

# Ictericia

Gabriel Ricardo Oliva Hernández, Luis José Ramírez Osorto, Génesis Saraf Henríquez Pérez, Fernando Javier Caceres Carranza, Kelin Janeth Ávila Godoy, German Humberto Ramos Baca, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Gerson Ariel Barahona Mejia, José Javier Ávila Gómez, Nicolle Alejandra Escoto Gutiérrez

## Resumen

La bilirrubina es un pigmento amarillento que proviene principalmente del metabolismo de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados. Se conjuga a nivel hepático, y para su excreción pasa a través de los conductos biliares hacia el intestino delgado. Niveles elevados de bilirrubina en sangre tiñen la piel y mucosas de coloración amarillenta, a esto se le denomina ictericia. La ictericia no es un diagnóstico como tal, sino más bien, un signo que depara una lista considerable de posibles diagnósticos. Dependiendo del origen anatómico de la anomalía que desencadena la ictericia, las etiologías se pueden clasificar en prehepática, hepática y poshepática. Desde el punto de vista fisiopatológico, los mecanismos se dividen en aquellos que depende de la bilirrubina no conjugada, la conjugada y los mixtos. Mediante una historia clínica detallada y exhaustiva, la sospecha diagnóstica que liderará el razonamiento clínico para la toma de muestras de exámenes.

## Palabras clave:

Ictericia; Bilirrubina; Gastroenterología; Hematología.

## OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Mencionar las características histológicas y fisiológicas de los eritrocitos.
- Detallar el proceso de degradación de eritrocitos; producción, transporte, función en el metabolismo y excreción de bilirrubina.
- Interpretar la síntesis y el tránsito de bilis a través del hígado y vías biliares.
- Contrastar la disparidad de cuadros o síndromes clínicos asociados a ictericia prehepática, hepática y poshepática.

## CÓMO CITAR

Oliva Hernández, G. R., Ramírez Osorto, L. J., Henríquez Pérez, G. S., Caceres Carranza, F. J., Ávila Godoy, K. J., Ramos Baca, G. H., Suazo Barahona, R. D., Barahona Mejia, G. A., Ávila Gómez, J. J., y Escoto Gutiérrez, N. A. (2024). Ictericia. En L. J. Ramírez Osorto, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo I.* (pp. 152-167). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.177.c219>

## INTRODUCCIÓN

La ictericia, o la pigmentación amarilla de la piel y de los tejidos, es un signo definitorio de un aumento sérico de bilirrubina. Esta se manifiesta al existir un desequilibrio entre la síntesis y la eliminación de la bilirrubina, o cuando la acumulación de la bilirrubina sérica se encuentre por encima de 2 mg/dL a 2,5 mg/dL. El tinte amarillento en ocasiones puede ser muy leve y por esto su detección dependerá de la perspicacia del observador.

Para el año 1950, se aceptó que la ictericia era el resultado de acumulación de un producto de desecho. Durante este siglo se ha podido descubrir la importancia, estructura, así como alteraciones que puede causar al sistema nervioso central si se retiene en altas concentraciones.

La ictericia es un signo, no una enfermedad como tal. Por lo que debe buscarse minuciosamente un fenómeno que, de no ser tratado oportunamente, puede desarrollar complicaciones mortales. Este signo puede indicar la presencia de una hepatopatía aguda como una crónica, una obstrucción en la vía biliar o hasta la destrucción en gran magnitud de los eritrocitos.

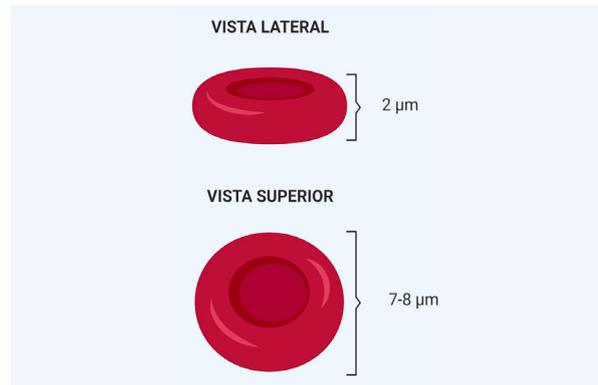
Considerando que la ictericia es un signo, el médico debe asegurarse de realizar una buena historia clínica con el fin de descubrir la causa subyacente y así ofrecer el mejor tratamiento para el paciente.

### ¿SABÍAS QUE...

El término de ictericia nace en la antigua Grecia, la creencia indicaba que al observar un ave de color amarillo, llamado "Icterus," el afectado quedaría curado.

## BASES FISIOLÓGICAS

Los eritrocitos son los encargados de llevar oxígeno a las células por medio de la hemoglobina contenida en ellos, y se encargan de transportar el dióxido de carbono para el intercambio gaseoso. Los glóbulos rojos miden en promedio 7-8  $\mu\text{m}$  (ver figura 7-1), pero poseen membranas elásticas que les permiten pasar por capilares estrechos, sin embargo, al final de 90-120 días se degradan. El paso por los capilares fenestrados del bazo, permite el contacto con macrófagos, estos fagocitan el 90% de los eritrocitos seniles; también pueden ser fagocitados en la médula ósea o en el hígado; el 10% restante se desintegra dentro de los vasos sanguíneos.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>



**Figura 7-1 Eritrocitos.**

Los eritrocitos son células anucleadas que funcionan sólo dentro del torrente sanguíneo para fijar oxígeno y liberarlo en los tejidos y, en intercambio, fijan dióxido de carbono para eliminarlo de los tejidos. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Pawlina, W., & Ross, M. H. (2020b). Ross. Histología: texto y atlas: Correlación Con Biología Molecular Y Celular. LWW

### ¿SABÍAS QUE...

La espectrina es una proteína periférica de la membrana del eritrocito, esta le confiere la característica de flexibilidad.

## Metabolismo de la bilirrubina

Teniendo en cuenta que la ictericia es la expresión clínica de la hiperbilirrubinemia, es fundamental conocer el metabolismo normal de la bilirrubina en sus diferentes pasos: formación, captación hepática, conjugación, transporte y excreción biliar (ver figura 7-2).<sup>1,42</sup>

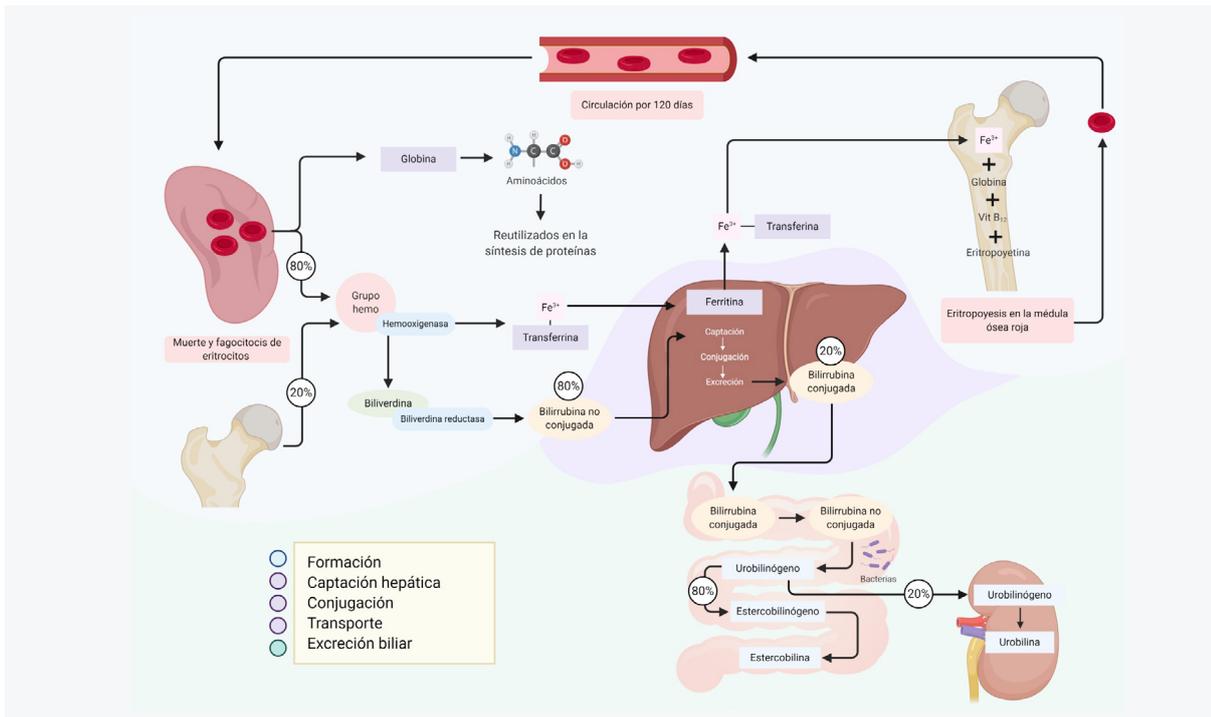
### 1. Formación

El principal origen de la bilirrubina es la lisis de los eritrocitos, que una vez alcanzada su vida plena, se tornan frágiles y su membrana celular se rompe, liberando

