

Síndrome icterico, 1a. parte

Metabolismo de los pigmentos biliares

Dr. Jorge Ocaranza M.*

La presencia de ictericia traduce la anomalía en el metabolismo de los pigmentos biliares, por lo tanto, el éxito en el diagnóstico fisiopatológico de la ictericia se basa fundamentalmente en precisar dicha alteración. Para poder evaluar en forma adecuada sus múltiples posibilidades etiopatogénicas, es menester conocer previamente el metabolismo normal de los pigmentos biliares.

No exista duda alguna al afirmar la correlación que existe entre la ictericia y la elevación en la sangre de la bilirrubina. Desde mediados del siglo XIX Virchow informó que la bilirrubina deriva de la hemoglobina cuando logró aislar cristales de bilirrubina en la sangre extravasada. El origen de la bilirrubina ha sido confirmado por varios autores a través de estudios experimentales y clínicos que han servido de base para precisar sus características metabólicas.

Los productos finales del catabolismo de los eritrocitos son el hierro, la globina y la bilirrubina. El hierro es almacenado en su totalidad bajo la forma de hemosiderina o ferritina para posteriormente ser nuevamente utilizado. La globina sufre degradación proteica y los aminoácidos que la integran pasan a formar parte del depósito común metabólico de proteínas para su utilización posterior. El mecanismo preciso a través del cual la hema, que es el grupo prostético de la hemoglobina, es convertido en bilirrubina, ha sido aclarado gracias fundamentalmente a los estudios de Schmid y cols. Se acepta que sea a través de una remoción inicial del complejo hierro protoporfirina

(hematina) de la globina. La hematina es rápidamente convertida en bilirrubina a través de un proceso que implica dos etapas: la primera de ellas involucra la ruptura del anillo pirrólico en el puente alfa meteno por una enzima microsomal, la hema oxigenasa, produciéndose biliverdina; y la segunda etapa consiste en la reducción de la biliverdina por una enzima soluble, la biliverdina reductasa, para dar finalmente la bilirrubina. La hema oxigenasa se encuentra en todos los tejidos que contienen células del sistema retículo endotelial, con actividad específicamente más alta en el bazo, médula ósea, hígado, cerebro y riñón. La hema oxigenasa convierte la hematina en una mole de biliverdina y una mole de monóxido de carbono, el cual es liberado por la apertura del puente alfa-meteno para ser exhalado, lo que puede ser determinado cuantitativamente, y puede ser utilizado como una medida precisa del índice de rompimiento de la hema y la conversión a la bilirrubina. Este mecanismo de producción del monóxido de carbono es el único que se encuentra en el hombre, por lo que su medición será de gran utilidad, tanto en correlación a la etiopatogenia de la ictericia, particularmente en la del recién nacido, como para poder evaluar los efectos terapéuticos de varias drogas y de la fototerapia. La biliverdina reductasa también se encuentra en las células del sistema retículo endotelial y es la enzima que da finalmente, como ya quedó señalado, la bilirrubina (fig. 1).

Para evaluar la cantidad de bilirrubina formada en condiciones normales es necesario recordar que los eritrocitos caducos (los eritrocitos tienen una vida media de 120 días) son destruidos en el sistema retículo endotelial, habiéndose calculado que el uno por ciento de ellos son destruidos en 24 horas.

* Gastroenterólogo, INN.

