

Osorio-Sandoval, Germán; Mejía-Vargas, Nancy Johana; Pérez-Cadavid, Juan Camilo; Cardona-Palacio, Alejandro

Germán Osorio-Sandoval

Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Colombia

Nancy Johana Mejía-Vargas

Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Colombia

Juan Camilo Pérez-Cadavid

Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

Alejandro Cardona-Palacio

acp-000@hotmail.com

Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Colombia

Hepatología

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 3, núm. 2, 2022

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 23 Diciembre 2021

Aprobación: 30 Marzo 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744030006/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.157>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Los niveles de bilirrubina sérica normal en el adulto varían entre 0,3 mg/dL y 1,2 mg/dL, y su valor está determinado por la tasa de captación hepática, conjugación y excreción. La ictericia se hace evidente cuando los niveles de bilirrubina sérica se elevan por encima de 2,5 mg/dL a 3 mg/dL, siendo un indicador de enfermedad subyacente. La bilis es producida por los hepatocitos y fluye desde los canaliculos, canales de Hering, conductos biliares intrahepáticos, conductos hepáticos derechos e izquierdos hasta llegar al duodeno. A nivel histopatológico, cualquier entidad que lleve a la acumulación intrahepática de bilis por disfunción hepatocelular u obstrucción biliar genera colestasis, que se observa en la biopsia hepática como la acumulación de tapones de color marrón verdoso de pigmento biliar en los hepatocitos, y secundariamente se observan los canaliculos dilatados. Las causas de colestasis intrahepática son diversas e incluyen enfermedades como colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, hepatitis virales y toxicidad medicamentosa. Esta revisión tiene como objetivo analizar algunos tipos de hiperbilirrubinemia, resaltando sus características histopatológicas.

Palabras clave: ictericia, ictericia neonatal, hiperbilirrubinemia, hepatitis virales, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune, biopsia, histopatología, colestasis.

Abstract: Normal serum bilirubin levels in adults range from 0.3 mg/dL to 1.2 mg/dL, and its value is determined by the rate of hepatic uptake, conjugation, and excretion. Jaundice becomes apparent when serum bilirubin levels rise above 2.5 mg/dL to 3.5 mg/dL and is an indicator of underlying disease. Bile is produced by hepatocytes and flows from the canaliculi, Hering's canals, intrahepatic bile ducts, and right and left hepatic ducts to the duodenum. Pathologically, any condition that leads to intrahepatic accumulation of bile due to hepatocellular dysfunction or biliary obstruction, generates cholestasis, which is observed in liver biopsy as the accumulation of greenish-brown deposits of bile pigment in hepatocytes, with dilated canaliculi. The causes of intrahepatic cholestasis are diverse and include diseases such as primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, viral hepatitis, and drug toxicity. This review aims to analyze some types of hyperbilirubinemia, highlighting their histopathological characteristics.

Keywords: jaundice, neonatal jaundice, hyperbilirubinemia, viral hepatitis, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, biopsy, histopathology, colestasis.

INTRODUCCIÓN

La ictericia se define como la coloración amarillenta de la piel, escleras y mucosas, como consecuencia de una elevación anormal en la concentración sérica de bilirrubina. En términos generales, los individuos con cualquier tipo de daño hepático pueden manifestar ictericia [1], sin embargo, es importante recordar que algunos pacientes con enfermedad hepatobiliar no presentan ictericia, asimismo, algunos pacientes con ictericia no presentan enfermedad hepatobiliar [2].

La ictericia puede ser el resultado del aumento de la bilirrubina no conjugada, la bilirrubina conjugada o de ambas. Dentro de las patologías que producen aumento de la bilirrubina no conjugada, se encuentran la hemólisis por diferentes etiologías, la enfermedad de Gilbert y la enfermedad de Crigler-Najjar, en tanto que un aumento de la bilirrubina conjugada se observa en las colestasis intrahepáticas y poshepáticas, y en las hepatopatías crónicas [3].

La prevalencia de la ictericia difiere entre las poblaciones de pacientes; los recién nacidos y los ancianos son los más afectados [4]. Las causas de ictericia también varían con la edad. Alrededor del 20% de los recién nacidos a término tienen ictericia en la primera semana de vida, principalmente debido al proceso de conjugación hepática inmadura. Los trastornos congénitos, la sobreproducción por hemólisis, la captación defectuosa de bilirrubina y los defectos en la conjugación también son responsables de la ictericia en las primeras etapas de la vida. Por su parte, la hepatitis A se ha descrito como la causa más grave de ictericia entre los niños [5], en tanto que la colestasis, la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) y la obstrucción biliar maligna, están presentes con predilección en la población adulta [6].

Como una herramienta de diagnóstico, la biopsia hepática desde su descripción original por Ehrlich en 1883, tiene varias indicaciones [7]. Debe reservarse para los casos de ictericia en donde el diagnóstico no es claro después de la historia clínica, examen físico, estudios de laboratorio e imágenes, y su uso puede aportar información para determinar la etiología, el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad [8]. En particular, la biopsia hepática es de gran utilidad para el diagnóstico de enfermedades hepáticas con anomalías persistentes en las pruebas hepáticas sin explicación, al igual que en la hepatitis autoinmune o en enfermedades del tracto biliar, como son la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria [9,10]. También es de mucha utilidad para evaluar hígado graso no alcohólico, en DILI y en presencia de masas hepáticas. A nivel de postrasplante de hígado, se utiliza para evaluar el rechazo del órgano, complicaciones del tracto biliar y la recurrencia de enfermedades [7,9].

La evaluación histológica incluye el grado de inflamación, los cambios celulares en los hepatocitos y conductos biliares, la acumulación de varias sustancias como el pigmento biliar, y la fibrosis [7].

Una historia clínica completa y un examen físico minucioso son importantes en el enfoque de la ictericia. Para el diagnóstico se debe investigar la etiología a través de los exámenes de laboratorio que incluyen bilirrubina total y fraccionada, hemograma completo, recuento de reticulocitos, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina o índice internacional normalizado (INR), albúmina, AST, ALT y gamma glutamil transferasa (GGT) [8,11], siendo el principal objetivo determinar el patrón de la enfermedad [12]. Se pueden realizar pruebas de mayor complejidad, tanto sanguíneas como de imágenes [12].

Esta revisión tiene como objetivo analizar algunos tipos de hiperbilirrubinemia, haciendo énfasis en las hepáticas y las poshepáticas, resaltando sus características histopatológicas.

