

11209

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ANALISIS DE LA MORTALIDAD DE PACIENTES CON FALLA RENAL AGUDA SECUNDARIA A COLESTASIS POR ICTERICIA OBSTRUCTIVA.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL
PRESENTA:
DR. JUAN FERNANDO ARAGON SANCHEZ

ASESOR DE TESIS: DR. NOE ISAIAS GRACIDA MANCILLA
CIRUJANO GENERAL DE LA UNIDAD 304
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ANALISIS DE LA MORTALIDAD DE PACIENTES  
CON FALLA RENAL AGUDA SECUNDARIA A  
COLESTASIS POR ICTERICIA OBSTRUCTIVA”**



**DR. JUAN FERNANDO ARAGON SANCHEZ**

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D

MEXICO D.F. 2004

## AGRADECIMIENTOS

A lo largo de estos cuatro años de residencia he conocido muchas personas, la mayoría indeseable, prepotente, déspota, intolerante, irresponsable y sin profesionalismo ni ética médica, es decir, personas que no deberían ser dignas de portar una bata blanca, ni de ensalzarse de ser cirujanos; a todos ellos mil gracias por que me han enseñado la lección más importante, que es el no ser como ellos.

Gracias a Ana Sánchez y Angel Aragón por darme el derecho de vivir y de compartir con ellos su vida y sus enseñanzas, las cuales han dejado en mí la necesidad de ser mejor persona y mejor médico día con día, por todo ello y mucho más... Gracias pápas.

Gracias a Ana Claudia, por tolerarme y ser mi amiga incondicional, por comprenderme y ayudarme, pero sobre todo gracias por ser mi hermana.

Al maestro Dr. José de Jesús Martínez Robles por ser la primera persona que se preocupó por mí durante la residencia, por enseñarme a amar a la cirugía como un estilo de vida, por darme su confianza en el quirófano y por no amedrentarse ante mis errores y mis fallas técnicas durante los actos quirúrgicos, gracias por enseñarme a tener cuidado y respetar a mis pacientes, gracias maestro por ser como es.

Al Dr. Noe Isaias Gracida Mancilla por guiarme no nada más en la realización de este trabajo, si no además por guiarme en las salas de hospitalización y en los procedimientos quirúrgicos, de preocuparse por nuestra enseñanza y nuestro desarrollo como cirujanos, gracias por estar conmigo.

Al Dr. Francisco Alcántara por darme su confianza, y palabras de aliento, por tener paciencia con mi proceder, y por permitirme desarrollarme como cirujano.



Agradezco a los médicos del servicio 304 de Cirugía General, Dr. Francisco Galindo, Dr. Salvador Vega, Dra. Sandra López, Dr. Carlos Cervantes por ser mi primer contacto con la cirugía cuando interno, por encausarme, y otorgarme sin menosprecio sus conocimientos y habilidades.

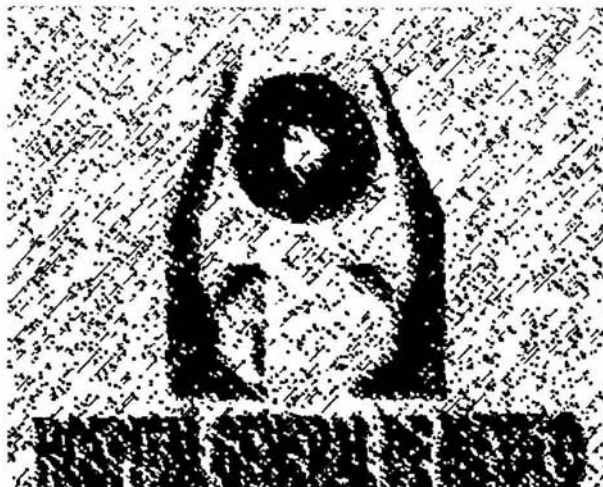
Gracias al Dr. Rafael Gutiérrez Vega, por haberme dado la oportunidad de haber realizado la residencia en este hospital.

Gracias a Jorge Castillo, Iván Cáliz, Francisco Anaya, Enrique Bolaños, Manuel Guzmán, Susana Castillo y Verónica Bautista por su amistad todos estos años.

A mis compañeros, Dra. Gabriela Gutiérrez, Dra. Yuriria Orea, Dr. Rafael Oviedo, Dr. Raymond Toledo, Dr. Oswaldo Cárdenas, Dr. José Luis Zarraga y Dr. Marx Sandoval, muchas gracias por su comprensión, y animó durante estos cuatro años de inigualables anécdotas.

Gracias Ana María por ser mi mejor amiga, por ser mi compañera, por estar conmigo, por conocerte y sobre todo por apoyarme... Te quiero.

Gracias al Hospital General de México que desde estudiante, me ha cobijado en sus aulas y pabellones, y me ha permitido saciarme de conocimiento con los pacientes que a el acuden.



---

**Dr. Eduardo de Anda Becerril.**

Director General de Enseñanza  
Hospital General de México O.D.

---

**Dr. Rafael Gutiérrez Vega.**

Profesor titular del curso de Cirugía General  
Director General Adjunto Médico  
Hospital General de México O.D.

---

**Dr. Noe Isaias Gracida Mancilla.**

Cirujano General Unidad 304  
Hospital General México O.D.

---

**Dr. Juan Fernando Aragón Sánchez.**

Residente de cuarto año del curso de Cirugía General  
Hospital General de México O.D.

REGISTRACIÓN  
MÉDICO  
POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

<b>Indice.</b>	<b>Paginas.</b>
Resumen.....	7.
Introducción.....	10.
Desarrollo del hígado y de los conductos biliares.....	12.
Anatomía.....	13.
Fisiología de la bilis y de la vía biliar.....	14.
Fisiopatología de la colestasis y de la falla renal aguda.....	28.
Falla renal aguda.....	31.
Relaciones fisiopatológicas entre las colestasis y la falla renal aguda.....	41.
Consideraciones terapéuticas.....	46.
Justificación.....	53.
Objetivos.....	54.
Material y métodos.....	56.
Resultados.....	59.
Análisis y discusión.....	65.
Conclusiones.....	72.
Graficas.....	74.
Hoja de recolección.....	105.
Bibliografía.....	106.

## RESUMEN

La patología de las vías biliares es una de las entidades más comunes en la práctica diaria y potencialmente una de las más graves a las que se enfrenta el cirujano.

La enfermedad litiásica es la causa más frecuente de patología de la vía biliar, siendo significativa en comparación con las entidades de tipo neoplásica, infecciosa, parasitaria, inmunológica o iatrogénica (esta última derivada de algún procedimiento quirúrgico).

La obstrucción de la vía biliar y la colestasis secundaria es un paso en la historia natural de estas enfermedades, la cual puede ir seguida de complicaciones que en un momento dado puede llegar a ser mortales. En la práctica diaria se ha observado que los pacientes ictericos que llegan a desarrollar oliguria (tal vez como reflejo de hipoperfusión), tienen un mal pronóstico a corto plazo desarrollando insuficiencia renal aguda resistente al manejo de apoyo.

Se llevo acabo el presente análisis para conocer la mortalidad de pacientes con falla renal aguda secundaria a ictericia obstructiva en pacientes del Hospital General de México O.D. Entre el primero de Enero de 1998 y el 31 de Diciembre de 2002, En la siguiente revisión se describe el reporte de 25 pacientes en los cuales se documento falla renal aguda secundaria a ictericia obstructiva.

De los resultados se muestra que hay una mayor predisposición en pacientes del sexo femenino, en presentarse en mayor frecuencia después de la quinta década de la vida, y en entidades subyacentes de tipo neoplásicas como el cáncer de vesícula y el cáncer de páncreas.

El periodo desde el inicio de la sintomatología y la presencia de falla renal aguda fue 12 meses como máximo de tiempo, el periodo de estancia intrahospitalaria fue de hasta 5 semanas, sin embargo la mayoría 28% tuvieron un tiempo de estancia entre 2 y 3 semanas; el intervalo de tiempo entre la instalación de la falla renal aguda y la muerte ocurrió entre el primero y cuarto día.

El 64 % de los pacientes presento hipotensión arterial en el momento de la muerte, aunado a esto 84% de los pacientes presento elevación de la cifras de urea hasta 10 veces el valor normal, en contraste solo 56% presento elevación de las cifras de creatinina.

En relación a niveles de bilirrubina total 92% de los pacientes presentaron elevación por arriba de 2mg/dL; las principales complicaciones que se observaron fueron el sangrado de tubo digestivo alto y el choque séptico.

De la terapéutica empleada en estos pacientes, se observa que muy pocos estuvieron medicados con diuréticos, o con la utilización de dopamina, y que en 68% no se les realizó algún tipo de procedimiento derivativo de la vía biliar.

Se comparan los resultados obtenidos en 2 grupos, aquellos con falla renal confirmada por estudio histopatológico o por elevación de creatinina sérica mayor a 1.5mg/dL, y en aquellos en los que tales datos fueron negativos.

# **Análisis de la mortalidad de pacientes con falla renal aguda secundaria a colestasis por ictericia obstructiva.**

## **INTRODUCCION.**

La patología de las vías biliares es una de las entidades más comunes en la práctica diaria, y potencialmente una de las más graves a las que se enfrenta el cirujano. En México esta patología es la responsable de 30,013 egresos, aproximadamente un 2% de todas las patologías registradas estadísticamente en el sistema de salud de nuestro país.

La enfermedad litiásica es la causa más frecuente de patología de la vía biliar presentándose en el 10% de la población adulta, con una tasa mujer hombre de 2:1 (25% en las mujeres y 12% en los hombres a los 60 años), siendo significativa en comparación con las entidades de tipo neoplásica, infecciosa, parasitaria, inmunológica o iatrogénica (esta última derivada de algún procedimiento quirúrgico).

La obstrucción de la vía biliar y la colestasis secundaria es un paso en la historia natural de estas enfermedades, que debe llamar nuestra atención de manera prioritaria antes de que se desencadene alguna complicación fatal, ya que la mortalidad de los mismos puede llegar a ser del 80%.

Las complicaciones que se pueden presentar van desde colangitis, pancreatitis, insuficiencia hepática o alteraciones en la coagulación, hasta falla renal aguda y falla orgánica múltiple.

En la práctica diaria se ha observado que los pacientes ictericos que llegan a desarrollar oliguria (tal vez como reflejo de hipoperfusión), tienen un mal pronóstico a corto plazo desarrollando insuficiencia renal aguda resistente al manejo de apoyo, por lo que se plantea el siguiente análisis en función de conocer las circunstancias y posibles causas que desencadenan la falla renal, así como el tiempo de evolución desde su instalación dentro del cuadro clínico y en base a ello instituir medidas terapéuticas que puedan ofrecerse a los pacientes que lo presenten y así disminuir su morbilidad y mortalidad.



## **Desarrollo del hígado y de los conductos biliares <sup>(1)</sup>**

Hacia la tercera semana de gestación el hígado aparece como un brote endodérmico hueco desde el intestino anterior, este brote se separa en 2 partes: hepática y biliar.

La parte hepática contiene células progenitoras bipotenciales que se diferencian en hepatocitos y células ductales, que forman las primeras estructuras del conducto biliar primitivo (placas ductales).

La conexión entre esta masa proliferante de células y el intestino anterior (la parte biliar del brote endodérmico) formará la vesícula y los conductos biliares extrahepáticos, es así que para la duodécima semana la bilis empieza a fluir por el árbol biliar.

## **Anatomía.** (1)

Los conductos hepáticos derecho e izquierdo emergen de los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo del hígado y confluyen en el hilio hepático para formar el conducto hepático común, al que poco después se le une el conducto cístico procedente de la vesícula biliar para formar el colédoco.

