

Fisiopatología de la colestasis

Carlos García García*

Para Lourdes Bueno Cano a dos años de su partida.

RESUMEN

Una de las funciones vitales del hígado en el organismo humano consiste en la formación y secreción de bilis. Uno de sus constituyentes más importantes son las sales biliares que participan en la absorción de grasas de los alimentos y en la eliminación del colesterol. Estas sustancias se regulan al mantener una concentración constante, por medio de la integración del eje enterohepático. Uno de sus aspectos más complejos lo constituye el descubrimiento de los transportadores que participan en la regulación estricta de esta función. La identificación de estas proteínas de membrana aumentó en forma impresionante los últimos diez años. Fue posible definir su estructura al conocer muchos aspectos de su función. Además, se definieron varios de sus sustratos que se movilizan a través de las membranas celulares y se describieron varias mutaciones genéticas que alteran las estructuras o funciones de las mismas, que originan enfermedades bien definidas. Muchos de estos aspectos se mencionan en esta revisión.

Palabras clave: colestasis, colangiopatías, endobióticos, enterohepático, genéticas, sales biliares, transportador, xenobióticos.

ABSTRACT

The present review analyzes one of the most vital functions of our organism, carried out by the liver consisting of the formation and secretion of bile; which is mainly composed of bile salts that participate in the fat absorption of the diet and also in the excretion of mostly cholesterol. These substances are strictly regulated by keeping a constant pool through the integration of the enterohepatic axis. Further more, one of the most complex aspects is constituted by the discovery of a substantial amount of transporters, which participate in the strict regulation of this function. The recognition of the membrane proteins has impressively developed in the past ten years, and in regards to this matter it has been possible to define its structure, acknowledging many aspects of its functions, and also several of its substrates that move through cell membranes have been defined; in addition various genetic mutations have been described, resulting in their own structural or functional alterations, originating well defined diseases. Many of the aspects above are mentioned in the present review.

Key words: cholestasis, cholangiopathy, endobiotics, enterohepatic, genetic, bile salts, transporters, xenobiotics.

El hígado se localiza en un sitio estratégico, circunstancia que le permite estar en contacto con buena parte de las sustancias endógenas y exógenas, estas últimas llegan a él a través de la circulación portal; incluso, hay sustancias que a su paso por este órgano se depuran y no salen a la circulación general, como: la insulina o las sales biliares que se depuran entre 70 y 80%. Como muchas funciones de nuestro organismo, la formación de bilis se considera un proceso vital porque permite, entre

otras cosas, metabolizar y transformar en productos más solubles a las sustancias que se eliminarán. Las sales biliares participan, también, en la solubilidad de los lípidos que ayudan con la absorción de los mismos en el intestino delgado, tanto de los que se eliminan con la bilis, como de los que se ingieren con los alimentos.

La bilis es un líquido isotónico que contiene básicamente: agua (82%), sales biliares (12%), fosfolípidos (4%), colesterol (1%) y pequeñas cantidades de otras sustancias, como: bilirrubina, inmunoglobulina A, metabolitos de hormonas, electrólitos, prodrogas y sus metabolitos. La secreción basal diaria de bilis es de aproximadamente 500 a 600 mL.

La bilis es decisiva para la digestión y absorción de grasas; como vía importante de eliminación de toxinas, carcinógenos, drogas y sus metabolitos (xenobióticos). También es la ruta principal de excreción de compuestos endógenos y de sus productos metabólicos (endobióticos), como: colesterol, bilirrubina

* Jefe de Medicina Interna, Hospital General de Toluca Lic. Adolfo López Mateos, Toluca, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Carlos García García. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Toluca Lic. Adolfo López Mateos. Paseo Tollocan s/n, colonia Panzacola, CP 50180, Toluca, México. Tel: (01-72) 2219-5371.

Recibido: septiembre, 2005. Aceptado: febrero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

y hormonas. Los hepatocitos secretan bilis dentro de diminutos canales que se distribuyen como una red minúscula de túbulos o canalículos entre las células hepáticas adyacentes. Esta bilis canalicular contribuye con 70% de la producción diaria en adultos y se modifica por la secreción y absorción conforme pasa a través de los conductos biliares que contribuyen con el otro 30% de la secreción biliar. La secreción biliar se concentra aún más en la vesícula biliar (hasta 10 veces), antes de llegar al intestino.

La secreción biliar es un proceso osmótico que se determina por la secreción activa de solutos orgánicos dentro de los canalículos, seguido por la salida pasiva de agua, electrólitos y otras sustancias (como la glucosa) a través de las uniones intercelulares. Los principales solutos de la bilis son: las sales biliares, los fosfolípidos y el colesterol; ellos forman micelas en los conductos biliares.

En esta revisión se mencionarán algunos de los conocimientos más recientes en relación con los ácidos biliares, así como los mecanismos moleculares que participan en la captación y eliminación de compuestos endógenos y exógenos a través del hepatocito y se señalan, además, algunos trastornos relacionados con estos procesos.

El conocimiento de aspectos moleculares, como en otras áreas de nuestro organismo, aumentó en forma impresionante durante los últimos 10 años e hizo más compleja la comprensión del funcionamiento de mayor número de transportadores identificados, lo que permite el conocimiento más profundo y exacto de la fisiopatología de los trastornos de la secreción biliar.

ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares son el producto final hidrosoluble del metabolismo del colesterol; inducen la secreción de otros lípidos que ayudan a mantener la solubilidad del propio colesterol en las vías biliares; dentro del intestino sirven para formar micelas que permiten la solubilidad de las grasas de la dieta para promover su absorción, incluidas las vitaminas liposolubles. Debido a que las sales biliares son tóxicas, su síntesis, transporte y catabolismo se deben regular en forma estricta. La síntesis de ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico), a partir del colesterol,

implica al menos 14 diferentes enzimas que participan en dos vías de síntesis: la vía neutral o clásica y la vía alterna o ácida. La primera vía interviene en 80 a 90% de la síntesis de los ácidos biliares. Sobresale la participación de tres enzimas: colesterol 7 alfa hidroxilasa, esterol 12 alfa hidroxilasa y esterol 27 hidroxilasa; mediante la vía alterna se forma el ácido quenodesoxicólico. Aquí, la 7 alfa hidroxilasa precede de la formación de diferentes oxiesteroles que metabolizan las enzimas CYP7 B1 y CYP39 A1.

En condiciones fisiológicas 70% de los ácidos biliares en el humano están compuestos por ácido cólico y otro 30% por ácido quenodesoxicólico y otros ácidos biliares secundarios que producen las enzimas bacterianas al pasar por el intestino; del ácido cólico se deriva el ácido desoxicólico y del quenodesoxicólico el ácido litocólico.

El ácido litocólico se conjuga con glicina o taurina y puede sulfatarse en carbono 3. Estos productos divalentes no se reabsorben en forma eficiente y nunca constituyen más del 5% del acervo de sales biliares en forma normal; el ácido ursodeoxicólico se encuentra en mínimas concentraciones y se considera un isómero del ácido quenodesoxicólico. Una vez que se sintetizan, estos ácidos se conjugan con glicina y taurina, lo que mejora su solubilidad. Estos ácidos biliares en conjugación se encuentran como sales aniónicas con el pH fisiológico y, por ende, se llaman sales biliares.

Existen diversos tipos de trastornos en el metabolismo de las sales biliares, tanto en la síntesis como en la conjugación de los mismos; también puede haber defectos en los transportadores de los hepatocitos, en los enterocitos e incluso en los túbulos renales; o bien, podría incrementarse su degradación bacteriana en el intestino. La secreción de sales biliares es única en cuanto a los ácidos biliares porque existe una circulación enterohepática o concentración de ácidos biliares de alrededor de 2 a 4 g en el adulto. Debido a que esta cantidad recircula varias veces (entre 6 y 10 veces durante el día) puede provocar una excreción diaria de ácidos biliares de 20 a 40 g durante 24 h; a pesar de este alto grado de conservación se pierden entre 0.3 a 0.6 g de ácidos biliares en las heces que deben sintetizarse una vez más. Muchos sistemas de transporte hepático no se expresan sino hasta después del nacimiento; por ello el producto debe eliminar

algunos constituyentes biliares para protegerse de varias sustancias tóxicas por vía de la placenta y el hígado de su madre.

Por sus propiedades detergentes los ácidos biliares en concentraciones elevadas son citotóxicos, sobre todo cuando no se conjugan. Incluso en casos de obstrucción biliar estas sustancias pueden condicionar necrosis o inducir apoptosis inapropiada de los hepatocitos, ello incrementa la concentración plasmática de ácidos biliares en la obstrucción completa entre 10 y 20 veces de la cifra normal. A diferencia de los pacientes con colecistectomía, la concentración de ácidos biliares se almacena en el íleon terminal durante el ayuno, y en el posprandio se movilizan activamente para ser llevados al hígado. Las alteraciones en la biosíntesis de ácidos biliares son muy raras y sólo en ocasiones se describen algunos de estos casos. Hay, por ejemplo, defectos en la biosíntesis de la cadena lateral que provocan xantomatosis cerebrotendinosa, que se debe al bloqueo de la 27-hidroxicolosterol, en donde se producen alcoholes biliares (C-24 y C-25 OH) y se forma un derivado del colesterol (colestanol) que se deposita en varios tejidos; esto condiciona las alteraciones propias de esta enfermedad.

A continuación se revisarán algunos transportadores con amplia participación en la formación de bilis que se encontraron en el hepatocito y los colangiocitos.

TRANSPORTADORES HEPATOSINUSOIDALES

Los hepatocitos son células epiteliales polarizadas con dos distintos dominios: el basolateral o sinusoidal y el dominio apical o canalicular. La bilis se forma por la secreción activa de compuestos osmóticamente activos dentro del espacio canalicular, a ello sigue el movimiento pasivo del agua a través de los canales del mismo (acuaforinas) y a través de las uniones intercelulares. Los compuestos osmóticamente activos incluyen: sales biliares, glutation y sus conjugaciones; productos mezclados con ácido glucorónico y algunos aniones orgánicos, como el bicarbonato y el cloro. La porción basolateral del hepatocito está en contacto directo con la sangre portal por medio de sinusoides fenestrados y el espacio de Disse. Muchas sustancias, después de captarse, llegan al polo canalicular, ya

sea por difusión en el citoplasma acuoso o, bien, fijas a enzimas citoplasmáticas o incluso en vesículas, dependiendo de su hidrofobicidad.

La identificación de los sistemas de transporte que participan en la formación de bilis progresó rápidamente en los últimos diez años; uno de los conceptos nuevos es la identificación y caracterización de familias completas de estos sistemas; incluso, con varios miembros que tienen homología en su estructura y una considerable similitud para la especificidad de sus sustratos. La identificación de estos transportadores no sólo permite un conocimiento de la fisiología más completo, sino también ayuda a entender varias formas de colestasis, hereditarias o adquiridas. Enseguida se analizan estos transportadores que se encontraron en el hígado, en el ileon terminal y en las células del túbulo contorneado proximal renal; sitios que participan en la circulación enterohepática y hepatorrenal de las sales biliares.