### 2. Captación

La forma insoluble en plasma de la bilirrubina se denomina bilirrubina no conjugada, y la forma hidrosoluble, bilirrubina conjugada. Para ser transportada por la sangre la bilirrubina debe ser soluble, lo cual se logra por su unión no covalente reversible a la albúmina.<sup>1,2,3,7,8</sup>

Cuando el complejo albúmina-bilirrubina llega a la superficie sinusoidal del hepatocito, gracias a la alta permeabilidad de la circulación hepática, la bilirrubina puede transportarse al interior mediante difusión pasiva o a través de un proceso de endocitosis mediada por transportadores, este proceso se denomina captación.<sup>42,44</sup>



**Figura 7-2 Metabolismo de la bilirrubina.**

El metabolismo de la hemoglobina aporta el 80% de la bilirrubina, y la eritropoyesis ineficaz junto a la degradación de mioglobina y enzimas que tienen hierro como grupo prostético aportan el 20% restante. El grupo hemo, por acción de la hemooxigenasa se separa en hierro y una parte proteica; el hierro se une a la ferritina y se reutiliza para sintetizar más hemoglobina; la parte proteica se convierte en biliverdina y por acción de la biliverdina reductasa se convierte en bilirrubina, que es transportada hacia el hígado unida a la hemoglobina. En el hígado, la bilirrubina se conjuga con ácido glucurónico, y se excreta en la bilis; parte de la bilirrubina se absorbe en el intestino y el resto llega al intestino en donde se convierte en estercobilinógeno y urobilinógeno. Imagen por Luis Jose Ramirez Editada de: Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2012). Principios de Anatomía y Fisiología. (13th ed.).

### 3. Conjugación

Una vez dentro del hepatocito, la BNC se une a las Glutación-S-Transferasas, antes conocidas como ligandinas; para ser transportadas al retículo endoplásmico liso (REL), sitio en el cual se conjugará con el ácido glucurónico, gracias a la enzima uridindifosfato glucuronosiltransferasa (UDPGT), transformándola en su forma soluble, la bilirrubina conjugada o directa (BC), que está constituida principalmente por diglucoronido de bilirrubina, y en menor cantidad monoglucoronido de bilirrubina. A este proceso se le denomina conjugación. <sup>3,4,5,6,7,8, 42, 44</sup>

### 4. Transporte

La bilirrubina conjugada aumenta en concentración dentro del hepatocito. Por transporte activo, la bilirrubina pasa hacia la membrana canalicular biliar del hepatocito, gracias a la acción del Transportador Multiespecífico de Aniones Orgánicos (MOAT) o también llamado Proteína 2 relacionada con Resistencias Múltiples a Fármacos (MRP2). <sup>1, 7, 8, 42, 44</sup> La bilirrubina no conjugada no se puede excretar vía renal dada su liposolubilidad. <sup>1,2,3,7,8</sup>

### 5. Excreción biliar

Durante el proceso de excreción, la BC excretada en la bilis llega al duodeno, pero debido a las propiedades fisicoquímicas otorgadas por la conjugación, esta no sufre biotransformación hasta llegar al íleon distal y colon, donde las bacterias intestinales desconjugan la bilirrubina dentro del tubo digestivo por medio de las  $\beta\beta$ -glucuronidasas bacterianas, formando un compuesto llamado urobilinógeno.<sup>1,3,4</sup> El 80-90% del urobilinógeno producido en la reacción continúa reduciéndose formando estercobilinógeno, el cual se oxidará para formar estercobilina, y se elimina por las heces dándole el pigmento característico.

#### ¿SABÍAS QUE...

La somatostatina es una hormona contrarreguladora de la colecistocina (CCK), por eso inhiben la contracción de la vesícula biliar.

El 10-20% del urobilinógeno regresa a la circulación enterohepática donde es reutilizado por el hígado, pero una cerca de un 5% de este urobilinógeno llega al riñón y se elimina en la orina. Después de la exposición de la orina al aire, el urobilinógeno se

oxida a urobilina, este compuesto proporciona grados de pigmentación en orina.<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 42, 44</sup>

### [ RECUERDA ]

La bilis está mayormente compuesta de agua y en menor proporción por solutos orgánicos e inorgánicos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Calcio 2<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, sales biliares, fosfolípidos, colesterol y proteínas). La bilis se sintetiza en el hígado y es alma-cenada en la vesícula biliar, luego se transporta hacia el intestino a través de los conductos biliares. La bilis posee dos funciones primordiales:<sup>1,2,3,4,5,6,9</sup>

- Sirve para la excreción de productos de desecho que provienen de la sangre (bilirrubina, colesterol).
- Proporciona sales biliares al intestino para facilitar la digestión de las grasas.

Cuando el bolo alimenticio con grasas llega al estómago, las células enteroendocrinas sintetizan y liberan colecistocinina (CCK) al torrente sanguíneo. Uno de sus órganos diana es la vesícula biliar, donde produce la contracción de la capa muscular, en consecuencia, el vaciamiento de su contenido hacia el conducto cístico y luego al colédoco. La CCK también produce relajación del esfínter de Oddi en la papila duodenal mayor.<sup>1,2,3,4,5,6,9</sup>

### ¿SABÍAS QUE...

En promedio las sales biliares recirculan por la bilis unas 17 veces antes de su eliminación fecal.<sup>1,2,3,4,5,6,9</sup>

## FISIOPATOLOGÍA DE ICTERICIA

La hiperbilirrubinemia es un término que hace referencia a concentraciones séricas de bilirrubina mayores a 1.1 mg/dL, mientras que la ictericia se define como la coloración amarillenta de piel, membranas mucosas y fluidos corporales; es una manifestación clínica que se presenta cuando la hiperbilirrubinemia supera los 2.4 mg/dL.<sup>3,7</sup>

La coloración amarillenta se da por la afinidad que posee la bilirrubina por la elastina de los tejidos y el pigmento propio de la bilirrubina. El principal tejido afectado es la esclerótica, posteriormente, conforme aumentan las concentraciones de bilirrubina en sangre, la piel y mucosas se ven afectadas.<sup>7</sup>

Existen distintas formas de clasificar la ictericia, fisiopatológicamente se puede dividir según el tipo de hiperbilirrubinemia que predomina, pudiendo clasificarse como ictericia con hiperbilirrubinemia no conjugada, ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada o ictericia con hiperbilirrubinemia mixta. También se puede clasificar según su origen como prehepática, en

la que predomina la hiperbilirrubinemia no conjugada; hepática, en la que puede haber un predominio de ambos tipos de hiperbilirrubinemia; y posthepática, en la que predomina la hiperbilirrubinemia conjugada (ver figura 7-3 y tabla 7-1).<sup>7,45</sup>

### ¿SABÍAS QUE...

El consumo de betacaroteno (zanahoria, naranja, mandarina, mango, col rizada, melón, papaya y otras verduras de hojas verdes) conlleva a una coloración amarillo-naranja de la piel y mucosas, la betacarotenemia. La principal diferencia entre ictericia y betacarotenemia es que esta última no se presenta con coloración de las escleras. Constituye una causa de pseudoictericia.<sup>41</sup>