El colédoco corre entre las hojas del epiplón menor, delante de la vena porta y a la derecha de la arteria hepática. Transcurriendo detrás de la primera porción del duodeno en un surco que está en el dorso de la cabeza del páncreas y desemboca en la segunda porción del duodeno. El colédoco corre oblicuamente a través de la pared posteromedial del duodeno, más o menos en su parte media, y por lo general se une en el conducto pancreático principal para formar la ampolla de Vater, la cual realiza una prominencia en la luz duodenal llamada la papila duodenal mayor.

Las dimensiones del colédoco varían según la técnica utilizada, en un acto operatorio mide de 0.5-1.5cms de diámetro. Usando colangiografía endoscópica, es menor a 11mm, y por ultrasonografía los valores son menores, aproximadamente de 2-5mm.

En la porción duodenal del colédoco se encuentra el llamado esfínter de Oddi.

## **Fisiología de la bilis y de la vía biliar.** (2-3)

La bilis secretada por el hígado es una solución acuosa en la que se hallan componentes electrolíticos inorgánicos del plasma junto con solutos orgánicos.

Los ácidos biliares se encuentran en la bilis en forma aniónica, es decir, en forma de sales biliares, el ácido cólico conforma el 50% de la bilis humana, el ácido quenodesoxicólico el 30% el ácido desoxicólico el 15% y el ácido litocólico 5%.

Se tratan de moléculas anfipáticas en las que hay radicales con afinidad por el agua (hidrofilicos) y las que no la tienen (hidrofóbicos). Cuando varias de estas moléculas se hallan en el agua, se unen entre sí, formando complejos macromoleculares llamados micelas. En éstas, las moléculas de ácidos biliares se disponen de tal manera, que sus polos hidrofilicos se orientan hacia el exterior, en contacto directo con el agua. Los ácidos biliares primarios, es decir, sintetizados por el hígado, son el cólico y quenodesoxicólico. El primero posee tres grupos hidroxilos y el segundo dos. Además en la bilis se hallan el ácido desoxicólico y pequeñas cantidades de ácido litocólico. Los dos proceden de los ácidos biliares primarios tras la pérdida de un radical hidróxido. El ácido desoxicólico tiene 2-OH y procede del ácido cólico. El ácido litocólico tiene un solo -OH y procede del ácido quenodesoxicólico.

El principal fosfolípido de la bilis es la fosfatidilcolina (lecitina); (0.3-11mEq/L) (25mgs-810mgs/dL; conformando 0.1% de la composición biliar) También tiene 2 polos y es muy poco soluble al agua. En ella, estas moléculas se ordenan formando capas bimoleculares en las que su superficie externa está formada por sus polos hidrofílicos y su espesor por los hidrofóbicos.

Cuando la cantidad de fosfolípidos es muy grande, estas capas pueden superponerse formando estructuras complejas que conocemos como cristales líquidos, estos pueden adoptar también una estructura esférica, a manera de vesícula, en cuyo interior pueden albergar sustancias poco solubles en agua como lo es el colesterol.

El colesterol es insoluble al agua, a pesar de ello la bilis puede contener de 60-320mg/dL, (1.6-83mEq/L, 0.06% de la bilis del conducto común). Si el colesterol no precipita y se mantiene en solución se debe a que esta incluido en las vesículas de fosfolípidos, entre las láminas de fosfolípidos o en otras estructuras mas complejas aún – micelas-.

Los pigmentos biliares se hallan en concentraciones que oscilan entre 0.5gr/L-2gr/L, (3-45mEq/L, 0.2% de la composición biliar) y las proteínas principalmente la albúmina, entre los 0.3 y 3grs/l.

La bilis cumple dos misiones principales, la primera es la de proporcionar al intestino ácidos biliares que faciliten la absorción de grasas y vitaminas liposolubles, en tanto que la segunda es la de eliminar sustancias residuales del catabolismo celular que no pueden serlo por otra vía.

Este es el caso de la bilirrubina, producto de la degradación de la hemoglobina y el colesterol.

Las células del lobulillo hepático normal se encuentran dispuestas de tal manera que gran parte de su superficie está en contacto casi directo con la sangre; se disponen ordenadamente unas sobre otras formando tabiques (tabéculas), dos de las seis caras que posee cada célula se orientan directamente hacia el torrente sanguíneo. Las otras cuatro contactan con sus vecinas de tabique, este contacto entre las células es especialmente íntimo en la porción central de esas caras. En ese lugar se sitúa lo que se denomina el canalículo biliar. Este espacio de dimensiones reducidas (1micra), corresponde al inicio de la vía biliar.

El árbol biliar se inicia en ese pequeño espacio situado entre las células hepáticas. Este espacio carece de paredes propias ya que son las membranas plasmáticas de los hepatocitos adyacentes las que lo limitan. A ese nivel la membrana celular posee múltiples pliegues prolongaciones digitiformes, cuya finalidad funcional es la de ampliar la superficie de secreción.

El espacio biliar está cerrado lateralmente por unas estructuras denominadas complejos de unión, los cuales unen firmemente las dos células hepáticas adyacentes e impiden que la bilis pueda refluir a la sangre. De estos complejos, el elemento más decisivo es el formado por las uniones densas, que están incrustadas en las membranas plasmáticas de las dos células que delimitan el canalículo biliar; la complejidad y densidad de la red que forman está estrechamente relacionada con el grado de impermeabilidad del epitelio para el paso de agua y de electrolitos a través de esta ruta paracelular, formando una red de densidad intermedia que se relaciona con su moderada permeabilidad al paso de agua y de electrolitos.

La morfología del canalículo biliar, el diámetro de su luz, el número y grosor de sus vellosidades, etc., están determinados por un conjunto de filamentos pericanaliculares condensados que forman parte del citoesqueleto.

La bilis que fluye por los canalículos biliares es generada por dos mecanismos diferentes. El primero, dependiente de los ácidos biliares, el segundo, independiente de los ácidos biliares. El flujo biliar dependiente corresponde a la bilis que se forma como consecuencia del gradiente osmótico creado por la secreción de los ácidos biliares.

Esta diferencia osmótica arrastra agua al interior de los canaliculos biliares a través de las uniones densas; 50% del flujo canalicular tiene lugar por este mecanismo (200ml/día), lo que representa más del 33% del flujo biliar total.

El flujo biliar independiente de los ácidos biliares corresponde al 50% del flujo canalicular restante y supone también 33% del flujo biliar total, esta sería la bilis que se formaría en la situación experimental (no existente en la práctica) de ausencia de ácidos biliares.

La formación de bilis es un proceso osmótico secretor que se conduce por la concentración activa de sales biliares y de otros constituyentes biliares en el canaliculo biliar. El transporte de solutos desde la sangre a la bilis es dada por sistemas transportadores de la membrana plasmática en la superficie del hepatocito baso lateral (sinusoidal) y apical (canalicular).

Hay dos sistemas sinusoidales para la salida de sales biliares por los hepatocitos, un cotransportador sodio-taurocolato (NTCP) y un transportador anión orgánico independiente de sodio (OATP). El primer sistema depende de la concentración o del gradiente de sodio en el interior del hepatocito, a la vez generado por la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa en la membrana y por los canales de  $\text{K}^+$ . éstos proporcionan también la energía para conducir la expulsión de protones por un mecanismo de intercambiador de sodio-hidrógeno y por un mecanismo de cotransportador

de sodio-bicarbonato, así como también de la salida de ácidos biliares conjugados dependiente del gradiente electrogénico de Na <sup>(4)</sup>.

Las sales biliares son los solutos más abundantes en la bilis, su transporte desde el plasma hacia los hepatocitos es predominantemente mediado por el cotransportador de sodio-taurocolato (NTCP) <sup>(5)</sup>, las sales biliares no conjugadas son transportados desde el plasma dentro del hepatocito por el transportador independiente de Na (OATP).

El transporte activo de solutos a través de la membrana canalicular de los hepatocitos representan el paso limitante en la formación de bilis, este paso es manejado por un conjunto de bombas exportadoras dependientes de ATP que pertenecen a la familia de transportadores de membrana vinculadas con ATP. Las primeras de estos transportadores canaliculares son localizadas y caracterizadas como la glicoproteína 1P-multifármaco resistente la cual regula la excreción canalicular de una voluminosa cantidad de cationes lipofílicos, sin embargo este mecanismo no se encuentra bien dilucidado <sup>(6,7)</sup>. Por otro lado, la glicoproteína 3P-multifármaco resistente, el cual es un fosfolípido transportador que transloca fosfatidil colina desde el interior al exterior del canalículo biliar.



Otra bomba transportadora, es el transportador canalicular multiespecífico anión orgánico, la cual es una isoforma de las proteínas asociadas a multifármacos resistentes (MRP2) (8,9). Estos transportadores regulan la excreción canalicular de una amplia cantidad de sustancias o sustratos anfipáticos que incluyen el leucotrieno C4, la glutatión-S conjugada y los glucoronidos, así como sulfatos conjugados, y es responsable de la generación de flujo biliar independiente de sales biliares dentro del canalículo biliar.

La membrana canalicular contiene varios transportadores independientes de ATP incluyendo los canales de cloro (proteína reguladora transmembrana de fibrosis quística), un intercambiador cloro-bicarbonato para la secreción de bicarbonato, y un transportador de glutatión.

Los colangiocitos contienen canales de cloro que pertenecen al regulador de transmembrana de fibrosis quística y un intercambiador de cloro bicarbonato para la salida de bicarbonato, además los colangiocitos tienen funciones absorptivas para una variedad de solutos biliares incluyendo sales biliares, aminoácidos y glucosa.

El flujo biliar dependiente de ácidos biliares es responsable del 50% del flujo biliar total canalicular, procedente en su mayor parte de la sangre portal y a su vez del intestino. Los ácidos biliares se encuentran circulando por un sistema formado por el hígado, vías biliares,

intestino y sangre portal. Este recorrido se complementa varias veces al día y a lo largo de él pueden perderse pequeñas cantidades de ácidos biliares, a pesar de estas pérdidas, la cantidad total de estos ácidos circulantes por ese sistema enterohepático permanece constante, esas pérdidas son restituidas inmediatamente por el hígado, que la sintetiza a partir del colesterol. Los ácidos biliares junto con el sodio y algunos aminoácidos pasan a las células hepáticas para rellenar el vacío de sodio creado por la bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPasa, que expulsa  $\text{Na}^+$  de la célula, la actividad de esa enzima crea un potencial de  $-35\text{mv}$  en las células y la concentración de sodio en estas baja a  $12\text{mEq}$ .

Los ácidos biliares son conjugados con la taurina o con la glicina y forman micelas o vesículas con el colesterol y la lecitina, hasta abandonar la célula por el canalículo biliar. La membrana sinusoidal de las células hepáticas tiene una extraordinaria capacidad para captar los ácidos biliares que llegan por la porta. Prácticamente la totalidad de esos ácidos es retenida por el hígado. Este mecanismo tan eficaz es saturable y susceptible de competencia, lo que sugiere que los ácidos biliares pasan al interior de las células unidos a un portador.

En cualquier caso se trata de una entrada que se encuentra acoplada al paso del  $\text{Na}$  a las células. La actividad de este sistema puede ser estimulada por la insulina, alfa adrenergicos, glucagón, corticoides, y frenada por el etilnilestradiol y por fármacos tales como la clorpromacina.

Los ácidos biliares más liposolubles (no conjugados, mono, dihidroxilados) se difunden con más facilidad a través de la membrana plasmática lipídica de la célula. Por el contrario son los más hidrosolubles (conjugados y trihidroxilados) los que dependen de los mecanismos anteriormente mencionados para atravesar esa membrana celular.

Los ácidos biliares dentro de las células se transportan hacia el polo biliar de éstas, unidas a transportadores de identidad desconocida. Durante este trayecto son conjugados con la glicina y taurina y a ellos se suman los ácidos biliares que están siendo sintetizados a través del colesterol. La llegada de ácidos biliares al canalículo biliar, atrae agua, y esta entra pasando a través de las uniones densas. Hay un buen número de datos que indican que los ácidos biliares estimulan la secreción activa de otros electrolitos inorgánicos, preferentemente  $\text{CO}_3\text{H}$  y estos determinan también una parte del flujo biliar.

