



SECCIÓN XIII

ASPECTOS BIOQUÍMICOS EN LA PATOLOGÍA

Introducción a la sección

La inclusión de esta sección se fundamenta en 2 razones. Esta es una obra dedicada a estudiantes de profesiones de la salud, en cuyas especialidades el alumno experimenta cierta desmotivación en los primeros años de los estudios, cuando se enfrenta a las ciencias básicas y se encuentra desvinculado del campo más concreto de la profesión, que fue lo que realmente movió sus intereses.

La bioquímica es uno de los elementos de estas ciencias básicas que se percibe desvinculada de la práctica de la profesión por nuestros estudiantes. La percepción de una mayor vinculación entre las ciencias básicas y la clínica es deseable para nuestros estudiantes de medicina, de licenciatura en enfermería o de estomatología.

Esta sección persigue poner de manera cómoda y al alcance del estudiante una bioquímica más claramente aplicada, donde los vínculos con el ejercicio de la profesión sean ostensibles.

En segundo lugar, una sección con estas características puede ser útil para un campo amplio de profesionales, entre ellos el médico general y el especialista clínico, que desean actualizar sus conocimientos bioquímicos de significación práctica.

En el primer capítulo se tratan entidades nosológicas en las cuales el nivel molecular, es decir, el hecho bioquímico, es lo sobresaliente en las manifestaciones de enfermedad.

Estos morbos proveen una vía impactante para demostrarle al lector que el carácter básico de la bioquímica no significa que no existan áreas de la medicina en las cuales

el hecho bioquímico está más directamente relacionado y ocupa una posición central en la patogenia. Le sigue el capítulo de las enfermedades moleculares. Aquí el hecho bioquímico, molecular determina el origen del morbo. Son entidades en las cuales la causa se halla claramente asociada a la deficiencia en la producción de una molécula específica, de ordinario una proteína.

La endocrinología es un campo de la patología con abundantes intereses bioquímicos y por ello incluimos un capítulo con modelos de enfermedades por exceso o defecto en la producción de hormonas.

Como las enfermedades virales ocupan una parte importante de la patología contemporánea y los virus se han implicado en entidades tan variadas, que van desde la esquizofrenia hasta el cáncer, presentamos un capítulo acerca de estos denominados organelos extracelulares, en el que se le expone al lector una visión general de la virología contemporánea y, en particular, lo básico de la bioquímica de los virus.

Por último, otra vertiente del vínculo de la bioquímica con la práctica clínica es su utilidad como medio auxiliar de diagnóstico, como ejemplo de lo cual presentamos un capítulo que trata la significación en la práctica médica del estudio de las enzimas del suero.

75

CAPÍTULO

Alteraciones metabólicas de causas múltiples

Reunimos en este capítulo una selección de 3 entidades nosológicas, poseedoras en común de un rasgo distintivo. En las 3 se encuentra como base, y también como espina dorsal de sus principales manifestaciones, un serio desarreglo metabólico. Cualquiera de ellas pudo haberse agrupado en consideración a otros aspectos, pero hemos querido comenzar esta sección con un capítulo integrado por enfermedades en las cuales se refleja muy claramente el vínculo que existe entre los conocimientos de la bioquímica y la práctica común de la medicina.

Si excluimos las enfermedades moleculares, que se tratan en el capítulo siguiente, no encontraremos exponentes más apropiados del rasgo antedicho.

La diabetes mellitus, la encefalopatía hepática y el síndrome icterico son procesos cuya comprensión no es posible sin un conocimiento aceptable de las diversas áreas del metabolismo intermediario. Es por ello que algunos aspectos de estas anormalidades se han mencionado en las secciones precedentes, que se ocupan de las áreas metabólicas correspondientes, pero aquí esos hechos se tratarán integralmente y se presentarán otros cambios bioquímicos que no se han abordado con anterioridad.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es el resultado de una acción insulínica insuficiente para responder plenamente a las necesidades; puede ser secundaria a diversos procesos, como la pancreatitis, el feocromocitoma, la acantosis nigricans, la glucogenosis tipo I y muchos más.

El estudio de la diabetes mellitus secundaria excede los marcos de este capítulo; baste dejar sentado que no siempre la relación entre la enfermedad primaria y la diabetes secundaria es tan simple como la que existe en la pancreatitis, en la cual la destrucción del tejido pancreático provoca un déficit en la producción de insulina. En la acantosis nigricans, por ejemplo, se producen anticuerpos contra el receptor de la insulina y de esta forma se bloquea el efecto metabólico de la hormona.

La diabetes mellitus primaria aparece en 2 formas fundamentales: tipo I y tipo II. La diabetes tipo I es proclive a la descompensación cetoacidósica y se presenta generalmente en las 2 primeras décadas de la vida; precisa de insulina exógena para su control. La del tipo II responde a medicamentos por vía oral, que estimulan la secreción de insulina endógena; no tiende a la cetosis y comienza a manifestarse después de la cuarta década de la vida.

La diabetes tipo I también se denomina **insulinodependiente** y antes solía llamársele diabetes juvenil; la del tipo II es la **no insulinodependiente** y se le nombraba diabetes del adulto. En realidad, ambas formas pueden aparecer en la edad que no les correspondería, de acuerdo con la antigua denominación, aunque esto no es lo más frecuente.

La diabetes mellitus es una enfermedad muy común. En 1996, su prevalencia en Cuba fue de 19,3 por 1 000 habitantes en la población general, y varía por provincia desde 9 en Las Tunas hasta 33 en Ciudad de La Habana.

Causas

La diabetes primaria obedece a múltiples factores causales. En la diabetes tipo I, no asociada a pancreatitis, puede encontrarse que la secreción de insulina, en respuesta a aumentos de la glucosa en sangre, es menor que en los sujetos normales. En estos casos la deficiente acción insulínica se debe a una menor capacidad en la producción de la hormona.

La diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la destrucción específica de las células beta del páncreas, la cual es mediada por la infiltración linfocitaria y por la acción de las células T.

La interleucina 1B (IL-1B), una citotoxina secretada por los macrófagos en fase temprana de la enfermedad, se ha implicado en la destrucción de las células beta. Tras la unión de la IL-1B a su receptor induce la transcripción del ARNm de la enzima sintetasa del óxido nítrico. Éste se une a los centros hierro-azufre de las enzimas mitocondriales e inhibe tanto el transporte electrónico, como la actividad de la aconitasa, lo cual provoca una disminución en la producción de energía y, finalmente, la muerte de la célula beta de los islotes.

En la mayoría de los pacientes con diabetes del tipo II la afectación fundamental se presenta en la respuesta a la insulina por parte de las células diana. Múltiples causas pueden originar una respuesta deficiente, la mayoría relacionadas con mutaciones en el gen del receptor de la hormona, pero también por defectos moleculares de eslabones posteriores en la cadena de transducción de la señal, o por la presencia de inhibidores de la actividad enzimática que posee el receptor.

Aunque la elaboración de la molécula de insulina es un proceso bastante complejo, desde su síntesis ribosomal en forma de pre-proinsulina, hasta su liberación en forma activa en la sangre (Fig. 75.I), no se encuentran con frecuencia anomalías en la molécula de esta hormona, a diferencia de lo que sucede, por ejemplo, con la hemoglobina, en la cual se han hallado varios cientos de tipos de moléculas anormales. Seguramente, la producción de una molécula de insulina defectuosa existe, pero se presenta muy pocas veces.

Al igual que en la mayoría de las enfermedades, por no decir que en todas, los factores ambientales pueden contribuir al establecimiento de la diabetes, porque pueden propiciar la ruptura de un equilibrio endocrino frágil, mantenido a duras penas. Por supuesto, que la dieta es uno de los más importantes; de hecho, su control médico es un elemento decisivo en el tratamiento de la diabetes establecida. El estrés de origen emocional es el otro factor ambiental, notablemente influyente, a tal grado que con frecuencia es la causa de descompensación de pacientes bien controlados con el tratamiento médico.

En medio de las diversas causas que, como hemos visto, pueden estar relacionadas con la enfermedad, existen numerosas evidencias de que la potencialidad para desarrollar la diabetes se hereda.