## ICTERICIA CON HIPERBILIRRU- BINEMIA NO CONJUGADA

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el origen de este tipo de ictericia son diversos (ver tabla 7-2), incluyen:

### a. Exceso de formación de bilirrubina

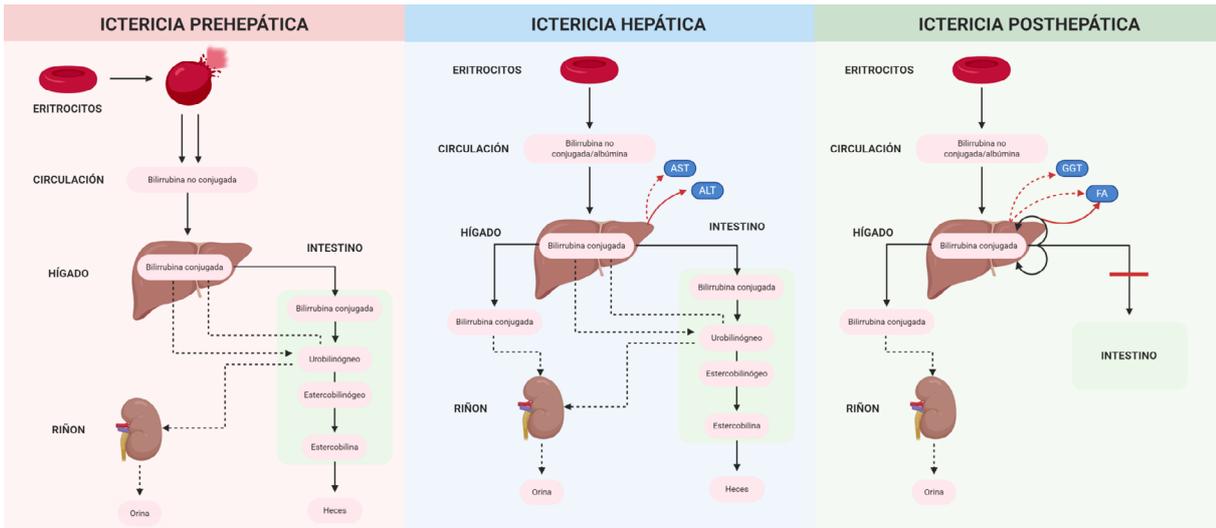
El exceso BNC se debe al aumento de la hemólisis, que puede ser intravascular; en la que la destrucción se produce a nivel circulatorio, o extravascular; en la que la hemólisis es mediada por el sistema fago cítico mononuclear. También se relaciona con la incapacidad hepática de captar y conjuguar la BNC. El exceso de BNC también puede deberse a eritropoyesis inefectiva, debido a la destrucción precoz de los hematíes en el interior de la médula ósea.<sup>14, 45, 46, 47</sup>

### b. Déficit de transporte por albúmina

Esta circunstancia se ve con mayor frecuencia en el recién nacido, donde el déficit de transporte se hace más notorio por los bajos niveles de albúmina sérica en esta etapa de la vida.<sup>48</sup>

Cuando se sobrepasa la capacidad de transporte de la albúmina, esta fracción libre atraviesa la barrera hematoencefálica produciendo kernicterus, condición en la que hay daño cerebral grave por acumulación de bilirrubina en los ganglios basales.<sup>48</sup>

Existen fármacos que disminuyen la unión de la bilirrubina con la albúmina, lo que produce un aumento de BNC en plasma.<sup>48</sup>



**Figura 7-3 Clasificación anatómica de la ictericia.**

La ictericia prehepática cursa con aumento en la concentración de bilirrubina conjugada, y obedece a un acortamiento en la vida media de los eritrocitos. La ictericia intrahepática es causada por enfermedades genéticas o adquiridas que afectan a los hepatocitos, interfiriendo con los procesos de conjugación de la bilirrubina, así mismo, también hay alteraciones en las pruebas de daño hepático. La ictericia poshepática u obstructiva obedece a la coartación en cualquier punto de la vía biliar, esta puede ser por litos, parásitos, tumores o enfermedades autoinmunes. Imagen por: Luis Jose Ramirez adaptada en Biorender.

TABLA 7-1 DIFERENCIAS CLÍNICAS, LABORATORIALES Y ECOGRÁFICAS ENTRE LOS TIPOS DE ICTERICIA			
	ICTERICIA PREHEPÁTICA	ICTERICIA INTRAHEPÁTICA	ICTERICIA POSTHEPÁTICA
<b>COLOR DE LAS HECES</b>	Oscuro	Pálida, color arcilla	Pálida, color arcilla
<b>BILIRRUBINA INDIRECTA</b>	↑↑	↑	Normal
<b>BILIRRUBINA DIRECTA</b>	Normal	↑	↑↑
<b>BILIRRUBINA URINARIA</b>	Normal	↑	↑↑
<b>UROBILINÓGENO URINARIO</b>	↑↑	Normal o ↑	↓
<b>COLOR DE LA ORINA</b>	-Normal -Orina oscura en caso de hemoglobinuria	Orina Oscura	Orina muy oscura
<b>ENZIMAS COLESTÁSICAS</b>	Normal	↑	↑↑
<b>TRANSAMINASAS</b>	Normal	↑	Normal
<b>ULTRASONIDO (USG)</b>	-Conducto biliar aparente normal -Hepatomegalia en casos de hemolisis	-Conducto biliar intrahepático dilatado -Signo de escopeta de doble cañón	-Conducto biliar extrahepático dilatado -Signo de doble conducto

**[ RECUERDA ]**

El kernicterus es el daño cerebral en recién nacidos, causado por hiperbilirrubinemia >25 mg/dL. Cifras >30 mg/dL son irreversibles y fatales.

Las áreas más dañadas son ganglios basales, hipocampo, cuerpo geniculado y núcleos de nervios craneales.

El efecto tóxico neuronal de la bilirrubina se debe a su capacidad de inhibir la replicación de ADN, impedir la producción de ATP y detener la síntesis de ARN y proteínas.<sup>24, 37</sup>

**c. Alteraciones en la captación de bilirrubina por el hepatocito**

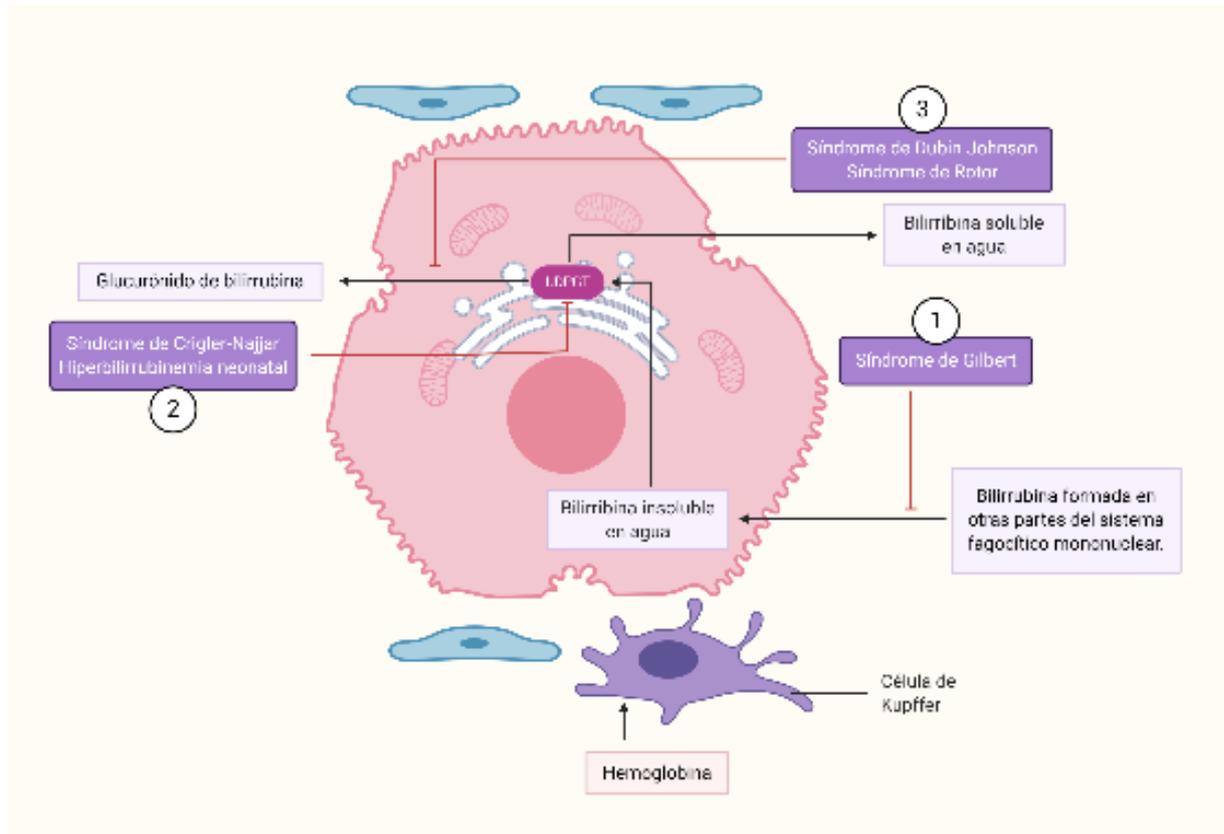
La enfermedad de Gilbert, en la que existen episodios de ictericia secundarios al estrés fisiológico, se da debido a un déficit de la captación y conjugación de BNC (ver figura 7-4), encontrándose mutaciones en los genes que codifican a la UDPGT, disminuyendo su expresión y en consecuencia la capacidad de conjugar la BNC.<sup>3, 4, 6, 7, 8, 47, 49</sup>