El flujo biliar independiente de los ácidos biliares se trata de la bilis que se forma, aún en ausencia absoluta de secreción de ácidos biliares. Se trata de un flujo biliar que es difícil de medir y de valorar, y por ello no es fácil conocer los factores que lo regulan.

El mecanismo por el que se genera esta bilis es enigmático, más probable parece su relación con la secreción  $\text{CO}_3\text{H}$ , ya que la exclusión de este anión reduce el volumen del flujo biliar.

Se ha pensado que los sulfatos bilirrubinatos, el glutatión y otros solutos orgánicos que se hallan en la bilis en concentraciones muy superiores a la del plasma, representen las fuerzas que generan esa bilis, independiente de los ácidos biliares.

La bilis además de iones, agua y ácidos biliares contiene lípidos que son muy poco solubles en el agua (lecitina) o totalmente insolubles en ella (colesterol). Si a pesar de ellos, estos lípidos permanecen disueltos en la bilis, se debe a que las moléculas de lecitina se disponen ordenadamente formando vesículas con colesterol o constituyen complejos macromoleculares.

La secreción de ácidos biliares es esencial para que sea posible la del colesterol y la de la lecitina. La formación de estas vesículas o micelas tiene lugar dentro de las células como consecuencia de la interacción de los ácidos biliares con los fosfolípidos y el colesterol de las membranas celulares.

La bilirrubina y otros aniones orgánicos se representan en el 3% del residuo sólido biliar. Su paso desde la sangre hasta las células hepáticas está facilitado por la existencia de un portador, (antes referido).

En el citoplasma celular se fija a otras proteínas (ligandina o glutatión-s-transferasa B y la proteína Z) que la conducen al retículo endoplásmico. En las membranas de este retículo, tanto del liso como del rugoso, existe una enzima, la glucoroniltransferasa que introduce dos moléculas de ácido glucorónico en la bilirrubina, lo que conduce a la formación, primero, de un monoconjugado y luego, en un segundo paso, de un biconjugado.

La glucuronización de la bilirrubina es fundamental para la excreción biliar e incluso renal. La introducción de las moléculas de ácido glucorónico transforma a la bilirrubina de liposoluble en hidrosoluble, y de ser una molécula enrollada en sí misma pasa a ser lineal. Estos cambios permiten que la bilirrubina se fije a un sistema de portadores que facilitan su paso a través de la membrana plasmática canalicular. Los ácidos biliares parecen facilitar la secreción de bilirrubina, probablemente tras incorporarla a micelas mixtas o a vesículas lipídicas.

La incorporación de la bilirrubina a estas micelas, supone su exclusión como fuerza osmóticamente activa y aunque la concentración de bilirrubina en la bilis es muy superior a la que tiene el plasma estas diferencias son muy escasas cuando se consideran en términos de sustancia osmóticamente activa.

La bilis formada en los canalículos biliares pasa a un sistema de conductos de calibre progresivamente creciente que termina en la luz del duodeno; los canalículos biliares carecen de paredes propias y es la membrana plasmática de los hepatocitos vecinos, la que los limita, la luz de los restantes conductos lo esta por células específicas que forman sus paredes.

Los conductos reciben diferentes nombres los más pequeños continuación de los canalículos biliares, son los conductos de Hering. A estos le siguen los conductillos biliares o colangiolos. Tras ellos se sitúan los ductos interlobulillares, a estos ductos le siguen los ductos septales o segmentarios, los cuales confluyen en otros más gruesos, los ductos lobares. El hígado posee dos de estos grandes conductos y cada uno de ellos recoge la bilis de cada lóbulo hepático. Ambos confluyen en el ducto hepático común, el cual se sigue del colédoco.

La bilis canalicular, recién formada en el lobulillo hepático, puede sufrir algunas modificaciones a su paso por este sistema de conductos, incluida la vesícula biliar; en este lugar la bilis se enriquece en Na, K, CL, CO<sub>3</sub>H, y se empobrece en ácidos biliares. Se ha demostrado repetidamente que la secretina y también la gastrina juegan un papel estimulante decisivo.

El epitelio de las vías biliares está capacitado no solo para secretar, sino también para absorber agua y electrolitos, se ha comprobado que en la ausencia de vesícula biliar, la bilis almacenada en los conductos biliares puede concentrarse hasta adquirir unas características similares como las que tiene la bilis vesicular durante los periodos de ayuno.

La bilis retenida en la vesícula pierde hasta el 90% de su volumen en 4 hrs. y se concentra. El Na que en la bilis tiene una concentración de 150meq/ml, alcanza en la vesícula los 300 meq/l y los ácidos biliares pasan de 30meq-300meq/l, las concentraciones de cloro, K, CO<sub>3</sub>H, descienden a 5-10meq/l.

Durante los periodos interdigestivos, el esfínter de Oddi se encuentra cerrado (con una presión de 13-15mmHg) y ello supone una marcada resistencia al flujo de bilis; ésta se queda en los conductos biliares alcanzando presiones que oscilan entre los 0.6 y 2.6 kPa (4.4mmHg-19.4mmHg).

Esta presión se mantiene constante ya que cuando se eleva 0.13-0.26 kPa (1mmHg-2mmHg) por encima de la basal, el esfínter de Oddi se abre y permite el paso de la bilis, esta apertura tiene lugar no solo tras la ingesta de alimentos sino también durante el ayuno, y responsable del flujo biliar al duodeno. En condiciones patológicas la obstrucción de salida biliar permite una transmisión de la presión intracoledociana hacia el árbol biliar intrahepático

con el subsecuente reflujó a la sangre, condición que se comentará posteriormente. Durante la apertura del esfínter de Oddi se puede reconocer que el flujo biliar se interrumpe varias veces, tres y siete veces por minuto. Ello se debe, a que el esfínter posee contracciones que lo originan, y la frecuencia y amplitud de las mismas es influenciabile por colecistocinina y por la morfina, la primera la reduce, la última lo incrementa.

La presión dentro de la vesícula biliar es menor que la que existe en los conductos biliares por esta razón la bilis comienza a fluir hacia la vesícula, la cual, relajando sus paredes acepta un gran volumen de bilis sin modificar su presión. Durante estos períodos de ayuno, las paredes vesiculares tienen también algunas contracciones, que contribuyen a vaciar un parte de su contenido y a sustituirla por una bilis recién secretada.

Durante la ingesta de alimentos, llega al duodeno el contenido gástrico, grasas, proteínas y aminoácidos, que inducen la liberación de colecistocinina y de otras hormonas gastrointestinales. Éstas provocan la contracción vesicular y a su vez la relajación del esfínter de Oddi y permite el vaciamiento de la bilis en el duodeno, además de la estimulación vagal; la motilina tiene el mismo efecto, mientras que la atropina y la somatostatina tienen el contrario. La morfina y los analgésicos de su grupo farmacológico (codeína y meperidina), actúan incrementando la presión del esfínter de Oddi.



Otro elemento importante de la bilis es la fosfatasa alcalina la cual se encuentra sintetizada en el hepatocito así como en los conductos biliares.

### **Fisiopatología de la colestasis y de la falla renal aguda.** <sup>(1,4)</sup>

Colestasis se define como la llegada de una cantidad insuficiente de bilis al duodeno, y puede ocurrir por interferencia con el flujo biliar en cualquier nivel, desde la membrana basolateral del hepatocito hasta la desembocadura del colédoco en el duodeno, morfológicamente la colestasis es una acumulación de la bilis en los hepatocitos y conductos biliares, clínicamente es la acumulación en la sangre de todas las sustancias que normalmente se excretan con la bilis, funcionalmente se define como una disminución del flujo biliar canalicular y la cual puede obedecer a muchos factores. La bomba dependiente de sales biliares falla si llegan cantidades inadecuadas de sales biliares al canaliculo biliar o si escapan de este, y puede contribuir a esto la falta de circulación enterohepática.

La colestasis puede relacionarse con falta de fluidez en las membranas y de la actividad de la ATPasa  $Na^+-K^+$  como sucede con la endotoxina la cual disminuye su actividad; la integridad de la membrana canalicular puede verse alterada por la disrupción de los microfilamentos responsables del tono canalicular y de la contracción de las

uniones densas, lo que da lugar a la pérdida de la barrera normal y al consiguiente paso de grandes moléculas directamente al canalículo desde la sangre.

Las anomalías de los conductos biliares, como la inflamación y las alteraciones epiteliales, interfieren en el flujo biliar, aunque es probable que sean secundarias y no primarias. El acontecimiento primario en la colestasis extrahepática es obvio; por ejemplo, un cálculo biliar que obstruye el colédoco.

Algunos ácidos biliares retenidos pueden causar colestasis por sí mismos en tanto que la administración de los ácidos biliares menos tóxicos es protectora. Durante la obstrucción de la vía biliar se produce una transposición de la proteína transportadora de las sales biliares del canalículo a la membrana basolateral, dando lugar a una inversión de la polaridad del hepatocito; esto puede prevenir la acumulación de ácidos biliares en el citosol.

Durante la colestasis intrahepática el trastorno primario es oscuro, pero también se producen cambios secundarios en el hepatocito y muchas veces no se pueden trazar la diferencia entre los cambios primarios y los secundarios.

En cuanto a la alteración que produce la colestasis en los riñones, éstos se presentan tumefactos y teñidos de bilis; en los túbulos contorneados distales y en los colectores hay cilindros que contienen bilirrubina, los cuales pueden estar densamente infiltrados de células y hay disrupción en el epitelio tubular. El tejido conectivo circundante puede exhibir entonces edema e infiltración inflamatoria, sin encontrarse fibrosis cicatrizal.

Los riñones son susceptibles a la lesión por hipoxia, provocando que las respuestas cardiovasculares se encuentren alteradas así como la vasoconstricción periférica en respuesta a la hipotensión, dando serias complicaciones en el paciente que se halla deshidratado, con pérdidas hemáticas o sometido a procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos.

El tiempo de protombina se encuentra alargado pero es corregible con vitamina K, pero la coagulación puede permanecer alterada debido a la disfunción plaquetaria, la mucosa gástrica es más susceptible a la ulceración, la endotoxemia tiene muchos efectos perjudiciales. Por todo ello, aunque los pacientes ictericos pueden encontrarse clínicamente estables, existen ciertos cambios metabólicos y funcionales, que bajo el estrés quirúrgico y no quirúrgico pueden dar origen a un fallo renal agudo, hemorragia, dehiscencia de las heridas y un riesgo aumentado de sepsis.

A pesar de las diferentes causas, incluyendo la litiásica, cada una de estas enfermedades da como resultado un acentuado daño en la excreción hepatocelular y en la excreción canalicular de sales biliares y otros varios aniones orgánicos.

En seguida se analizarán aspectos básicos de la insuficiencia renal aguda y posteriormente de su relación con la colestasis.

## **Falla renal aguda**

La falla renal aguda está caracterizada por un deterioro en la función renal en un período de horas a días, causando como resultado una alteración del riñón para la excreción de productos derivados del metabolismo, así como para mantener la homeostasis hidroelectrolítica.

Comúnmente se emplean conceptos para definir la falla renal aguda, que incluyen un incremento en la creatinina sérica  $<0.5$  mg/dL, sobre los valores basales, un incremento de más del 50% sobre los valores basales, una reducción de la aclaramiento de creatinina calculada del 50% o un decremento funcional renal que resulta en la necesidad de diálisis (10,11).

Otras literaturas mencionan a la insuficiencia renal aguda o la definen como una elevación del BUN por arriba de 40mg/100mls o la elevación de la creatinina sérica por arriba de 2.0mg/100mls con una relación de la concentración de urea urinaria y urea sérica menor a 8 <sup>(39)</sup>.