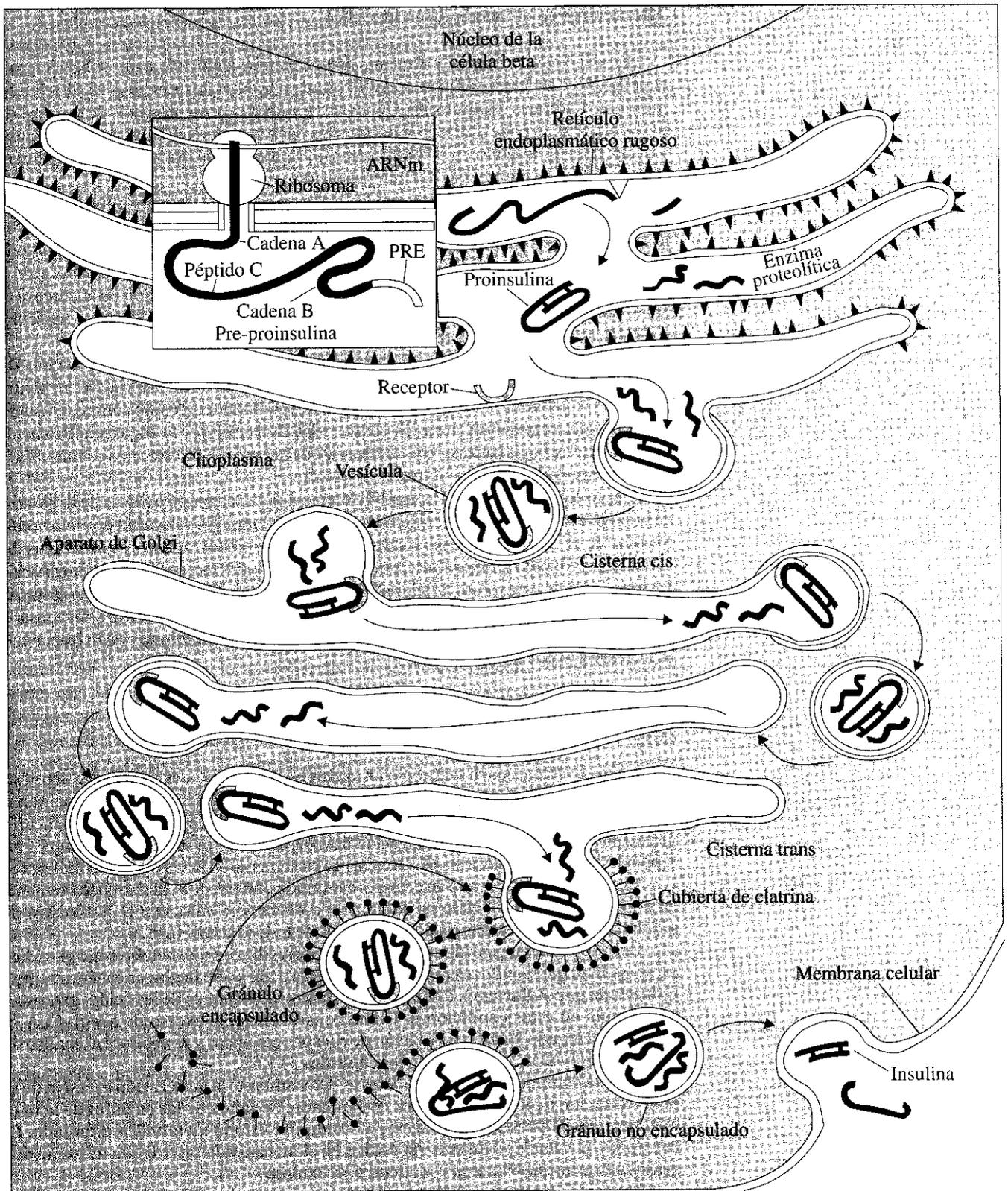


Fig. 75.1. Producción de insulina. Representación de la molécula que es sintetizada en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso (RER): la pre-proinsulina. El péptido adicional viabiliza que la proteína atraviese la membrana del RER. Tan pronto como la pre-proinsulina alcanza la luz del RER, la proinsulina se separa del péptido adicional mediante la acción de enzimas proteolíticas. La proinsulina progresa a lo largo del complejo de Golgi, desde la zona cis hasta la trans. Sale de las cisternas dentro de unas vesículas recubiertas por la proteína clatrina. En el interior de estos gránulos encapsulados es donde la proinsulina se convierte en insulina. Al perder la cubierta de clatrina los gránulos encapsulados se convierten en no encapsulados. Junto al péptido C y pequeñas cantidades residuales de proinsulina, la insulina se almacena en los gránulos no encapsulados maduros, lista para ser segregada por exocitosis, en respuesta al estímulo apropiado.

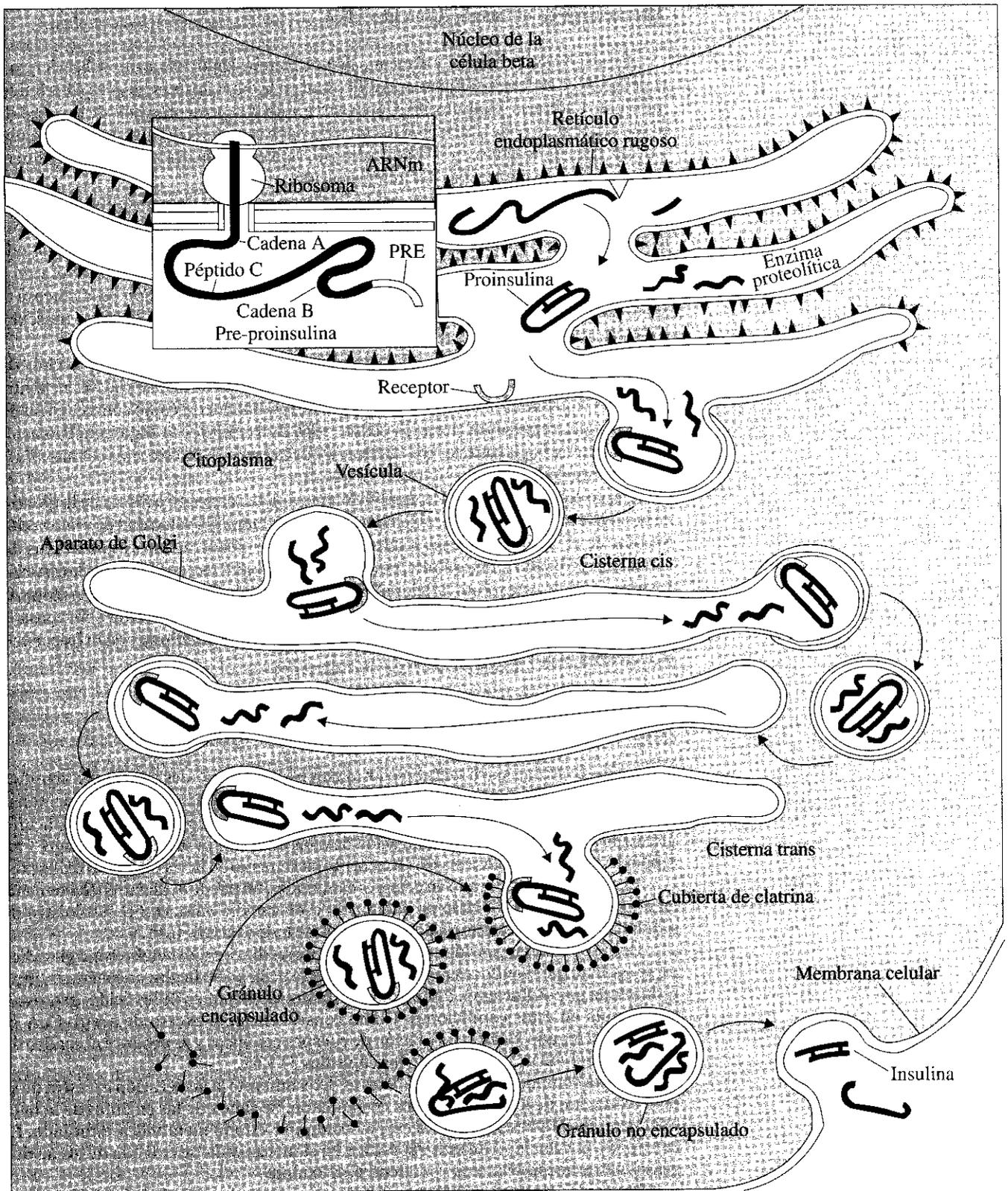


Fig. 75.1. Producción de insulina. Representación de la molécula que es sintetizada en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso (RER): la pre-proinsulina. El péptido adicional viabiliza que la proteína atraviese la membrana del RER. Tan pronto como la pre-proinsulina alcanza la luz del RER, la proinsulina se separa del péptido adicional mediante la acción de enzimas proteolíticas. La proinsulina progresa a lo largo del complejo de Golgi, desde la zona cis hasta la trans. Sale de las cisternas dentro de unas vesículas recubiertas por la proteína clatrina. En el interior de estos gránulos encapsulados es donde la proinsulina se convierte en insulina. Al perder la cubierta de clatrina los gránulos encapsulados se convierten en no encapsulados. Junto al péptido C y pequeñas cantidades residuales de proinsulina, la insulina se almacena en los gránulos no encapsulados maduros, lista para ser segregada por exocitosis, en respuesta al estímulo apropiado.