**d. Alteración en la conjugación de la bilirrubina**

El síndrome de Crigler-Najjar se debe a la deficiencia de UDPGT, que puede ser total (Síndrome de Crigler-Najjar Tipo I), o parcial (Síndrome de Crigler-Najjar Tipo II). La deficiencia de UDPGT altera

el proceso de conjugación, y en el Tipo I, debido a la deficiencia total, es de mal pronóstico, y los pacientes suelen morir a temprana edad.<sup>3, 4, 6, 7, 8, 45, 47</sup>

La figura 7-4 muestra el paso metabólico alterado en la función hepática, que da origen a ictericia.



**Figura 7-4 Secreción de Bilirrubina.**

Este compuesto insoluble en agua (BNC) deriva del metabolismo de la hemoglobina en los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. La actividad de la UDPGT en los hepatocitos causa que la bilirrubina se conjugue con ácido glucorónico en el REL, formando un compuesto soluble en agua (BC). La acumulación de BNC y/o BC en los tejidos produce ictericia. Muchos procesos defectuosos en los hepatocitos pueden generar ictericia: Un defecto en la captación hepática de bilirrubina (rectángulo 1), la incapacidad de conjugar la bilirrubina por deficiencia de UDPGT (rectángulo 2), o defectos en el transporte y excreción de BC al sistema canalicular (rectángulo 3).<sup>47</sup> Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Hammer, G. D., & McPhee, S. J. (2018). Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine 8E. McGraw-Hill Education / Medical.

**ICTERICIA CON HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA**

Supatogenia (ver tabla 7-2) radica en el impedimento del tránsito biliar fisiológico saliendo del hígado y antes de su llegada a intestino delgado a través de la papila duodenal mayor, produciendo reabsorción de esa bilirrubina conjugada y manifestándose principalmente como ictericia. La bilirrubina no es metabolizada por el microbiota intestinal, por tanto, no hay la subsiguiente formación de estercobilinógeno, esto imposibilita la coloración usual de las heces produciendo la característica acolia. La bilirrubina conjugada o directa es hidrosoluble, lo que significa

que puede ser filtrada por el riñón y alterar la coloración usual de la orina provocando como resultado coluria.

Al existir el impedimento del flujo de las sales biliares, la presión acumulada permite el paso de las mismas de los conductillos biliares al torrente sanguíneo, esto provoca su acumulación con predilección por tejidos conjuntivos y manifestándose como tinte amarillento de la piel y conjuntiva. También, las sales biliares son particularmente irritantes al entrar en contacto con tejidos fisiológicamente no adaptados para las mismas, por lo que facilitan reacciones inmunológicas que culminan en la liberación de histamina, que, junto a la irritación de las terminaciones nerviosas, culmina en una sensación interpretada como prurito.<sup>1,3,4,25,26</sup>

### a. Flujo de bilirrubina disminuido por alteraciones del tracto biliar

Las alteraciones del tracto biliar que producen una disminución del flujo de bilirrubina conjugada, ya sea por bloqueo o disminución de la luz de los ductos biliares. Esto se puede producirse por coledocolitiasis, situación en la cual debido a la precipitación de la bilis se producen litos, y estos pasan al colédoco, bloqueándolo y disminuyendo el tránsito de la bilirrubina conjugada y su reabsorción. Este proceso se asocia frecuentemente a colangitis, en la cual se produce inflamación de del árbol biliar por la colestasis producida y la sobre agregación de proceso infeccioso, exacerbando el proceso obstructivo y la reabsorción de bilirrubina conjugada. Otras situaciones en las cuales se puede ver alterado el tracto biliar es por malformaciones del mismo o por daños producidos al mismo mediante procedimientos quirúrgicos.

### b. Obstrucción del flujo de bilirrubina por enfermedades infecciosas

Existen múltiples enfermedades infecciosas que tienen la capacidad de producir ictericia a expensas de la bilirrubina conjugada debido a su trofismo por las vías biliares, entre estas destaca la equinocosis, una zoonosis en la que la etapa final de la vida larvaria del equinococo es un quiste hidatídico, el cual tiene particular trofismo por las vías biliares intrahepáticas y es capaz de producir ictericia por hiperbilirrubinemia conjugada. La ascariasis es una enfermedad parasitaria relativamente frecuente, particularmente permanece en duodeno, y su diámetro le permitiría obstruir el árbol biliar.

### c. Flujo de bilirrubina alterado por procesos inflamatorios

Existen procesos inflamatorios de las vías biliares, en particular, la colangitis esclerosante primaria, patología con una fuerte asociación a otras enfermedades autoinmunes como la colitis ulcerosa y que provoca una inflamación crónica de las vías biliares, generando hipertrofia de los ductos y por ende hipertrofia.

### d. Obstrucción mecánica del flujo de bilis por procesos neoplásicos

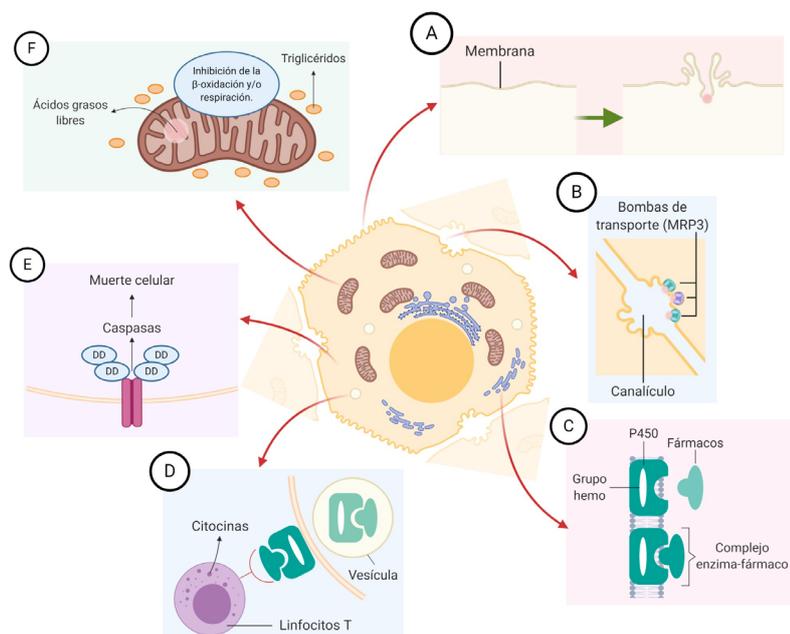
Existen neoplasias primarias del hígado, vías biliares y la vesícula que tienen la capacidad de producir obstrucción mecánica del flujo de bilis conjugada. De igual manera, los procesos neoplásicos secundarios como las metástasis intrahepáticas, que pueden manifestarse con ictericia secundaria a hiperbilirrubinemia conjugada por obstrucción de las vías biliares intrahepática. Además, el cáncer de cabeza de páncreas, que comienza en el parénquima de la cabeza de páncreas y eventualmente crece lo suficiente para obstaculizar el colédoco.