PRODUCCIÓN Y METABOLISMO DE LA BILIS

La bilis juega un rol importante en la eliminación de la bilirrubina, colesterol, xenobióticos y metales como el cobre, selenio y zinc. El mayor componente de la bilis es la bilirrubina, pero también hay sales biliares, colesterol y fosfolípidos. La mayoría de la bilirrubina proviene de la degradación de las moléculas de hemo que se liberan durante la destrucción de los eritrocitos por macrófagos en el bazo, hígado y médula ósea. La bilirrubina restante es producida por el recambio de proteínas hepáticas que contienen grupos hemo, por ejemplo, el citocromo p450 [13]. El metabolismo hepático de la bilirrubina implica la captación, circulación, almacenamiento intracelular, conjugación con el ácido glucurónico y excreción a través de la bilis [14,15] (figura 1).

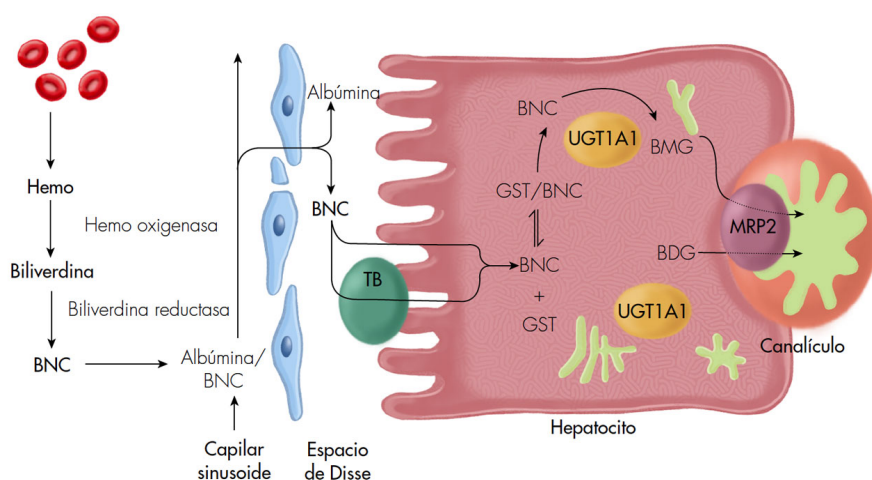


FIGURA 1.

Metabolismo de la bilirrubina. La bilirrubina unida a la albúmina en la sangre sinusoidal pasa a través de las células endoteliales fenestradas para alcanzar la superficie del hepatocito y entrar en la célula por medio de procesos de difusión facilitada y simple. Dentro de la célula se une a glutatión-S-transferasa y es conjugada por la UDP-glucuroniltransferasa a monoglucuronidos y diglucuronidos, que son transportados en forma activa por la MRP2 a través de la membrana canalicular hacia la bilis. BNC: bilirrubina no conjugada; TB: transportador de bilirrubina; UGT1A1: uridinadifosfato (UDP)-glucuroniltransferasa 1A1; BMG: monoglucuronido de bilirrubina; BDG: diglucuronido de bilirrubina; GST: glutatión-S-transferasa; MRP2: proteína de resistencia a múltiples fármacos tipo 2.

SISTEMA BILIAR

El aparato biliar es un sistema convergente de canales que se inicia en los canalículos, seguido de los conductos biliares, y termina con el colédoco. Por su parte, los canalículos biliares son estructuras tubulares cerradas formadas por fenestraciones del citoplasma del hepatocito, que además de ser las encargadas de la producción de la fosfatasa alcalina, tienen una relación muy alta de superficie/volumen y gradientes osmóticos. Los hepatocitos, que constituyen la población de células del hígado más abundante (65%), generan la bilis primaria en estos canalículos (figura 2). Así mismo, la secreción de bilis depende de la función de los sistemas de transporte de membrana en hepatocitos, colangiocitos, y de la integridad estructural y funcional del árbol biliar [16].

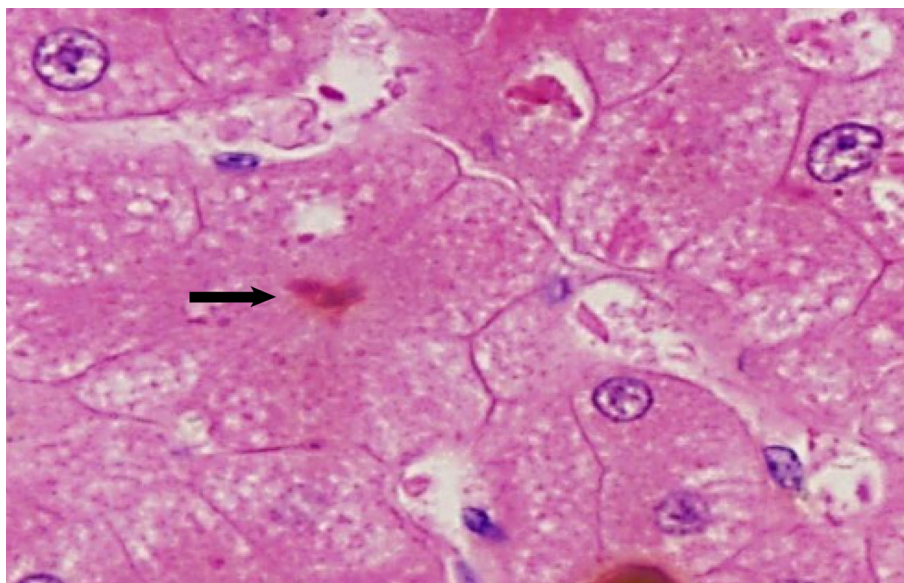


FIGURA 2.
Hepatocitos con sus canaliculos. Tapón biliar en un canaliculo (flecha).
H&E (400x). Departamento de Patología, Universidad de Antioquia.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ICTERICIA

La ictericia se define como la coloración amarilla en la piel y escleras por la acumulación de bilirrubina. Los niveles de bilirrubina sérica total normal en el adulto varían entre 0,3 mg/dL y 1,2 mg/dL, la bilirrubina indirecta entre 0,2 mg/dL y 0,7 mg/dL, y la directa entre 0,1 mg/dL y 0,3 mg/dL. La ictericia se hace evidente cuando los niveles de bilirrubina sérica total se elevan por encima de 2,5 mg/dL o 3 mg/dL [17,18].