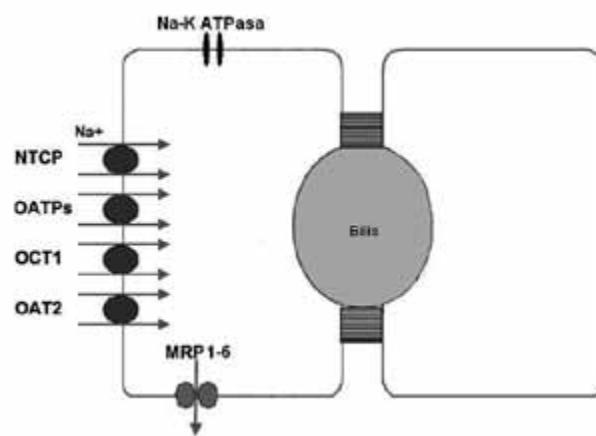


Figura 1. Transportadores basocelulares. $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa: sodio-potasio-ATPasa; NTCP: sodio taurocolato cotransporte; OATP: polipéptido transportador de uniones orgánicas; OCT: transportador de cationes orgánicos; OAT: transportador de aniones orgánicos; MRP: proteína resistente a multidrogas.

Transportadores en la membrana basolateral o sinusoidal (figura 1)

Estos transportadores son decisivos para la formación de bilis, porque 95% de las sales biliares que se excretan en la bilis se reabsorben por el intestino (circulación enterohepática). Este proceso es muy

eficiente con un primer paso de extracción de sales biliares conjugadas en el rango del 75 al 90%. Las sales biliares no conjugadas son ácidos débiles sin carga eléctrica en lo que respecta al pH fisiológico en el plasma; por tanto, pueden atravesar la membrana celular por difusión pasiva. El transporte de sales biliares conjugadas ocurre, contra un gradiente de concentración de 5 a 10 veces entre la sangre portal y el citosol del hepatocito; se regula por mecanismos dependientes o independientes del sodio. Los ligandos deben disociarse de la albúmina al hacer contacto con la membrana sinusoidal. En condiciones fisiológicas las sales biliares se remueven, principalmente por los hepatocitos de la zona acinar 1 (periportal.) Los hepatocitos de la zona acinar 3 sólo se reclutan con cargas mayores de sales biliares, como en el posprandio o en casos de colestasis.

a) Transporte dependiente de sodio. Contribuye con más del 80% de la captación de sales biliares conjugadas, pero con menos del 50% de las no conjugadas. El principal es el Na^+ taurocolato cotransporte polipéptido (NTCP por sus siglas en inglés), proteína de 349a.a. que sólo se manifiesta en el hígado. Se relaciona estructuralmente con el transportador de sales biliares intestinal (IBAT ó ABST) que también se encuentra en los colangiocitos y en el riñón. Los sustratos de Na^+ taurocolato cotransporte polipéptido se limitan a las sales biliares y a ciertos esteroides sulfatados.

b) Transporte independiente de sodio. OATP (polipéptido transportador de aniones orgánicos). La familia de estos transportadores incluye a nueve diferentes miembros que se expresan en cantidades variables en el hígado. Son más los sustratos que se captan por estos transportadores que con el anterior, incluyen: sales biliares conjugadas y no conjugadas, bromosulfoftaleína, bilirrubina, glucósidos cardíacos y otros esteroides naturales; péptidos lineales y cíclicos (mico toxinas), algunos cationes orgánicos y varias drogas.

En el hombre, los tres polipéptidos transportadores de aniones orgánicos que más se estudian son A, C y y, pero el que participa de manera más relevante con la captación de sales biliares es el tipo C. El polipéptido transportador de aniones orgánicos-A consta de 670aa, su expresión hepática es muy baja y su contribución global a la captación de sales biliares es de poca cuan-

tía. El polipéptido transportador de aniones orgánicos C, que se conoce también como transportador corto de hígado (LST-1 por sus siglas en inglés) o polipéptido transportador de aniones orgánicos 2 (OATP-2), consiste en 691aa y sólo se expresa en los hepatocitos. Esta proteína transporta taurocolato, bilirrubina, esteroides conjugados, eicosanoides, hormonas tiroideas y varios péptidos más; estradiol 17 β D-glucorónico, prostaglandina (PGE2), tromboxano β 2, sulfidoleucotrina (LCT4) y pravastatina. El polipéptido transportador de aniones orgánicos 8 (OATP 8) se asemeja estructuralmente casi en 80% con el tipo C y se identifica como el sistema que capta la colecistocinina (CCK).

c) Otro grupo de transportadores de la porción sinusoidal del hepatocito, que participan en la salida de sustancias de nueva cuenta a la circulación venosa, lo constituye la familia de las proteínas resistentes a multidrogas (MRP) que se encuentran en poca cantidad pero pueden incrementarse en los trastornos colestásicos. En humanos esta subfamilia comprende seis proteínas resistentes a multidrogas de las que al menos cuatro se encontraron en el hígado (1,2,3 y 6). Este grupo de transportadores se activan por ATP y forman parte de la gran familia de transportadores del tipo ABC (ATP binding cassette), con una participación fisiológica fundamental en nuestro organismo.

Los transportadores de aniones y de cationes orgánicos se consideran ajenos a la familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. El transportador de aniones orgánicos-1 es el único miembro de esta familia que se manifiesta en el hígado humano; así como el transportador de cationes orgánicos que además de estar presente en el hígado se puede expresar en el riñón, en el intestino delgado y en el colon. Sin embargo, el papel exacto para la captación de constituyentes biliares permanece para establecerse.