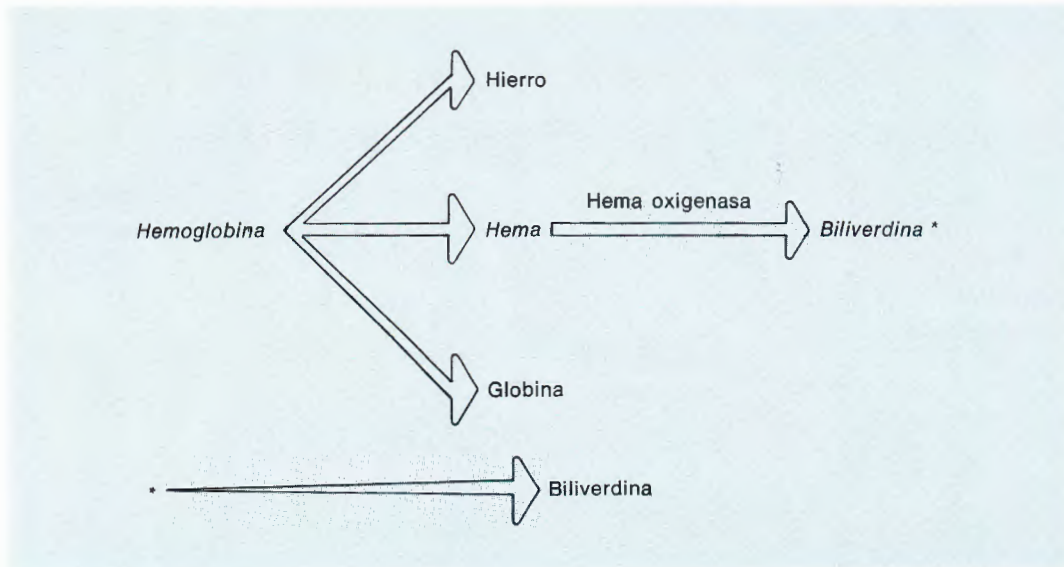


Figura 1

Cabe recordar que un gramo de hemoglobina produce aproximadamente 34 mg de bilirrubina. Si tomamos en cuenta que el adulto tiene un promedio de 5 litros de sangre con una concentración de hemoglobina de 15 g/100 ml, tendrá 150 g/l; por lo tanto, 750 g de hemoglobina orgánica total; de esta cantidad, el 1% o sea 7.5 g son los que se liberan cada 24 horas y por ende se formarán 255 miligramos de bilirrubina.

Gracias a los estudios clásicos de Gray y London, realizados en 1950, se ha precisado que no toda la bilirrubina formada en el organismo procede de los eritrocitos caducos. Estos autores demostraron, utilizando eritrocitos marcados, que en condiciones fisiológicas cerca del 15% de la bilirrubina se produce a partir de la hemoglobina de eritrocitos inmaduros y de eritrocitos de neoformación a nivel de la médula ósea, y también por el catabolismo de otras hemoproteínas que incluyen mioglobina, citocromos, catalasa y peroxidasa. En algunos casos este por ciento puede incrementarse,

como sucede en: anemia perniciosa, anemia refractaria, porfiria congénita, intoxicación por plomo, talasemia y después de hemorragias; en estos casos, del 30 al 85% del pigmento biliar tiene un origen distinto al de la destrucción de eritrocitos caducos.

Independientemente de su origen, la bilirrubina normalmente circula en la sangre en cifras de 0.2 a 1.0 mg por 100 ml; recibe el calificativo de bilirrubina libre o no conjugada ya que no ha sido captada por el hígado para transformarla a través de conjugación. Además, en la reacción de Van den Bergh no reacciona directamente con el diazreactivo de Ehrlich, sino sólo por intermedio de otras sustancias (cafeína, alcohol, etc.), por lo que también se le denomina bilirrubina indirecta.

Por su solubilidad en los lípidos, la bilirrubina no conjugada puede difundir fácilmente a través de las membranas celulares de varios tejidos. Dentro de las células, el pigmento ha demostrado interferir con las funciones metabólicas vitales y esta toxicidad probablemente es la responsable de la

