

Metabolismo de la Bilirrubina.

El conocimiento de la bioquímica de las porfirinas y el grupo hemo es fundamental para la comprensión de las diversas funciones de las hemoproteínas en el organismo, y patologías asociadas a las mismas.

Las porfirinas son compuestos cíclicos formados por la unión de cuatro anillos pirrólicos enlazados por puentes metenilo (-HC=). Ejemplo son las ferroporfirinas tales como el hemo, que se encuentra conjugado a las proteínas formando las hemoproteínas. Entre ellas están las hemoglobinas, mioglobinas, citocromos y catalasas.

Hemoglobina:

Es una ferroporfirina unida a la proteína globina. Esta proteína conjugada posee la propiedad de combinarse de manera reversible con el oxígeno. Sirve como medio de transporte del oxígeno en la sangre. La estructura y función de esta hemoproteína ya fue descrita en detalle en clases anteriores. (Estructura de proteínas)

Mioglobina :

Es un pigmento respiratorio que existe en las células musculares de los vertebrados e invertebrados. Una molécula de mioglobina es semejante a una subunidad de hemoglobina. También se combina con el oxígeno. La estructura y función de esta hemoproteína ya fue descrita en detalle en clases anteriores. (Estructura de proteínas)

Citocromos:

Son compuestos que actúan como agentes de transferencia de electrones en las reacciones oxidorreducción. Varios ejemplos se citaron en clases anteriores (Cadena de Transporte de Electrones).

Catalasa:

Enzima con porfirina férrica que degrada al peróxido de hidrógeno. Se detalló su función en clases anteriores (Toxicidad del Oxígeno).

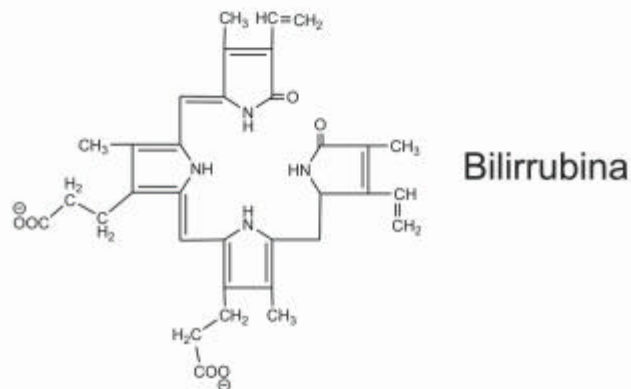
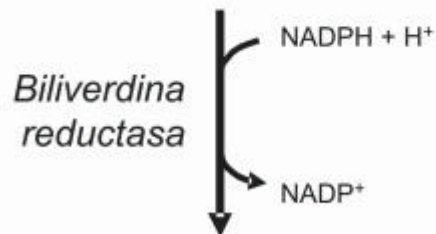
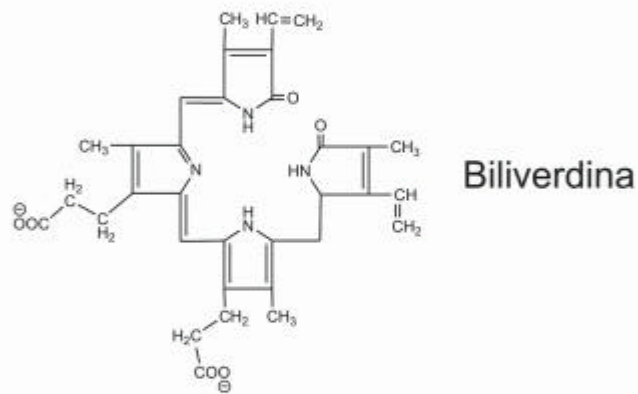
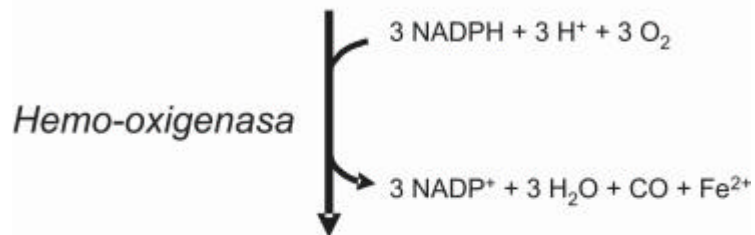
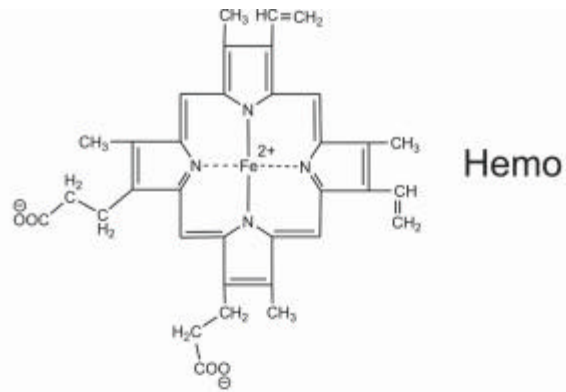
CATABOLISMO DEL HEMO