#### ¿SABÍAS QUE...

La malnutrición por Kwashiorkor deriva de una deficiencia de proteínas en una dieta rica en carbohidratos, cuyo resultado es hipoalbuminemia. La bilirrubina no conjugada al no poder transportarse normalmente debido a esta deficiencia, puede generar ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta.<sup>2, 3, 12</sup>

### Figura 7-5 Mecanismos potenciales de daño hepático inducido por fármacos.

El hepatocito normal puede ser afectado por fármacos a través de (A) Disrupción de la homeostasis intracelular de calcio, que genera un desensamblaje de las filamentos de actina en la superficie del hepatocito, resultando en daño del plasmalema y lisis celular; (B) Disrupción de los filamentos de actina cercanos a los canalículos, llevando a la pérdida de material bilioso e interrupción del transporte mediado por bombas, como la proteína 3 de resistencia a múltiples fármacos (MRP3), que a su vez previene la excreción de bilirrubina y otros compuestos orgánicos; (C) Unión covalente de enzimas citocromo P450 que contienen hemo, a fármacos, creando aductos no funcionales; (D) Migración de los aductos no funcionales en vesículas hacia la superficie celular, sirviendo como inmunógenos para el ataque citolítico mediado por linfocitos T, estimulando una respuesta inmune; (E) Activación de vías apoptóticas; (F) Inhibición de la función mitocondrial, llevando a un acúmulo de lactato y especies reactivas de oxígeno. Los metabolitos tóxicos excretados en la bilis pueden dañar el epitelio de la vía biliar (no mostrado en la imagen).<sup>47</sup> Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Hammer, G. D., & McPhee, S. J. (2018). Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine 8E. McGraw-Hill Education / Medical.



## ICTERICIA CON HIPERBILIRRUBINEMIA MIXTA

La ictericia con hiperbilirrubinemia mixta, es característica de la enfermedad hepato-celular (ver tabla 7-2), en la que se alteran simultáneamente varios pasos del metabolismo de la bilirrubina, pudiéndose alterar la captación, conjugación y excreción, produciendo un aumento de bilirrubina conjugada y no conjugada.<sup>45</sup>

### a. Ictericia por hepatopatías agudas

La hepatitis es la inflamación del hígado, y a menudo es resultado de daño por virus hepatotróficos o agentes tóxicos.<sup>2, 3, 5, 7</sup>

Los virus hepatotróficos generan lesión hepatocelular directa, mediante la inducción de respuestas inmunitarias contra los antígenos del virus. Dependiendo del serotipo, pueden transmitirse por vía fecal-oral o por contacto con secreciones corporales de personas infectadas; algunos serotipos pueden generar enfermedad hepática crónica.<sup>2, 3, 5, 7</sup>

La hepatitis por agentes tóxicos incluye el uso de alcohol y fármacos. Los posibles mecanismos generadores de daño hepático inducido por fármacos se describen en la figura 7-5.

**TABLA 7-2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS ETIOLOGÍAS DE ICTERICIA**

PATOLOGÍA	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	HALLAZGOS DESTACABLES
<b>ICTERICIA CON HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA</b>		
Anemia hemolítica	Exceso de formación de bilirrubina por aumento de la destrucción de eritrocitos e incapacidad hepática de captar y conjugar la BNC	↓ Hematocrito, Anemia, Reticulocitosis, ↑ BNC, Hemosiderosis (En estos casos hígado se muestra aumentado de tamaño), Esplenomegalia
Ictericia Neonatal Fisiológica	Inmadurez hepática con poca generación de albúmina y poca UDPGT	↑ BNC, Aparece después de 24 horas, Aumento de las cifras de bilirrubina < 0,5 mg/dl/hora o 5 mg/dl/día, Duración del cuadro < 1 semana (en neonatos a término)
Eritroblastosis Fetal	Anemia hemolítica del recién nacido, causada por transmisión transplacentaria de anticuerpos específicos de la madre contra la membrana eritrocitaria fetal generalmente secundaria a una incompatibilidad entre el grupo sanguíneo de la madre y el del feto.	↑ BNC, ↑ Hematocrito, Anemia, Reticulocitosis, Aparece en las primeras 24 horas, Aumento de las cifras de bilirrubina > 0,5 mg/dl/hora o 5 mg/dl/día, duración del cuadro > 1 semana (en neonatos a término), Prueba de antiglobulina directa positiva.
Enfermedad de Gilbert	Déficit de la captación y conjugación de bilirrubina indirecta, en la que hay una alteración en la expresión de UDPGT.	↑ BNC, Ausencia de hemólisis, función hepática normal, Prueba del ayuno positiva (Dieta famis de 24 horas) observándose ↑BNC del 50% por encima del valor basal
Síndrome de Crigler-Najjar	Alteración en la conjugación de la bilirrubina por deficiencia parcial o total de UDPGT	↑↑↑ BNC pudiendo llegar hasta los 30 mg/dL en la tipo I; en la tipo II a pesar de que la UDPGT está presente, esta no puede detectarse en los exámenes bioquímicos habituales
<b>ICTERICIA CON HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA</b>		
Coledocolitiasis	Precipitación del contenido biliar por alteraciones en el proceso de reabsorción.	↑ Bilirrubina conjugada ↑ Fosfatasa alcalina Cuatro "F's": Female, Fat, Forty, Fertile.
Quiste Hidatídico	Producida por <i>Echinococcus granulosus</i> , culmina su estado larvario en forma de quiste que se aloja en el hígado, obstruyendo las vías biliares.	↑ Bilirrubina conjugada Eosinofilia Hepatomegalia
Ascariasis sp.	Parasito transmitido por vía fecal oral, permanece en duodeno pudiendo atascarse en el árbol biliar.	↑ Bilirrubina conjugada Eosinofilia Huevos en examen de heces

**TABLA 7-2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS ETIOLOGÍAS DE ICTERICIA (Cont.)**

PATOLOGÍA	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	HALLAZGOS DESTACABLES
<b>ICTERICIA CON HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA (Cont.)</b>		
Quistes Biliares	Aumento de la presión y daño producido por los jugos pancreáticos debilita paredes del árbol biliar formándose quistes obstructivos.	↑ Bilirrubina conjugada Masa palpable
Colangitis Esclerosante Primaria	Presencia de autoanticuerpos contra los conductos biliares, estos se adaptan mediante hipertrofia concéntrica que obstruye el flujo biliar.	↑ Bilirrubina conjugada Ictericia intermitente Antecedentes familiares
Neoplasias	El cáncer de cabeza de páncreas y cáncer de la ampolla de vater son los más frecuentes, obstruyen el colédoco o ampolla.	↑ Bilirrubina conjugada Se presentan en la 6ta década de la vida
<b>ICTERICIA CON HIPERBILIRRUBINEMIA MIXTA</b>		
Hepatitis Aguda	Lesión hepatocelular directa mediada por agentes virales, tóxicos, autoinmunitarios y tóxicos	↑ BNC y BC, Aumento de las transaminasas hasta 10 veces su valor normal, Fosfatasa Alkalina normal o ligeramente aumentada
Hepatitis Crónica y Cirrosis Hepática	Exposición crónica a agente lesivo que genera cambios adaptativos que culminan en fibrosis y disfunción del parénquima	Transaminasas < 10 veces lo normal, hipoalbuminemia, prolongación de los tiempos de coagulación, signos de hipersplenismo

**[ RECUERDA ]**

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis viral, pueden dividirse en 3 fases:

1. El periodo prodrómico o pre icterico es abrupto o insidioso.
2. La segunda fase o fase icterica (en caso de presentarse) se manifestaría de 7-14 días después del pródromo.
3. La fase de recuperación se caracteriza por un mayor bienestar, y se resuelve la ictericia. <sup>2, 3, 5, 7</sup>

**b. Ictericia por hepatopatías crónicas**

Entre las hepatopatías crónicas más frecuentes que causan ictericia se encuentran la hepatitis crónica activa y la cirrosis hepática de cualquier etiología.