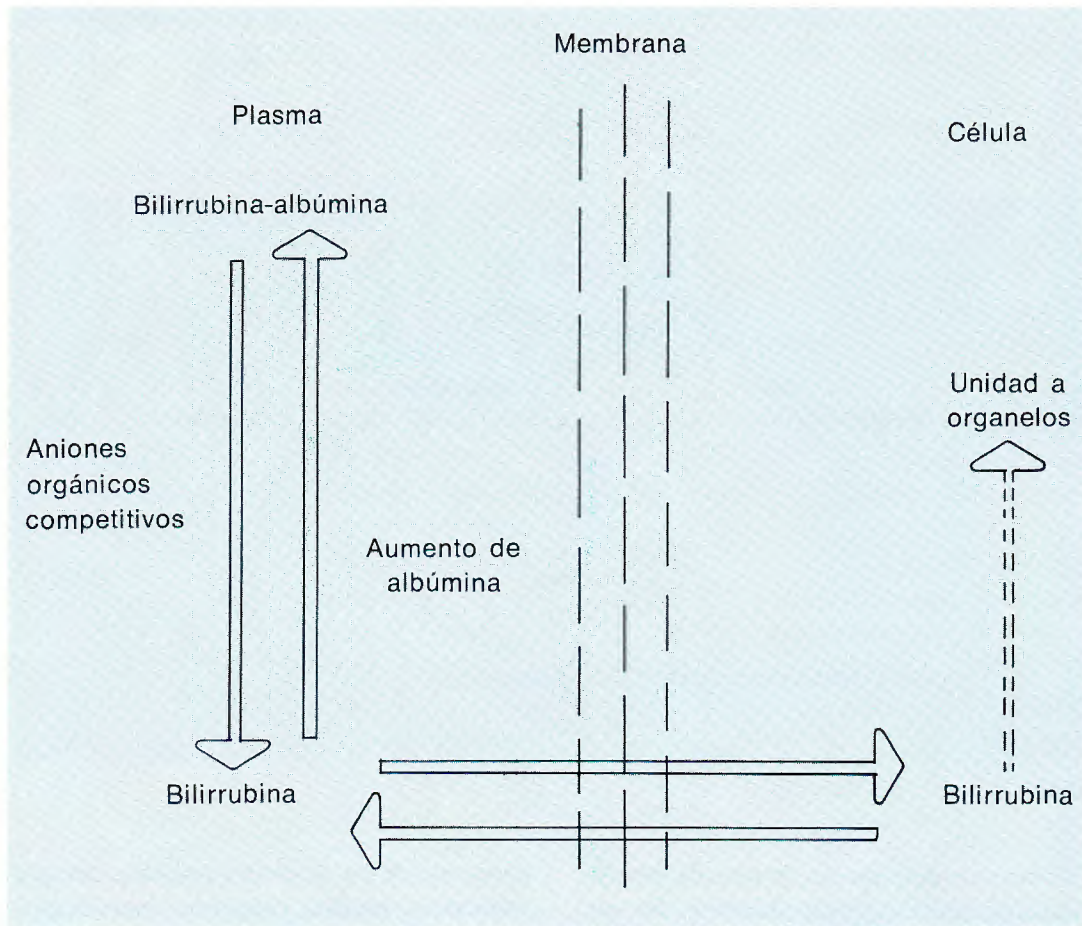


Figura 2

encefalopatía que se presenta en las hiperbilirrubinemias no conjugadas severas en el recién nacido. Se ha postulado que el daño cerebral, que es irreversible, puede ser causado por interferencia de la fosforilación oxidativa, aunque estudios recientes sugieren fisiopatogenia más compleja. Es posible que este potencial particular de la bilirrubina para lesionar las células determine que rápidamente se desencadenen mecanismos fisiológicos que tienden a limitar su entrada a los tejidos y facilitan su eliminación hacia la bilis. Esto incluye la unión de la bilirrubina con la albúmina plasmática y su conjugación.

Al salir la bilirrubina del sistema retículo endotelial hacia el plasma, es captada por la albúmina prácticamente en su totalidad, ya que no se ha podido demostrar bilirrubina aislada. Una mole de albúmina

se une con dos de bilirrubina; la primera de ellas está unida en forma más firme que la segunda. Este complejo bilirrubina-albúmina no puede difundir a través de las membranas celulares, por lo que la albúmina tiende a retener al pigmento dentro del compartimento vascular y, por lo tanto, limita la acumulación de concentraciones de bilirrubina que son potencialmente peligrosas en los tejidos. Si el pigmento unido a la albúmina es desplazado por aniones orgánicos que compiten en los sitios de unión, como son la sulfonamida, la tiroxina, los ácidos grasos y derivados del ácido acetilsalicílico, permitirá a la bilirrubina liberada poder difundir rápidamente hacia los tejidos. Por tanto, este hecho de manera especial en la ictericia del recién nacido, debe tomarse en consideración importante (fig. 2). También es menester señalar que

la capacidad máxima de unión de las proteínas totales del plasma (de 20 a 25 mg%) puede sobrepasarse, lo que debe ser tomado en cuenta por el clínico para evitar sus consecuencias patológicas al lograr atravesar la bilirrubina la barrera cerebral. Sin embargo, algunos otros investigadores como la Dra. Billing, afirman que la capacidad máxima de unión con las proteínas es más alta, de 60 a 80 mg% y, por lo tanto, difícil de ser saturada.

La distribución de la bilirrubina entre el plasma y los tejidos es dependiente de la presencia de pequeñas fracciones de bilirrubina libre de proteínas y que es anión difusible. El transporte guarda relación con las concentraciones de albúmina en el plasma, con el pH, y con otros aniones orgánicos ya enunciados. La hipoxia y la acidosis interfieren con la unión de albúmina-bilirrubina.

Un segundo mecanismo fisiológico que limita la difusión del pigmento a través de la superficie celular, es la conversión hepática de la bilirrubina soluble en grasas a conjugados solubles en agua. Muchas membranas lipóidicas tales como la placenta, la barrera hematocerebral y el epitelio vesicular e intestinal, son virtualmente permeables a los aniones orgánicos del tamaño y carga de la bilirrubina no conjugada. Este hecho es de importancia clínica para la eliminación de pigmento en el tubo digestivo, ya que si la bilirrubina fuera excretada en su forma no conjugada liposoluble, la retrodifusión a través de la mucosa del árbol biliar y del intestino podría comprometer seriamente la eficacia del proceso excretor y aumentaría los niveles séricos de bilirrubina, lo que favorecería a través de saturación su paso hacia el sistema nervioso central. La conjugación confiere al pigmento propiedades que limitan su reabsorción y, por lo tanto, permite su tránsito a través del árbol biliar y el intestino.