En condiciones funcionales, en el adulto humano se destruye 1 a 2 x10⁸ eritrocitos cada hora. Cuando la hemoglobina es catabolizada, la porción proteínica globina puede ser usada nuevamente como tal o bajo la forma de sus aminoácidos constituyentes. El hierro del grupo hemo entra a la fuente común de hierro para también ser reutilizado. Sin embargo, la porción porfirínica es degradada y eliminada.

Al envejecer, los sistemas metabólicos de los hematíes se hacen menos activos y más frágiles; en este momento la célula se rompe al pasar a través de un punto estrecho de la circulación, lo que ocurre principalmente en el bazo. La hemoglobina liberada es fagocitada casi de inmediato por los macrófagos en muchas partes del organismo, especialmente en las células de kupffer hepáticas, en el bazo y médula ósea.

La **hemo-oxigenasa** actúa sobre la hemoglobina formando cantidades equimolares de monóxido de carbono, **hierro** y **biliverdina**. El **hierro** resultante es liberado a la sangre, y es transportado por la transferrina a la médula ósea para la formación de nueva hemoglobina y producción de nuevos hematíes, o al hígado y otros tejidos para almacenarlo unido a ferritina. El otro producto de la desintegración de la hemoglobina

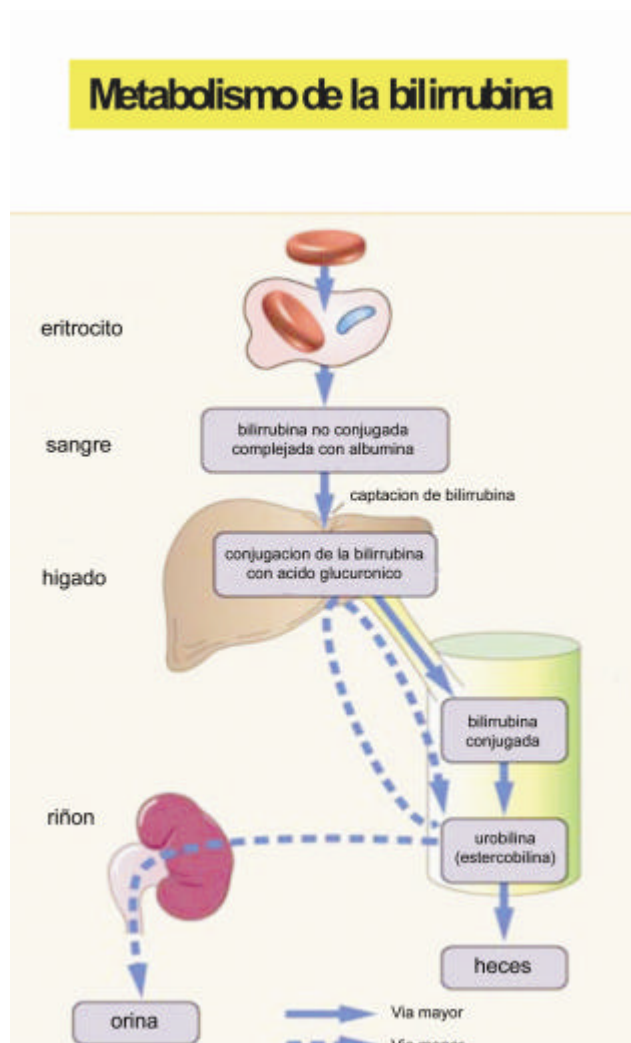
Catabolismo del hemo



es la **biliverdina** la cual es convertida en **bilirrubina** no conjugada por acción de la enzima **biliverdina reductasa**.

Se calcula que 1 g de hemoglobina rinde 35 mg de bilirrubina. La formación diaria de bilirrubina en el ser humano adulto es aproximadamente de 250-350 mg.

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA



La transformación de los anillos pirrólicos del grupo hemo en bilirrubina implica una serie de transformaciones bioquímicas absolutamente esenciales para su excreción.

Aproximadamente el 80% de la bilirrubina proviene de la destrucción diaria de los glóbulos rojos, el otro 20% proviene de una eritropoyesis inefectiva de la médula ósea y en el hígado de las enzimas microsómicas P-450 y citocromo B-5.

Una vez sintetizada, la bilirrubina debe ser excretada, proceso que involucra varios pasos.

1) Transporte de la bilirrubina

La bilirrubina, denominada también **bilirrubina no conjugada o indirecta**, circula en el plasma unida a la albúmina.