TRANSPORTADORES HEPATOCANALICULARES

El transporte en esta membrana se considera el paso límite para la formación de bilis y de muchas sustancias endógenas y exógenas de nuestro organismo. En esta membrana los transportadores pertenecen también a la familia ABC. La secreción canalicular de sales biliares la regula un transportador que se conoce como "gen hermano de la glicoproteína P" que

pertenece a la familia de transportadores resistentes a multidrogas (MDR). Los siguientes transportadores se localizan en el polo apical o canalicular de los hepatocitos (figura 2). A continuación se señalan algunas de sus propiedades:

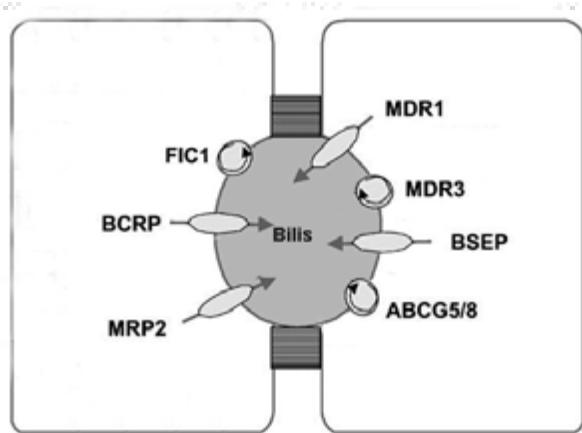


Figura 2. Transportadores hepatocanaliculares. MDR: glicoproteína P resistente a multidrogas; BSEP: bomba exportadora de sales biliares; ABC G5/8: ATP binding cassette; FIC1: ATPasa tipoP; BCRP: proteína resistente a cáncer de mama.

a) BSEP. La bomba que exporta sales biliares depende completamente de ATP para su función y se expresa exclusivamente en el hígado; se localiza en las microvellosidades y en las vesículas subcanaliculares. Es una proteína de 1321 aa y peso molecular de 160 kD. La secreción de sales biliares se lleva a término contra un elevado gradiente osmótico y electroquímico (5 νM a nivel intracelular vs 1000 νM extracelular).

b) mdr-2 (abc Cs). La glicoproteína P resistente a multidrogas representa a la familia de transportadores dependientes de ATP que participan en la excreción de numerosos compuestos orgánicos endógenos y exógenos. La glicoproteína P resistente a multidrogas-3 funciona como una flipasa de fosfolípidos, una proteína de 170 kD (el principal fosfolípido que se elimina hacia la bilis es la fosfatidilcolina). En tanto, no se ha visto que la glicoproteína P resistente a multidrogas-1 tenga algún papel en la formación de bilis; sin embargo, su amplia especificidad de sustratos y su gran expresión en varios tejidos (cerebro, hígado, intestino y riñones) la convierten en uno de los principales determinantes para la absorción y distribución

de drogas, así como de los efectos terapéuticos y tóxicos potenciales de las mismas.

c) La glicoproteína P resistente a multidrogas-2 (ABC Cs). Es el único miembro de esta familia que reconoce un amplio espectro de aniones orgánicos, que incluyen: el diglucorónido de bilirrubina, conjugados con glutatión, leucotrieno C4 y sales biliares conjugadas en forma divalente; así como varias drogas (agentes quimioterapéuticos, uricosúricos y a varios antibióticos). Este transportador se considera la principal fuerza de manejo del flujo de bilis independiente de sales biliares a través de la secreción de glutatión reducido.

d) ABCG5/G8. Recientemente se demostró que la expresión hepática de transportadores pertenecientes a la familia de ABC, se constituye por la mitad de tamaño habitual. Un transportador de la familia ABC consta de 12 dominios transmembrana y dos sitios intracelulares de fijación de ATP. Los transportadores ABC G5/G8 constan sólo de seis dominios transmembrana y un sitio de fijación de ATP. Así mismo, se demostró que se implican en la excreción biliar de esteroles de plantas y del colesterol. Normalmente la absorción intestinal de sítosteroles y otros esteroles se desplaza por la absorción de colesterol, y los pocos esteroles que se absorben son rápidamente depurados por su excreción biliar. Sin embargo, las mutaciones de estas proteínas de transporte se relacionan con la sítosterolemia; en ésta se incrementa la absorción intestinal de esteroles y disminuye la excreción biliar de estas sustancias y del colesterol, ello provoca hipercolesterolemia y aterosclerosis prematura.

La bilis representa la vía principal para la eliminación de colesterol de nuestro organismo. La fuente del colesterol biliar parece derivarse de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); estas partículas se fijan al receptor recolector clase B1 (SR-B1 scavenger receptor). La identificación de una mutación del transportador ABC1 como base patogénica del defecto en la salida del colesterol de los macrófagos hacia las HDL, en la enfermedad de Tangier, aumenta la posibilidad de que este mismo receptor se involucre en la secreción de colesterol en el hígado.

e) Otros transportadores: BCRP (ABC G2), la proteína resistente a cáncer de mama: confiere un papel principal al proporcionar un fenotipo resistente a

varias drogas, tales como mitoxantrona, topotecam, doxorubicina y daunorubicina. Un porcentaje mayor de la expresión de esta proteína se observa en la mama y la placenta, pero también se localizó en el hígado, donde parece que participa en la eliminación de drogas que se conjugan con sulfato.

ATPasa tipo-P el gen F1Cl (ATP8B1: ATPasa, clase I, tipo 8B, miembro 1 [Homo sapiens]) se identificó primero como la mutación del gen común para formas específicas de colestasis intrahepática familiar progresiva, se localizó en colangiocitos, en la membrana apical de hepatocitos y en los enterocitos. Hallazgos recientes lo implican en la circulación enterohepática de sales biliares y en la eliminación de sustratos hidrofóbicos.