La hiperbilirrubinemia se puede clasificar según su origen en prehepática, hepática y poshepática. La hiperbilirrubinemia prehepática puede ser debida a la elevación de la bilirrubina indirecta o no conjugada, como sucede cuando hay aumento de la hemólisis. La hiperbilirrubinemia hepática puede deberse a fallas en la captación, conjugación o excreción de bilirrubina por parte del hígado, pudiendo reflejarse como un aumento de la bilirrubina indirecta o directa, dependiendo de la alteración; entre las principales enfermedades causantes de hiperbilirrubinemia hepática, están la hepatitis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC). Finalmente, la hiperbilirrubinemia poshepática se debe a una alteración en la excreción de la bilirrubina, y entre las principales causas están la coledocolitiasis y la atresia biliar [18] (tabla 1).

La hiperbilirrubinemia puede ser causada por una amplia variedad de trastornos benignos o potencialmente mortales [12]. A continuación, se describen los hallazgos histopatológicos de las principales alteraciones hepáticas y poshepáticas que cursan con hiperbilirrubinemia.

Colestasis

Bioquímicamente, la colestasis se manifiesta con valores elevados de fosfatasa alcalina y GGT, sin embargo, la especificidad de la GGT para las enfermedades colestásicas es baja, ya que sus niveles se encuentran elevados en otro tipo de alteraciones, como sucede en los pacientes alcohólicos sin evidencia de enfermedad hepática, enfermedades pancreáticas, infarto de miocardio, insuficiencia renal y enfisema, y en los pacientes que utilizan medicamentos como fenitoína y barbitúricos [13].

En la colestasis, a nivel histopatológico, el sello distintivo es la acumulación de tapones de color marrón verdoso de pigmento biliar en los hepatocitos y canalículos dilatados (**figura 3**). La rotura de los canalículos puede provocar la extravasación de bilis, que es fagocitada por las células de Kupffer (macrófagos hepáticos). La acumulación de sales biliares en los hepatocitos da como resultado una apariencia hinchada y espumosa del citoplasma llamada "degeneración plumosa" [13] (**figura 4**).

TABLA 1.
Principales causas de hiperbilirrubinemia. Tomado y modificado de [18].

Principales causas de hiperbilirrubinemia indirecta (prehepática o hepática)
Anemia hemolítica autoinmune
Alteraciones de la hemoglobina (anemia falciforme, talasemia)
Alteraciones en la conjugación (síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar)
Alteraciones de las enzimas de los eritrocitos (deficiencia de G6PD y piruvato-quinasa)
Alteraciones en la membrana de los eritrocitos (eliptocitosis, ovalocitosis, esferocitosis)
Policitemia vera y otras neoplasias mieloproliferativas
Incompatibilidad ABO
Principales causas de hiperbilirrubinemia directa (hepática o poshepática)
Hepatitis virales
Enfermedad hepática por alcohol
Esteatohepatitis no alcohólica
Lesión hepática inducida por medicamentos (DILI)
Enfermedades autoinmunes (colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune)
Cirrosis hepática
Carcinoma hepatocelular
Enfermedades hepáticas genéticas (enfermedad de Wilson, hemocromatosis)
Coledocolitiasis
Atresia biliar
Colangitis esclerosante primaria
Colestasis intrahepática benigna recurrente
Colelitiasis
Síndrome de Dubin-Johnson
Síndrome de Rotor
Colangiocarcinoma
Enfermedades del páncreas (pancreatitis crónica, adenocarcinoma)
Infecciones (VIH, CMV, <i>Cryptosporidium</i> spp.)

G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; CMV: citomegalovirus.

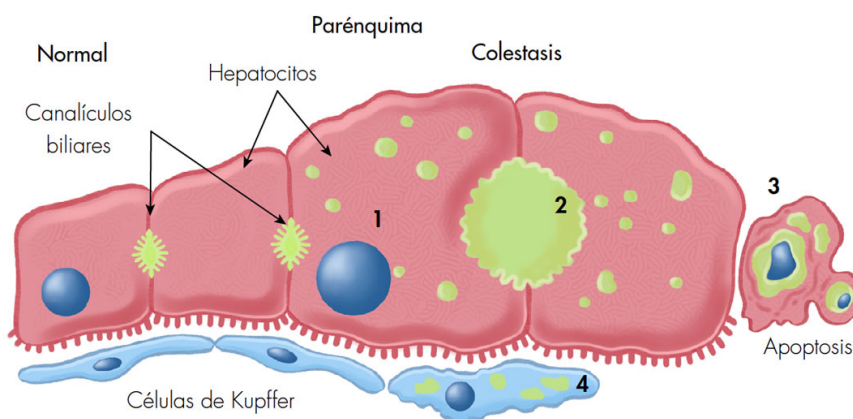


FIGURA 3.

Colestasis. Características morfológicas del hígado normal y de la colestasis. Los hepatocitos colestásicos (1) son agrandados con espacios canaliculares dilatados (2). Se pueden observar células apoptóticas (3)

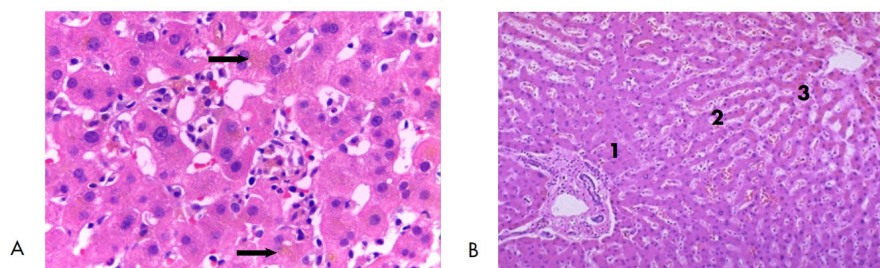


FIGURA 4.

(A) Colestasis. Acumulación de pigmento biliar en los hepatocitos (flechas) (H&E; 400x). (B) División funcional del hígado. La Zona 1 rodea el espacio porta, la zona 3 rodea a la vénula hepática, y la zona 2 es el intermedio entre la zona 1 y 3 (H&E; 200x). Departamento de Patología, Universidad de Antioquia.

Hepatitis asociada al alcohol

En la hepatitis asociada al consumo de alcohol, la biopsia hepática es una herramienta de gran utilidad, en especial en los pacientes asintomáticos. Se caracteriza por la balonización de los hepatocitos con infiltrado de neutrófilos, presencia de cuerpos de Mallory, depósitos de bilis y un patrón de fibrosis pericelular/perisinusoidal con una apariencia de “chickenwire” (figura 5). Los hallazgos histológicos se deben correlacionar con los hallazgos clínicos, y pueden contribuir con información sobre la severidad y pronóstico de la enfermedad [19].