Alteraciones en el metabolismo glucídico

La alteración primaria, y al mismo tiempo la más significativa, que sobreviene por el déficit de la acción insulínica es la dificultad en la entrada de la glucosa a los tejidos muscular y adiposo (capítulo 60). Como entre ambos representan más de la mitad del peso corporal, la poca utilización del glucídico para la síntesis del glucógeno muscular y de los triacilglicérolos en el tejido adiposo, representa la afectación de una buena parte del destino metabólico del monosacárido.

La glucosa puede penetrar en el hígado en ausencia de la insulina, pero en la diabetes la actividad de la glucoquinasa hepática está muy disminuida, mientras que la de la glucosa-6-fosfatasa aumenta mucho. Como la glucosa no penetra en los tejidos extrahepáticos, más significativos desde el punto de vista cuantitativo, y en el hígado se convierte lentamente en glucosa-6-fosfato, la degradación de la glucosa en ácido pirúvico, la vía de oxidación directa, así como la síntesis de glucógeno muscular y hepático se hallan relativamente anuladas en el diabético.

La gluconeogénesis y la glucogenólisis están estimuladas por la acción del glucagón que, además de no contar con la acción opuesta de la insulina, se encuentra en niveles superiores al normal en la sangre de los diabéticos, como consecuencia del estímulo que representa para las células alfa de los islotes la baja concentración intracelular de la glucosa, lo cual obedece a que la entrada de ésta a las células alfa es dependiente de la insulina.

Como consecuencia lógica de todo lo anterior, las concentraciones de la glucosa en la sangre se elevan considerablemente (**hiperglicemia**). La velocidad de reabsorción tubular en el riñón no alcanza a reincorporar las concentraciones aumentadas del azúcar en el filtrado glomerular y, por tanto, aparece glucosa en la orina (**glucosuria**). La excreción de este soluto adicional incrementa la pérdida de agua con la orina, es decir, se produce **poliuria** (el volumen diario de excreción de orina sobrepasa lo normal). La deshidratación estimula la sensación de sed (**olidipsia**) y con frecuencia se exagera el apetito (**polifagia**).

Implicaciones en otros sectores del metabolismo

La incapacidad para metabolizar la glucosa en cantidades adecuadas significa una caída en el suministro de energía en forma de ATP. La acción de las hormonas lipolíticas, como el glucagón y la adrenalina, provoca la movilización de los ácidos grasos de los depósitos. La concentración de estos compuestos se eleva en la sangre y los tejidos se proveen de ellos con el consecuente incremento en la vía de la beta oxidación.

El acetil-CoA, generado en grandes cantidades, no puede oxidarse eficientemente en el ciclo de Krebs. El ciclo no cuenta, en estas condiciones, con el suministro de alimentadores que necesitaría para metabolizar todo el acetil-CoA.

Debe tomarse en consideración que los intermediarios del metabolismo glucídico no se están produciendo; es más, en el hígado se utilizan en la gluconeogénesis, muy estimulada por el glucagón. Por otra parte, la síntesis hepática de los ácidos grasos no se estimula en estas condiciones. Como consecuencia, el exceso de acetil-CoA se deriva en el hígado hacia la formación de cuerpos cetónicos y se produce el cuadro de la cetosis diabética, ya tratado en los capítulos 51 y 62.

En esta complicación de la diabetes es determinante la aceleración excesiva de la beta oxidación de los ácidos grasos en el hígado. Se sabe que las enzimas de la beta oxidación están presentes en exceso, en cualquier estado metabólico estudiado. El control de la velocidad de esta vía radica en el mecanismo de entrada de los ácidos grasos a la mitocondria; una vez adentro, se oxidan.

Los ácidos grasos se transportan a través de la membrana mitocondrial, unidos a la carnitina. El compuesto se forma por la acción de la enzima carnitina palmitil transferasa I y, una vez en el interior de la mitocondria, el ácido graso se transfiere de nuevo a la coenzima A (capítulo 50).

En la diabetes, la oxidación de los ácidos grasos se ve favorecida por una mayor actividad de la carnitina palmitil transferasa I, que en estas condiciones de baja concentración de malonil-CoA no experimenta el efecto inhibitor de este compuesto.

En algunos experimentos se ha revelado que el transporte de los ácidos grasos al interior de las mitocondrias parece ser el factor determinante. Por ejemplo, al suprimir un cuadro de cetosis mediante la administración de insulina, si posteriormente se suministra ácido oleico no se elevan los cuerpos cetónicos, pero si en su lugar se emplea el ácido octanoico (penetra la mitocondria sin estar unido a la carnitina), entonces se reinstala el cuadro de cetosis, de manera que el efecto anticetogénico de la insulina no opera contra el ácido octanoico. Por otro lado, en animales de experimentación se ha revertido la cetosis al emplear octanoil-carnitina, que funciona como inhibidor de la carnitina palmitil transferasa I.

Las relaciones que conducen a la cetosis no son las únicas implicaciones en otros procesos metabólicos, aparte de la de los glúcidos. Se sabe que, además de los ácidos grasos libres, los triacilglicérolos y el colesterol también se elevan en la diabetes. El aumento de los triacilglicérolos se debe, supuestamente, a una reducción en la actividad de la lipasa de lipoproteínas, que es una enzima dependiente de la insulina. Por otra parte, la síntesis de las proteínas en el hígado se restringe. En particular, hay un aumento de la síntesis de urea y también de la gluconeogénesis, con una acentuada captación hepática de los precursores de la glucosa, especialmente de la alanina.

La gluconeogénesis acelerada reduce los donadores de metilo, como la metionina, necesarios en la síntesis de los fosfolípidos. Esto y la afectación de la síntesis de proteínas, que por su parte puede comprometer la producción del componente proteínico de las lipoproteínas, son causas que explican la infiltración grasa que puede sobrevenir en el hígado diabético.

Complicaciones a largo plazo

La posibilidad, primero, de superar la deficiencia de insulina en el diabético, al administrar la hormona, y luego el descubrimiento de los llamados hipoglicemiantes orales, que permiten mantener la glicemia de los enfermos dentro de límites aceptables, hicieron pensar que el daño causado por esta enfermedad podría evitarse del todo. Aunque, efectivamente, ambos hechos permiten a muchos diabéticos desarrollar una vida activa y prolongada, las complicaciones tardías que se producen en la diabetes -lejos de desaparecer- tuvieron un auge, al aumentar la supervivencia y con ello la oportunidad para que esas complicaciones lleguen a desarrollarse. Estas consecuencias tardías de la diabetes incluyen: hígado graso, aterosclerosis, angioesclerosis renal, complicaciones oculares con cambios en la retina, complicaciones en la piel, alteraciones del SNC y periférico, infecciones y otras.

En Cuba, en las edades comprendidas entre los 50 y los 64 años, la diabetes mellitus ocupa el 5to. lugar entre las causas de muerte, superada tan solo por las enfermedades del corazón, el cáncer, las enfermedades cerebrovasculares y los accidentes. Hay que reconocer que en 2 de las 4 que la superan, las enfermedades del corazón y cerebrovasculares, la propia diabetes mellitus, con frecuencia, ha sido un factor predisponente agregado.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se establecen los cambios antedichos en la diabetes de larga evolución. No obstante, tras estos procesos degenerativos existen, sin dudas, cambios bioquímicos que los están determinando.