Normalmente en estas condiciones no atraviesa la barrera hematoencefálica. Puede aparecer bilirrubina no conjugada libre (no unida a la albúmina) en condiciones en que la cantidad de bilirrubina supera la capacidad de unión de la albúmina. Esto puede ocurrir porque hay cifras muy altas de bilirrubina, hipoalbuminemia o presencia de sustancias y factores que desplazan o debilitan la unión de la bilirrubina con la albúmina. La presencia de bilirrubina no conjugada libre es siempre anormal y lleva al pasaje al SNC y eventual daño del cerebro.

2) Captación de la bilirrubina por las células del parénquima hepático

La bilirrubina circulante es captada por receptores específicos del polo sinusoidal del hepatocito. Ya en la célula hepática, el hepatocito toma la bilirrubina y la une a proteínas (ligandinas & proteínas y-z) para ser transportada al retículo endoplasmático.

3) Conjugación de la bilirrubina en el retículo endoplasmático liso

La conjugación es el proceso en el cual se aumenta la solubilidad en agua o polaridad de la bilirrubina. Principalmente (80%) se conjuga con ácido glucurónico formándose monoglucoronido de bilirrubina por acción de la enzima UDP- glucuronil transferasa. En baja proporción se forma sulfato de bilirrubina (20%). Se obtiene así la llamada **bilirrubina conjugada o directa** que se caracteriza por ser soluble en agua y no difundir a través de las membranas celulares.

Bajo condiciones fisiológicas toda la bilirrubina secretada en la bilis se encuentra conjugada. La actividad de la UDP-glucuronil transferasa es más baja en los primeros días de vida. El principal estímulo fisiológico para aumentar su actividad son los niveles séricos de bilirrubina. Puede ser estimulada por tratamiento farmacológico con fenobarbital.

Existen defectos congénitos en la captación y conjugación de la bilirrubina de los cuales el más frecuente es el síndrome de Gilbert y en bs recién nacidos el Síndrome de Crigler-Najjar I y II.

4) Excreción y re-absorción de la bilirrubina. Circulación entero hepática.

La bilirrubina directa tomada por los lisosomas y el aparato de Golgi es sacada activamente hacia los canalículos biliares, de los canalículos a la vesícula biliar y luego al intestino delgado. Por acción de las bacterias intestinales, se transforma en urobilinógeno y se elimina por heces como estercobilinógeno.