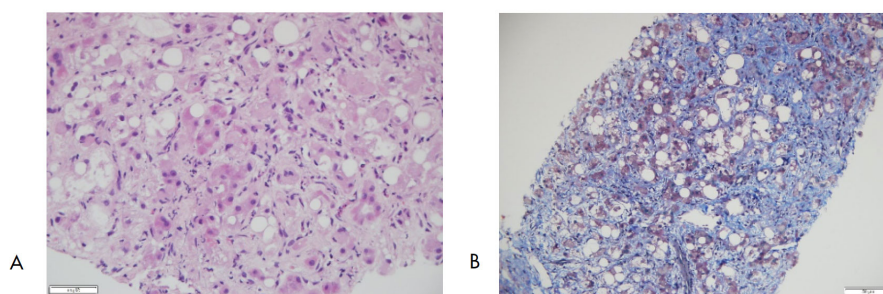


FIGURA 5.

(A) Hepatitis alcohólica. Se observa balonamiento, cuerpos de Mallory y satelitosis. H&E (400x). (B) Fibrosis pericelular secundaria a hepatitis alcohólica. Coloración de tricrómico (200x). Laboratorio de Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe.

La hepatitis aguda no suele ser una indicación de biopsia hepática, sin embargo, hay al menos cuatro razones por las que los patólogos a veces reciben muestras de biopsia hepática de pacientes con hepatitis aguda. Primero, puede haber dudas sobre el diagnóstico clínico, o incluso un error diagnóstico de trabajo. En segundo lugar, el diagnóstico de hepatitis puede estar bien establecido, pero el médico necesita información sobre el estadio de la enfermedad o su gravedad. En tercer lugar, el paciente puede haber recibido un trasplante de hígado y se le pide al patólogo que ayude a decidir si los síntomas o anomalías bioquímicas se deben a una hepatitis viral recurrente, a una de novo, o a alguna otra causa como el rechazo; y en último lugar, el curso atípico de una enfermedad en la cual se deban descartar otras patologías, como por ejemplo una hepatitis autoinmune desencadenada por una infección viral. Por todas estas razones, el conocimiento de la patología de la enfermedad aguda es esencial [20]. Los hallazgos histológicos en las hepatitis virales agudas son variables, pero puede evidenciarse infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear, y necrosis confluyente periportal que incluso pueda comprometer todo el lóbulo (figura 6). En particular, el virus de la hepatitis A (VHA) produce un cuadro agudo de ictericia. Este virus no es citopático y la lesión hepatocelular es infligida por linfocitos T citotóxicos y células NK que reconocen y destruyen a los hepatocitos infectados por el virus [21,22]. En la biopsia hepática se describen dos patrones; el primero caracterizado por colestasis perivenular con leve inflamación hepatocitaria, y el segundo es una hepatitis aguda con necrosis periportal y un denso infiltrado con abundantes células plasmáticas. También pueden estar presentes extensos cambios microvesiculares de los hepatocitos en casos severos, los cuales han sido descritos previamente en la infección por virus de la hepatitis D [23]. Los virus de la

hepatitis B y C por lo general, no causan hiperbilirrubinemia en las fases iniciales de la infección, y es más frecuente cuando progresan a un estado de cirrosis [12].

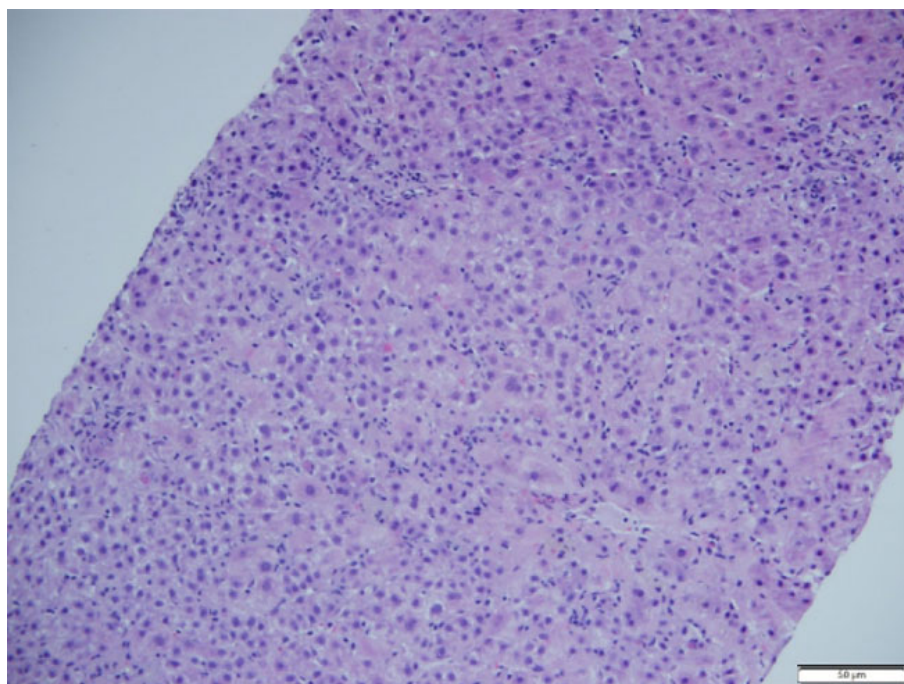


FIGURA 6.

Hepatitis aguda caracterizada por actividad necroinflamatoria y cuerpos de Councilman. H&E (200x). Laboratorio de Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe.

Hepatitis autoinmune

En la hepatitis autoinmune hay un infiltrado linfocítico en el hígado que está compuesto predominantemente de células T CD4+, CD8+ y células T en la interfaz. Las células CD4+ juegan un papel importante en la activación de los linfocitos B y en su diferenciación a células plasmáticas, responsables de la producción de autoanticuerpos. Un diagnóstico definitivo requiere la presencia de hallazgos histológicos compatibles con hepatitis autoinmune en la biopsia hepática [24], la cual es recomendada por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD, del inglés, *American Association for the Study of Liver Diseases*) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, del inglés, *European Association for the Study of the Liver*), para ayudar a excluir otras causas de enfermedad hepática y guiar la elección del tratamiento [25,26]. A pesar de que no hay características patognomónicas en la biopsia, es útil en la diferenciación de otras patologías. Los hallazgos típicos incluyen inflamación portal de moderada a severa, la presencia de agrupaciones de células plasmáticas (definidas como una colección ≥ 5 células plasmáticas) en las tinciones de inmunohistoquímica para mieloma múltiple-1 (MUM-1) o CD38, resaltando el número y patrón de distribución, hepatitis lobulillar y la actividad de interfaz, que es considerada la piedra angular en el diagnóstico [27] (figura 7).