En las hepatopatías crónicas la ictericia es la expresión final de la claudicación del parénquima, por lo que la hiperbilirrubinemia se acompaña de otras alteraciones biológicas como elevación de las transaminasas, hipoalbuminemia, alteración de los tiempos de coagulación y otros marcadores de insuficiencia hepática. <sup>3, 35, 38, 45</sup>

**b. Ictericia por hepatopatías crónicas**

Entre las hepatopatías crónicas más frecuentes que causan ictericia se encuentran la hepatitis crónica activa y la cirrosis hepática de cualquier etiología.

En las hepatopatías crónicas la ictericia es la expresión final de la claudicación del parénquima, por lo que la hiperbilirrubinemia se acompaña de otras alteraciones biológicas como elevación de las transaminasas, hipoalbuminemia, alteración de los tiempos de coagulación y otros marcadores de insuficiencia hepática. <sup>3, 35, 38, 45</sup>

**¿SABÍAS QUE...**

El virus de hepatitis C más asociado a enfermedad hepática crónica es el VHC en > 80%, aunque el VHD la produce en 90-100% en superinfección. El VHB sólo genera en 5-10% y el VHE sólo en huésped inmunodeprimido. El virus de hepatitis A nunca genera enfermedad crónica.<sup>50</sup>

**EXAMENES LABORATORIALES****Hemograma**

La elevación de leucocitos determinaría una infección, disminución de glóbulos rojos y hematocrito indicaría anemia.

**Frotis de sangre periférico**

Se debe solicitar en caso de sospechar etiología de hemólisis para descartar anemias e incluso infecciones.

## Cruces

En casos de hemólisis post transfusional o en casos de ictericia en recién nacidos se debe determinar el tipo de sangre del paciente en el sistema ABO y factor Rh. Asimismo, se debe determinar la sangre de la madre o del individuo que donó la sangre para determinar si existieron anomalías en compatibilidad que resultó en hemólisis.

## Química sanguínea

Bilirrubina total con subdivisión de bilirrubina directa e indirecta para dar una idea de donde está localizada la etiología (prehepática, hepática, poshepática). La elevación de enzimas hepáticas (AST y ALT) indican daño hepático, deben solicitarse en sospecha de ictericia de origen hepático. Fosfatasa alcalina y GGT (Gamma-Glutamil Transferasa) son moléculas que se encuentran dentro de los conductos biliares. En caso de sospechar ictericia por obstrucción se deben solicitar.

## Examen general de orina

Ayuda a la detección de coluria a nivel macroscópico y bilirrubinuria a nivel microscópico.

## Examen general de heces

En caso de querer corroborar la presencia de acolia, el primer paso es el tacto rectal, sin embargo, se puede solicitar este examen para un análisis más completo. En el caso de parasitosis, sangrado digestivo, entre otros.<sup>2,5,7,8,9,29,35,36</sup>

### Ideas Clave

- La hiperbilirrubinemia es un término que hace referencia a concentraciones séricas de bilirrubina mayores a 1.1 mg/dL.
- La ictericia es la pigmentación amarilla de la piel, tejidos y fluidos; es un signo, no una enfermedad, y se manifiesta presenta con hiperbilirrubinemia >2.4 mg/dL.
- La ictericia es un signo, no una enfermedad como tal.
- Los glóbulos rojos miden en promedio 7-8  $\mu\text{m}$ , y tienen una vida promedio de 90-120 días.
- El metabolismo normal de la bilirrubina sigue los siguientes pasos: formación, captación hepática, conjugación, transporte y excreción biliar.
- El principal origen de la bilirrubina es la lisis de los eritrocitos, y es mediada por el sistema mononuclear fagocítico, donde ocurre el metabolismo de la hemoglobina hasta la formación de bilirrubina no conjugada.
- A nivel del REL, la UDPGT es la enzima encargada de conjugar la bilirrubina, brindándole propiedades fisicoquímicas que la tornan soluble, y que así pueda ser excretada.
- La forma insoluble en plasma de la bilirrubina se denomina bilirrubina no conjugada, y la forma hidrosoluble, bilirrubina conjugada.
- La bilirrubina no conjugada no se puede excretar por vía renal dada su liposolubilidad.
- La ictericia se clasifica fisiopatológicamente se puede dividir según el tipo de hiperbilirrubinemia que predomina, pudiendo ser por hiperbilirrubinemia no conjugada, hiperbilirrubinemia conjugada, o mixta; en la que predominan ambas.
- Según su origen, la ictericia se puede clasificar como prehepática, hepática y posthepática.
- Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la ictericia por hiperbilirrubinemia no conjugada son: exceso de formación de bilirrubina, déficit de transporte por albúmina, alteraciones en la captación de bilirrubina por el hepatocito y alteración en la conjugación de la bilirrubina.
- La hemólisis es la causa más frecuente de ictericia por hiperbilirrubinemia no conjugada.
- El kernicterus es una condición en la que hay daño cerebral grave por acumulación de bilirrubina en los ganglios basales.
- La enfermedad de Gilbert y el síndrome de Crigler-Najjar son enfermedades hereditarias, en las que hay una alteración en la conjugación de la bilirrubina por déficit parcial o total de la UDPGT, la enfermedad de Gilbert también se asocia a trastornos de la captación de bilirrubina.
- La patogenia de la ictericia por hiperbilirrubinemia conjugada radica en el impedimento del tránsito biliar fisiológico saliendo del hígado y antes de su llegada a intestino delgado.
- La ictericia, acolia, coluria y prurito son manifestaciones características de colestasis, la cual puede ser intrahepática o extrahepática.
- La ictericia con hiperbilirrubinemia mixta, es característica de la enfermedad hepatocelular, en la que hay alteración del metabolismo de la bilirrubina.
- Algunos exámenes complementarios que pueden ayudar a determinar el origen de la ictericia incluyen: hemograma, cruces, química sanguínea, examen general de orina y examen general de heces.

### Autoevaluación del Conocimiento

1. ¿Cuáles son las características más relevantes del eritrocito?
2. ¿Cuánto es la vida media del eritrocito en días?
3. ¿Cuáles son los pasos del metabolismo de la bilirrubina? ¿En qué consisten?
4. ¿Cuáles son las enzimas implicadas en el metabolismo de la bilirrubina?
5. ¿Cuáles son las diferencias entre la bilirrubina conjugada y la no conjugada?
6. ¿Qué es la ictericia?
7. ¿Qué es la hiperbilirrubinemia?
8. ¿Cuál es la diferencia entre ictericia e hiperbilirrubinemia?
9. ¿Cuál es el valor de bilirrubina requerido para considerarse hiperbilirrubinemia?
10. ¿Cuál es el valor de bilirrubina necesario para observar clínicamente una ictericia?
11. ¿Cómo se dividen fisiopatológicamente los mecanismos de generación de ictericia?
12. ¿Cómo se dividen anatómicamente las causas de ictericia?
13. ¿Cuáles son las diferencias clínicas y laboratoriales de los tipos de ictericia según la división anatómica?
14. ¿Cómo se explica fisiopatológicamente el prurito, la acolia y la coluria?
15. ¿Cuáles son los mecanismos de ictericia por aumento de la bilirrubina no conjugada?
16. ¿Cuáles es el mecanismo general de ictericia por aumento de la bilirrubina conjugada?
17. ¿Cuáles son los mecanismos de ictericia por aumento de ambas bilirrubinas?
18. ¿Cuáles son los procesos fisiopatológicos por medio de los cuales los medicamentos generan una hepatotoxicidad?
19. ¿En qué consiste el kernícterus?
20. ¿Cuáles son los exámenes laboratoriales de utilidad en la búsqueda y confirmación de la etiología de una ictericia?
21. ¿Cómo se relacionan los resultados de laboratorio con los mecanismos fisiopatológicos de ictericia y la localización anatómica de la lesión?