La bilirrubina conjugada que llega al duodeno es en parte reabsorbida en la mucosa intestinal. Por circulación enterohepática, la mayor parte (90%) vuelve al hígado y reinicia el circuito hacia al intestino. El 10% se excreta por orina ya que llega al riñón por la circulación general y filtra a través del glomérulo renal.

En el neonato, debido a la ausencia de una flora bacteriana normal, en los primeros días de vida la materia fecal no tiene coloración. La bilirrubina es desconjugada por medio de la enzima β -glucoronidasa de la pared intestinal. El producto final de esta desconjugación es bilirrubina no conjugada, que es re-absorbida en el intestino y unida a la albúmina. Es llevada a través de la circulación enterohepática hacia el hígado, para su nueva captación y conjugación.

A medida que se desarrolla la flora bacteriana se incrementa la formación de los urobilinógenos fecales.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS PIGMENTOS BILIARES - HIPERBILIRRUBINEMIA

La bilirrubina normal del adulto y del niño mayor es menor de 1 mg/dl. Cuando la cifra de bilirrubina en la sangre excede de 1 mg/dl, existe **hiperbilirrubinemia**. La bilirrubina se acumula en sangre, y cuando alcanza una cierta concentración difunde a los tejidos. Este signo se denomina **ICTERICIA** y se evidencia por la coloración amarilla en piel y mucosas, manifestación clínica muy común. La hiperbilirrubinemia puede deberse a una producción excesiva de este pigmento o a una deficiencia en su excreción y se observa en numerosas enfermedades, que van desde la hepatitis viral hasta cáncer de páncreas.

La ictericia en los adultos aparece con valores de bilirrubina mayores de 2 mg/dl. Para que un recién nacido esté icterico la bilirrubina debe ser mayor de 7 mg/dl. Más del 50% de todos los recién nacidos y un porcentaje más alto de prematuros desarrollan ictericia. Más del 5% de los recién nacidos a término normales presentan valores de bilirrubina mayores de 13 mg/dl.

La hiperbilirrubinemia puede deberse a la producción excesiva de bilirrubina que el hígado normal puede excretar o puede resultar de la insuficiencia del hígado dañado para excretar la bilirrubina producida en cantidades normales. La obstrucción de conductos excretorios del hígado, también causará hiperbilirrubinemia.

TIPOS DE ICTERICIAS

El aumento de la bilirrubina sérica puede ocurrir por cuatro mecanismos:

- sobreproducción,
- disminución de captación hepática,
- disminución en la conjugación y
- disminución en la excreción de la bilis (intra o extrahepática).

Esto ha ayudado a clasificar las ictericias en:

- Pre-hepáticas o Hemolíticas,
- Hepáticas o Hepotocelulares y
- Post-hepáticas u Obstructivas o colestáticas

Ictericia pre-hepática

La hemólisis es la causa más común del exceso de bilirrubina indirecta.

También si existe dificultad en la captación de la bilirrubina plasmática por el hígado, se producirá una hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina no conjugada.

Existe un aumento de la producción de bilirrubina por una destrucción excesiva de los eritrocitos. Predomina la bilirrubina indirecta o no conjugada y las pruebas de función hepática son normales.

En estos casos existe un aumento de la bilirrubina en sangre, a expensas de su forma no conjugada y no existe coloria (coloración en orina). Hay coloración oscura de las heces fecales por acúmulo de estercobilinógeno (hipercolia).