La falla renal aguda, puede resultar del decremento de la perfusión renal sin daño celular, en el marco de una isquemia, por tóxicos o efectos obstructivos de los túbulos renales en procesos tubulo-intersticiales con inflamación y edema, o una reducción primaria en la capacidad de filtración del glomérulo. Si la función tubular y glomerular está intacta, pero el aclaramiento está limitado por factores que comprometen la perfusión renal, la falla es denominada como falla prerrenal, si la disfunción renal está relacionada a la obstrucción de la salida urinaria se le denomina como falla postrenal. La falla renal aguda debido a causas intrarrenales primarias puede ser llamada como falla renal intrínseca. La falla prerrenal y la falla renal intrínseca debida a isquemia o nefrotoxinas son responsables de la mayoría de los episodios de falla renal aguda.

La falla prerrenal es rápidamente reversible, las causas más comunes son: falla cardiaca, uso de diuréticos, fiebre, diarrea, vómitos y poca ingesta de líquidos. Los pacientes ancianos son particularmente susceptibles a esta entidad por su predisposición a la hipovolemia y a la alta prevalencia de enfermedad aterosclerótica.

La combinación del uso de diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina causan falla prerrenal en pacientes con enfermedad vascular renal.

En pacientes con disminución en la perfusión renal el uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos pueden precipitar falla prerrenal. Otras causas desencadenantes pueden ser la falla cardíaca, la disfunción hepática o el shock séptico. En pacientes quirúrgicos la falla prerrenal es una causa común de disfunción renal perioperatoria o postoperatoria.

Las causas postrenales ocurren cuando el flujo de salida urinaria se encuentra obstruido a pesar de una función renal normal. Esta obstrucción se presenta comúnmente, debido a una hipertrofia prostática, cáncer de próstata, cáncer de cérvix o alteraciones retroperitoneales.

Una vejiga neurogénica puede resultar en una obstrucción funcional, otras causas menos frecuentes pueden ser intraluminales tales como: cálculos renales bilaterales, necrosis papilar, sangre coagulada, carcinoma de vejiga, y hongos, o extraluminales tales como fibrosis retroperitoneal, tumor colorrectal y otras condiciones malignas.

Las causas renales intrínsecas son categorizadas de acuerdo al sitio primario de lesión: túbulos, intersticio, vasos o glomérulos. El origen más frecuente de lesión tubular es la isquemia o los tóxicos. Aunque muchos casos

de isquemia que provocan falla renal aguda son reversibles, la necrosis cortical irreversible puede ocurrir si la isquemia es severa, especialmente si el proceso de la enfermedad incluye coagulación microvascular como puede ocurrir con complicaciones obstétricas, mordeduras de víbora o síndrome urémico-hemolítico.

Los aminoglucósidos, agentes de radiocontraste y algunas toxinas pueden inducir falla renal aguda, así como también hemopigmentos, agentes quimioterapéuticos tales como cisplatino y proteínas de mieloma. Los fármacos pueden causar falla renal aguda directamente por daño túbular celular.

En pacientes con falla prerenal el daño es más probable a ser causado por fármacos que pueden alterar la hemodinamia intrarrenal, tales como los agentes anti-inflamatorios no esteroideos, o una alta concentración tisular de aminoglucósidos. Pacientes con hiperbilirrubinemia también parecen ser predisuestos a la falla renal aguda.

La falla renal aguda puede ser oligúrica (flujo urinario menor de 400ml por día) o no oligúrica (mayor de 400ml por día). Los pacientes no oligúricos tienen un mejor pronóstico que aquellos con oliguria, el porcentaje de pacientes con falla renal quienes requieren diálisis va desde el 20 al 60%, quienes sobreviven a la diálisis inicial, son menos del 25% de los pacientes que requieren diálisis por largo tiempo.

El índice de mortalidad en la falla renal aguda, va desde el 7% de los pacientes admitidos al hospital con falla prerenal hasta más del 80% entre los pacientes con falla renal postoperatoria. Cuando la falla renal aguda ocurre en el marco de la falla multiorgánica, especialmente en pacientes con hipotensión severa o insuficiencia respiratoria, la mortalidad va desde el 50 al 80%, lo cual puede presentarse en entidades tales como la colestasis. (29)

La falla renal aguda presupone un estado isquémico, cambios estructurales y bioquímicos que comienzan a maquinarse en el parénquima renal y que resultan en vasoconstricción, descamación de las células tubulares, obstrucción intraluminal, y fuga del filtrado glomerular transluminal. (12) Estas modificaciones en la homeostasis vascular renal son los objetivos en el estudio para el tratamiento y la prevención de la falla renal incluyendo aquellos pacientes los cuales presentan colestasis.

La vasoconstricción intrarrenal se encuentra dada por la presencia de un desbalance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores, la resultante isquemia lesiona directamente la función endotelial con decremento en la producción y en la respuesta a sustancias vasodilatadoras. Un número de agentes terapéuticos han sido estudiados para el alivio de la vasoconstricción entre estos se incluyen dopamina, bloqueadores de canales de calcio, péptido natriuretico, antagonista de la endotelina, etc.



La dopamina ha sido utilizada en la prevención y tratamiento de la falla renal aguda de pacientes críticamente enfermos, quienes proponen su uso, sugieren la administración de de una dosis de dopamina de 0.5-2.5microgramos por Kg. por minuto siempre y cuando los pacientes sean euvolémicos (13,14).

La utilización de bloqueadores de calcio ha sido de utilidad en pacientes seleccionados, por ejemplo en pacientes transplantados en los cuales su uso reduce la incidencia de necrosis tubular, además reducen la vasoconstricción asociada con agentes radiocontrastados.

En estudios realizados en animales el péptido atrial natriurético ha mostrado un efecto vasodilatador, el cual atenúa la severidad de la falla renal aguda e incluso puede renovar la función renal cuando se administra después de algún estado isquémico, en un reciente estudio prospectivo en donde se estudió la falla renal aguda por isquemia o por tóxicos se demostró la prevención de la falla renal 24 hrs. después del término de su administración. (15)

Se ha estudiado que un desbalance entre el óxido nítrico y la endotelina, puede provocar disminución del flujo sanguíneo medular y contribuir al daño celular tubular, por medio de la descamación celular así como adherencia de neutrofilos a los capilares y las vénulas; estos cambios favorecen congestión vascular y decremento en el flujo renal. (16)

Los cambios morfológicos tempranos observados con la isquemia, incluyen la formación de vesículas en la membrana apical de las células tubulares proximales. Además de la pérdida del borde en cepillo, las células tubulares proximales pierden su polaridad, y la integridad de las uniones densas es destruida, así como también se observan alteraciones en el citoesqueleto.

Hay un decremento del Na, así como de sus sistemas de transporte ya que la ATPasa se redistribuye desde la membrana basolateral hacia la apical. Se comienza a acumular un sedimento celular debido al recambio existente, este sedimento se vuelve hacia el lumen tubular, el cual formando cilindros de células, incrementa la presión intratubular y reduce la filtración glomerular.

El manitol ha sido administrado en animales de experimentación y pacientes con base en que previene la descamación celular e incrementa el flujo intratubular mitigando así la disfunción renal; la furosemide y la bumetanida ha sido usado también para incrementar el índice de flujo intratubular, el manitol es recomendado junto con una terapia de reemplazo hídrico de forma vigorosa, así como la utilización de bicarbonato de Sodio.

Tanto el manitol como el furosemide han mostrado en animales su ayuda protectora contra la isquemia renal (14), sin embargo muchos estudios en humanos han fallado en demostrar la efectividad de estos agentes en el tratamiento de la isquemia en la falla renal aguda. Si tanto el manitol como los diuréticos de asa son administrados en el curso temprano de la falla renal aguda isquémica, puede convertirse de un estado oligúrico en uno no oligúrico, la cual es generalmente asociada con un menor índice de mortalidad.

La depleción celular de ATP con la isquemia acompañante permite un incremento en la concentración de calcio citosólico, por lo cual el calcio puede contribuir a la toxicidad de la célula epitelial ya que habilita y activa a proteasas y fosfolipasas, las cuales dañan el citoesqueleto e interfieren con el metabolismo energético mitocondrial.

Un proceso de oxidorreducción del oxígeno puede causar un marcado daño tisular ya que después de un período de isquemia hay un rápido desarrollo hacia la formación de oxidantes.

Las fuentes de estos oxidantes en el riñón incluyen, ciclooxigenasas, transportes mitocondriales de electrones, sistema xantino-oxidasa, oxidasas de función mixta del retículo endoplásmico y neutrofilos. En algunos estudios realizados con animales de experimentación, se ha mostrado que los antioxidantes protegen contra las especies reactivas de oxígeno del daño tisular funcional, mientras

que otros estudios no lo demuestran así<sup>(12,18)</sup>, por lo que en la actualidad no hay una completa evidencia para soportar el uso de antioxidantes de especies reactivas de oxígeno en pacientes con falla renal aguda, tema del cual se hablará mas adelante.

La isquemia permite el rompimiento del ATP y la formación de adenosina, inosina, e hipoxantina, los cuales pueden fugar fuera de las células, contraer las arteriolas intrarenales y contribuir a la formación de reactivos de oxígeno.

La fosfolipasa A2, pertenece a una familia de enzimas, que hidroliza los fosfolípidos y los lisofosfolípidos a ácidos grasos libres, los cuales pueden contribuir a la isquemia celular y daño en varios órganos, su activación puede alterar la permeabilidad de la célula y de las membranas mitocondriales. La peroxidación de la membrana lipídica debido a isquemia y reperfusión aumenta la susceptibilidad de las membranas a la fosfolipasa A2. En resumen el ácido araquidónico, un producto de la fosfolipasa A2 es convertido a eicosanoides, que son vasoconstrictores y quimiotácticos de neutrófilos.

La adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular es un paso esencial en la extravasación de estas células dentro de los tejidos isquémicos, la quimiotaxis de los neutrofilos también es debida a la cascada del complemento, con formación local de C5a, posteriormente se liberan reactivos de oxígeno, proteasas, elastasas,

mieloperoxidasa y de otras enzimas que dañan el tejido, estas sustancias, junto con leucotrienos B4 y factor activador de plaquetas pueden aumentar la permeabilidad y la regulación de la expresión de moléculas de adhesión que promueven un gran proceso inflamatorio.

Las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) interactúan con las células endoteliales con receptores CD11a/CD18 y CD11b/CD18 de los neutrófilos, promoviendo la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales (19).

La administración de anticuerpos monoclonales contra ICAM-1 protege a los animales de la isquemia y la falla renal aguda, aún después de dos horas de la lesión.

Por otro lado el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento hepatocítico, y el factor de crecimiento insulínico-1, cuando son administrados a animales de experimentación con isquemia renal, reducen la extensión de disfunción renal y acelera la regeneración celular en el riñón.

Así también se ha visto que la administración de hormonas tiroideas puede ser benéfica, induciendo la síntesis de factor de crecimiento epidérmico en el riñón.

## **Relaciones fisiopatológicas entre la colestasis y la falla renal aguda.**

La incidencia de falla renal en pacientes ictericos, se sugiere por mecanismos como la anoxia (Dawson 1964), y el efecto tóxico de la bilirrubina. Sin embargo la naturaleza de un eje hepatorenal aún no está bien comprendida. Bismuth no ha encontrado relación entre el nivel de la bilirrubina y la severidad de la falla renal, aunque sí con la presencia de septicemia.

Se ha encontrado en estudios experimentales que el efecto de la endotoxina (como en la colestasis), causa disminución del flujo renal por aumento en la resistencia vascular renal y previo a ello por alguna alteración en la postcarga cardíaca o la presión sanguínea, el aumento en las resistencias vasculares en el riñón podrían ser dadas por el depósito de fibrina en el marco de una coagulación intravascular ya que así mismo la endotoxina actúa sobre el factor XI XII y en la membrana plaquetaria con liberación de factores plaquetarios precoagulantes III y IV.