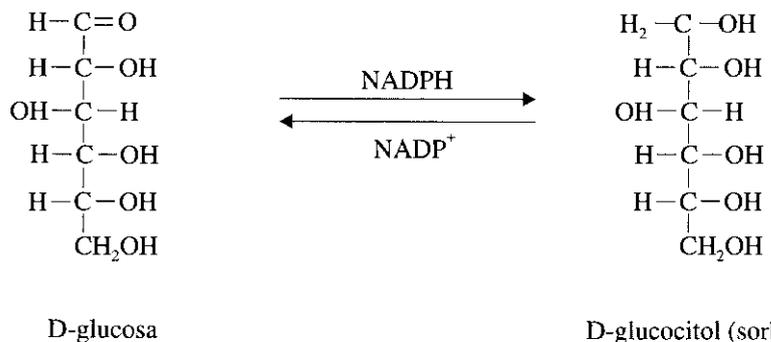
Se ha estudiado el fenómeno de la **glucosilación no enzimática de las proteínas** en la diabetes. La glucosa reacciona con proteínas, por ejemplo, es capaz de unirse al grupo amino terminal de la cadena beta de la hemoglobina. Esta hemoglobina se designa A1c, es la fracción menor más abundante de la hemoglobina en los eritrocitos y está aumentada al doble o al triple en los diabéticos. La dosificación de este derivado de la hemoglobina se utiliza como índice del control que han mantenido los pacientes diabéticos de su glicemia durante períodos prolongados.

Otras muchas proteínas también se modifican por la glucosilación, entre ellas la del cristalino y la del colágeno. En las cataratas, la proteína del cristalino forma

agregados de elevado peso molecular, que le dan la opacidad al órgano. Parece que la mayor glucosilación de esas proteínas las hace más sensibles a los procesos de oxidación de sus grupos sulfidrilos, lo que propicia la formación de los agregados en la diabetes.

La glucosilación da lugar a múltiples reacciones, que forman un grupo heterogéneo de moléculas ligadas a las proteínas, las cuales se denominan productos finales de la glucosilación avanzada (AGE). Se ha demostrado que los AGE ligados a proteínas pueden reaccionar con el óxido nítrico e inactivarlo. Esta inactivación puede tener una función importante en la menor respuesta vasodilatadora que se observa en las arterias de pacientes con diabetes mellitus, así como en la proliferación de las células del músculo liso vascular y de las células mesangiales renales; ambas alteraciones son propias de la vasculopatía y la glomerulopatía diabéticas.

Otro cambio bioquímico importante, estudiado en relación con las consecuencias de la diabetes, es la formación de **sorbitol**. Tanto en el epitelio del cristalino como en los nervios periféricos, las papilas renales y los islotes de Langerhans, se ha encontrado una abundante actividad de la enzima aldosa reductasa, que cataliza la conversión de D-glucosa en sorbitol:



Esta enzima se ha encontrado en las localizaciones que coinciden con las áreas de los procesos morbosos en la diabetes, como la formación de cataratas, neuropatía diabética y angiosclerosis renal. Por otra parte, una tercera posibilidad plantea que la activación de una isoforma de las quinasas de proteínas C en los tejidos vasculares es el paso decisivo en la cadena que conduce a las complicaciones. Se ha comprobado que la hiperglicemia incrementa el sistema de las enzimas quinasas de proteínas en el músculo liso vascular y en las células endoteliales. Se identificó la isoforma B₂ como la isoenzima que responde a la hiperglicemia.

Hay que tener en cuenta que en el músculo liso de los vasos, la quinasa de proteínas C influye en la contractilidad, media las señales celulares iniciadas por hormonas como la vasopresina y la angiotensina II, y altera la expresión de genes específicos. En las células endoteliales la quinasa de proteínas C influye en la permeabilidad, presumiblemente a través de efectos en el transporte endotelial.

Otra evidencia significativa para esta última hipótesis es que con un inhibidor de esa quinasa de proteína B₂ se normaliza la elevada actividad de quinasa de proteína en la retina y los riñones de ratas diabéticas y, simultáneamente, ocurre la normalización de la velocidad con que el riñón filtra la sangre y del flujo sanguíneo en la retina (ambos están alterados en los diabéticos).

En la figura 75.2 se muestra un resumen de los 3 caminos que se exploran actualmente para explicar la patogenia de las complicaciones tardías del diabético.

Los 3 hechos bioquímicos observados dependen de la elevación de la glucosa, la cual puede seguir caminos metabólicos indeseables en los tejidos libremente permeables a ella. De cualquier modo, lo que sí es seguro es que la deficiencia de insulina y sus consecuencias metabólicas son lo primordial en la patogenia de las complicaciones de la diabetes. Las evidencias acumuladas señalan que con un control excelente de la diabetes se evitan o retardan las complicaciones.

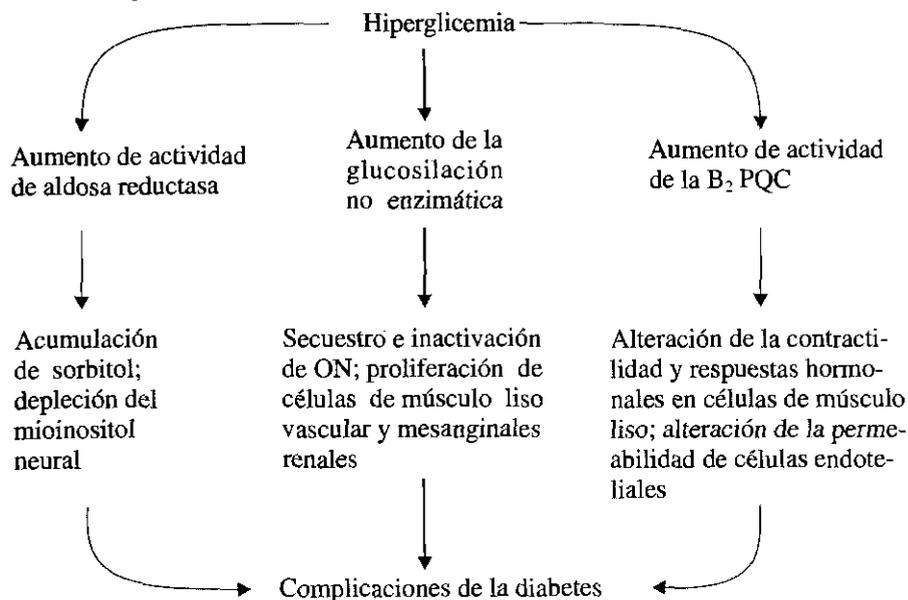


Fig. 75.2. Vías que podrían conducir desde la hiperglicemia hasta las complicaciones de la diabetes. ON: óxido nítrico; PQC: quinasa de proteínas C.

Encefalopatía hepática

Los pacientes con una afección hepática aguda o crónica pueden presentar encefalopatía metabólica, caracterizada por trastornos variables de la conciencia, alteraciones psíquicas, temblor con hiperreflexia, aumento del tono muscular y un mal aliento típico.

Los trastornos neuropsiquiátricos de la encefalopatía hepática no son específicos; las alteraciones del conocimiento varían del letargo leve al coma profundo; son notables los cambios de la personalidad, con depresión o euforia, irritabilidad, ansiedad y rasgos paranoides, unidos a la pérdida del interés por las personas y las cosas. La función intelectual se trastorna variablemente, lo que se comprueba por el deterioro de la memoria, la incapacidad de concentración y la pérdida de la capacidad para el pensamiento abstracto.

El hedor hepático es un olor del aliento característico: dulce, mohoso y atribuido a la excreción de mercaptanos, particularmente dimetilsulfuro.

El signo neurológico más constante en la encefalopatía es un temblor aleteante de las manos, que se denomina **asterixis**. El aleteo es máximo si se coloca al paciente con las manos bien alejadas del cuerpo, con las muñecas en hiperextensión y los dedos separados.

La evolución varía según la causa (en pacientes con hepatitis fulminante es rápida). La encefalopatía crónica, como la que se desarrolla en la cirrosis hepática, suele mejorar con el tratamiento, pero puede progresar hasta síndromes neuropsiquiátricos permanentes.