Los hepatocitos también manifiestan el exportador Cl⁻\HCO⁻₃, un intercambiador de aniones (AE-2), con un papel muy importante en la secreción de bicarbonato y en la inducción de coleresis. Existe un transportador de cobre ATP tipo 7B que se altera en pacientes con enfermedad de Wilson y da resultado positivo de cobre, acumulación del mismo e incremento en su toxicidad por daño oxidativo.

TRANSPORTADORES DE LOS COLANGIOSITOS

Los colangiocitos representan tan sólo 3.5% de la población celular total de las células en el hígado; sin embargo, pueden contribuir al 40% de la producción diaria de bilis, sobre todo por incrementar el contenido de agua de la misma. Estas células manifiestan el transportador intercambiador de aniones (AE-2) o Cl⁻\ HCO⁻₃ y también al regulador de la conductibilidad de la transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que representa un canal de cloro que se activa por la secretina que, a su vez, activa la adenilciclase y la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), ello finalmente activa a este transportador. El regulador de la conductibilidad de la transmembrana de la fibrosis quística media la secreción de cloro dentro del árbol biliar; este proceso se acopla íntimamente con la salida de bicarbonato hacia la luz canalicular conforme el cloro sale de la célula. La membrana del colangiocito se despolariza y ello facilita nuevamente la entrada de bicarbonato por medio del cotransporte sodio-bicarbonato; el

incremento en éste último estimula la actividad del intercambiador apical Cl⁻\ HCO⁻₃; con ello el cloro luminal se intercambia por bicarbonato intracelular y condiciona el aumento en su secreción para dar una mayor alcalinización y el incremento en la fluidez de la bilis. La membrana del colangiocito expresa, también, acuaforninas (figura 3).



Figura 3. Transportadores en los colangiocitos. CFTR: regulador transmembrana de la fibrosis quística; AE2: exportador de aniones.

RECEPTORES NUCLEARES Y REGULACIÓN DE TRANSPORTADORES

La síntesis de ácidos biliares y de muchos de los transportadores celulares la regulan, en forma estricta, dos mecanismos de retroalimentación positiva o negativa, de acuerdo con los requerimientos de nuestro organismo. Existe, además, un buen número de receptores nucleares que participan en la regulación de estos complejos mecanismos en la fisiología celular (cuadro 1).

Estos receptores nucleares se unen al receptor huérfano citoplasmático (que se conoce como receptor X retinoico [RXR]) y forman un heterodímero que después se fija a elementos de respuesta en el ADN nuclear y actúa como factor de transcripción genética

Cuadro 1. Receptores nucleares

FXR: Farmesoid XR
PXR: Pregnanolone XR
VDR: Vitamina DR
LXR: Liver XR
CAR: Receptor constitutivo de androstano
Otros
FNH: Factor nuclear hepatocitito
SHP: proteína corta de hígado

para regular la síntesis de enzimas o, bien, para aumentar la formación de proteínas transportadoras por la misma célula. El receptor FXR se expresa intensamente en el hígado, donde puede activarse por varios de los ácidos biliares e incrementar, en respuesta, la copia para la formación de la enzima colesterol 7 alfa hidroxilasa, así como la de otras enzimas que participan en la síntesis de ácidos biliares. También pueden inducir la manifestación de la bomba exportadora de sales biliares y del gen transportador de fosfolípidos biliares (MDR-3); se sabe, además, que en situaciones con incremento sustancial en la cantidad de sales biliares también puede expresar transportadores alternativos para la secreción de estas sales biliares en la membrana basocelular, como serían las proteínas multirresistentes a drogas MRP-3 y MRP-4. Esto permitiría la salida de sales biliares a la circulación general, sobre todo en casos de obstrucción biliar.

El receptor farnesoid X (FXR) se expresa en el sistema enterohepático (riñones y glándulas adrenales) y en fechas recientes se definió como el receptor para ácidos biliares, sus genes blancos regulan la secreción de ácidos biliares y fosfolípidos hacia la bilis (bomba exportadora de sales biliares y proteínas resistentes a multidrogas 2 y 3); ello permite también la absorción intestinal de ácidos biliares (ABST) y la captación hepática de colesterol a partir de las HDL (proteína transportadora de fosfolípidos). Un hallazgo reciente sugiere que un receptor agonista del receptor farnesoid X podría ser útil en el tratamiento de la litiasis vesicular. (figura 4).

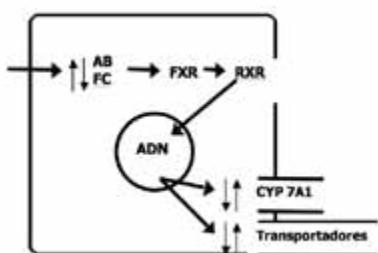


Figura 4. Receptores nucleares y regulación de transportadores. AB: ácidos biliares; FC: fosfatidilcolina; RXR: receptor X retinoico; FXR: farnesoid X receptor.

Colestasis

Un grupo muy heterogéneo de padecimientos genéticos o adquiridos se describieron al manifestarse la colestasis, que ocurre cuando se impide la secreción normal de la bilis; es decir, cuando ésta es incapaz de llegar al intestino. Lo anterior conduce a datos clínicos característicos, como el prurito y la ictericia, así como al incremento en la sangre de enzimas colestáticas: fosfatasa alcalina, gama glutamil transpeptidasa y 5 nucleotidasa, así como al grado variable de aumento en la bilirrubina, las sales biliares y el colesterol. El nombre deriva del griego y quiere decir: cole = bilis y estasis = permanecer. Este amplio grupo de trastornos pueden tenerse a cualquier edad con un comportamiento progresivo; incluso, pueden llevar a daño hepático terminal o, bien, pueden manifestarse como brotes recurrentes de actividad clínica con duración variable. Existen también trastornos genéticos en el desarrollo de los conductos biliares, como: atresia de las vías biliares, síndrome de Alagille, y enfermedad hepática fibropoliquística, entre algunos ejemplos.