En estudios recientes el rol de los radicales libres ha sido postulado en la disfunción renal que se presenta con la obstrucción biliar (20). Kramer, Schwarting y Becker han demostrado que la administración de antagonistas contra receptores a tromboxanos previenen el decline en la función renal en ratas con ligadura del conducto biliar común, uno de los principales blancos de la lesión por

radicales libres son los ácidos grasos no saturados, los cuales sometidos a peroxidación forman hidroperóxidos y una variedad de productos de descomposición como aldehídos e isoprostanos, estos últimos son biológicamente activos, causando la liberación de endotelina-1 y vasoconstricción renal vía un receptor de tromboxano A2.

Un incremento perioperatorio en la morbilidad y la mortalidad son bien reconocidos en pacientes con colestasis, y son asociados con hipovolemia, hipotensión y falla renal. Estas complicaciones de la colestasis suelen parecerse a los rasgos clínicos de la insuficiencia adrenal, lo que ha supuesto que hay una respuesta baja del eje hipotálamo –hipófisis- suprarrenal en los pacientes con colestasis sometidos a cirugía o algún estrés. La ictericia obstructiva en humanos y animales ha sido asociada con una acumulación en el plasma de un número de sustancias, las cuales se conoce interactúan con este eje e incluyen citoquinas como: IL-1, IL-6, TNF alfa <sup>(21)</sup> y opioides endógenos <sup>(22)</sup>, mismos que se encuentran relacionados con daño en la activación del sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal y con la supresión de factor liberador de corticotropina hipotalámica respectivamente. A pesar de estos estudios los cuales se encuentran establecidos en un modelo experimental con ratas, en el humano requieren mayor sustento científico <sup>(23)</sup>.

La hipovolemia como ya se ha mencionado puede causar disfunción renal en pacientes ictericos, en 1960 William y cols. reportaron que perros con ictericia prolongada tuvieron una reducción en el volumen plasmático y requirieron menor pérdida sanguínea para desarrollar shock hipovolémico que animales sanos.

Evidencia indirecta de la relevancia del reemplazo de un volumen apropiado ha sido provista por estudios que muestran el efecto potencial del forzar la diuresis, y el efecto benéfico de la hidratación apropiada. La hipovolemia podría explicar por qué pacientes con ictericia obstructiva son mas proclives a desarrollar falla renal que aquellos que no lo son en un amplio rango de circunstancias que la facilitan tales como sepsis, hemorragia y administración de drogas nefrotóxicas (24).

Los niveles plasmáticos de péptido atrial natriurético se encontraron paradójicamente aumentados en conejos con ligadura de la vía biliar común comparados con controles no operados siendo así reveladas alteraciones endócrinas compatibles con bajo volumen extracelular así como un incremento plasmático de la actividad de la renina, aldosterona y vasopresina.

Se ha observado que la hiperbilirrubinemia puede inducir la liberación de péptido atrial natriurético por decremento del rendimiento cardiaco.



Trabajos recientes sugieren que la contractilidad basal cardíaca está afectada en modelos experimentales tres días después de la ligadura de la vía biliar común, ya que el péptido atrial natriurético es un marcador sensible de la disfunción miocárdica, los incrementos en sus niveles podrían ser secundarios a una disfunción cardíaca subclínica, a lo cual se hipotetiza que en la ictericia obstructiva hay una disfunción miocárdica subclínica que permite la distensión atrial y un incremento en el péptido atrial natriurético. La disfunción miocárdica y la hipovolemia podrían actuar como sinergistas en la producción de las alteraciones hemodinámicas y renales que se observan en la ictericia obstructiva.

La renina plasmática y los niveles de aldosterona también son incrementados, como lo reportado por Hishida y cols <sup>(25)</sup>.

Después del drenaje biliar hubo una tendencia hacia la normalización de los patrones hormonales y un incremento en la excreción de sodio con balances hidroelectrolíticos positivos, de esta manera los valores de renina y aldosterona se redujeron a la mitad. El decremento de la fosfatasa alcalina se correlacionó con un aumento en la concentración de vasopresina y esto probablemente contribuyó a la expansión del compartimiento extracelular.

Estos datos sugieren que el drenaje biliar pueda ser beneficioso en el mejoramiento de la hidratación de pacientes con ictericia <sup>(26)</sup>.

A pesar de los estudios realizados, la causa del aumento de la constitución plasmática de péptido atrial natriurético en pacientes con ictericia obstructiva no es bien conocido, ya que como se ha mencionado su concentración parece ser un fenómeno paradójico desde que la enfermedad se caracteriza por hipovolemia más que por hipervolemia, aunque otros mecanismos para su liberación podrían estar operando.

El incremento de la presión dentro del tracto biliar y/o la acción directa de algunos componentes biliares sobre el atrio derecho son dilucidados como dos mecanismos posibles de la liberación de péptido atrial natriurético en pacientes con obstrucción biliar.

Topuzlu y Stahl encontraron un incremento en la diuresis y natriuresis después de la infusión intravenosa de bilis, lo cual mostró que la presencia de productos biliares en la circulación biliar puede resultar ser un estimulante poderoso de la liberación de péptido atrial natriurético. La presencia de productos biliares en la sangre podría disminuir la contractilidad cardíaca y resultar en un incremento del péptido atrial a través de un estiramiento del atrio.

Por otro lado el reflujo directo de la bilis hacia el sistema venoso en pacientes ictericos, con la resultante elevación plasmática de bilirrubina y péptido atrial, puede tener un efecto tóxico de los componentes biliares sobre el

parenquima renal además de una vasoconstricción arteriolar mediada por prostaglandinas. A pesar de lo explicado los estudios tienden mas a la creencia de que el decremento de la contractilidad miocárdica y el estiramiento atrial pueden ser vinculados con la circulación biliar y la actividad endocrina del corazón. (27)

## **Consideraciones terapéuticas**

Como se ha mencionado en estos pacientes tanto la morbilidad y mortalidad se encuentran aumentadas, existen factores predictivos que la pueden modificar, entre ellas se ha encontrado a través de estudios realizados lo siguiente: obstrucción maligna, edad mayor a 60 años, albúmina menor a 3grm/100ml, fosfatasa alcalina mayor a 100UI, creatinina mayor a 1.3g/100ml, bilirrubina por arriba de los 200mM (12mg/dL). Se ha considerado que más de tres de estos factores en un pacientes icterico aumenta la mortalidad hasta en un 60%, con presencia de arriba de siete factores la mortalidad puede llegar hasta el 100%, y la ausencia de alguno de estos factores denota un 5% de mortalidad. (28)

En los pacientes ictericos, la filtración glomerular puede disminuir hasta un 75% principalmente después de algún procedimiento quirúrgico, ocurriendo la falla renal en un 9% de estos pacientes con un 50% de mortalidad (26), como se ha descrito con anterioridad los factores que se

encuentran implicados en su aparición son la hipovolemia, hipotensión, desnutrición, sales biliares, bilirrubinas, así como también endotoxinas derivadas de la translocación de la circulación enterohepática. Sin embargo los principales factores que la precipitan son: la colangitis y algún procedimiento quirúrgico, de hecho después de una cirugía en pacientes ictericos las endotoxinas se encuentran en la sangre periférica en alrededor de 50% de los pacientes, la misma endotoxemia induce coagulación diseminada con aumento en la degradación de fibrina peritubular y glomerular induciendo necrosis tubular aguda, por otro lado la coagulación intravascular se inicia por activación plaquetaria a través de la vía intrínseca junto con la formación de la liberación de prostaglandinas (mecanismo fisiopatológico anteriormente descrito)

La endotoxemia también aumenta la secreción gástrica con la subsecuente formación de erosiones mucosas la cuales en un 6 a 14% de pacientes pueden provocar hemorragia gastrointestinal alta.

En animales de experimentación se ha mencionado que la ausencia de sales biliares en la luz intestinal aumenta el pool de endotoxina intestinal y por ende su absorción; terapias de administración de sales biliares previenen la endotoxemia y protegen la función renal de los pacientes ictericos. Los ácidos desoxicólico y quenodesoxicólico son los más efectivos antiendotóxicos.

En otros estudios animales, varios agentes han mostrado capacidad de unión a la endotoxina en la luz intestinal, esto incluye caolín, pectina y colestiramina así también como la cimetidina ha mostrado propiedades antiabsorventes de la endotoxina.

La lactulosa oral ha mostrado que después de su uso por siete días (30ml/6hrs) hay una reducción en la endotoxemia por un efecto directo no dilucidado aún o por disminución o alteración de la flora intestinal previniendo la falla renal en un postoperatorio teniendo como efecto adverso diarrea en la mayoría de los pacientes. <sup>(30)</sup>

La utilización de preparaciones intestinales reduce el número de endotoxina liberada de las bacterias Gram (-) y se ha sugerido para la prevención de la absorción de endotoxina en los pacientes ictericos. En un estudio realizado por Hunt <sup>(31)</sup> se observó que la preparación intestinal no confirió ningún beneficio en 16 pacientes de los estudiados.

Dawson y cols. <sup>(32)</sup> demostraron el efecto protector del manitol en la función renal en animales de experimentación y pacientes ictericos, su acción benéfica puede estar relacionada a la inhibición de la absorción de agua y sodio en el tubulo proximal y el asa de Henle, promoviendo una diuresis y natriuresis, en asociación a la expansión del volumen. Hay un incremento en el flujo sanguíneo renal total y en el flujo medular aún con bajas presiones de perfusión y previene la inflamación endotelial así como la

obstrucción tubular; sin embargo su efecto protector es incompleto y una significativa proporción de pacientes muestran deterioro renal a pesar de su uso.

Por lo que se ha visto, una adecuada hidratación y el uso de manitol preoperatoriamente, son prioritarios en el mantenimiento de la función renal pero debe ser suplementado con algún agente antiendotoxémico.

Parks y cols. (33) realizaron un estudio prospectivo acerca del efecto de la dopamina perioperatoria en pacientes ictericos y encontraron que no hubo una diferencia significativa que demostrara que el uso de la dopamina confiriese algún efecto benéfico, concluyendo que la administración de dopamina no altera la incidencia de falla renal en pacientes ictericos.

Ya se mencionó que en enfermedades hepáticas hay marcadas alteraciones en la circulación sistémica y en la función renal. La circulación sistémica está caracterizada por un estado hiperdinámico, con un incremento del gasto cardíaco, volumen plasmático, y bajo flujo esplácnico así como un decremento en las resistencias periféricas; a pesar de este estado hiperdinámico existe una marcada vasoconstricción de la vasculatura renal y daño en la excreción de sodio y agua. El mecanismo por el cual las enfermedades hepáticas (por ejemplo en pacientes ictericos) permiten un estado hiperdinámico con la resultante hipotensión, aún no está bien comprendido.

Ortiz y cols. (34) hipotetizaron en su estudio, que la administración suplementaria de vitamina E previene la caída de presión sanguínea, la vasoconstricción renal profunda y el daño en la función excretora renal de ratas con ligadura del conducto biliar, normalizando la perfusión renal y probablemente restaurando el equilibrio intrarrenal entre agentes vasoconstrictores y vasodilatadores, específicamente decrementando la oxidación a nivel renal con la resultante caída de isoprostanos y tromboxanos, anteriormente ya mencionados, y quizá incrementando los niveles de óxido nítrico, con el subsecuente incremento de la presión sanguínea.

Siendo así que la vitamina E la postulan como tratamiento de la falla renal en pacientes con obstrucción de la vía biliar común, rompiendo el círculo vicioso entre hipotensión y vasoconstricción renal. Otro de los aspectos que podría ser la llave del deterioro en la función renal, se ha atribuido a que la vitamina E provee de citoprotección a nivel local del eritrocito otorgándole resistencia a los efectos líticos causados por la coagulación intravascular.