Al llegar la bilirrubina no conjugada a través de los sinusoides hacia el hígado, es rápidamente captada por las células hepáticas. Se ha demostrado que existe capta-

ción hepática relativamente selectiva para la bilirrubina, ya que después de su aplicación parenteral, en unos cuantos minutos la totalidad del pigmento se encuentra dentro de las células hepáticas. El mecanismo a través del cual se lleva a cabo este transporte selectivo rápido del plasma hacia el hepatocito no se conoce con exactitud; sin embargo, estudios experimentales realizados por Arias y colaboradores señalan las siguientes hipótesis: 1) La bilirrubina unida a la albúmina del plasma, entra al hepatocito por pinocitosis como un complejo de albúmina; 2) la bilirrubina, que en muy pequeñas cantidades no se encuentra unida a la albúmina o la fracción que se encuentra unida menos fuertemente a ella, es transportada a través de la membrana plasmática del hepatocito por difusión no iónica; 3) se ha sugerido la presencia de un sistema acarreador de la membrana del plasma con especificidad relativa para la bilirrubina; 4) la captación hepática neta de la bilirrubina es fundamentalmente determinada por el flujo sanguíneo hepático y una relación de alta extracción del pigmento, y 5) se ha señalado la presencia de un sistema de transporte activo para la bilirrubina y otros aniones orgánicos en la membrana plasmática del hepatocito.

Ninguna de estas hipótesis se han analizado exhaustivamente como para que explique satisfactoriamente la especificidad de la captación hepática para la bilirrubina plasmática. Por otra parte, existen algunos hechos en contra de dichas posibilidades, y así vemos cómo la bilirrubina entra a la célula hepática con un índice más rápido que la albúmina del plasma, con la que se pone en duda la posibilidad de pinocitosis. En igual forma existen algunos argumentos que hacen dudar la posibilidad de un sistema de transporte activo para la bilirrubina. Es posible que el flujo sanguíneo y la difusión no iónica a través de la membrana, sean factores que estén implicados con mayores posibilidades en el transporte de la bilirrubina hacia el interior de la célula hepática. Este mecanismo de absorción es

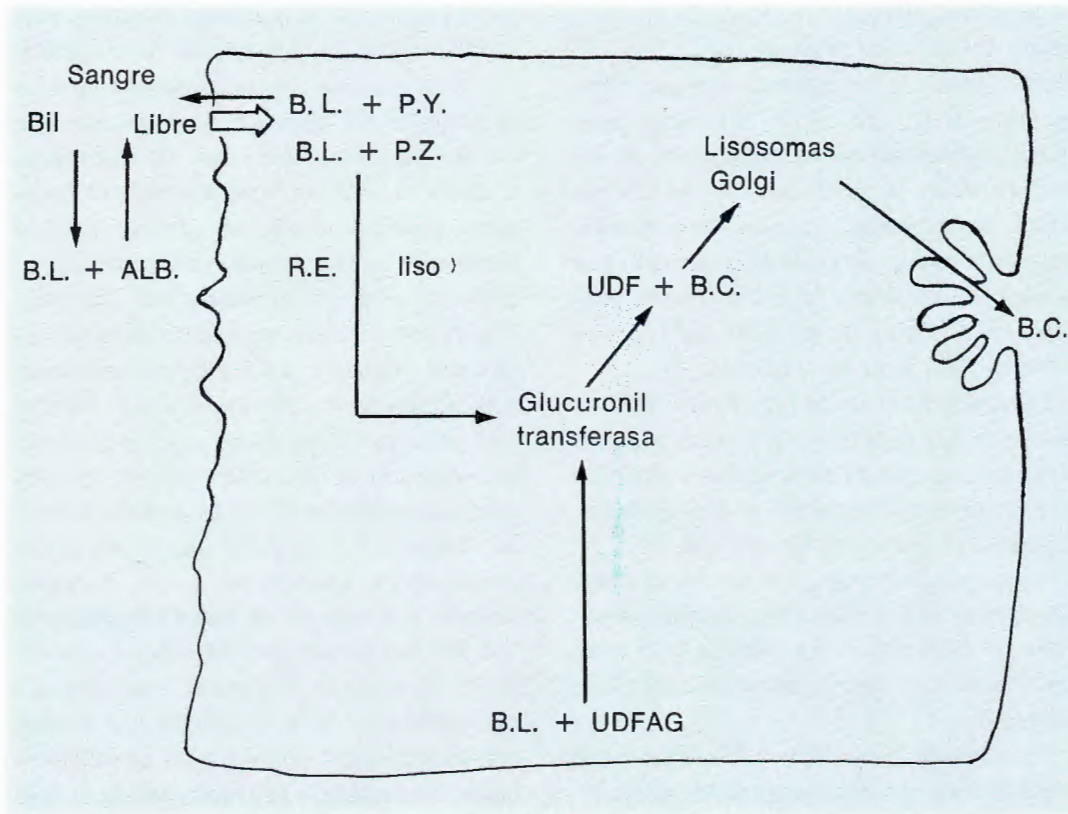


Figura 3. Transporte de la bilirrubina de la sangre a la bilis.