Las causas más frecuentes de ictericia pre-hepática son:

- 1) hemólisis por reacción transfusional

- 2) desórdenes hereditarios de glóbulos rojos: incluyen los siguientes fenómenos:
- a) anemia de células falciformes (más frecuente en la raza negra)
 - b) talasemia
 - c) esferocitosis: fragilidad de la pared del glóbulo rojo por deficiencias enzimáticas
- 3) desórdenes hemolíticos adquiridos: como en el paludismo, la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad de los Rh madre-hijo
- 4) enfermedades hemolíticas del Sistema Reticuloendotelial
- 5) anemia hemolítica autoinmune

Ictericia fisiológica neonatal:

Esta hiperbilirrubinemia resulta de una hemólisis acelerada y de un sistema hepático inmaduro para la captación, conjugación y secreción de la bilirrubina. Debido a que está elevada la bilirrubina no conjugada, esta puede penetrar la barrera hemoencefálica. Esto puede resultar en un querníctero (encefalopatía tóxica hiperbilirrubinémica).

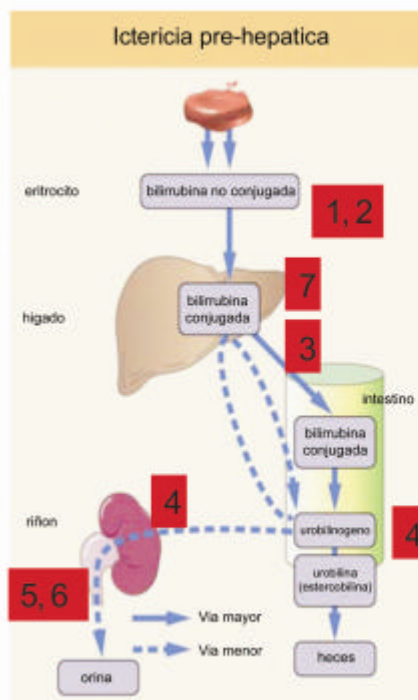
Enfermedades que pueden producir ictericia

- Anemia de células falciformes

La anemia falciforme es una enfermedad hereditaria de los glóbulos rojos. Se caracteriza por la presencia de una hemoglobina de estructura anómala, que precipita en el glóbulo rojo, disminuyendo la vida media del eritrocito.

- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH)

Esta deficiencia tiene carácter congénito. En la mayor parte de los casos se requiere la presencia de un agente desencadenante para que la hemólisis se presente. La deficiencia de G6PDH produce carencia del NADPH necesario para mantener el estado redox en el eritrocito.



1. Aumento de la bilirrubina no conjugada en suero
2. Niveles muy bajos de bilirrubina conjugada en suero
3. Eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino
4. Formación de urobilinógeno y absorción intestinal
5. Elevación del urobilinógeno en orina
6. Ausencia de bilirrubina conjugada en orina
7. No hay elevación de marcadores hepáticos

Ictericia Hepática

Este tipo de ictericia puede deberse a fallas en la captación, conjugación o excreción de bilirrubina por el hígado. A este tipo de ictericias se las denomina también mixtas ya que pueden cursar con incremento de la bilirrubina no conjugada, de la conjugada, o de ambas, dependiendo de la alteración primaria.

Las causas de la ictericia hepática son:

- 1) disminución de la captación de bilirrubina por el hígado (poco frecuentes, son desordenes genéticos)
- 2) disminución de la conjugación de bilirrubina (deficiencia de glucuroniltransferasa)
- 3) daño hepatocelular (muy frecuentes):
 - a) hepatitis
 - b) cirrosis
 - c) cáncer del hígado

- Síndrome de Crigler-Najjar:

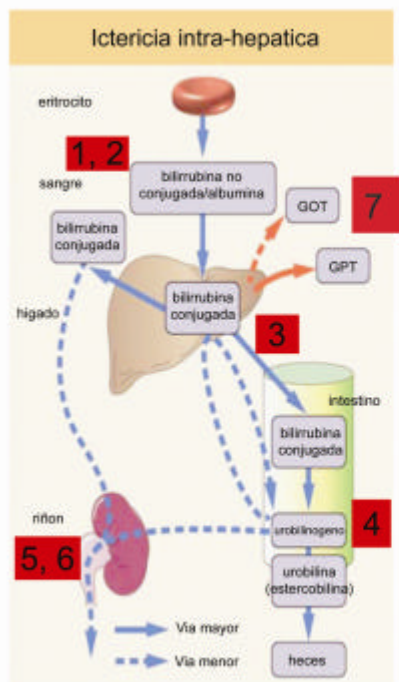
Se caracteriza por ictericia congénita grave debida a la ausencia hereditaria de actividad de bilirrubina UDP-glucuroniltransferasa en el hígado