Alteraciones del metabolismo del amoníaco en el coma hepático

De los diversos factores que tal vez contribuyen a esta enfermedad, se han estudiado con mayor detenimiento los trastornos del metabolismo del amoníaco.

Además del NH_3 que se forma a partir de las proteínas y los aminoácidos por el mecanismo de la desaminación oxidativa, el amoníaco se forma también en el intestino de los mamíferos por la acción de las desaminasas y las ureasas bacterianas que degradan a los aminoácidos y a la urea, respectivamente. El NH_3 así producido se absorbe del

intestino y contribuye de manera significativa al incremento en el cuerpo de esta sustancia potencialmente tóxica.

El amoníaco sanguíneo alcanza, por lo regular, una concentración menor que $8,8 \mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$. En los pacientes con enfermedad hepática grave éste puede llegar hasta $29,4 \mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$. Esta hiperamonemia adquirida se debe a la insuficiencia funcional de las células hepáticas afectadas para disponer del NH_3 , ya sea al convertirlo en glutamina o mayormente en urea. También contribuyen los cortocircuitos vasculares que se establecen entre el sistema portal y la circulación general, los cuales incorporan, en forma directa, el amoníaco de origen bacteriano a la circulación sistémica. En la figura 75.3 se representan esquemáticamente los factores implicados en la hiperamonemia.

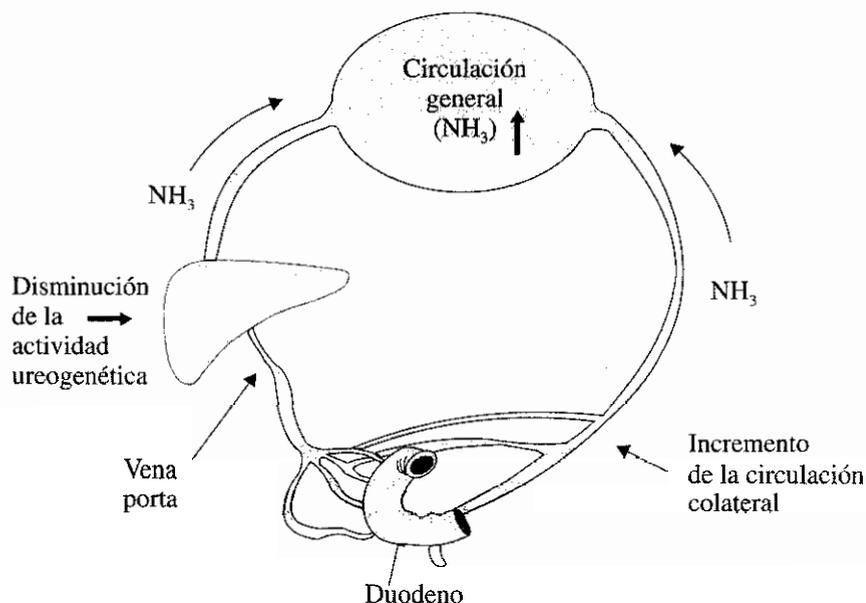


Fig. 75.3. Hiperamonemia de la insuficiencia hepática. El esquema pone de relieve las causas del aumento en la concentración del NH_3 : afectación de la ureogénesis hepática y establecimiento de cortos circuitos que permiten al NH_3 de origen intestinal pasar directamente a la circulación sistémica.

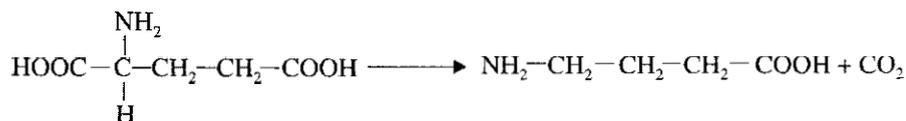
Existen bastantes evidencias de que el NH_3 elevado en la sangre contribuye mucho a la encefalopatía característica de la insuficiencia hepática, tanto es así que este trastorno de la conciencia recibe también el nombre de encefalopatía hepato-amoniacal.

Mecanismo de la toxicidad del amoníaco

Parece ser que el NH_3 afecta la función nerviosa superior de 2 maneras distintas: la primera hipótesis que se planteó tiene que ver con una influencia general en el metabolismo oxidativo del cerebro. Por otra parte, se conoce otro mecanismo, en este caso relacionado más específicamente con la bioquímica especial del sistema nervioso, ya que tiene que ver con la producción de sustancias neurotransmisoras.

Influencia del NH_3 en el metabolismo oxidativo cerebral

El cerebro tiene una velocidad de metabolismo oxidativo muy intensa. El encéfalo consume el 25 % del total del oxígeno utilizado por el cuerpo en reposo. El sustrato oxidativo predominante en él es la glucosa; no obstante, entre los aminoácidos el ácido glutámico ocupa un lugar especial en el metabolismo encefálico. En la conversión del glutámico en ácido alfa-cetoglutarico existe un medio para controlar el metabolismo oxidativo, a través del ciclo de Krebs. Está claro que esto puede influir, a su vez, en la utilización de la glucosa. Una reacción adicional de especial importancia es la formación del ácido gamma-aminobutírico (GABA):



El encéfalo es el único tejido que posee una actividad significativa de glutámico descarboxilasa, la enzima que cataliza la formación del gamma-aminobutírico a partir del ácido glutámico.

El ácido gamma-aminobutírico es un neurotransmisor en el SNC y actúa como inhibidor de la transmisión sináptica (capítulo 64).

Por otra parte, la glutamina se sintetiza en el encéfalo como en otros tejidos (capítulo 56), a partir del ácido glutámico y el NH_3 por acción de la enzima glutamina sintetasa. Se ha planteado que en el metabolismo encefálico -durante la encefalopatía hepática- el exceso de NH_3 resultante de la incapacidad del hígado para ejercer su función desintoxicante se utiliza en el cerebro para la síntesis de glutamina. En ese estado la cantidad de glutamina en la sangre venosa yugular se incrementa de manera acentuada, lo que puede constituir un escape importante del ácido glutámico para el encéfalo. Cantidades adicionales del aminoácido se obtienen por la acción catalítica de la L-glutámico deshidrogenasa, a partir del ácido alfa-cetoglutámico y el NH_3 , lo que podría limitar el metabolismo oxidativo del órgano.

El ciclo de Krebs decaería y con él la respiración celular; entonces puede sobrevenir el coma, en este caso por la misma razón que el coma de hipoglicemia o hipoxia. En la figura 75.4 se ilustra el efecto de la hiperamonemia sobre el ciclo de Krebs.

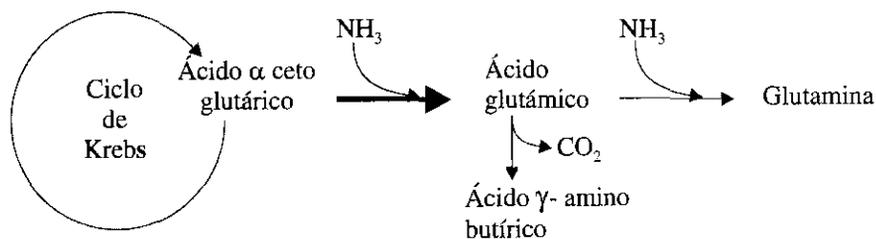


Fig. 75.4. Afectación del ciclo de Krebs en el cerebro por la hiperamonemia. La necesidad de sintetizar la glutamina, como forma de evacuar el exceso de NH_3 , hace decaer el ciclo, debido al escape del ácido alfa cetoglutámico.

Sin embargo, no parece que este mecanismo pueda explicar todos los hechos observados y, sobre todo, carece de base suficiente el significado decisivo que se le da al ácido glutámico para el metabolismo oxidativo del encéfalo. Actualmente ha cobrado vigencia otro ángulo de la toxicidad del amoníaco, a la luz de importantes hallazgos en el metabolismo encefálico de los aminoácidos.

Toxicidad del NH_3 y desbalance entre los aminoácidos de cadena ramificada y los aromáticos

La entrada de los aminoácidos al encéfalo depende de varios sistemas transportadores, cada uno para un grupo de aminoácidos diferentes. Los aminoácidos aromáticos (triptófano, tirosina y fenilalanina) y los de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) utilizan el mismo transportador. La salida de las grandes cantidades de glutamina que se producen como consecuencia de la hiperamonemia estaría acoplada a la entrada en el encéfalo de algunos de los aminoácidos mencionados, pues ella utiliza el mismo sistema transportador.