A continuación se señalarán algunas formas de estos padecimientos. Las colangiopatías representan una indicación frecuente para trasplante de hígado, con una variación del 10 al 20% en los adultos, y hasta 80% de las indicaciones para trasplante en la población pediátrica.

Defectos genéticos de transportadores de sales biliares (gen FIC1, bomba exportadora de sales biliares, transportadores de fosfolípidos biliares MDR-3 y proteínas resistentes a multidrogas MRP-2): las mutaciones en los genes que codifican a estos transportadores resultan en colestasis que puede ser progresiva; se conoce como colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC por sus siglas en inglés). Aunque son enfermedades autosómicas recesivas muy raras, aportan información importante acerca del papel que estos transportadores juegan en la formación normal de la bilis, así como de la patogénesis de la colestasis. (figura 5).

1. FIC1. La mutación en homocigotos del gen FIC1 resulta en colestasis intrahepática progresiva familiar (PFIC-1), y provoca un defecto en el transportador ATPasa tipo P. Esta enfermedad fue descrita en una familia amish y se conoce como enfermedad de Byler; también se identificó que las mutaciones cercanas a la

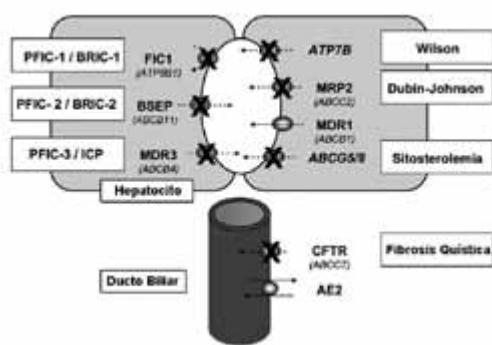


Figura 5. Representación esquemática de algunos trastornos colestásicos. PFIC: colestasis intrahepática familiar progresiva; BRIC: colestasis intrahepática recurrente benigna.²³

misma región cromosómica se relacionan con formas más benignas, como la colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC-1) que se encuentra, sobre todo, en países escandinavos. La colestasis intrahepática progresiva familiar es una enfermedad infantil progresiva que se caracteriza por: ictericia, prurito agudo e incremento en la concentración de sales biliares, con concentraciones normales de gammaglutamil transpeptidasa (GGT) y colesterol; también, ausencia de proliferación de conductos biliares en los cortes histológicos que pueden tener manifestaciones extrahepáticas, como: diarrea, síndrome de mala absorción intestinal o pancreatitis.

2. BSEP. Las mutaciones en la bomba exportadora de sales biliares son la causa de la colestasis intrahepática progresiva familiar, PFIC-2. Al describir 30 mutaciones en el gen que expresa este transportador, los pacientes fenotípicamente se parecen a los que padecen la enfermedad de Byler, pero sin ser de ascendencia amish, sino que se encuentran en Arabia y algunos países europeos. Se muestra en forma semejante a la anterior, desde el punto de vista clínico, bioquímico e histológico, sólo que puede ser más grave e incluso con insuficiencia hepática en edades más tempranas. El impedimento en la excreción de sales biliares da como resultado la acumulación intracelular y el daño hepatocanalicular con apoptosis o necrosis celular.

3. MDR-3. Los pacientes con colestasis intrahepática progresiva familiar, PFIC-3, tienen mutaciones en el transportador de fosfolípidos biliares (MDR3), que

se considera una bomba exportadora de fosfolípidos. Este transportador funciona como una flipasa que elimina, básicamente, fosfatidilcolina de la superficie interna a la externa de la membrana canalicular. A diferencia de las dos anteriores, este trastorno incrementa la gammaglutamiltranspeptidasa, e histológicamente en la proliferación de conductos biliares, así como el infiltrado inflamatorio en los estadios iniciales de la enfermedad que progresa a cirrosis biliar en etapas terminales. Dado que los fosfolípidos forman micelas junto con las sales biliares (para proteger al epitelio biliar de los efectos tóxicos de las sales biliares libres), al no contar con este efecto protector las células se dañan con facilidad. La incidencia de cálculos en la vesícula es mayor en estos pacientes.

4. MRP-2. Las mutaciones en las proteínas resistentes a multidrogas (MRP-2) son el origen del síndrome de Dubin-Johnson que condiciona el incremento en la bilirrubina directa en la sangre. También pueden existir alteraciones en la excreción de gran variedad de aniones orgánicos, como sales biliares divalentes, leucotrienos, bromosulfaleína, verde de indocianina y agentes para colecistografía oral, ampicilina, ceftriaxona y metales pesados.

5. Fibrosis quística. Se encontraron aproximadamente 750 mutaciones en el regulador de la conductibilidad de la transmembrana de la fibrosis quística, que en el hígado se expresan sólo en el epitelio canalicular. Conforme la esperanza de vida de estos pacientes se incrementó (que en la actualidad excede a los 30 años), la afectación del hígado fue causa frecuente de morbilidad y mortalidad de los mismos. El daño hepático se debe al defecto en la secreción de bilis ductular que da como resultado la formación de tapones de bilis. El regulador de la conductibilidad de la transmembrana de la fibrosis quística funciona como canal de cloro, ello induce a la activación del exportador aniónico $\text{Cl}^- \backslash \text{HCO}_3^-$, que al final incrementa la concentración de bicarbonato dentro de la luz canalicular; por lo tanto, la alteración de su función condiciona la colestasis.

