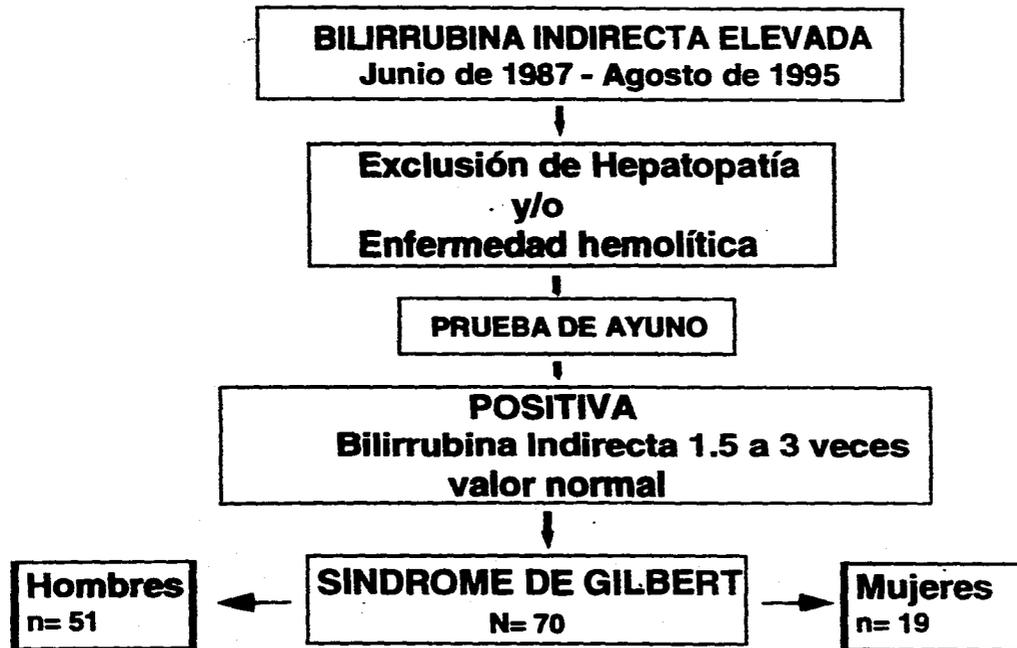


Figura 5. Diseño del estudio

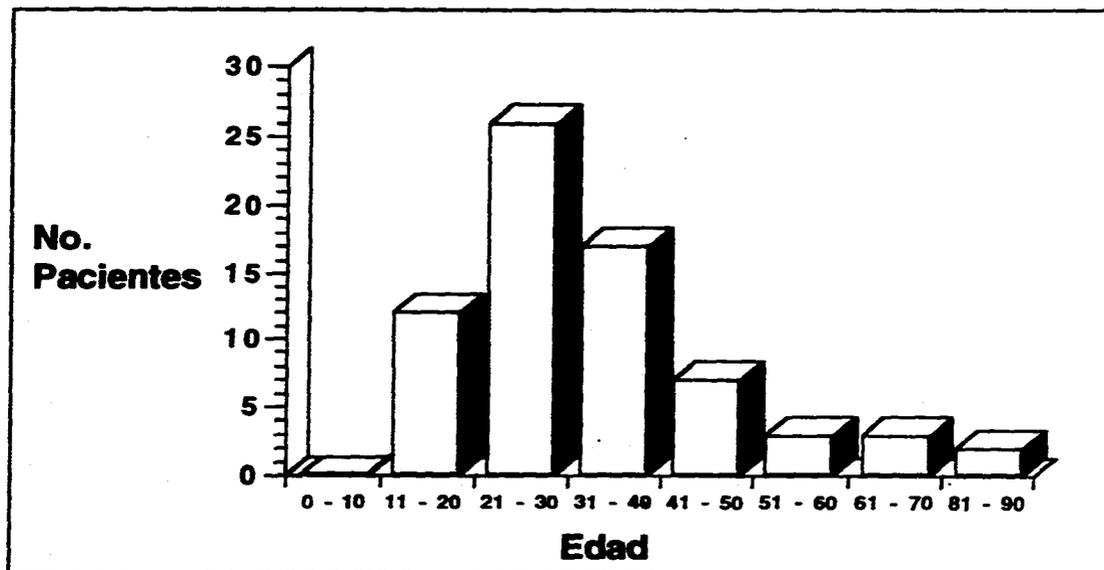


Figura 6: Distribución del Síndrome de Gilbert por Grupos de edad. En esta figura puede observarse que el SG se presentó con más frecuencia entre la segunda y tercera década de la vida.