- Enfermedad de Gilbert:

Parece haber un trastorno en la depuración hepática de la bilirrubina, posiblemente por un defecto en su absorción por las células parenquimatosas del hígado. Sin embargo, también la bilirrubina UDP glucuroniltransferasa tiene actividad reducida en el hígado de estos enfermos.

- Síndrome de Dubin-Johnson (ictericia idiopática crónica):

Se presenta en la niñez o durante la edad adulta. Es provocada aparentemente por un defecto en la secreción hepática de la bilirrubina conjugada en la bilis.



A Incapacidad genética de metabolizar la bilirrubina
B. Disfunción hepática
C. Obstrucción

intrahepática

1. Nivel alto de la bilirrubina no conjugada en suero (A)
2. Aumento de la bilirrubina conjugada en suero (A,C)
3. Menor eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino (A,B,C)
4. Menor formación de urobilinógeno y absorción intestinal (A,B,C)
5. Menos urobilinógeno en orina (A,B,C)
6. Aumento de bilirrubina conjugada en orina (B,C)
7. Aumento marcadores hepáticos (B,C)

Ictericia post-hepática

Se debe al fallo para excretar la bilirrubina desde el hepatocito al duodeno. Se diagnostica por valores de bilirrubina directa mayores de 2 mg/dl o por una bilirrubina directa mayor del 15% de la bilirrubina total. Es siempre patológica.

Se caracteriza porque la bilis no llega al duodeno. No hay coloración en materia fecal (acolia), hay coloración excesiva en orina (coluria).

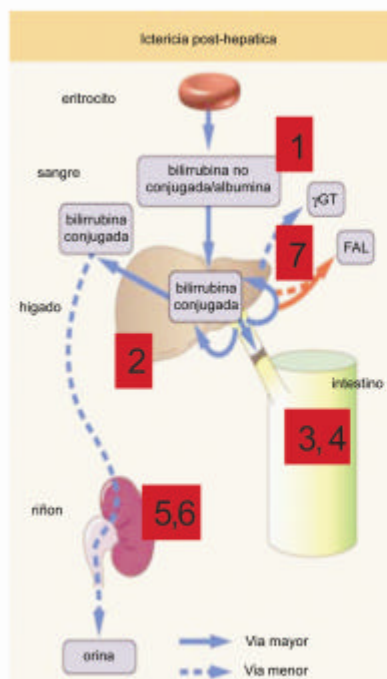
Las causas de la ictericia post-hepática son:

- 1) Desórdenes estructurales del tracto biliar.
- 2) Colelitiasis (cálculos en la vesícula): el cálculo obstruye el paso de la bilis.
- 3) Atresia congénita de las vías biliares extrahepáticas.
- 4) Obstrucción biliar por tumores: principalmente causados tumores en la cabeza de páncreas y en la ampolla de Vater.

Generalmente los pacientes con ictericia obstructiva (post-hepática) tienen una coloración amarillo-verdosa. Además hay prurito debido a que la bilirrubina se fija en la grasa de los tejidos.

- Obstrucción del árbol biliar:

Resulta del bloqueo de los conductos hepáticos o del colédoco. El pigmento biliar pasa de la sangre al interior de los hepatocitos como lo hace en forma habitual, pero no se excreta. Como consecuencia de esto, la bilirrubina conjugada es absorbida al interior de las venas hepáticas y de los vasos linfáticos.