compartido por amplia variedad de otros aniones orgánicos, como son la bromosulfaleína, el verde de indocianina, porfirina, agentes colecistográficos, drogas y sus metabolitos, ácidos grasos, etc. Estos mecanismos de absorción pueden ser regulados por eventos subsecuentes dentro del hepatocito, que involucran la unión de la bilirrubina y los compuestos orgánicos con productos proteicos intracelulares como serían fundamentalmente la proteína Y y la proteína Z. La proteína Y, denominada también ligandina, está selectivamente localizada al hígado, riñón y mucosa del intestino delgado, y constituye el 5%, 2% y 2% respectivamente de todas las proteínas de estos tejidos. La función normal de la ligandina parece ser la regulación del flujo neto de varios aniones orgánicos entre el plasma y el hepatocito. Este hecho está apoyado sobre todo en la observación de que existe una correlación directa entre los índices de desarrollo de la ligandina en el hígado del

recién nacido y la captación hepática selectiva de los aniones orgánicos después del nacimiento, tanto en animales de experimentación como en el hombre. Además, se ha demostrado que la ligandina está ausente en animales que no manifiestan captación hepática de bromo o de otros aniones orgánicos y por otro lado, se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* la unión de varios aniones orgánicos con la ligandina. Finalmente, la inducción de ligandina por el fenobarbital, DDT y otros fármacos, está asociada con el incremento en la remoción de la bilirrubina y otros aniones orgánicos del plasma y su acumulación en el hepatocito.

La proteína Z se encuentra en muchos tejidos, que incluyen fundamentalmente al miocardio, tejido adiposo, riñones, sistema músculo esquelético, mucosa intestinal e hígado. La proteína Z tiene una afinidad constante e importante para varios ácidos grasos y comparablemente menor para la bilirrubina. Los agentes colecistográficos,

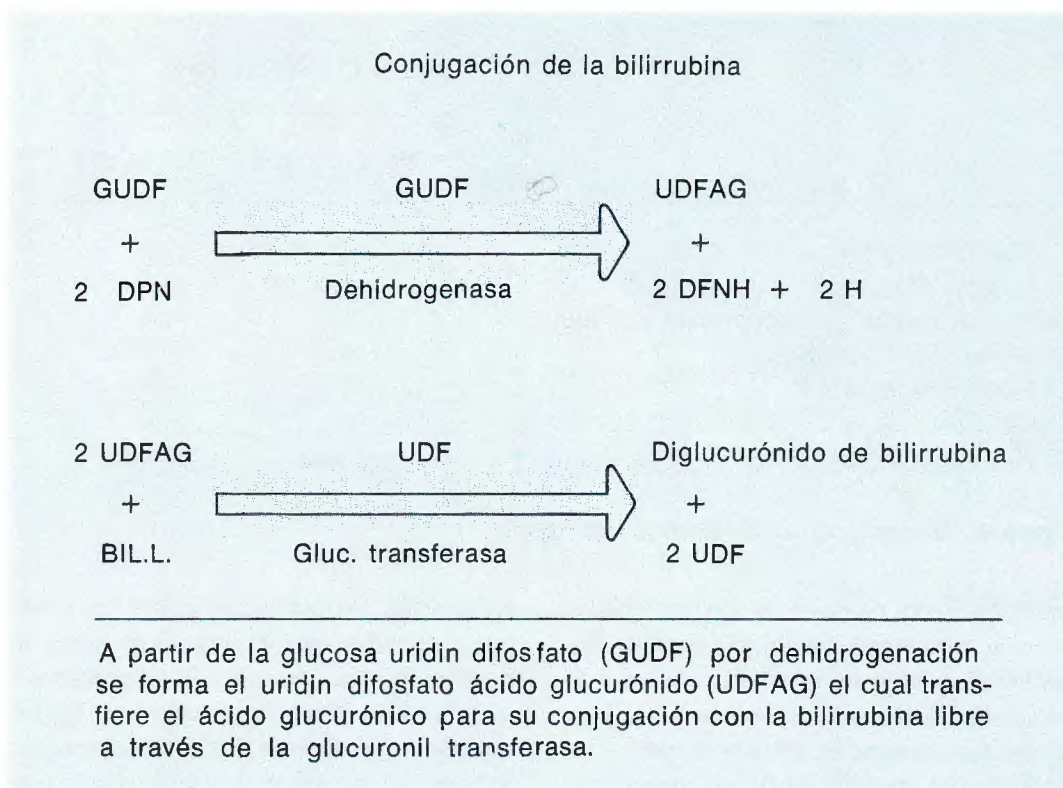


Figura 4 Conjugación de la bilirrubina.

la rifamicina y el probenecid compiten con la bilirrubina por la unión con la proteína Z. Se acepta de una manera general que la proteína Z es importante en el transporte de ácidos grasos y que su papel en el metabolismo de la bilirrubina y su distribución es secundaria.

Parece ser que la captación hepática de la bilirrubina es determinada por dos factores, principalmente por el nivel de bilirrubina no conjugada en el plasma y el índice con el cual la bilirrubina puede ser conjugada en el hepatocito. Además, es posible que la concentración intrahepática o el índice de excreción biliar de la bilirrubina conjugada, en algún modo influye en la captación de la bilirrubina plasmática.