### Casos Clínicos

#### CASO CLÍNICO 1

Paciente femenina de 45 años, multigesta, con antecedente de DM diagnosticada hace 3 años, presenta dolor abdominal en el hipocondrio derecho de 2 meses de evolución, intermitente, de intensidad moderada, no se irradia, agravándose con la ingesta de comida grasosa, se atenúa por si solo después de un tiempo (10 minutos). En la última semana, el dolor aumentó su intensidad y frecuencia, acompañándose de vómitos, pérdida de peso y del apetito, presencia de un tinte amarillento en los ojos (observado por sus familiares). Debido al empeoramiento de los síntomas, deciden llevarlo al Hospital, donde el médico encuentra: mucosas y escleras ictéricas, prurito generalizado, dolor a la palpación superficial y profunda en hipocondrio derecho, signo de Murphy negativo. SV normales, excepto una leve taquicardia (FC 101), le realizan un USG abdominal y encuentran vibración acústica posterior en la vesícula biliar y un colédoco con un diámetro de 6 cm.

1. ¿Qué otros signos y síntomas obvió preguntar al médico?

---



---



---

2. ¿Cuál es su diagnóstico sindrómico, la clasificación anatómica y fisiopatológica de la ictericia?

---



---

3. ¿Qué factores de riesgo presenta la paciente?

---

4. ¿Cuál es la etiología mas probable de su padecimiento?

-----

5. Explique fisiopatológicamente por qué ocurre el prurito.

-----

-----

-----

### **CASO CLÍNICO 2**

Paciente masculino de 48 años procedente del occidente del país, que desde hace 10 meses notó leve distensión abdominal que fue progresando, acompañándose de náuseas, vómitos y tinte amarillento en los ojos. En los últimos 3 meses la distensión abdominal empeoró, vomitaba mas frecuentemente, tuvo una pérdida de peso súbita, sus palmas y plantas estaban eritematosas y pruriginosas, estaba asténico y adinámico. Acude a la Emergencia por presentar un episodio de hematemesis de 2 horas de evolución, 400 ml de cantidad, color rojo rutilante. El medico lo evalúa y encuentra mucosas ictéricas, circulación colateral en abdomen, evidente distensión abdominal, ingurgitación yugular, edema en miembros inferiores, y además de una contracura en los dedos de la mano. Presenta taquicardia. Hígado no palpable.

1. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica y que tipo de ictericia presenta según su clasificación?

-----

-----

-----

### **Casos Clínicos**

2. ¿A qué se debe la distensión abdominal?

-----

3. ¿Cómo se llama el signo presente en los dedos de la mano?

-----

4. ¿Qué examen realizaría para confirmar el diagnóstico?

-----

5. ¿Qué complicación presentó el paciente?

-----

**CASO CLÍNICO 3**

Paciente masculino de 10 años, procedente de Colón, tiene antecedentes desde los 6 meses de vida, incluyendo infecciones respiratorias digestivas frecuentes, hinchazón de manos y pies, episodios de dolor en abdomen y extremidades. Actualmente presenta retrasos en el crecimiento, tinte amarillento en escleras y sus mucosas están pálidas, acude al pediatra por presentar una pequeña úlcera en la región pretibial de su miembro inferior derecho. El médico lo examina y encuentra una masa en hipocondrio izquierdo, pétreo, profunda, no móvil, dolorosa a palpación profunda, no cambios inflamatorios. Úlcera con bordes limpios, presencia de fibrina y no infectada.

1. ¿Cuál es su sospecha clínica y qué tipo de ictericia tiene según su clasificación?

-----

2. ¿A qué estructura anatómica corresponde la masa encontrada por el medico?

-----

3. Fisiopatológicamente ¿por qué se presenta la úlcera?

-----

4. ¿Qué examen complementario indicaría para confirmar el diagnostico?

-----

**ACTIVIDAD GENERAL**

Complete el siguiente cuadro según los hallazgos laboratoriales que esperaría encontrar en cada caso clínico:

PARÁMETRO	CASO CLÍNICO 1	CASO CLÍNICO 2	CASO CLÍNICO 3
Bilirrubina total			
Bilirrubina directa			
Bilirrubina indirecta			
Fosfatasa Alcalina (FA)			
AST (TGO)			
ALT (TGP)			

## REFERENCIAS

- Guyton, A. and Hall, J., 2016. Guyton & Hall, Tratado De Fisiología Médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier España, pp.188, 451, 452, 458, 477, 479, 802, 828-830, 884-886.
- Porth, C. and Grossman, S., 2014. Fisiopatología Porth: Alteraciones De La Salud, Conceptos Básicos. 9th ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins., pp.259, 612, 640, 641, 643, 644, 649, 650, 652, 1122, 1124, 1127, 1142, 1144, 1145, 1167.
- Harrison. and Jameson, L., 2018. Harrison Principios De Medicina Interna. 20th ed. México D. F., [etc.]: McGraw-Hill,
- Brunicardi, F., Andersen, D. and Billiar, T., 2015. Schwartz Principios de Cirugía. 10th ed. Distrito Federal: McGraw-Hill Interamericana, pp.124, 125, 296, 987, 1102, 1117, 1138, 1139, 1146-1252.
- Sabiston and Townsend, C., 2018. Tratado De Cirugía. 20th ed. Amsterdam: Elsevier, pp.1121-1126, 1134, 1135, 1148, 1419, 1431, 1432, 1435, 1436, 1452-1454, 1463, 1464, 1472- 1477, 1482, 1484, 1486, 1487, 1491-1495, 1507, 1508, 1509, 1514-1518, 1556-1559, 1561, 1562.
- Gía LG. Profundización en el diagnóstico y tratamiento de la ictericia hemolítica neonatal en pacientes con incompatibilidad ABO. (examen complejo). UTMACH, Unidad Académica de Ciencias Químicas Y De La Salud; Machala, Ecuador. 24 p. [Internet]. Utmach. 2017. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/11851>
- Carvajal CC. Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. Med. leg. Costa Rica vol.36 n.1; Heredia, Costa Rica. [Internet]. Scielo. 2019. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S140900152019000100073&lang=es](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140900152019000100073&lang=es)
- Bustos DM. Ictericia. Revista Médica Sinergia, 1(7), 14-18; San José, Costa Rica. [Internet]. Revista Médica Sinergia, 2016. [Internet] [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/38>
- Velásquez AK. Protocolo Diagnóstico de la Coles-tasis intrahepática. [Internet] ScienceDirect, 2016. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216300622>
- García JS. Enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización a grupos sanguíneos menores. Un caso poco frecuente. [Internet] Revista Multi-med, 2018. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/205>
- Gutierrez AK. Factores predisponentes para ictericia neonatal en los pacientes egresados de la UCI neonatal, Hospital Infantil los Ángeles de Pasto. [Internet] Scielo, 2017. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-71072017000300352&script=sci\\_abstract&tng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-71072017000300352&script=sci_abstract&tng=en)
- Guifarro LS. Pancitopenia e ictericia secundaria a malnutrición en paciente joven. [Internet] Revista Médica, 2019. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <http://atalayamedica.comteruel.org/index.php/revista/article/view/153>
- Izaguirre SU, Hernández SI. Síndrome icterico algoritmos. [Internet] Algoritmos en Medicina, 2009. [Consultado 26 Mar 2020].
- Ocaranza JS. Síndrome icterico, 2a. parte \* Fisiopatología de la ictericia. [Internet] Revista Médica UNAM, 2018. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <http://revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/74838/66214>
- Anemia Hemolítica en Esferocitosis Hereditaria: Reporte de Caso <http://www.revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1753/1769>
- Oliva DD, Martínez AL. UN CASO CURIOSO DE ICTERICIA: DÉFICIT DE GLUCOSA-6-FOSFATO DES-HIDROGENASA. Rev cuba med gen integr Vol. 34, No. 3; La Habana, Cuba. [Internet]. Revista Cubana Médica General Integral, 2018.[Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <http://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/576>
- Infantas LC, Chávez VP, Meca JB. Recién nacido hijo de una madre con leptospirosis: reporte de caso. Horiz. Med. vol.19 no.1; Lima, Perú. [Internet]. Scielo. 2019. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727558X2019000100013&lang=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727558X2019000100013&lang=es)
- Terrance AI. Síndrome de Weil, leptospirosis icterica.[Internet] Revista Mediciencia, 2017. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en:<https://medicienciasuta.uta.edu.ec/index.php/MedicienciasUTA/article/view/275>
- Eandi ES, Pepe CA, Chaves AO, Aguirre FO, Milanesio BE,Fernández DO et al . Caracterización fenotípica y genotípica de la deficiencia de gluco-sa-6-fosfato deshidrogenasa enArgentina: Estudio retrospectivo y descriptivo. Arch. argent.pediatr; Buenos Aires, Argentina. [Internet]. Scielo, 2019. [consultado 26 Mar 2020]
- Castaño AT, Betancur JE. Malaria grave en mujeres gestanteshospitalizadas entre el 2010 y el 2014 en el departamentode Antioquia, Colombia. Biomédica vol.39 no.2; Bogotá,Colombia. [Internet]. Scielo. 2019. [Consultado 26 Mar2020].