De las modalidades terapéuticas que se utilizan en pacientes ictericos, no solo con el fin de prevenir la falla renal, es la descompresión del tracto biliar de los cuales se prefieren los métodos percutáneos, ya que la descompresión de manera transquirúrgica es altamente mórbida y mortal, aunque tenemos que recordar que existen complicaciones asociadas con la colocación de los catéteres, por ejemplo: sepsis, sangrado, fiebre, fugas y

salidas del catéter. Se sabe que sin la utilización de procedimientos de descompresión biliar existe hasta un 50% de falla renal y endotoxemia, y un 33% de bacteremia, existiendo un aumento de los porcentajes con la cronicidad del evento.

Sin descompresión del árbol biliar hay una depresión de la función hepática en una o dos semanas después de la obstrucción total, requiriendo entonces el drenaje biliar por dos o más semanas para que la función enzimática del hígado regrese a lo normal y por ende, disminuir la susceptibilidad del riñón a los efectos deletéreos de la colestasis. (35)

Algunas otras estrategias llevan a cabo la utilización de antioxidantes en contra de los isoprostanos, los cuales provocan vasoconstricción renal así como un decremento en la filtración glomerular. La N-acetilsisteina se ha utilizado como un antioxidante soluble en agua con propiedades protectoras importantes en el parenquima renal y hepático, donde es tomada por las células y convertida en cisteína sustrato para la formación de glutatión, el cual aumentando sus niveles intracelulares confieren protección antioxidante.

Otros efectos se hayan relacionados con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, disminuyendo la formación de angiotensina II, también se halla relacionada con un efecto liberador de óxido nítrico y la subsecuente vasodilatación aumentando la filtración renal,



su utilización es ampliamente implementada en la práctica clínica encontrándose en forma oral e intravenosa y teniendo un buen rango de seguridad a altas y bajas dosis.

(36)

El ácido lipóico, el cual ha sido usado en el tratamiento de la neuropatía diabética, también confiere funciones antioxidantes, la cual es tomada por las células y reducida a ácido dihidrolipóico, el cual tiene la capacidad de barredor de hidroxilos, hipocloritos y radicales de peroxinitrato.

Jiménez y cols. (37) encontraron que la proporción de ácidos biliares totales séricos, fueron corregidos por la utilización de hemodiálisis. En su estudio llevaban acabo mediciones séricas antes y después de las sesiones de diálisis, sin embargo no se observó que la diálisis indujera algún cambio en las concentraciones séricas de ácidos biliares.

Otros estudios indicaron que la utilización de hemodiálisis con una membrana de cupropano es viable para la eliminación de ácidos biliares. (37).

## **Justificación**

Como se ha podido observar, no hay un acuerdo respecto a las terapéuticas empleadas para decremento de la colestasis por obstrucción y la profilaxis de la falla renal aguda secundaria. La realización del presente estudio es importante ya que la incidencia de pacientes con síndrome colestásico obstructivo, es muy alta, las complicaciones, entre las que se incluyen la falla renal aguda, son severas y la mortalidad sigue siendo sumamente elevada, causando en el paciente inestabilidad personal, económica y social, así como también en los medios hospitalarios que deben incrementar gastos de atención para el tratamiento de estos padecimientos.

El presente estudio permitirá conocer la prevalencia de la falla renal aguda asociada a ictericia obstructiva, dará idea de la morbilidad y la mortalidad que representa en nuestro hospital y nos permitirá evaluar y mejorar las medidas terapéuticas empleadas en esta patología, incidiendo así en la disminución de dicha morbi-mortalidad y en la optimización de recursos de atención para la salud.

## **OBJETIVOS**

1. Conocer las causas más frecuentes de ictericia obstructiva en los pacientes del Hospital General de México O.D.
2. Conocer la relación de las causas de ictericia obstructiva que predisponen a falla renal aguda.
3. Conocer la incidencia de falla renal aguda en pacientes con ictericia obstructiva.
4. Evaluar los factores de riesgo que predisponen a la falla renal aguda en pacientes con ictericia obstructiva.
5. Establecer si hay relación entre los niveles de bilirrubina total y el desarrollo de falla renal aguda.
6. Cuantificar el índice de mortalidad atribuida a falla renal aguda secundaria a ictericia obstructiva.
7. Comprobar histopatológicamente la presencia de daño renal secundario a ictericia obstructiva.
8. Establecer el tiempo de sobrevida entre la instalación de la falla renal aguda y el deceso del paciente.

9. Evaluar la eficacia de las medidas terapéuticas empleadas para el manejo de la falla renal aguda en pacientes con ictericia obstructiva.

10. Identificar y sugerir otras opciones terapéuticas para el manejo de los pacientes con falla renal secundaria a ictericia obstructiva.

11. Valorar la factibilidad de aplicación de dichas medidas en nuestra población.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, entre el primero de Enero de 1998 y el 31 de Diciembre del año 2002, de pacientes fallecidos del Hospital General de México O.D. con el diagnóstico de síndrome Ictérico que desarrollaron falla renal aguda. Esta búsqueda se llevó a cabo mediante la localización en el sistema de cómputo, de expedientes del archivo central del Hospital General de México O.D. con clave (576.8, 751.6, 155.2, 211.5, 156.0, 157.9 y K839, Q444, C229, D134, C23X, C259, D136) en base al CIE-9 y CIE-10 con el diagnóstico de ictericia obstructiva; se seleccionaron a los pacientes cuyo motivo de egreso, por defunción, se atribuyera al desarrollo de falla renal aguda.

Con el número de los expedientes se realizó la búsqueda de los mismos en el archivo clínico del Hospital General de México O.D., excluyéndose de tal búsqueda aquellos expedientes los cuales, no contaran con exámenes de laboratorio reciente (en especial biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático), no tuvieran registro de la uresis y que a pesar de que el diagnóstico de egreso por defunción hubiera sido síndrome icterico, la verdadera causa de la muerte fuera otra entidad; se dirigió entonces la búsqueda a los archivos de autopsia del servicio de patología con el registro de los números de expedientes de dichos libros tomando apunte de pacientes los cuales, en el registro mencionaban que el paciente había

ingresado con el diagnóstico de síndrome Ictérico y que en la evolución de la enfermedad presentó falla renal aguda y falleció.

Se llegó así a un total de 25 casos cuyos datos de estudio y la revisión de su expediente se recabaron en una hoja de recolección (se anexa) previamente planeada en la cual se investigaba, la entidad patológica de base, días de estancia hospitalaria, cifras de leucocitosis, urea, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, fosfatasa alcalina, promedio de la uresis kilo/hora por día de los 3 últimos días antes del deceso, el registro de las últimas cifras de presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presencia de algún desencadenante o complicación agregada o que agravara la insuficiencia renal y/o que llevara a la muerte del paciente, asimismo empleo de medicamentos como dopamina, dobutamina, furosemide, así como la realización de algún procedimiento de drenaje ya sea de tipo quirúrgico o no quirúrgico; Igualmente de los 25 pacientes se recabaron los hallazgos histopatológicos renales, con foco en una revisión de las laminillas de cortes renales para la determinación histopatológica de falla renal aguda directamente secundaria a ictericia obstructiva

Todos los datos recabados se recopilaron en una base de datos Excel para Windows xp, para posteriormente integrarse para su presentación en tablas y gráficas. Asimismo, dichos datos fueron analizados inicialmente en

conjunto y posteriormente comparativos formando 2 grupos de estudio, un primer grupo en el cual se objetivaron datos de falla renal aguda por elevación de creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dl y/o hallazgos histopatológicos de daño renal por bilis, y un segundo grupo en el cual no se confirmaron alguno de estos datos.

Ambos grupos se compararon entre sí y para cada una de las variables arriba consideradas. Los datos obtenidos fueron sometidos a confirmación estadística y validación mediante prueba exacta de Fisher, seleccionada ésta dado el tamaño de la muestra.

## RESULTADOS.

En el período comprendido de Enero de 1998 a Diciembre de 2002 se encontraron un total de 25 casos de pacientes que fallecieron mientras presentaban ictericia por obstrucción de la vía biliar. De éstos, en 14 de ellos (56%) se encontraron datos de falla renal (funcionales o histopatológicos), mientras que en los 11 restantes (44%), no fue factible confirmarlo, aunque hubieron datos clínicos sugerentes de falla renal.

Del total de casos 15 (60%) fueron del sexo femenino y 10 (40%) se presentó en el sexo masculino (*gráfica 1*), con edades entre los 34 y 80 años de edad al momento del internamiento, para una distribución por grupos de edad de 12 casos en pacientes mayores de 65 años de edad (48%), 4 de 55 a 64 años de edad (16%), 6 casos de 45 a 54 años de edad (24%), 2 de 35 a 44 años (8%) y un caso en el grupo de edad de 25 a 34 años de edad (4%) (*gráfica 2*).

Respecto a la etiología de la obstrucción e la vía biliar se encontró que en 3 casos (12%) se debió a Tumor de Klatskin, en 3 casos (12%) a un hepatocarcinoma, en 7 casos (28%) a carcinoma de la cabeza del páncreas, en 9 casos más a cáncer de vesícula biliar (36%), y en 3 casos a colédocolitiasis (12%) (*gráfica 3*).



El tiempo transcurrido entre la obstrucción de la vía biliar y la muerte del paciente fue de menos de 1 mes en 9 casos (36%), de entre 1 a 6 meses en 12 casos (48%), de 6 a 12 meses en 3 casos (12%) y no pudo precisarse en 1 caso (4%). (*gráfica 4*)

El tiempo de estancia hospitalaria en ocasión del deceso del paciente fue de menos de 1 semana en 8 casos (32%), de 1 a 2 semanas en 6 casos (24%), de 2 a 3 semanas en 7 casos (28%), en 2 casos de 3 a 4 semanas (8%), en 1 caso de 4 a 5 semanas (4%), y en otro caso más de 5 a 6 semanas (4%). (*gráfica 5*)

Respecto al intervalo de tiempo entre el desarrollo de los datos clínicos de falla renal y la muerte del enfermo se encontró que transcurrió menos de 1 día en 3 casos (12%), de 1 a 2 días en 8 casos (32%), de 2 a 3 días en 8 casos (32%), 3 a 4 días en 5 casos (20%), y de 4 a 5 días en 1 caso (4%). (*gráfica 6*)

Respecto a la Tensión Arterial se encontró que en 9 casos (36%) no hubo alteración de la misma, mientras que en los restantes 16 casos (64%) se presentó hipotensión severa antes de la muerte del paciente. (*gráfica 7*)

Con relación a los exámenes de laboratorio se encontró que las cifras de leucocitos fueron menores de 10 000 en 4 casos (16%), de 10 a 20 mil en 16 casos (64%) y de más de 20 mil en 5 casos (20%). (*gráfica 9*)

Los niveles de urea sérica se evaluaron atribuyendo un nivel de urea normal hasta 30 mg/dl, y así se encontró que en 4 casos (16%) se encontraron niveles normales de urea y en los restantes 21 casos (84%) se encontraron elevaciones de urea de 2 y hasta 10 veces el valor normal. (*gráfica 10*)

Para la creatinina sérica se encontró que en 11 pacientes (44%) hubo un nivel normal de la misma, menor de 1 mg/dl, mientras que en los 14 casos restantes (56%) hubo elevaciones de creatinina de 2 y hasta 68 mg/dl. (*gráfica 11*)

Con relación a los niveles de bilirrubina total sérica se encontró que en 2 casos (8%) hubo niveles de menos de 1 mg/dl, mientras que en los 23 casos restantes (92%) hubo niveles de bilirrubina de 2 y hasta más de 10 mg/dl. (*gráfica 12*)

El nivel de fosfatasa alcalina, atribuido como normal hasta 120 mg/dl se presentó en 2 casos (8%), para los restantes 23 casos (92%) se encontraron elevaciones de fosfatasa alcalina de hasta más de 1000 mg. (*gráfica 15*)

Respecto de las complicaciones presentadas por los pacientes, se encontró que hubo Sangrado de Tubo Digestivo Alto -S.T.D.A.- en 8 casos (32%), Dificultad respiratoria en 4 casos (16%), Choque séptico en 11 casos (44%), Choque hipovolémico en 1 caso (4%) y en otro caso Pancreatitis (4%). (*gráfica 16*)