En el interior de la célula hepática la bilirrubina sufre una transformación que involucra fundamentalmente la conjugación con ácido glucurónico; esta conjugación está activada por la glucuronil transferasa que es una enzima asociada fundamentalmente con el retículo endoplásmico liso; la

unión se lleva a cabo fundamentalmente con dos moléculas de ácido glucurónico para dar como resultado final un diglucurónido de bilirrubina. Sin embargo, existe la posibilidad de que se forme también la unión con un solo ácido glucurónico para dar monoglucurónido de bilirrubina. No obstante, algunos autores afirman que este producto no es sino una fase intermedia, precia a la formación del diglucurónido de bilirrubina (fig. 4).

Los estudios con cromatografía en papel han demostrado que la conjugación de bilirrubina se lleva a cabo fundamentalmente con el ácido glucurónico, pero que en una proporción pequeña se lleva a cabo en el radical sulfato, así como con otros radicales como son el metilo y la glicina. Estas conjugaciones pequeñas no han sido confirmadas; por lo tanto, no se aceptan en forma categórica, y de manera práctica se puede concluir que su implicación fisiológica es mínima.

La conjugación de la bilirrubina con áci-

	Bilirrubina	
	No conjugada	Conjugada
Soluble en agua	0	+
Soluble en grasas	+	0
Permeables a las membranas lipóidicas	+	0
Unión con albúminas	+++	+
Presencia en la bilis	0	+
Excreción renal	0	+
Van den Bergh	Indirecto	Directo

Figura 5 Diferencias entre las dos bilirrubinas.

do glucurónico produce un cambio fisico-químico importante en la bilirrubina. En efecto, el conjugado es soluble en agua y está unido débilmente a la albúmina, por lo que rápidamente es filtrado a través del glomérulo, y también facilita su transporte para la excreción hacia la bilis, y no atraviesa rápidamente las membranas que contienen lípidos como son la placenta, el peritoneo, la mucosa gastrointestinal y el epitelio biliar. El glucurónido de bilirrubina no produce los efectos tóxicos sobre la fosforilación oxidativa observada con la bilirrubina no conjugada.

Con el diazorreactivo de Ehrlich, la bilirrubina conjugada reacciona directamente sin intercambio de sustancias “aceleradoras”, por lo que al dar la reacción de Van den Bergh directa recibe el calificativo de bilirrubina directa. En condiciones normales no existe en sangre.

Ya conjugada la bilirrubina, es concentrada en la vecindad de la superficie canalicular de las células hepáticas para ser transportada hacia el canal biliar. El proceso es activo, posiblemente por pinocitosis inversa y unidireccional. Los conjugados de bilirrubina son excretados en la bilis a través de caminos diferentes de los involucrados en la excreción biliar de sales. Esto está bien demostrado en pacientes y borregos con Dubin-Johnson, en donde las sales

biliares son excretadas normalmente, mientras que otros aniones orgánicos como la bromosulfaleína, agentes colecistográficos y la bilirrubina tienen una excreción importantemente reducida. Estas observaciones indican que las células hepáticas tienen más de un mecanismo para la excreción de aniones orgánicos.

Schmid y colaboradores, en un estudio reciente, señalan la probabilidad de que dos enzimas estén involucradas en la conjugación del diglucurónido de bilirrubina. La primera de ellas sería la glucuronil transferasa en correlación al retículo endoplásmico liso, y que activaría la formación del monoglucurónido de bilirrubina, el cual sería convertido en un segundo paso a diglucurónido. Jansen y colaboradores postularon que este segundo paso es activado por una enzima que actúa como transesterasa que se localiza en la membrana del hepatocito. El ácido glucurónido del monoglucurónido de bilirrubina sería transferido a otro monoglucurónido dando la formación del diglucurónido de bilirrubina y de una bilirrubina libre cuyo destino es controversial. De esta teoría que es especulativa, se puede derivar la idea de que la síntesis y excreción de diglucurónido de bilirrubina son procesos funcionalmente unidos y que ambos se llevan a cabo en la membrana del hepatocito, lo cual no se ha logrado preci-