1. Niveles normales (bajos) de bilirrubina no conjugada en suero
2. Niveles elevados de bilirrubina conjugada en suero
3. Poca eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino
4. Escasa formación de urobilinógeno y absorción intestinal
5. Bilirrubina conjugada en orina elevada
6. Disminución del urobilinógeno en orina
7. Aumento de γ -GT y FAL

Casos Clínicos:

Caso clínico N°1

Mirtha tiene 25 años de edad, es maestra en una escuela rural, con agua de pozo e instalaciones sanitarias precarias. Desde hace siete días comienza con dolores musculares, decaimiento, falta de apetito y malestar general, en los últimos tres días se constataron registros febriles que ceden con la administración de antitérmicos.

La orina es muy oscura y las heces claras.

Al examinarla se observa coloración amarillenta de piel, mucosa y escleróticas, dolor leve a la palpación del hígado. Los datos de laboratorio en sangre muestran GOT 200 UI/l, GPT 250 UI/l, bilirrubina total 10 mg/dl, bilirrubina directa 5 mg/dl, bilirrubina indirecta 5 mg/dl.

Caso clínico N°2

Pedro es cocinero en una parrilla, tiene 55 años de edad y desde hace cinco meses aproximadamente refiere el dolor epigástrico luego de probar sus recetas de cocina. El dolor tiene periodicidad y curva con exacerbaciones y remisiones. En las últimas 48 horas presentó varios episodios de náuseas y vómitos, además de intenso prurito, por lo que consulta.

Al examinarlo presenta coloración amarillenta de la piel, mucosas y escleróticas, dolor localizado a la palpación del hígado. El examen de laboratorio tiene valores de bilirrubina directa 5 mg/dl y amilasa 100 mg/dl en sangre.

Caso clínico N°3

Marcela tiene 30 años de edad, produce una enfermedad autoinmune desde hace 5 años. Desde hace un mes comenzó con agitación y debilidad al caminar pocas cuadras. Desde hace cuatro días dejó de ir a su trabajo y se quedó en cama por presentar fiebre con escalofríos, coloración amarillenta de piel, mucosas, escleróticas, refiere además intenso dolor dorsal. Los datos de laboratorio en sangre son: hematocrito 20%, hemoglobina 6 g/dl, bilirrubina total 5,3 mg/dl, bilirrubina indirecta 5 mg/dl, LDH 1500 UI/l, GOT 25 UI/l, GPT 30 UI/l.

CUESTIONARIO

- 1) ¿Por qué las tres personas descriptas en los casos clínicos tiene coloración amarillenta de piel, mucosas y escleróticas?
- 2) ¿Qué tipo de ictericia presenta cada una de las personas de los casos clínicos?
- 3) ¿Cuáles son las causas más frecuentes de ictericia, y cuál se corresponde con cada caso clínico?
- 4) ¿Qué importancia tiene la determinación de la bilirrubina directa e indirecta y de las enzimas séricas en la personas con ictericia? Correlaciónela con cada caso clínico.

BIBLIOGRAFIA

Murray, Robert K., Mayes, Meter A. Bioquímica de Harper: Porfirinas y Pigmentos Biliares; Manual Moderno, 13va edición. México, D.F. Págs. 393-409

Martín, Dra. Genoveva. Apuntes de Bioquímica No. 4. Manual Complementario de Procesos Bioquímicos del Organismo II: Bilirrubina en Suero. Editora UASD, Mayo 1998. Págs.19-34.

http://www.ut.edu.co/fcs/1002/cursos/so_1/trabajos_estudiantes/ictericia/ictericia.htm

<http://www.aibarra.org/enfermeria/Profesional/planes/tema02.htm>

<http://bioweb.uv.es/bioquimica/Documentos/JVCastell/Acidosbiliaresybilirrubina.pdf>

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/ManualPed/RNIctericia.html>

<http://abcmedicus.com/articulo/id/202/pagina/1/ictericia.html>

<http://www.bondisalud.com.ar/38.html>

<http://www.saludhoy.com/htm/adoles/articulo/hepavir1.html>

http://www.nacersano.org/centro/9388_9967.asp