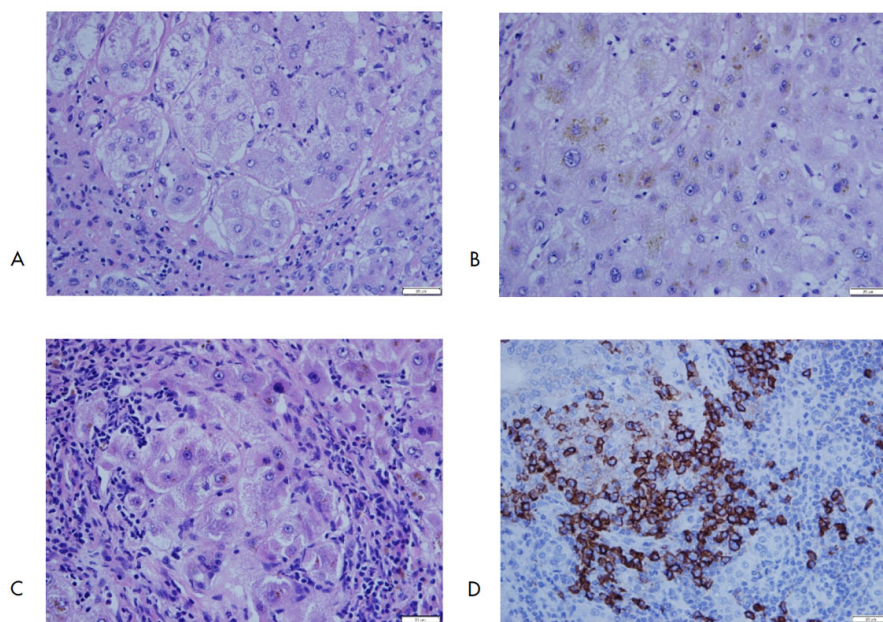


FIGURA 7.

Hepatitis autoinmune. (A) Rosetas de regeneración (H&E; 400x), (B) colestasis intracitoplasmática (H&E; 400x), (C) hepatitis de interfaz (H&E; 200x), (D) inmunohistoquímica para CD38 positivo en células plasmáticas. Servicio de Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe.

Lesión hepática inducida por medicamentos

Son numerosos los medicamentos asociados a una DILI que se manifiesta clínicamente con ictericia colestásica. Entre ellos el acetaminofén, los esteroides anabólicos y las penicilinas [28-30]. Las características histológicas son variadas. Pueden observarse patrones de hepatitis aguda o crónica, colestasis aguda o crónica, o de hepatitis colestásica [31] (figura 8).

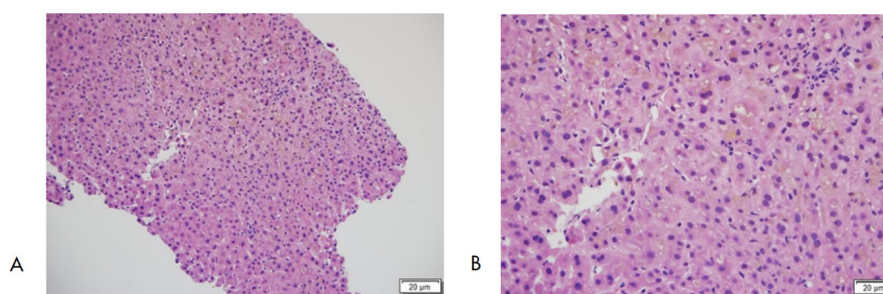


FIGURA 8.

Colestasis inducida por anabólicos. (A) Colestasis intracitoplasmática predominantemente en zonas 2 y 3 adyacente a la vena central y mínima colestasis canalicular (H&E; 200x). (B) Colestasis intracitoplasmática y canalicular a mayor aumento, con escasos focos de actividad lobulillar (H&E; 400x). Tomado y modificado [30].

Obstrucción biliar maligna

En este contexto se destacan el colangiocarcinoma y el CHC con la presencia o no de cirrosis; sin embargo, el CHC en los últimos años ha tomado mayor relevancia por el aumento de la prevalencia y la mayor supervivencia de los pacientes, adicionalmente, la biopsia ha venido perdiendo importancia debido a técnicas imagenológicas y *scores* que son mucho menos o nada invasivos, dejando las biopsias para aquellos casos en donde no hay claridad en el diagnóstico. Las diferentes asociaciones a nivel mundial recomiendan que el diagnóstico de CHC en presencia de hígado cirrótico debe ser no invasivo. Sin embargo, ante la sospecha de cirrosis hepática de origen desconocido y para el CHC en ausencia de hígado cirrótico se recomienda la biopsia hepática [32,33]. A nivel histológico, en la cirrosis se encuentran típicamente los nódulos regenerativos rodeados de tejido fibrótico [33]. La fibrosis hepática se aprecia bien histológicamente en secciones de hematoxilina-eosina o con tinciones histoquímicas que muestran depósito de colágeno con diversos grados de distorsión arquitectónica [34].

En el CHC bien y moderadamente diferenciado, las células tumorales son claramente de naturaleza hepática y demuestran atipia citológica, pleomorfismo nuclear, cordones hepáticos gruesos (>3 placas celulares de espesor), pseudoacinos y pérdida de fibras de reticulina. Las células pueden tener citoplasma eosinofílico o esteatósico. Se pueden ver una variedad de inclusiones en los hepatocitos, como cuerpos de Mallory, glóbulos eosinofílicos positivos para ácido peryódico de Schiff, diastasa resistente, y cuerpos pálidos. El CHC puede mostrar varios patrones en su arquitectura y subtipos morfológicos, pero por lo general, en un contexto de cirrosis no requiere ninguna tinción para confirmar su diferenciación, pero puede necesitar marcadores especiales para hacer una distinción entre nódulos benignos y malignos [35].

Síndromes de Dubin-Johnson y Rotor

El síndrome de Dubin-Johnson y el síndrome de Rotor conducen a hiperbilirrubinemia mixta directa e indirecta no hemolítica [36]. Ambos son trastornos autosómicos recesivos y clínicamente inocuos. Histológicamente se observa una acumulación de pigmento marrón-negro similar a la melanina en los hepatocitos, y puede conducir al ennegrecimiento del hígado [37].

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

Vale la pena mencionar que, aunque la enfermedad por hígado graso no alcohólico solo cursa con hiperbilirrubinemia entre el 5% al 10% de los casos, la biopsia hepática es el mejor método para su diagnóstico, ya que permite clasificar los pacientes según el grado de esteatosis, inflamación y estadio de la fibrosis, y aporta un pronóstico sobre la evolución a fibrosis [38,39] (**figura 9**). El diagnóstico histológico se hace utilizando el sistema de clasificación de Brunt [40].