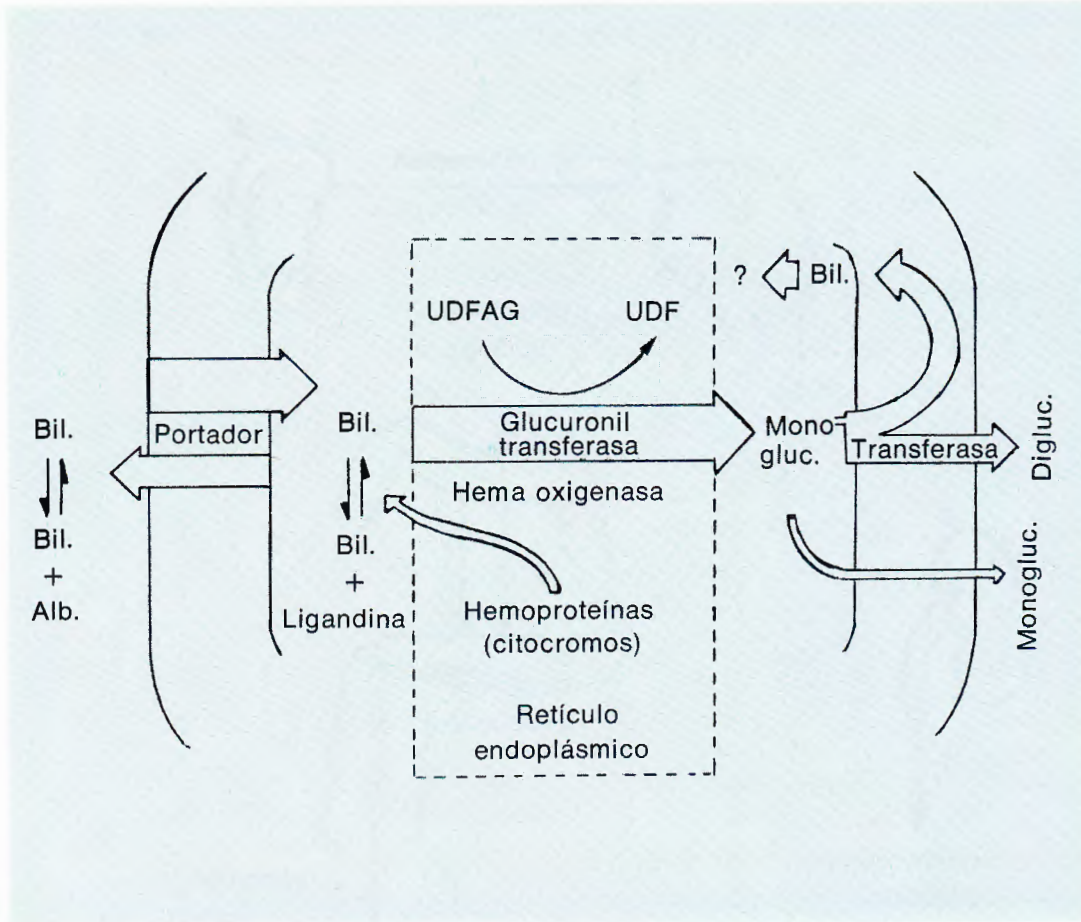


Figura 6 Transporte y conjugación de la bilirrubina (Schmid)

sar por problemas técnicos de contaminación de la membrana que dan lugar a interpretaciones equivocadas (véase esquema de Schmid en la figura 6).

La bilirrubina conjugada excretada hacia la vía biliar, llega hacia el intestino (recuérdese que la bilirrubina conjugada tiene la particularidad de no absorberse por el epitelio biliar ni la mucosa intestinal) donde es transformada por reducción por las bacterias intestinales en un grupo de compuestos que reciben el nombre genérico de urobilinógenos. Esta transformación se lleva a cabo fundamentalmente en el íleon terminal y en el colon. El urobilinógeno formado tiene dos destinos: uno de ellos es su excreción a través de la materia fecal en cifras de 40 a 280 mg en 24 horas; y el segundo es su absorción a través de la mucosa intestinal por el sistema venoso portal (en pre-

porción de 10 a 20 por ciento del urobilinógeno formado) para llegar al hígado y ser captado por las células hepáticas quienes lo envían sin hacerle ningún cambio químico, nuevamente hacia las vías biliares e intestino, para constituir así el circuito enterohepático de los pigmentos biliares. Una porción pequeña de urobilinógeno del circuito enterohepático escapa a la circulación general para ser eliminado a través del riñón, en cifras de 0.5 a 3.5 mg en 24 horas. Por su eliminación topográfica es recomendable denominarlo urobilinógeno urinario, para diferenciarlo con el que se excreta a través de las heces, y que recibe el nombre de urobilinógeno fecal (fig. 7).

El urobilinógeno es parcialmente absorbido por íleon terminal y por colon y excretado por el hígado en la bilis. En ausencia de hepatopatía, el urobilinógeno absor-