20. Murray, Rosenthal and Pfaller, 2013. *Microbiología Médica*. 7th ed. Barcelona, España: Elsevier.
21. Montealegre AT, Charpak NS, Parra AU, Devia CA, Coca IX, Bertolotto AM. Efectividad y seguridad de 2 dispositivos de fototerapia para el manejo humanizado de la ictericia. *Anales de Pediatría* Vol. 92, No. 2, pp. 79-87; Bogotá, Colombia. [Internet]. Elsevier, 2020. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403319301377>
22. Lima SU, Agurcía KE. Ictericia en adultos. [Internet] *Manuales Médicos*, 2018. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-delhígado-y-de-la-vesícula-biliar/manifestaciones-clínicas-delasenfermedades-hepáticas/ictericia-en-adultos>
23. Hamza, A. (2019). Kernicterus. *Autopsy and Case Reports*, 9(1), 0-0. [Internet] [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.autopsyandcasesereports.org/article/doi/10.4322/acr.2018.057>
24. Fernández LJ, Chávez PG, Venturelli MG, Arenas JL, Pichardo RR, Grandez JU. Ictericia obstructiva por neuroma de amputación de vía biliar: Reporte de caso. *Rev. gastroenterol*; Lima, Perú. [Internet]. Scielo, 2019. [consultado 26 Mar 2020] Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292019000400014&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292019000400014&script=sci_arttext)
25. Queretz SJ. Varices ectópicas como causa de ictericia y hemorragias masivas. Una entidad excepcional. [Internet] *Medigraphic*, 2018. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2017/ju173i.pdf>
26. Ictericia secundaria a obstrucción de vía biliar por enfermedad hepática poliquistica: reporte de un caso. [Internet] [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68919>
27. González AV, Pérez JM, Alonso EB. Ictericia obstructiva como complicación de quiste hidatídico hepático. *Rev. esp. enferm. dig.* vol.110 no.11; Madrid, España. [Internet]. Scielo. 2018. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082018001100015&lang=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018001100015&lang=es)
28. Ruiz RL, Alonso DA, Aguilar GM, Martín RF. Quistes de colédoco, una causa inusual de ictericia en pediatría. Presentación de serie de casos. *Revista chilena de pediatría*, 87(2), 137-142; Santiago, Chile. [Internet]. ScienceDirect, 2016. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615002089>
29. Robbins., Cotran., Kumar, V., Abbas, A. and Aster, J., 2015. *Patología Estructural Y Funcional*. 9th ed. Amsterdam: Elsevier.
30. Peterson KD, Kay DU. Ictericia indolora como debut de adenocarcinoma pulmonar. [Internet] *Scielo*, 2019. [Consultado 6 Mar 2020]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082018000800009](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000800009)
31. Zuramay CE, Guzmán JU, De La Rosa CX, Díaz UI, Calvo MT. (2016). Síndrome de Lemmel: Ictericia obstructiva intermitente. A propósito de un caso. *Revista GEN*, 68(3), 108-111; Caracas, Venezuela. [Internet]. *GEN*, 2018. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.revistagen.org/index.php/GEN/article/view/82>
32. Regalado BI, Velarde OF. Síndrome de Peutz-Jeghers: Presentación de cinco casos. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 36(2), 165-168; Lima, Perú. [Internet]. Scielo, 2016. [Consultado 26 Mar 2020].
33. Salazar MA, Porras DA. (2016). Neurofibroma Plexiforme del Colédoco: Una Causa Rara de Ictericia Obstructiva. Reporte de Caso. *Rev. guatemalteca cir*, 34-35; Ciudad de Guatemala, Guatemala. [Internet]. Asociación de Cirujanos, Guatemala, 2016. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <http://pp.centramerica.com/pp/bancofotos/1519-31656.pdf>
34. Rodríguez DM, Mulet PA, Miranda MZ, Pérez BA, Pullés LM, Menéndez GE. Value of the Physical Examination in the Diagnosis of Ascites, Hepatomegaly and Jaundice in Patients with Liver Cirrhosis. *CCM*. CCM vol.18 no.4 Holguín, España. [Internet]. Scielo, 2019. [consultado 26 Mar 2020] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-43812014000400009&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-43812014000400009&script=sci_arttext&tlng=en)
35. Caceres DI. Colestasis por deficiencia de  $3\beta$ - $\Delta$ 5-C27-hidroxiesteroide deshidrogenasa en un paciente con alteración en la síntesis de ácidos biliares. [Internet] *Scielo*, 2016. [Consultado 26 Mar 2020].
36. Meléndez KW. Etiología de ictericia neonatal en niños ingresados para tratamiento con fototerapia. [Internet] *Revista Medigraphic*, 2019. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/esumen.cgi?IDARTICULO=73901>
37. Pacheco JA, Magos FM, Martínez MA, Jiménez MA, López HM. Hepatopatía congestiva: Disnea e ictericia como presentación clínica. *Revista de Sanidad Militar*, 55(5), 208-211; Ciudad de México, México. [Internet]. Medigraphic, 2018. [Consultado 26 Mar 2020].

38. Ictericia obstructiva causada por un pseudoaneurisma de arteria pancreatoduodenal. [Internet] [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082016000600010&script=sci\\_arttext&lng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082016000600010&script=sci_arttext&lng=en)
39. Infecciones de la vía biliar. Abscesos abdominales. [Internet] [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218300490>
40. Tetika BK, Çaylan DN. Betacarotenemia con afectación nasal aislada en una niña: A propósito de un caso. Arch. argent. pediatr. vol.117 no.5; Buenos Aires, Argentina. [Internet]. Scielo. 2019. [Consultado 26 Mar 2020]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752019000500020&lang=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752019000500020&lang=es)
41. Argente H, Alvarez M. Semiología médica. 2nd ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2013.
42. Banasik J, Copstead L. Pathophysiology - E-Book. 6th ed. Mosby; 2019.
43. Kalakonda A, Jenkins B, John S. Physiology, Bilirubin [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [cited 18 October 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470290/>
44. Teixidor J. Ictericia y Colestasis [Internet]. [cited 18 October 2020]. Available from: [https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudaspracticas/10\\_Ictericia\\_y\\_colestasis.pdf](https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudaspracticas/10_Ictericia_y_colestasis.pdf)
45. Gullias Herrero A. Manual de terapeutica médica y procedimientos de urgencias. 6th ed. México: McGraw-Hill; 2011.
46. Hammer G, McPhee S. Pathophysiology of disease. 8th ed. McGraw-Hill Education; 2019
47. Omeñaca Teres F, González Gallardo M. Ictericia Neonatal [Internet]. 2014 [cited 18 October 2020]. Available from: <https://www.pediatruiintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii06/03/367-374.pdf>
48. Chandrasekar V, John S. Gilbert Syndrome [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [cited 18 October 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470200/>
49. Kumar V, Abbas A, Aster J, Biernat W, Olszewski W, Perkins J et al. Robbins patología. 10th ed. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019.