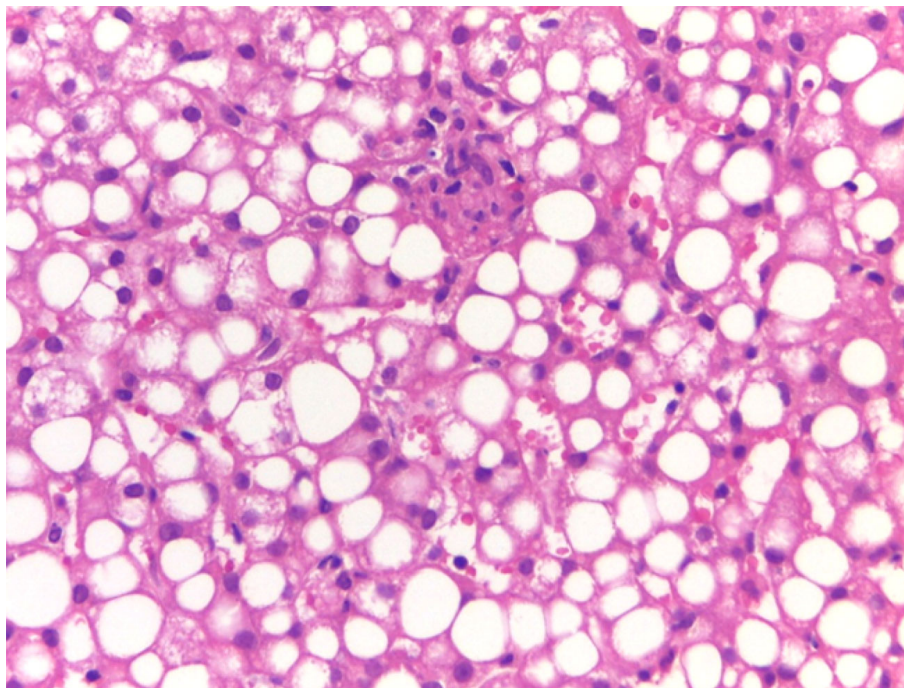


FIGURA 9.

Biopsia hepática. Se evidencia esteatosis, colestasis, necrosis y balonamiento. (H&E; 200x). Departamento de Patología, Universidad de Antioquia.

Colestasis intrahepática benigna recurrente

La colestasis intrahepática benigna recurrente se considera una enfermedad benigna porque usualmente no produce cirrosis ni hepatopatía terminal, sin embargo, los episodios de ictericia y prurito pueden ser prolongados y debilitantes. El tratamiento durante el episodio colestásico es sintomático y no hay un tratamiento específico que prevenga o acorte la aparición de los episodios [41]. Se han reportado casos que progresan a insuficiencia hepática y cirrosis, con necesidad eventual de un trasplante hepático [42]. La biopsia hepática se caracteriza por colestasis intrahepática no inflamatoria e hiperplasia de las células de Kupffer, con colestasis centrolobulillar [43] (**figura 10**).

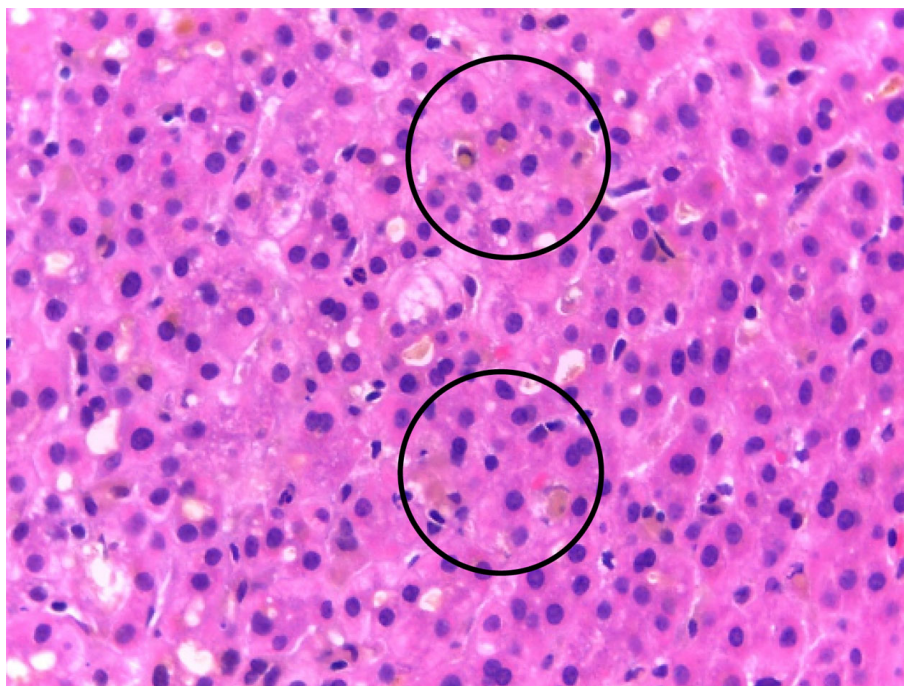


FIGURA 10.

Colestasis benigna recurrente. En los círculos se observa pigmento biliar como signo de colestasis (H&E; 400x). Departamento de Patología, Universidad de Antioquia.

Atresia biliar

Por su parte, la atresia biliar se caracteriza por una o varias obstrucciones fibrosantes parciales del árbol biliar extrahepático dentro de los primeros 3 meses de vida. Representa un tercio de los casos de colestasis en los neonatos, y son la causa de trasplante hepático más común en pacientes en edad pediátrica. La biopsia hepática es la piedra angular del diagnóstico en los lactantes con colestasis neonatal, prediciendo correctamente obstrucción en más del 90% de los casos, con una tasa de precisión informada que oscila entre el 60% y el 95% [44,45]. Es una práctica estándar en la mayoría de los hospitales pediátricos antes de cualquier procedimiento quirúrgico. Los hallazgos histopatológicos son claves para el diagnóstico, y están presentes en los tractos portales donde se observa expansión y fibrosis edematosa, con proliferación de los conductos biliares [44] (figura 11).