En el enfermo con daño hepático grave suele haber niveles aumentados de insulina en sangre, debido a que el compromiso de la función de este órgano trae consigo una disminución en el catabolismo de la hormona, cuya mayor parte se realiza en el hígado. Por otro lado, la insulina estimula la entrada y el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (ACR) en el músculo. Los aminoácidos aromáticos (AAA) se degradan en el hígado y, por tanto, sus niveles sanguíneos tienden a aumentar durante la insuficiencia hepática.

En conclusión, en el enfermo hepático los AAA están elevados en la sangre y los ACR, disminuidos, lo cual resulta en un decremento de la relación ACR/AAA del plasma. En algunos estudios se ha puesto de manifiesto que la disminución en este

valor (relación normal ACR/AAA plasmáticos=4) refleja con bastante fidelidad el grado de intensidad de la enfermedad hepática.

Por todo lo anterior, y como consecuencia del aumento en la síntesis de glutamina por el encéfalo y su necesaria salida ulterior hacia la circulación, entran a este órgano cantidades elevadas de los AAA y se trastorna el balance de los neurotransmisores centrales.

En la encefalopatía establecida como resultado de esta alteración del transporte de aminoácidos al encéfalo, con la desmesurada entrada de AAA, se observa un "dramático" incremento de la serotonina, del ácido 5-hidroxiindolacético (un derivado de la propia serotonina), de la octopamina y de la feniletanolamina (neurotransmisores falsos producidos localmente en el cerebro) que reemplazan a la noradrenalina y la dopamina en el *striatum*.

Por consiguiente, la encefalopatía resulta de un cambio en las disponibilidades relativas de un grupo de neurotransmisores, el cual incluye un descenso de noradrenalina y dopamina, un aumento de indolaminas y neurotransmisores no fisiológicos y una disminución del GABA. En la figura 75.5 se representan los distintos factores que integran el mecanismo de toxicidad del NH_3 asociado a la entrada de AAA al encéfalo.

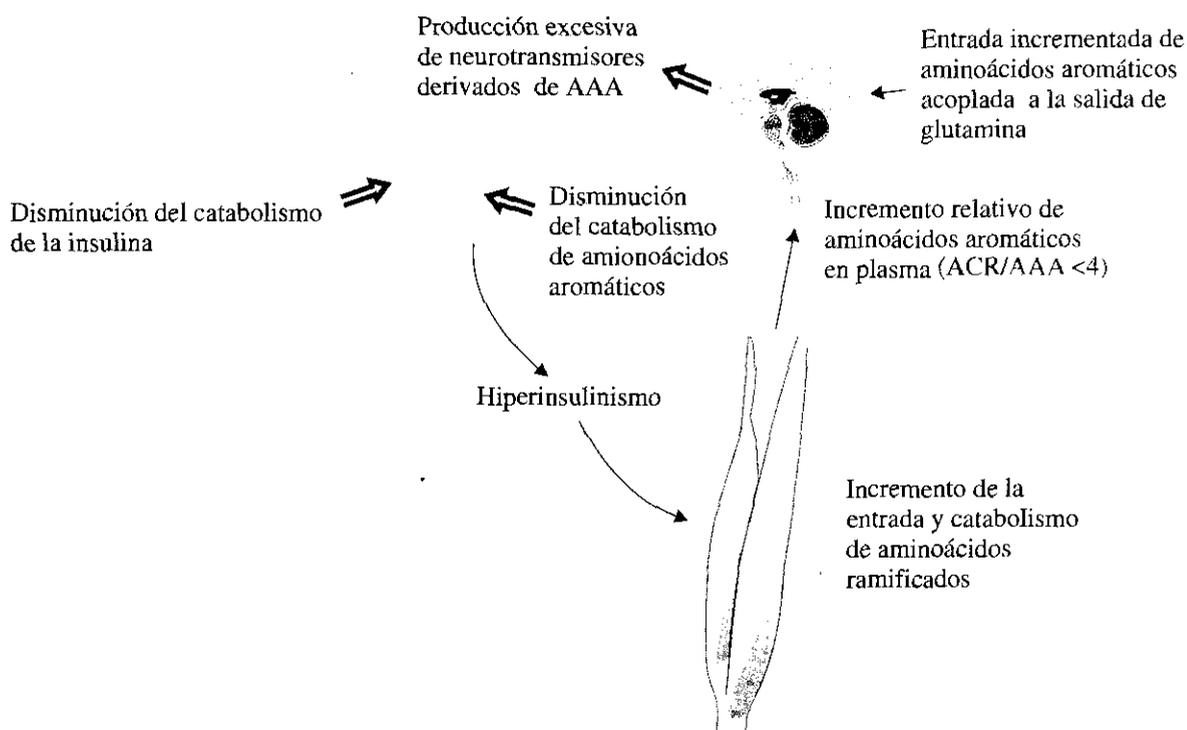


Fig. 75.5. Aminoácidos aromáticos y toxicidad del NH_3 . En la figura se agrupan, lógicamente, los hechos que conducen a la producción excesiva de determinados neurotransmisores.

Algunos estudios (primero en animales de experimentación y después en seres humanos) han demostrado una ostensible mejoría en los pacientes con encefalopatía hepato-amoniaca, luego de administrarles soluciones enriquecidas con ACR. Existen varias formulaciones, entre ellas la solución de dextrosa al 24 %, enriquecida con un 35 % de ACR.

Factores que pueden contribuir al establecimiento del coma hepático

Otros agentes, además del NH_3 , que pueden afectar la función del SNC en los pacientes con enfermedades hepáticas graves son los ácidos grasos, especialmente los

de cadena corta, provenientes de la dieta o del metabolismo bacteriano de las proteínas y los aminoácidos; ellos pueden tener efectos adversos directos sobre las membranas neuronales en las sinapsis.

También son factores precipitantes el exceso de proteínas en la dieta, las infecciones y el estreñimiento. En estos 3 casos se va a contar con mayor producción o absorción de NH_3 de origen intestinal. Por el mismo motivo, las hemorragias gastrointestinales copiosas pueden causar el inicio de un coma hepático.

Medicamentos que pueden contribuir al establecimiento del coma hepático

La insuficiencia hepática tiene por consecuencia una sensibilidad particular a los medicamentos, los cuales se metabolizan fundamentalmente en el hígado; por ello, el coma puede precipitarse por el efecto de los medicamentos administrados a enfermos hepáticos. Éste es el caso de las antivitaminas K (capítulos 63 y 73) y de los neurolépticos como la clorpromazina, el paraldehído, los barbitúricos y otros.

Los efectos del alcohol en el metabolismo hepático de las drogas son clínicamente importantes. El alcohol inhibe las enzimas que metabolizan a las drogas. Cuando el alcoholismo causa hepatitis alcohólica o cirrosis, el metabolismo de las drogas está frecuentemente deprimido y se propicia el establecimiento de la encefalopatía hepática, con dosis de medicamentos que normalmente serían inocuas.

Íctero

La bilirrubina es el producto final del catabolismo del anillo porfirínico de la hemoglobina y otras hemoproteínas. Cuando la bilirrubina se produce en cantidades excesivas, o cuando los mecanismos excretores se hallan defectuosos, su concentración plasmática se eleva. La **ictericia** o **íctero** es la acumulación de este pigmento amarillo en la esclerótica, las membranas mucosas y la piel, en cantidades suficientes para ser visualizado.

Para su estudio, es absolutamente imprescindible que el lector domine el origen y metabolismo de la bilirrubina, tratado en el capítulo 58. Debe tenerse presente, de manera especial, la connotación de los términos bilirrubina directa e indirecta, los cuales se refieren a la mayor o menor prontitud con que la bilirrubina puede formar un compuesto coloreado, cuando es tratada con ácido sulfanílico diazotizado. Éste es un procedimiento que se emplea comúnmente para determinar la cantidad de bilirrubina en el suero.

La **bilirrubina directa**, que es el glucurónido de bilirrubina, reacciona con rapidez por su mayor solubilidad, mientras que la **bilirrubina indirecta**, que es la forma no conjugada al ácido glucurónico, es mucho menos soluble y reacciona más lentamente.