Con relación a la terapéutica empleada se encontró que se utilizó Furosemida en 4 casos (16%) y Dopamina en 4 casos (12%). (*gráficas 17 y 18*). Mientras que se realizaron drenajes de la vía biliar mediante cirugía en 3 casos (12%), drenaje percutáneo en 2 casos (8%), drenaje por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica – CPRE- en 3 casos (12%) y no se realizó algún tipo de drenaje de la vía biliar en 17 casos (68%) (*gráfica 19*)

Al hacer la división de casos entre aquellos en los que se confirmó la falla renal, de aquellos en los que no se confirmó se encontró que de la distribución por sexo y grupos de edad es similar en ambos grupos, lo que permite hacerlos equiparables uno a otro. (*gráfica 20*)

El tiempo transcurrido entre la obstrucción de la vía biliar y la muerte del enfermo fue similar en ambos grupos, con menos de 3 meses en 10 casos (40%), de los que se confirmó falla renal, y en 6 casos (24%) de los que no se confirmó, mientras que fue entre 3 a 12 meses en 3 y 5 casos respectivamente (12 y 20%), en 1 caso (4%), no se pudo precisar el tiempo de evolución. (*gráfica 21*)

En relación a la comparación entre el tiempo transcurrido desde el desarrollo de los datos clínicos de deterioro al deceso se encontró que en ambos grupos cifras muy similares en ambos grupos (*gráfica 22*)

Se encontró que hubo hipotensión sostenida en 8 casos (32%) de pacientes con falla renal confirmada y en 8 casos sin confirmación, mientras que las cifras de presión se mantuvieron normales en 6 pacientes (24%) con falla renal confirmada y en 3 casos (12%) de los que no tuvieron confirmación. (*gráfica 23*)

Con relación a las cifras de bilirrubinas se encontró que 44% de los casos confirmados de falla renal presentaron cifras de bilirrubina superiores a 3 mg, mientras que presentaron tal elevación el 36% de los casos sin falla renal. (*gráfica 24*) Asimismo al desglosar los subgrupos para bilirrubina directa e indirecta se encuentran cifras similares (*gráficas 25 y 26*)

Para las cifras de fosfatasa alcalina se encontró elevación en 48% de los pacientes con falla renal y en 44% de los casos sin confirmación de falla renal. (*gráfica 27*)

Las complicaciones encontradas se presentaron sangrado de tubo digestivo alto en 24% del grupo con falla renal y en 8% si n falla renal; hubo dificultad ventilatoria en 8% en cada grupo, choque séptico en 24% y en 20% respectivamente y hubo choque hipovolémico y pancreatitis, 4 % cada caso solo en el grupo sin falla renal. (*gráfica 28*)

En cuanto a la utilización de diuréticos se aplicó en 2 casos (8%) del grupo con falla y 2 del grupo sin falla renal. La dopamina fue utilizada solo en 2 casos (8%) del grupo con falla renal y en 1 caso (4%) del grupo sin falla renal. (*gráficas 29 y 30*)

En cuanto a los procedimientos de drenaje de la vía biliar solo se emplearon derivación quirúrgica en 1 caso con falla renal y en 2 sin falla renal; se realizó drenaje percutáneo en 2 casos (8%) del grupo sin falla renal y se realizó derivación endoscópica (CPRE) en 1 caso (4%) del grupo con falla renal y en 2 casos (8%) del grupo sin falla renal confirmada. (*gráfica 31*)

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.

Con base en los resultados ya presentados y atendiendo a las cifras y datos publicados, cabe señalar los siguientes comentarios respecto a la relación existente entre obstrucción de la vía biliar - falla renal - muerte.

Durante el período comprendido entre Enero de 1998 y Diciembre de 2002 se detectaron un total de 25 casos de pacientes fallecidos, que presentaban diagnóstico de ictericia por obstrucción. Para realizar el análisis de los resultados encontrados se buscaron en cada caso, datos clínicos, paraclínicos y anatomopatológicos de falla renal aguda, posteriormente se analizaron por separado cada factor de riesgo para desarrollar la misma y luego se compararon el grupo de pacientes con falla renal con aquellos en quienes no se encontró, para evaluar la importancia de cada factor de riesgo. Así se encontró que el 44 % del total fallecieron sin haber presentado datos de falla renal, mientras que el 56% si hubo hallazgos compatibles con fallo renal agudo; asimismo se examinaron ambos subgrupos encontrando que ambos eran comparables.<sup>(1)</sup>

Se encontró así que en relación a la edad, citada como un factor de mal pronóstico para desarrollo de falla renal en el enfermo icterico, en nuestra serie la gran mayoría de pacientes se encuentran en los grupos de edad de mas de 55 años (64%), mientras que solamente 1 paciente (4%) se encuentra en el grupo de menos de 34 años de edad. Sin

embargo al analizar la edad cruzada contra la falla renal encontramos que 36% de los que tuvieron falla renal y 28% de los que no la tuvieron eran mayores de 55 años, mientras que el único caso de 34 años si desarrolló falla renal aguda. Al someter estos datos a la verificación estadística, no apoya la hipótesis de que la edad sea un factor de riesgo importante. Cabe mencionar que la literatura señala claramente que los ancianos son más proclives al desarrollo de falla renal, y mas aún en el caso de los pacientes ictericos, incluso se mencionan escalas pronósticas que incluyen a la edad como factor fundamental. (28)

Con relación a la etiología de la obstrucción de la vía biliar, se ha mencionado que la etiología neoplásica presenta un factor de riesgo para desarrollo de falla renal.

En nuestra serie es de llamar la atención que el 88% de los casos se debieron a neoplasias malignas, y el 12% restante a problemas benignos; al cruzar las variables de falla renal contra etiología resalta que 56% de etiología maligna desarrollaron falla renal, mientras que del 12 % de etiología benigna un tercio (4%) desarrollaron falla renal, con lo cual no se puede concluir que la etiología sea un determinante importante de la falla renal en el paciente con ictericia. A lo anterior cabe mencionar que así como la edad, la etiología neoplásica ha sido postulada como factor de riesgo importante en el desarrollo de falla renal (28)

Con respecto al tiempo transcurrido entre la obstrucción de la vía biliar y el deceso del paciente, cabe mencionar que en el 96% de los casos la muerte sobrevino en menos de 12 meses, sin embargo no hay diferencia entre el porcentaje que presentó falla renal y quienes no la presentaron. Situación similar se presenta al analizar el tiempo transcurrido en el último internamiento del paciente, donde en el 92 % de los casos el deceso sobrevino en menos de 5 días, tuviera o no relación con falla renal. Lo anterior indica que un paciente que se encuentra con obstrucción de la vía biliar, tiene una probabilidad de más del 90% de desarrollar complicaciones graves en los siguientes meses y en tal caso tiene mas de 90 % de fallecer en pocos días.

Uno de los factores pronósticos mas citados como predictor de mal pronóstico es la hipotensión mientras el paciente tiene ictericia. En nuestra serie el 64% de los pacientes se presentaron con hipotensión y de ellos la mitad (32%) desarrollaron falla renal y la mitad no. Cabe mencionar que la hipotensión se ha asociado a problemas de falla renal o bien se ha atribuido a un efecto directo depresor del miocardio de los componentes biliares, o bien asociado a problemas como la colangitis, choque séptico e inclusive efecto de otras complicaciones de la colestasis (v.gr. sangrado digestivo) (26,37)



En relación a la diuresis horaria/kilo se encontró una curva bien correlacionada entre el deterioro general de los pacientes y la disminución de la diuresis, ya que cuantificando la diuresis de los últimos 3 días para cada paciente se encontró que al día 1 solo 28 % presentaba oliguria, mientras que el 2° día la presentaban el 44% y el 84% para el tercer día. Cabe mencionar que aunque se ha referido en la literatura que la falla renal oligúrica tiene un peor pronóstico que la falla no oligúrica no fue confirmado así en el presente trabajo. (15)

En relación a la leucocitosis como predictor de falla renal en el enfermo icterico, en nuestro estudio se encontró que 84% de los pacientes presentaron leucocitosis mayor a 10 000, sin embargo no hubo un mayor riesgo de falla renal a mayor leucocitosis. Si bien cabe mencionar que el principal papel de la leucocitosis es como indicador de colangitis y de ahí que aumente la probabilidad de una falla renal coexistente. (12)

En relación a la medición del nivel de urea sérica no se encontró alguna relación ni con el nivel de bilirrubina ni con el desarrollo de falla renal.

Para la creatinina cabe señalar que se empleó como determinante de falla renal, atribuyendo que una elevación de ella mayor de 0.5 mg era indicativo de falla renal; esto pudo verificarse al encontrar que solo un caso con creatinina normal presentó datos histopatológicos de falla renal, el resto de pacientes con creatinina normal no

presentaron datos histopatológicos de falla renal, lo cual puede hacer al nivel de creatinina en sí un buen predictor del desarrollo anatómico de falla renal. Cabe señalar que dicho papel ya identificado se agrega al que tiene la creatinina como predictor de mortalidad. (10,11)

En cuanto a los niveles de bilirrubina cabe señalar que aunque el nivel de bilirrubinas totales es hasta 1 mg/dl, se reportaron 3 casos que se diagnosticaron como síndromes ictericos a pesar de tener niveles de bilirrubinas totales menores de 1 mg, lo cual puede dejar poca claridad respecto a lo que en la práctica diaria se refiera como síndrome icterico. Dado que clínicamente se atribuye que el nivel de bilirrubinas debe ser de al menos 3 mg para hacerse evidente clínicamente, se subdividieron a los pacientes en aquellos que tenían un nivel de bilirrubinas menor o mayor de 3 mg, los cuales, sin embargo, al compararlos no hubo diferencia en cuanto al desarrollo de falla renal o no. Sin embargo son múltiples las referencias de la literatura respecto del papel de la bilirrubina o bien algún otro elemento de la bilis en el desarrollo directo o indirecto de daño renal, en el primer caso se han citado, por ejemplo el depósito de pigmentos intratubulares, o bien un daño tóxico directo renal; por otro lado también se ha señalado que tal efecto tóxico pueda ser inicialmente para otros órganos, por ejemplo para el corazón y secundariamente para el riñón, y en vista de tal cantidad de evidencia vale la pena no descartar el papel de la bilis como causante de daño renal. (12,31, 28)

Respecto al papel pronóstico de la fosfatasa alcalina, encontramos que solo 8% de los pacientes tenían niveles de fosfatasa alcalina menores a 120 mg, sin embargo el 48% de ellos desarrollaron falla renal y 44% no la desarrollaron, por otro lado cabe señalar que del 8% con fosfatasa alcalina normal desarrollaron falla renal, mientras que 8 % con fosfatasa alcalina elevada (aún por arriba de 1000) no desarrollaron falla renal. (28)

Respecto al desarrollo de otras complicaciones de la obstrucción biliar, se encontró que 44 % de los pacientes desarrollaron choque séptico, 32% sangrado de tubo digestivo alto, 4% choque hipovolémico y 4% pancreatitis, todas ellas condiciones que pueden desencadenar falla renal, y al realizar el cruce de variables se encontró que del 32 % que tuvieron sangrado de tubo digestivo y 24% del 44 con choque séptico desarrollaron falla renal, por lo que pueda explicarse que la teoría según la cual la falla renal mas que ser una entidad primaria debida a la bilis pueda ser secundaria a otros estados de hipoperfusión o tóxicos desencadenados por la retención biliar. (1, 29, 31.)