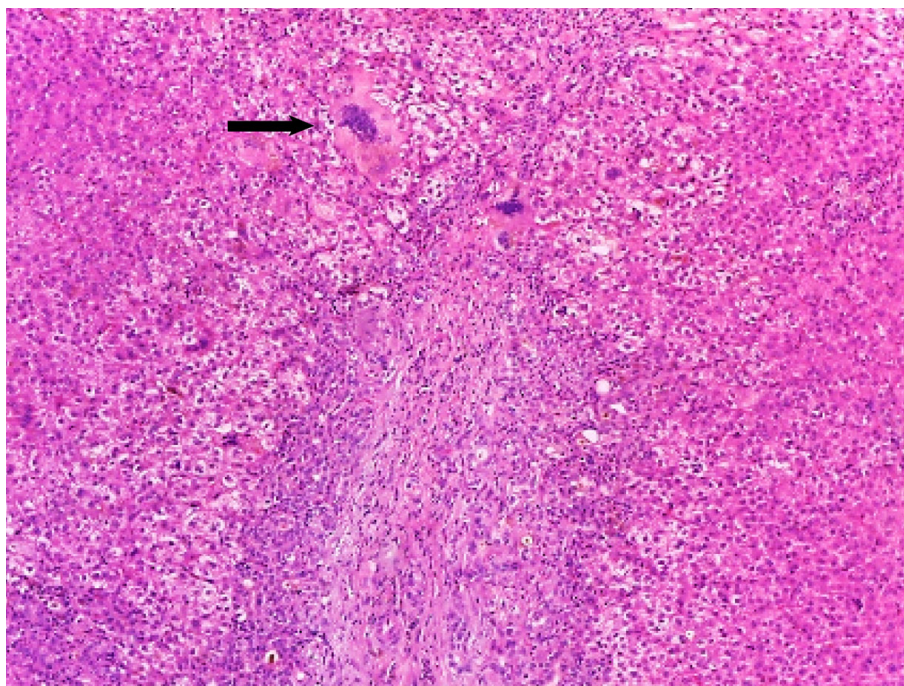


FIGURA 11.

Atresia de vías biliares extrahepáticas. Se observa colestasis lobulillar, infiltrado neutrofilico portal, proliferación de los conductos biliares que se ven alargados y angulados, y tapones biliares ocasionales. Puede tener transformación focal periportal, no extensa de células gigantes (flecha) (H&E; 200x). Departamento de Patología, Universidad de Antioquia.

Colangitis biliar primaria

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune colestásica crónica, caracterizada por inflamación y destrucción de conductos biliares intrahepáticos de tamaño pequeño y mediano. Muestra una predilección femenina de 9:1, y un promedio de edad con una incidencia máxima entre los 40 y 50 años [46]. La CBP sintomática suele presentarse con fatiga y prurito, que aumentan lentamente con el tiempo, mientras que la esplenomegalia y la ictericia se ven en etapas avanzadas de la enfermedad [47]. La biopsia hepática es un elemento importante en el proceso diagnóstico y permite observar lesiones como la ductopenia, la intensidad y extensión de la fibrosis, y la presencia de otras lesiones como la hiperplasia nodular regenerativa [48]. También se puede observar un denso infiltrado linfoplasmocitario en los espacios porta con destrucción granulomatosa y pérdida de las vías biliares interlobulillares de mediano y pequeño tamaño (ductopenia) (figura 12). La clave diagnóstica es la lesión de los conductos, los cuales son destruidos de manera secundaria al proceso inflamatorio, y puede estar presente en todos los cuatro estadios de la enfermedad; desde el estadio I, caracterizado por una lesión portal, hasta el estadio IV, caracterizado por una cirrosis con nódulos de regeneración. Como diagnóstico diferencial se tiene la colangitis esclerosante primaria, con la cual se puede compartir una histología similar. La presencia de colangitis granulomatosa con lesión florida es muy sugestiva de CBP, sin embargo, la existencia de colangitis obliterante fibrosa es muy específica de la colangitis esclerosante primaria [49], la cual además presenta un rasgo histológico característico; una fibrosis concéntrica periductal descrita como en “patrón de bulbo” o “anillos de cebolla”, que rara vez se encuentra [50].

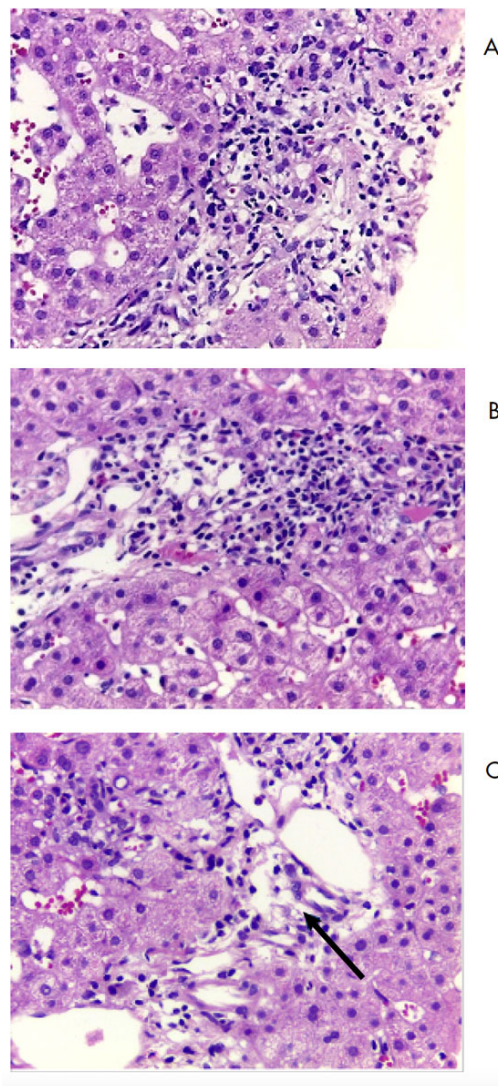


FIGURA 12.

Colangitis biliar primaria. Proceso inflamatorio de pequeños ductos. (A) y (B) Fase inflamatoria. (C) Fase de ductopenia (H&E; 400x). Departamento de Patología, Universidad de Antioquia.

CONCLUSIÓN

La presencia de colestasis en las biopsias hepáticas es el sello distintivo de la hiperbilirrubinemia en lo bioquímico o de la ictericia en la clínica. El análisis histológico del tejido hepático continúa siendo una herramienta de gran utilidad en muchas enfermedades hepáticas. La aparición de nuevas tecnologías para la evaluación histológica promete cambiar las indicaciones para la biopsia hepática en un futuro. El enfoque histopatológico de las entidades mencionadas puede ser complejo, sin embargo, el análisis en conjunto de la historia clínica, los hallazgos en el examen físico, y los exámenes de laboratorio, radiológicos e histopatológicos, conducen a un enfoque integral en el diagnóstico de estas enfermedades.