Se sabe de antaño que la ictericia se asocia tanto a desórdenes del eritrocito, como a trastornos hepáticos. Aunque la producción elevada de bilirrubina es el único mecanismo hematológico que causa ictericia, las anomalías hepáticas que pueden originarla son numerosas. El metabolismo de la bilirrubina podemos separarlo en etapas:

1. Formación de la bilirrubina por catabolismo del hemo en las células reticuloendoteliales.
2. Transportación en la sangre, unida a la albúmina del plasma.
3. Captación por el hepatocito.
4. Conjugación en el retículo endoplasmático del hepatocito.
5. Secreción hacia los canalículos biliares.
6. Excreción con la bilis al duodeno.

Clasificación de las ictericias

Existen 2 clases de íctero, si atendemos al tipo de bilirrubina que ha aumentado predominantemente: **con bilirrubina no conjugada elevada** y **con bilirrubina conjugada elevada**. En ambos pueden aparecer aumentos de las 2 formas de bilirrubina, pero la alteración pura original suele afectar a una sola de ellas, de acuerdo con la etapa del metabolismo de la bilirrubina en que se encuentra la falla.

Ictericias con bilirrubina no conjugada elevada

En este íctero el trastor no puede estar localizado en cualesquiera de las 4 primeras etapas del metabolismo de la bilirrubina, enumeradas con anterioridad, aunque la más frecuente se origina en la primera etapa.

Como la bilirrubina no conjugada circula en la sangre unida a la albúmina, en esta ictericia no hay presencia de bilirrubina en la orina (bilirrubinuria), puesto que en el riñón normal la albúmina no aparece en el filtrado glomerular. Las causas más frecuentes son: la hiperproducción de bilirrubina, los problemas en su captación y retención por el hepatocito y las deficiencias en la reacción de conjugación. En común para todas ellas, lo cierto es que la bilirrubina producida no llega finalmente a conjugarse en su totalidad.

ÍCTERO HEMOLÍTICO

Relacionados con la etapa 1 del metabolismo de la bilirrubina, existen trastornos de los eritrocitos que acortan su vida media de 120 días y con ello se incrementa la producción del pigmento. Las causas más frecuentes son la drepanocitosis, la microesferocitosis hereditaria y las anemias hemolíticas adquiridas. En las anemias megaloblásticas, la talasemia, la intoxicación por plomo y otras, suele ocurrir la afectación en estadios precoces, de modo que la destrucción de los reticulocitos y los eritrocitos defectuosos tiene lugar en la médula ósea, el hígado o el bazo. De cualquier forma, el resultado es el mismo.

Raramente, en este íctero la bilirrubina sobrepasa los $68 \mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$ (normal = hasta $17 \mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$). El aumento en su producción provoca una mayor captación, conjugación y eliminación por el hígado. Como consecuencia, se notará un aumento de la excreción de urobilinógenos por las heces fecales, por su coloración más oscura (**pleyocromía fecal**).

DISMINUCIÓN DE LA CAPTACIÓN Y DEL ALMACENAMIENTO HEPÁTICOS

Los contrastes iodados y algunos antibióticos de uso restringido, como la rifampicina, pueden competir con el sistema de transporte de la bilirrubina al interior del hepatocito y causar este tipo de íctero; sin embargo, los más frecuentes obedecen a diversos trastornos congénitos. En el síndrome de Gilbert está afectada la captación por el hepatocito (tipo III) o la capacidad de almacenamiento (tipo II). En ambos casos, muchas veces la hiperbilirrubinemia no es detectable clínicamente porque no sobrepasa las cifras de 60 a $70 \mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$, en las que la coloración amarilla es visible.

El síndrome de Gilbert consta de múltiples variantes: el tipo III corresponde al 20 % de los pacientes; otro 20 % corresponde al tipo II; el resto presenta el tipo I, donde hay una disminución de la capacidad para la conjugación de la bilirrubina, la cual se hace manifiesta debido a que se presenta un defecto asociado que consiste en la hiperproducción de bilirrubina.

La mayoría de las alteraciones de la conjugación de la bilirrubina son de causa hereditaria. En las afecciones crónicas y agudas del hígado se ha encontrado, a pesar del mayor o menor compromiso de la función hepática, que la actividad de la reacción de conjugación es normal.

En el síndrome de Gilbert tipo I hay disminución de la actividad de la bilirrubina UDP-glucuronil transferasa. Como en los otros tipos de este síndrome, la ictericia es leve.

Una forma grave de hiperbilirrubinemia indirecta es el síndrome de Crigler-Najjar, en el cual no se detecta ninguna actividad de la bilirrubina UDP-glucuronil transferasa hepática. Ya en los primeros 3 días de vida aparece la ictericia, con cifras superiores a los $340 \mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$. Es inevitable el **querníctero**, una encefalopatía producida por los niveles exageradamente elevados de bilirrubina no conjugada en sangre, que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica cuando sus concentraciones superan la capacidad de saturación de la albúmina ($1,5 \mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$). Los pacientes no sobrepasan las fases iniciales de la infancia.

Ictericias con bilirrubina conjugada elevada

Estos ícteros pueden tener su origen en dificultades al nivel de las etapas 5 y 6 del metabolismo de la bilirrubina. El primer caso constituye el íctero hepato-celular y el segundo, el íctero obstructivo. Dado el carácter soluble de la bilirrubina conjugada, ésta atraviesa el filtro glomerular y en estos ícteros puede haber bilirrubinuria, la cual le proporciona un tono más oscuro al color de la orina, signo clínico denominado **coluria**.

ÍCTERO HEPATO-CELULAR

Los más frecuentes son los de la hepatitis viral y las cirrosis consecutivas a ésta, así como las causadas por drogas, alcohol y otros tóxicos. Existen, además, alteraciones congénitas en las cuales se compromete la secreción de la bilirrubina a los canalículos biliares, tales son los casos de los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor.

La hepatitis viral puede ser causada por varios tipos de virus; el A y el B son los más comunes. El primero es un virus de ARN que se transmite por la vía fecal-oral. El período de incubación se extiende entre 2 y 6 semanas; junto con los primeros síntomas se observan alteraciones de la actividad en el plasma de determinadas enzimas (capítulo 79). La enfermedad es leve y, a veces, asintomática.

El virus de la hepatitis B es de ADN y tiene forma hexagonal; en su centro se localiza una polimerasa de ADN y un tipo de antígeno. El virus está recubierto por una capa proteínica externa, donde se halla el antígeno de superficie. El período de incubación oscila entre 6 y 12 semanas. La forma principal de transmisión es la vía parenteral por transfusiones, hemodiálisis y también por pinchazos accidentales del personal médico con agujas contaminadas.

El virus de la hepatitis B no se halla en las heces ni en la orina de los enfermos; sin embargo, el antígeno de superficie se ha localizado en la saliva, el semen, las secreciones vaginales, la leche materna y las lágrimas. Se comprende entonces que, además de la vía parenteral, pueda propagarse por vía sexual.

Los virus C, D, E, F y G son menos comunes. A excepción del E, que se transmite por la vía fecal-oral, los demás lo hacen por la vía parenteral.

La cifra de bilirrubina total en la hepatitis no complicada no es mayor que $170 \mu\text{M}\cdot\text{L}^{-1}$, sobre todo a expensas de la directa. La mayoría de los enfermos se recupera en 1 ó 2 meses. Un bajo por ciento de casos, especialmente en la hepatitis B, puede ver

retardada su recuperación en 6 meses o 1 año, y otro grupo menor evoluciona hacia un tipo de hepatitis crónica progresiva. En este último grupo la supervivencia es de unos 5 años; la muerte sobreviene por una intensa insuficiencia hepática, la evolución gradual de la cirrosis y sus complicaciones.

La alteración en estos icteros se establece en la etapa 6. Cualquier obstáculo al libre flujo de la bilis entre los canaliculos biliares y la desembocadura del árbol biliar en el duodeno produce colestasis. Las heces pueden tornarse pálidas (**hipocolia** o **acolia**), de acuerdo con el grado de obstrucción que impida la llegada de los pigmentos al intestino. Se observa un aumento de los ácidos biliares y del colesterol en sangre, los cuales tampoco pueden eliminarse por las vías biliares.