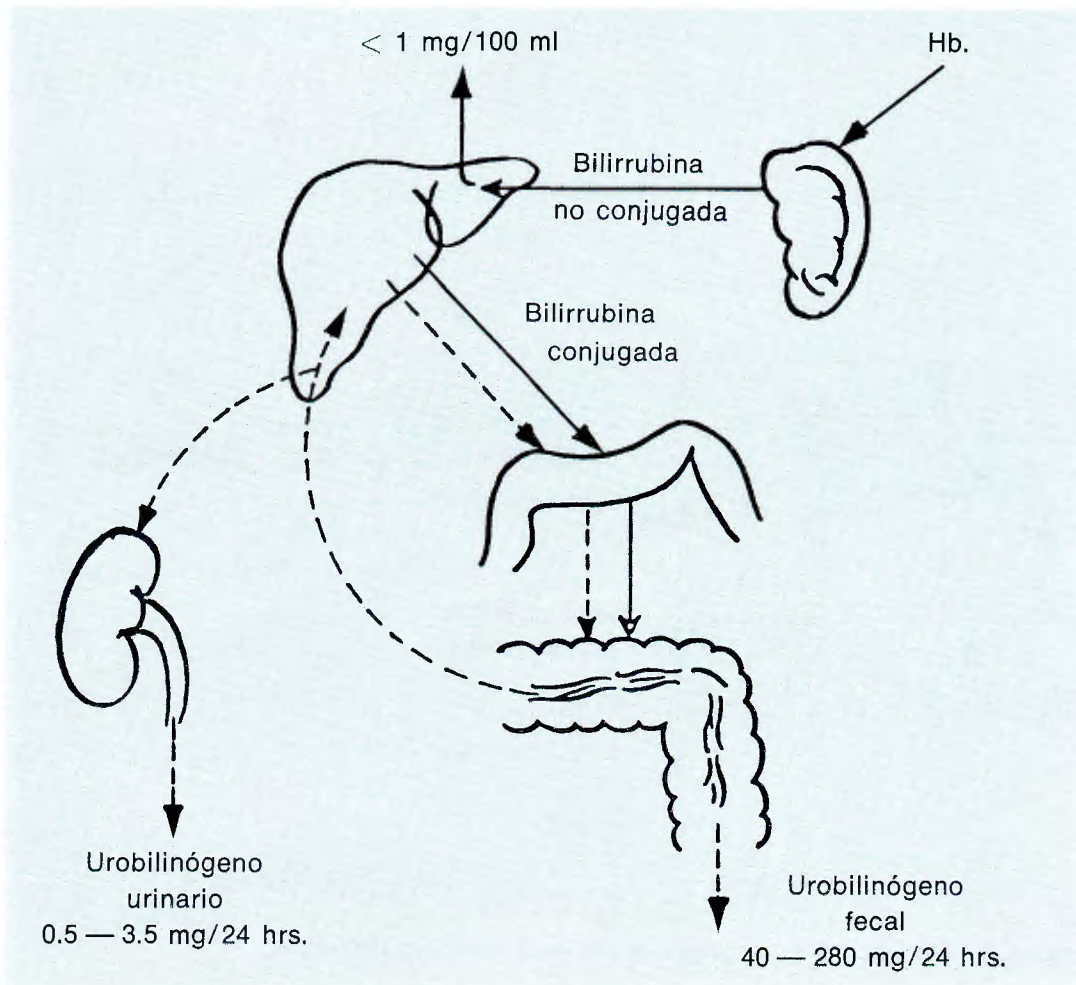


Figura 7 Metabolismo normal

bido del intestino es extraído prácticamente en su totalidad del plasma y excretado a la bilis, su concentración plasmática normal es de $5.3 \pm 3.2 \text{ mg/ml}$ y está unido a las proteínas. La capacidad de excreción hepática del urobilinógeno está reducida en las enfermedades hepáticas, lo que determina se incrementa el urobilinógeno urinario. La excreción renal de urobilinógeno resulta de la combinación de la secreción tubular proximal, filtración glomerular y retrodifusión pH dependiente en el túbulo distal.

Referencias

- Arias, M. I.: *Bilirubin Metabolism*. Gastroenterology (Bockus, H.L.) Third edition, 1976.
 Barret, V.P.: The effect of diet and fasting on the serum bilirubin concentration in the rat. *Gastroenterology*, 60:572, 1971.
 Barret, V.P.: Bilirubin and Fasting. *N. Eng. J. Med.*, 283:823, 1970.

10:250, 1969.

- Billing, H.B. y col.: Bilirubin Conjugation. *Gastroenterology*, 61:258, 1971.
 Billing, H.B.: *Bilirubin Metabolism*. Schiff L. *Disease of the Liver*, J.B. Lippincott Co., Fourth edition, 1975.
 Boonyapisit, S.T. Unconjugated bilirubin and the hydrolysis of conjugated bilirubin in gallbladder bile of patients with cholelithiasis. *Gastroenterology*, 74:70, 1978.
 Fleischer, G. y col.: Recent advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *Am. J. Med.*, 49:576, 1970.
 Ingelfinger, F.J.: Enterohepatic circulation. *N. Engl. J. Med.*, 284:48, 1971.
 Levi, A. J. y col.: Two hepatic cytoplasmic protein fractions Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophthalein, and other anions. *J. Clin. Invest.*, 48:2156, 1969.
 Poland, L.R. y col.: Jaundice. *Fisiological*. *N. Engl. J. Med.*, 284:1, 1971.
 Schmid, R.: Bilirubin Metabolism: State of the art. *Gastroenterology* 74:1307, 1978.
 Schmid, R.: Bilirubin Metabolism in man. *N. Engl. J. Med.*, 287:703, 1972.