REFERENCIAS

1. Pinto-Fuentes I. Capítulo 14. Ictericia. In: Alcalá-Minagorre PJ, Alonso-Salas MT, Álvarez-Calatayud G, et al, eds. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de urgencias pediátricas SEUP-AEP*. Madrid, Ergon: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, Asociación Española de Pediatría; 2010. p. 115-123.
2. Quesada LD, Zamora H, Martín A. El enfoque del paciente icterico. *Acta Med Costarric* 2005;47:15-23.
3. Caballería L, Parés A. Un enfermo icterico. *Med Integral* 2003;41:70-78.
4. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician* 2014;89:873-878.
5. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:488-496. <https://doi.org/10.1097/qco.000000000000188>.
6. Linder KA, Malani PN. Hepatitis A. *JAMA* 2017;318:2393. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17244>.
7. Jain D, Torres R, Celli R, Koelmel J, Charkoftaki G, Vasiliou V. Evolution of the liver biopsy and its future. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021;6:20. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.04.01>.
8. Winger J, Michelfelder A. Diagnostic approach to the patient with jaundice. *Prim Care* 2011;38:469-482. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2011.05.004>.
9. Johnson KD, Laoveeravat P, Yee EU, Perisetti A, Thandassery RB, Tharian B. Endoscopic ultrasound guided liver biopsy: Recent evidence. *World J Gastrointest Endosc* 2020;12:83-97. <https://doi.org/10.4253/wjge.v12.i3.83>.
10. Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol* 2020;36:184-191. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000621>.
11. Kathpalia P, Ahn J. Assessment of jaundice in the hospitalized patient. *Clin Liver Dis* 2015;19:155-170. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.09.009>.
12. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004;69:299-304.
13. García GC. Fisiopatología de la colestasis. *Med Int Mex* 2006;22:411-421.
14. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi-Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, et al. Bile acid physiology. *Ann Hepatol* 2017;16:S4-14. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5493>.
15. Mazzi-Gonzales de Prada E. Hiperbilirrubinemia neonatal. *Rev Soc Bol Ped* 2005;44:26-35.
16. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid metabolism in liver pathobiology. *Gene Expr* 2018;18:71-87. <https://doi.org/10.3727/105221618x15156018385515>.
17. Joseph A, Samant H. Jaundice. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Acceso 15 de enero de 2022. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544252/>.
18. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of jaundice in adults. *Am Fam Physician* 2017;95:164-168.
19. Arab JP, Arrese M, Singal AK. Diagnosis of alcohol-associated hepatitis: When is liver biopsy required? *Clin Liver Dis* 2021;25:571-584. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.03.003>.
20. Solís-Herruzo JA. Current indications of liver biopsy. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 2006;98:122-139.
21. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973;182:1026-1028. <https://doi.org/10.1126/science.182.4116.1026>.
22. Gust ID, Feinstone SM. *Hepatitis A*. 1st ed. Florida, USA: CRC Press; 2017. p. 249. Disponible en: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781351073172/hepatitis-ian-gust-stephen-feinstone>.
23. Inoue K, Yoshida M, Yotsuyanagi H, Otsuka T, Sekiyama K, Fujita R. Chronic hepatitis A with persistent viral replication. *J Med Virol* 1996;50:322-324.
24. Morillas RM, Bargalló AN. Hepatitis autoinmune. *Semin Fund Esp Reumatol* 2008;9:166-175. [https://doi.org/10.1016/S1577-3566\(08\)74608-6](https://doi.org/10.1016/S1577-3566(08)74608-6).
25. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>.

26. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213. <https://doi.org/10.1002/hep.23584>.
27. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, Cazzagon N, Grillo F, Baciocchi F, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica* 2021;113:185-193. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-241>.
28. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:58. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0105-0>.
29. Björnsson ES. Epidemiology, predisposing factors, and outcomes of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2020;24:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.08.002>.
30. Cabrera-Rojas DL, Soto-Cardona J, Toro-Molina JL, Pérez-Cadavid JC, Marín-Zuluaga JI. Colestasis inducida por anabólicos: reporte de caso y revisión de la literatura. *Hepato* 2021;2:273-281. <https://doi.org/10.52784/27112330.134>.
31. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014;59:661-670. <https://doi.org/10.1002/hep.26709>.
32. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, et al. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019;25:6041-6052. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6041>.
33. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017;5:79-89. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox012>.
34. Lo RC, Kim H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clin Mol Hepatol* 2017;23:302-307. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0078>.
35. Vyas M, Zhang X. Hepatocellular carcinoma: Role of pathology in the era of precision medicine. *Clin Liver Dis* 2020;24:591-610. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.07.010>.
36. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:555-571. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007>.
37. Squires JE, McKiernan P. Molecular mechanisms in pediatric cholestasis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018;47:921-937. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.014>.
38. Romero FP. Will non-invasive testing replace liver biopsy in the diagnosis and follow-up of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:521-527. <https://doi.org/10.4321/s1130-0108200900800001>.
39. Hernández-Osorio IC, Luján-Ramos MA. Aspectos relevantes de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Hepato* 2021;2:310-324. <https://doi.org/10.52784/27112330.137>.
40. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x>.
41. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:25-36. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.10.005>.
42. Alburquerque-Miranda M, Vargas-Cárdenas G, Lozano-Miranda Z, Reyes-Mugruza T, Li-Torres W, Valdivia-Roldán M. Colestasis intrahepática benigna recurrente y su progresión a colestasis intrahepática familiar progresiva. *Rev Gastroenterol Peru* 2008;28:183-188.
43. Kumar P, Charaniya R, Ahuja A, Mittal S, Sahoo R. Benign recurrent intrahepatic cholestasis in a young adult. *J Clin Diagn Res* 2016;10:OD01-OD02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18917.7924>.
44. Vij M, Rela M. Biliary atresia: pathology, etiology and pathogenesis. *Future Sci OA* 2020;6:Fso466. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0153>.
45. Morotti RA, Jain D. Pediatric cholestatic disorders: Approach to pathologic diagnosis. *Surg Pathol Clin* 2013;6:205-225. <https://doi.org/10.1016/j.path.2013.03.001>.

46. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:1-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0028>.
47. Prieto J, Banales JM, Medina JF. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol* 2021;37:91-98. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000703>.
48. Parés A. Primary biliary cholangitis. *Med Clin* 2018;151:242-249. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.12.021>.
49. Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, Dickson ER. Comparison of the clinicopathologic features of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1985;88:108-114. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(85\)80141-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(85)80141-4).
50. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391:2547-2559. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30300-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30300-3).