DEFECTOS ADQUIRIDOS POR TRANSPORTADORES HEPÁTICOS

En varias situaciones clínicas pudo demostrarse que hay alteraciones que se adquirieron en la función de

transportadores celulares, que pueden manifestarse por colestasis. El epitelio biliar puede dañarse en una amplia variedad de trastornos fisiopatológicos, como: enfermedades inmunitarias (CSP) o por agentes infecciosos (citomegalovirus, colangitis bacteriana o en infecciones por Criptosporidium); también, en eventos isquémicos (postrasplante, estenosis de arteria hepática o rechazo crónico del hígado transplantado), tóxicos (drogas o endobióticos) o por obstrucción extrahepática al flujo de bilis (cálculos o tumores). (Cuadro 2)

Cuadro 2. Causas de colestasis crónica adquirida

- Cirrosis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Ductopenia idiopática del adulto

Origen conocido

- Inducida por drogas
- Infecciones: virus, bacterias
- Daño por isquemia
- Colestasis intrahepática recurrente benigna
- Rechazo de trasplante de hígado
- En relación con enfermedades sistémicas
- Sarcoidosis, fibrosis quística, linfoma
- Enfermedad injerto contra huésped

Colestasis crónica adquirida

Colestasis inducida por endotoxinas. La formación de bilis dependiente, o no dependiente, de sales biliares encuentra impedimentos en esta forma de colestasis. Esto se debe a la liberación de citocinas proinflamatorias secundarias a la administración de lipopolisacáridos bacterianos. La colestasis se produce por cambios en la expresión de transportadores hepáticos, así como por la función alterada de los mismos. La interlucina-1, la interlucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma pueden bloquear directamente al exportador aniónico $\text{Cl}^- \backslash \text{HCO}_3^-$; el óxido nítrico puede inhibir a la adenilciclasa y a la formación de adenosín monofosfato cíclico que, a la vez, impide la secreción de bicarbonato.

Colestasis inducida por estrógenos. El etinilestradiol puede condicionar, en algunas personas, hasta 47% de la disminución en la expresión de la bomba exportadora de sales biliares, después de cinco días de su administración. Se demostró que la inhibición de esta bomba exportadora se debe al metabolito del mismo,

el estradiol 17 β D glucorónido, que puede inhibir a este transportador dentro del citoplasmático (cis) y dentro de los canalículos (trans). Se puede especular que un polimorfismo genético (aún no identificado) del gen que expresa a la bomba exportadora de sales biliares debe conferir un riesgo individual para el desarrollo de colestasis inducida por esta sustancia en algunos pacientes.

Colestasis por metabolitos de sales biliares. El ácido litocólico es un ácido biliar secundario que se forma por la 7 α dihidroxilación bacteriana, a partir del ácido quenodesoxicólico que normalmente se encuentra en mínimas cantidades; sin embargo, en algunas situaciones se relaciona con colestasis, incluso uno de sus metabolitos (el ácido taurolitocólico) daña la membrana canalicular al incrementar su rigidez e induce a la pérdida de las microvelocidades, ello impide la movilización transcelular de vesículas. La eliminación biliar de aniones orgánicos se impide por la disminución en la expresión de proteínas resistentes a multidrogas MRP-2.

Los defectos primarios en la síntesis de ácidos biliares se producen por enzimopatías definidas que resultan en la producción de metabolitos de ácido biliar atípicos y potencialmente tóxicos; incluso impiden el flujo biliar normal y pueden condicionar colestasis.

Una de las causas más frecuentes de colestasis son los problemas de las vías biliares extrahepáticas. Esta forma obstructiva se relaciona con cambios adaptativos en la expresión de proteínas transportadoras, como: en el caso de las ratas, la ligadura del conducto biliar altera la estructura y la polaridad de la superficie funcional de las células; ello da como resultado la acumulación de vesículas pericanaliculares que contienen proteínas en el polo apical o canalicular. Existe acumulación de sales biliares y con ello disminución en la expresión proteica del transportador sinusoidal y de proteínas resistentes a multidrogas MRP-2; aunque esta última continuó expresándose en el riñón al tratar de contribuir a la eliminación de sales biliares en los túbulos renales. Un estudio reciente identificó a la colestasis inflamatoria como una de las causas más frecuentes de ictericia en pacientes hospitalizados, sólo la supera la obstrucción biliar. El denominador común de este tipo es la inhibición de la expresión de

transportadores y de la función de los mismos que inducen las citocinas proinflamatorias, por ejemplo: la reacción de idiosincrasia a medicamentos, la hepatitis alcohólica (en donde 60% de los pacientes pueden tener colestasis), la sepsis o las infecciones bacterianas extrahepáticas, la nutrición parenteral total o, incluso, la variante colestática de hepatitis viral.

En la cirrosis biliar primaria la expresión y la función del intercambiador aniónico $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ se reduce en los colangiocitos de los pacientes con estadios iniciales de la enfermedad; con ello disminuye el flujo biliar y resulta en colestasis. En etapas tardías de la enfermedad disminuye la expresión proteica del transportador sinusoidal y el polipéptido transportador de aniones orgánicos-2, pero se incrementan las proteínas resistentes a multidrogas-3 y genes transportadores de fosfolípidos biliares, sobre todo en la región basolateral de la célula.

CONCLUSIONES

La producción de bilis es un proceso fisiológico complejo que se dilucidó paso a paso, casi por completo, con los nuevos conocimientos que proporcionaron diversos estudios de biología molecular. Este proceso vital incluye la comprensión del metabolismo de los ácidos biliares y su participación en la regulación del metabolismo de los lípidos (tanto en su absorción como en su excreción). Igualmente se determinó la integración del contenido enterohepático de sales biliares y el descubrimiento de una gran cantidad de transportadores sumamente específicos que contribuyen a la regulación exacta de la producción de bilis, de manera que participa en la absorción de estas sustancias en el íleon terminal y en la captación de las mismas por los hepatocitos y, finalmente, en su excreción de nueva cuenta a los canaliculos biliares. Con la identificación de muchos de estos transportadores, de los que se conoce plenamente su estructura molecular, también se conoce ahora su forma de activación y, en algunos casos, su especificidad de sustratos que permiten eliminar una gran cantidad de sustancias endógenas y exógenas.