Si la lesión tiene lugar en los canaliculos, la obstrucción es intrahepática. Puede deberse a la acción de drogas, hormonas esteroides y también como resultado de la hepatitis aguda. Las lesiones radican en las membranas canaliculares y en las uniones estrechas pericanaliculares.

Un problema en el transporte de aniones orgánicos de bajo peso molecular hacia el canaliculo es la alteración presente en el síndrome de Dubin-Johnson. Los enfermos presentan, además de la elevación discreta de la bilirrubina directa en sangre, el aumento de la relación coproporfirina I/coproporfirina III en la orina, debido a que el isómero III tiene mayores dificultades en su transporte a la bilis que el isómero I.

El hígado, a simple vista, aparece oscurecido y al microscopio muestra depósitos de pigmentos, similares a la melanina en las células del parénquima. Estudios experimentales orientan que el pigmento puede ser un producto de oxidación del glucurónido de metanefrina, metabolito de la adrenalina que se excreta normalmente por la bilis, pero que los pacientes con este síndrome eliminan mal.

El **síndrome de Rotor** parece ser una variante del anterior; en él no se observa la deposición pigmentaria en el hígado y la afectación parece radicar en la capacidad del hepatocito para retener la bilirrubina conjugada, antes de ser excretada en la bilis.

ÍCTERO POR ESTASIS POSTHEPÁTICO DEL FLUJO BILIAR

Cuando el obstáculo está localizado fuera del hígado, en los conductos biliares más gruesos se produce el **íctero obstructivo**. La más relevante de las alteraciones en las enzimas del plasma es el aumento de la fosfatasa alcalina (capítulo 79). La ictericia suele ser intensa y aunque es a predominio de la bilirrubina conjugada, también se eleva la fracción indirecta porque las beta-glucuronidasas hísticas tienen una mayor cantidad de sustrato y producen bilirrubina no conjugada.

Entre las causas más frecuentes de íctero obstructivo se hallan el cálculo del colédoco, el cáncer de la cabeza del páncreas y la colecistitis aguda. La solución del íctero es generalmente quirúrgica.

Resumen

En algunas enfermedades se advierte más directamente el vínculo que existe entre la bioquímica y la medicina. En el centro de estas alteraciones se encuentra la afectación del curso normal del metabolismo. En el presente capítulo se exponen 3 ejemplos de procesos patológicos de este tipo: la diabetes mellitus, la encefalopatía hepática y el íctero.

En la diabetes mellitus, por una causa u otra, existe una acción insulínica con capacidad insuficiente de responder en plena medida a las necesidades. Se distinguen 2 formas clínicas: la diabetes insulínoddependiente y la no insulínoddependiente.

La consecuencia primaria del déficit en la acción insulínica en el organismo es la dificultad en la entrada de la glucosa a los tejidos muscular y adiposo. En el

hígado, donde la glucosa penetra libremente, la actividad de la glucoquinasa es pobre en la diabetes. Como resultado de todo lo anterior, la conversión de la glucosa en ácido pirúvico, la vía de oxidación directa y la síntesis del glucógeno muscular y hepático se hallan relativamente anuladas en el diabético. Por el contrario, la glucogenólisis y la gluconeogénesis se estimulan por el exceso de glucagón. Por tanto, existen hiperglicemia y glucosuria. Esta última hace incrementar las pérdidas de agua en la orina (poliuria), lo que puede conducir a la deshidratación.

Las hormonas lipolíticas prevalecen y determinan la movilización de los ácidos grasos de los depósitos. Se incrementa, así, la beta oxidación de los ácidos grasos, favorecida además porque la carnitina palmitil transferasa I se halla libre de la inhibición que ejerce indirectamente la insulina, sobre ella. El malonil-CoA se encuentra en muy bajas concentraciones.

Las grandes cantidades de acetyl-CoA, derivadas de la oxidación de los ácidos grasos, no pueden ser asimiladas por el ciclo de Krebs y este metabolito es derivado hacia una mayor formación de cuerpos cetónicos en el hígado. Así se produce la cetosis diabética.

Las complicaciones que sobrevienen en la diabetes de larga evolución comprenden hígado graso, aterosclerosis, angioesclerosis renal, complicaciones oculares con cambios en la retina, lesiones en la piel y alteraciones del SNC y periférico, entre otras. Aunque la patogenia de estas complicaciones no está determinada, se cree que la glucosilación no enzimática de proteínas, el aumento del D-sorbitol producido en la reducción de la glucosa y la actividad de proteína quinasa C pudieran estar involucrados en las complicaciones tardías de la diabetes.

La encefalopatía hepática es un trastorno que aparece en las enfermedades graves del hígado. En ella hay diversos grados de afectación de la conciencia, desde un letargo ligero hasta el coma profundo.

El NH_3 parece ser un factor importante en la afectación de la función cerebral. Por una parte, para desembarazarse de las elevadas concentraciones de NH_3 , el encéfalo agota sus disponibilidades de ácido glutámico en la síntesis de glutamina, de manera que se hace necesario recurrir al ácido alfa-cetoglutarico. Este escape continuo de un intermediario del ciclo de Krebs deprime esta vía metabólica que es crucial en el metabolismo aerobio del cerebro.

Por otro lado, la salida de glutamina se acopla a la entrada de aminoácidos aromáticos, debido a que en las hepatopatías la relación entre los niveles de aminoácidos de cadena ramificada y los aromáticos se altera en detrimento de los primeros. La entrada excesiva de aminoácidos aromáticos provoca la síntesis de serotonina y otras sustancias neurotransmisoras, que distorsionan el balance normal de estos compuestos en el SNC.

El íctero es la coloración amarilla de la piel y las mucosas, producida por el exceso de bilirrubina; ésta se origina en el catabolismo del hemo y sigue distintos pasos hasta su normal excreción por la bilis. Dificultades en cualesquiera de estas etapas pueden conducir a un exceso en la cantidad del pigmento circulante en la sangre.

Los ícteros se pueden agrupar en 2 grandes clases, según predomine la elevación de la bilirrubina no conjugada o la conjugada. Entre los primeros está el debido a hiperproducción de la bilirrubina, como sucede en los procesos hemolíticos. La insuficiente captación de la bilirrubina por el hepatocito también puede ser la causa de esta clase de íctero, como en el síndrome de Gilbert. Si la conjugación de la bilirrubina es deficiente, también aumenta la bilirrubina indirecta en sangre. Esto es lo que acontece en el síndrome de Crigler-Najjar, en el cual no se detecta la actividad de la enzima conjugante.

El íctero con bilirrubina conjugada elevada puede deberse a interferencias con el flujo normal de la bilis hacia el duodeno. Es hepato-celular cuando la retención

se origina al nivel de los canalículos intrahepáticos. El íctero obstructivo es causado por impedimentos mecánicos al flujo en las vías biliares mayores.

Los ícteros hepato-celulares más frecuentes son los de la hepatitis y la cirrosis. En trastornos congénitos, como el síndrome de Dubin-Johnson, se produce por fallas en el transporte de la bilirrubina, desde el hepatocito hasta los canalículos biliares.

Los ícteros comunes más intensos son los obstructivos, provocados por los cálculos en el colédoco, el cáncer de cabeza de páncreas y la colecistitis aguda.

Ejercicios

1. Mencione 3 causas diferentes que puedan originar diabetes mellitus.
2. ¿Por qué la deficiente acción insulínica origina hiperglicemia?
3. Entre los diversos factores que propician el incremento de la beta oxidación de los ácidos grasos, ¿cuál parece ser un factor determinante, a juzgar por algunos experimentos?
4. ¿Cuáles alteraciones bioquímicas podrían estar relacionadas con las complicaciones tardías de la diabetes?
5. Explique a qué se debe la hiperamonemia del enfermo hepático.
6. ¿Cómo repercute la hiperamonemia en el metabolismo oxidativo del encéfalo?
7. Explique cómo la hiperamonemia puede provocar indirectamente un trastorno en el balance normal de neurotransmisores en el SNC.
8. Especifique, considerando las 6 etapas del metabolismo de la bilirrubina, en cuáles de ellas una falla resulta en ictericia con bilirrubina no conjugada elevada, y en cuáles el aumento es predominantemente de bilirrubina conjugada.
9. Cite 3 alteraciones congénitas del metabolismo de la bilirrubina que provoquen íctero y diga en qué consiste la dificultad metabólica en cada caso.