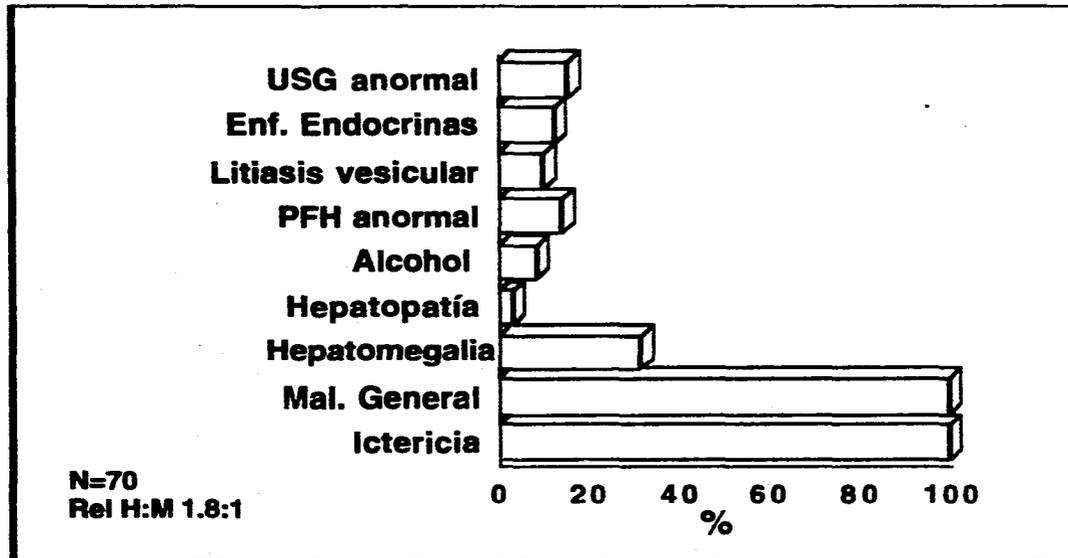


Figura 7: Características clínicas y bioquímicas en pacientes con Síndrome de Gilbert. En la figura se muestra como la ictericia y al ataque al estado general, enfermedades endócrinas y consumo de alcohol, representan las características más relevantes de los pacientes con SG.

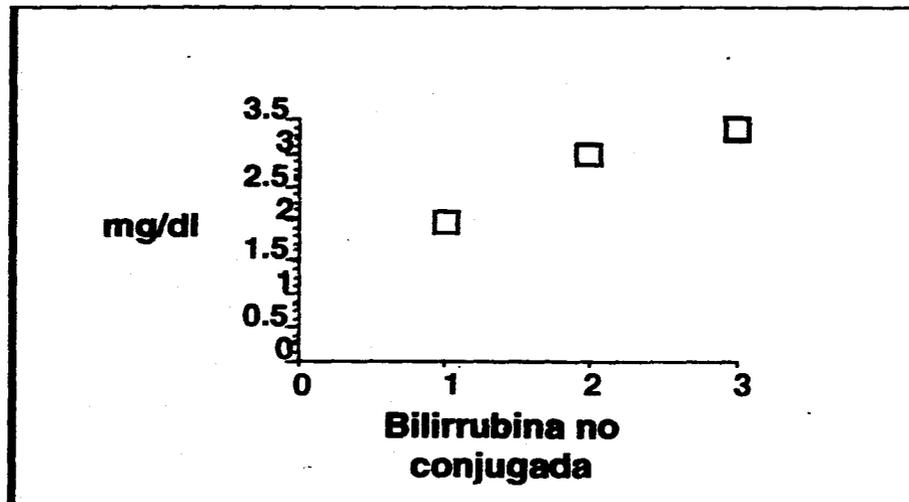


Figura 8: En ésta figura se muestra la elevación de la bilirrubina no conjugada posterior a la prueba de ayuno de tres días.