Otro avance significativo es la comprensión de la fisiopatología de muchas enfermedades que implican

al hígado y a sus sistemas de excreción, en donde se identifican alteraciones estructurales que se transmiten genéticamente y que se hacen evidentes, por ausencia de estas proteínas o por la disminución en la función de las mismas. Este grupo de trastornos es evidente desde el punto de vista clínico a diversas edades y situaciones. La gravedad de estos trastornos varía desde insuficiencia hepática terminal, incluso en los primeros años de la vida (como es el caso de la colestasis intrahepática familiar progresiva), hasta un trastorno relativamente benigno y sin implicaciones en la esperanza de vida, como en el síndrome de Dubin-Johnson.

El descubrimiento de estos transportadores explica, casi por completo, las vías de excreción que utiliza el hígado para desechar toxinas o varias sustancias que podrían ser perjudiciales para nuestro organismo; a partir de la identificación de los transportadores del grupo ABC se entendió mejor la compleja farmacocinética de muchos medicamentos que se utilizan en la práctica clínica; este grupo de transportadores puede influir desde la absorción, la distribución e incluso la llegada de las drogas a sitios específicos (como atravesar la barrera hematoencefálica para tener mejores resultados en el sistema nervioso central) hasta en el hígado, para la mayor o menor degradación por enzimas específicas; esto explicaría muchas de las diferencias individuales en la reacción a drogas específicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoffmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2647-58.
- Wolkoff AW, Cohen DE. Bile acid regulation of hepatic physiology. Hepatocyte transport of bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Physiol* 2003;10:G175-9.
- Stieger B. Biliary cholesterol secretion: more lessons from plants? *J Hepatology* 2003;38:843-6.
- Goodwin B, Kliewer SA. Nuclear Receptors. I. Nuclear receptors and bile acid homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;282:G926-31.
- Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005;29:S103-10.
- Quartropani C, Vogt B, Odermatt A, Dick B, et al. Reduced activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in patients with cholestasis. *J Clin Invest* 2001;108:1299-305.
- Levy C, Lindor KD. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*

- 2003;7:311-30.
8. Kullak-Ublick GA. Hepatobiliary transport. *J Hepatol* 2000;32(suppl1):3-18.
 9. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004;126:322-42.
 10. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, editors. *Harrison's Principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:pp1776-87.
 11. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, editors. *Harrison's Principios de medicina interna*. 16th ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2006:pp1880-91.
 12. Wittenburg H, Carey MC. Biliary cholesterol secretion by the twinned sterol half-transporters ABCG5 and ABCG8. *J Clin Invest* 2002;110:605-10.
 13. Chiang JY. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol* 2004;40:539-51.
 14. Denson LA, Bohan A, Held MA, Boyer JL. Organ-specific alterations in RAR α : RXR α abundance regulate rat MRP2 (ABCC₂) expression in obstructive cholestasis. *Gastroenterology* 2002;123:1-2.
 15. Arrese M, Acatino L. From blood to bile: recent advances in hepatobiliary transport. *Ann Hepatol* 2002;1:64-71.
 16. Schwarz M, Wright AC, Davis DL, Nazer H. The bile acid synthetic gene 3 β - hidroxy-A5-C27-steroid oxido reductasa is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000;106:1175-85.
 17. Strazzabosco M, Fabris L, Spirli C. Pathophysiology of cholangiopathies. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S90-102.
 18. Tietz PS, LaRusso NF. Cholangiocyte biology. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:264-9.
 19. Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid X receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:604-15.
 20. Trauner M, Jansen PLM, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
 21. Trauner M, Boyer JL. Cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:239-50.
 22. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function and regulation. *Physiol Rev* 2002;83:633-71.
 23. Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems. Clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S111-24.
 24. Faubion WA, Guicciardi ME, Miyoshi H, Bronk SF, et al. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. *Am J Physiol* 1999;103:137-47.
 25. Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic disease involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1130-8.

Toma de decisiones en la práctica médica

624 págs. 12.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005.

ISBN 84-486-0248-X

AUTOR: DÍEZ JARILLA, J. L. Profesor Titular de Medicina, Universidad de Oviedo, Hospital Central de Asturias.

La decisión diagnóstica es uno de los elementos de la clínica que requiere de toda la capacidad y conocimiento médico; es el momento crucial y por ello, requiere de todas las herramientas y elementos para poder realizar un diagnóstico acertado. Sin embargo, durante la consulta o en el hospital es difícil tener información expedita y de calidad que oriente la decisión diagnóstica porque el tiempo de atención es poco. Es así que cubriendo esta necesidad surge *Toma de decisiones en la práctica médica*, un manual dirigido a los internistas, médicos de atención primaria y residentes en formación que buscan una orientación rápida, simplificada y permanentemente actualizada para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en los problemas de salud más comunes.

Integra de forma unitaria un texto sencillo de desarrollo clínico y en etapas, que sirve como aclaración a un algoritmo final que se puede revisar rápidamente con el conocimiento cubierto. Contiene cerca de 100 temas con los problemas de salud más habituales en la clínica diaria, escritos por especialistas de cada una de las materias que aborda, así como una clave de enlace a una web en donde se facilitarán durante un año actualizaciones de los temas y bibliografía.

Un libro con grandes ventajas que le permitirá realizar la clínica de una forma rápida y actualizada acorde a los nuevos tiempos.