En relación a la gran gama de medidas terapéuticas existentes para ofrecer ayuda a los pacientes con obstrucción de la vía biliar, llama la atención que es mas bien raro ofrecerles algún tipo de terapéutica, ya que a pesar de que todos los pacientes aquí incluidos presentaron al menos datos clínicos de falla renal , solo en 4 pacientes (16%) se emplearon diuréticos y solo en 3 pacientes (12%) se empleó dopamina, independientemente que los

resultados con o sin medicamento no modificaron la aparición de la falla renal. Sin embargo en ningún caso se emplearon otros medicamentos sugeridos en la literatura, tales como bloqueadores de los canales de calcio, manitol, lactulosa, o captadores de radicales libre. (12, 13, 14, 19, 30, 31, 32,33)

En relación al manejo descompresivo de la vía biliar, cabe señalar que solo en el 32% de los casos se realizó alguno de ellos, sea quirúrgico, percutáneo o endoscopio, a lo cual, el haber realizado tal manejo no mostró diferencia en la aparición o no de falla renal. Por otro lado cabe tener en mente que todos estos manejos requieren que el enfermo se encuentre al menos con una función hemostática adecuada, cosa difícil de obtener en pacientes de los cuales la mayor parte llegan por padecimientos neoplásicos y que desarrollan el evento agudo tan súbitamente que la mayor parte fallece en menos de 5 días probablemente sin dar oportunidad al médico a realizar maniobras correctivas para la hemostasia. (26, 35, 36, 37)

En relación de otras medidas terapéuticas como la realización de diálisis peritoneal o hemodiálisis no se encuentran consideradas, sin embargo cabe mencionar que si el proceso fisiopatológico culminará con un estado de falla renal debería considerarse la utilidad de los tratamientos por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

## CONCLUSIONES

Con los datos hasta aquí recabados se llega a las siguientes conclusiones de nuestra observación y de la revisión bibliográfica realizada:

La ictericia obstructiva fatal se presenta más frecuentemente en personas mayores de 55 años de edad.

La gran mayoría de los casos se deben a padecimientos malignos.

El deceso desde la aparición de la ictericia ocurre en pocos meses (menos de 12).

El momento desde que aparecen datos clínicos de probable falla renal y la muerte del paciente aparecerá en un lapso de menos de 5 días.

La disminución de la diuresis es un indicador fiable de deterioro del enfermo.

Cuando aparece la falla renal no hay diferencia entre falla oligúrica y no oligúrica, en cuanto a la predicción de mortalidad.

Aunque la mayor parte de los enfermos presentarán hipotensión, ésta no es un buen predictor de daño renal futuro.

El nivel de creatinina sérica es un buen predictor de daño y falla renal.

Los niveles séricos de bilirrubina y fosfatasa alcalina no tienen relación con la aparición y grado de falla renal

El desarrollo de otras complicaciones fatales en la ictericia por obstrucción puede explicar el desarrollo de falla renal como secundaria a éstas.

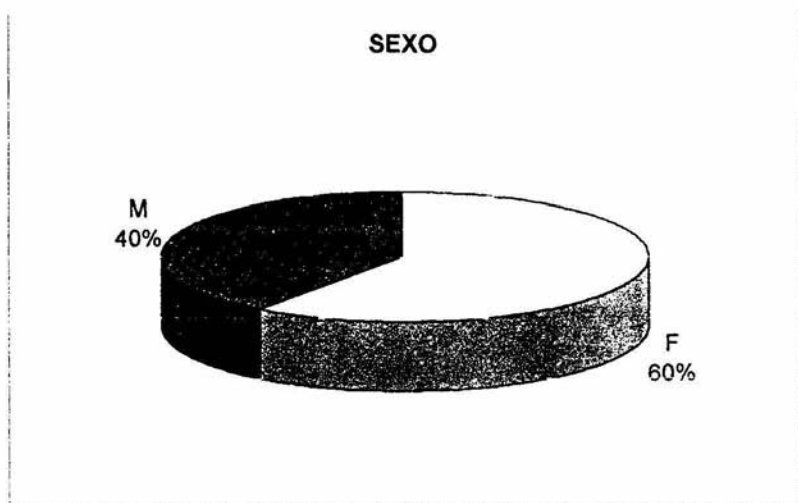
Las medidas terapéuticas o de prevención del daño renal (sea primario o secundario) no son aplicadas con suficiente frecuencia a estos pacientes, talvez por lo súbito de la instalación del mismo o por desconocimiento de la gravedad del padecimiento o menosprecio de sus implicaciones y mortalidad

Aún siendo el pilar del manejo sugerido, los procedimientos de drenaje de la vía biliar son raramente utilizados

Debe ampliarse la investigación para protocolizar el manejo de estos pacientes y procurar abatir así su mortalidad y sugerir manejos más eficientes.

## DISTRIBUCION POR SEXO

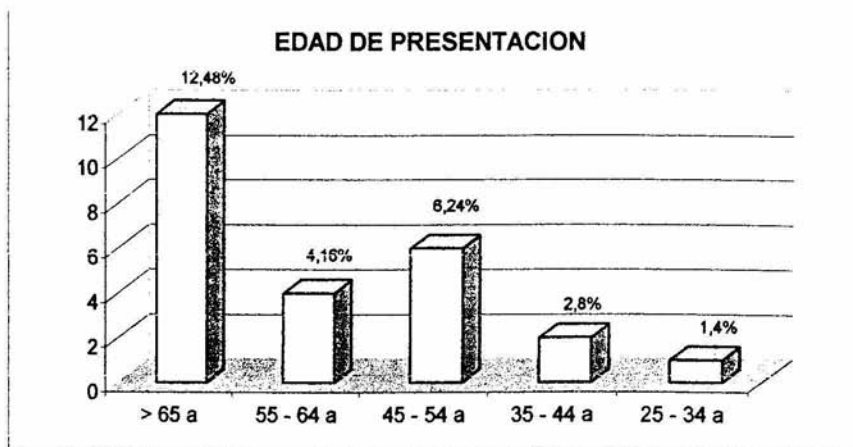
SEXO	NUMERO	PORCENTAJE
Femenino	15	60
Masculino	10	40
Total	25	100



*(Gráfica 1)*

## DISTRIBUCION POR EDAD

EDAD	NUMERO	PORCENTAJE
> 65 años	12	48
55 - 64	4	16
45 - 54	6	24
35 - 44	2	8
25 - 34	1	4
Total	25	100



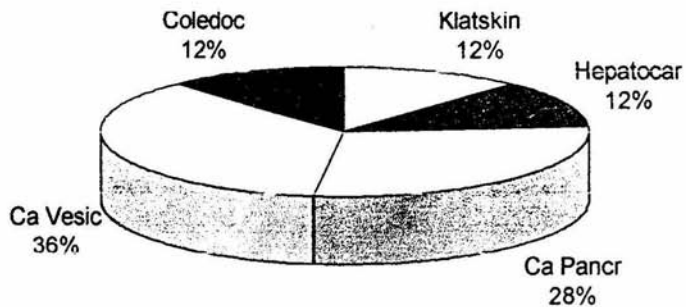
(Gráfica 2)



## ETIOLOGIA DE LA OBSTRUCCION BILIAR

ETIOLOGIA	NUMERO	PORCENTAJE
T. de Klatskin	3	12
Hepatocarcinoma	3	12
Ca. De Páncreas	7	28
Ca. De Vesicula Biliar	9	36
Coledocolitiasis	3	12
Total	25	100

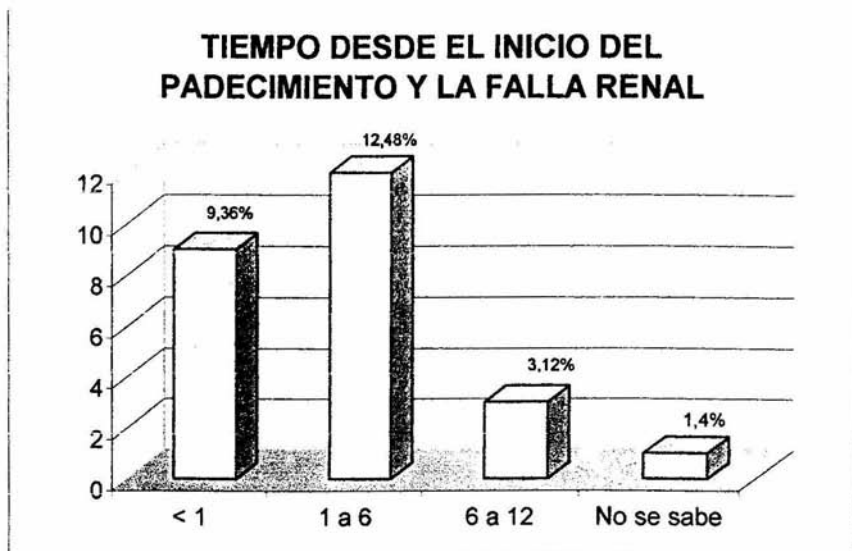
### ETIOLOGIA DE LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA



*(Gráfica 3)*

## TIEMPO ENTRE LA OBSTRUCCION Y LA FALLA RENAL

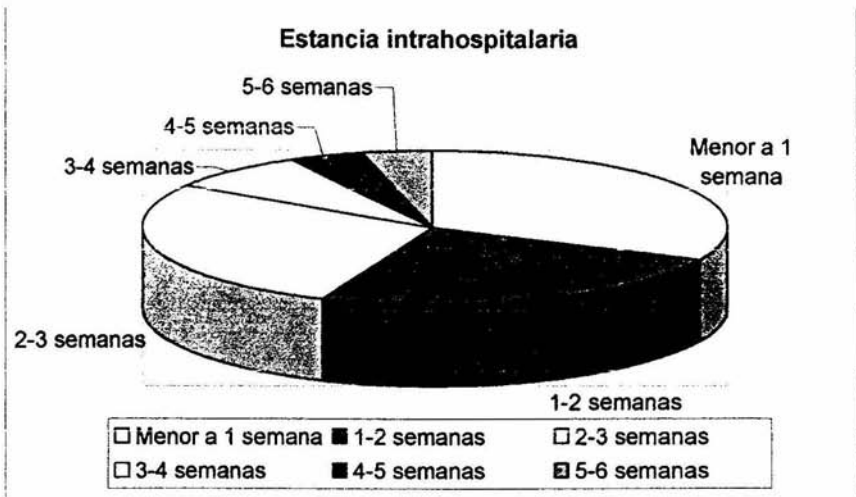
TIEMPO (en meses)	NUMERO	PORCENTAJE
Menos de 1 mes	9	36
1 a 6 meses	12	48
6 a 12 meses	3	12
Se ignora	1	4
Total	25	100



*(Gráfica 4)*

## ESTANCIA HOSPITALARIA DURANTE LA FALLA RENAL

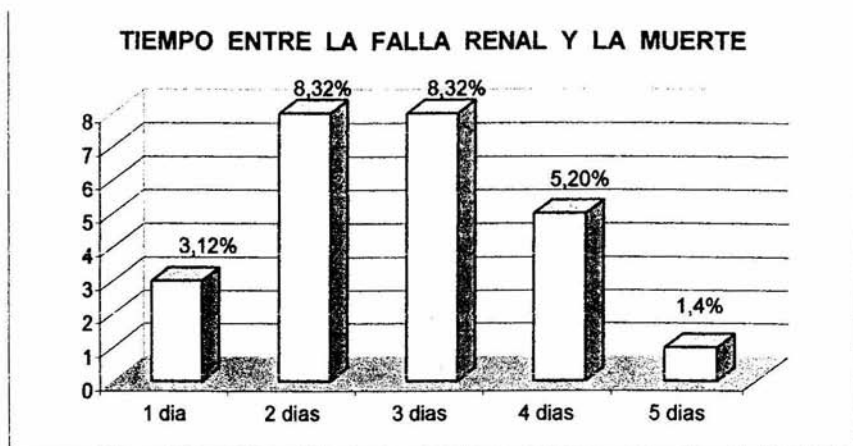
ESTANCIA (en semanas)	NUMERO	PORCENTAJE
< 1	8	32
1 - 2	6	24
2 - 3	7	28
3 - 4	2	8
4 - 5	1	4
5 - 6	1	4
TOTAL	25	100



*(Gráfica 5)*

## INTERVALO ENTRE LA FALLA RENAL Y EL DECESO

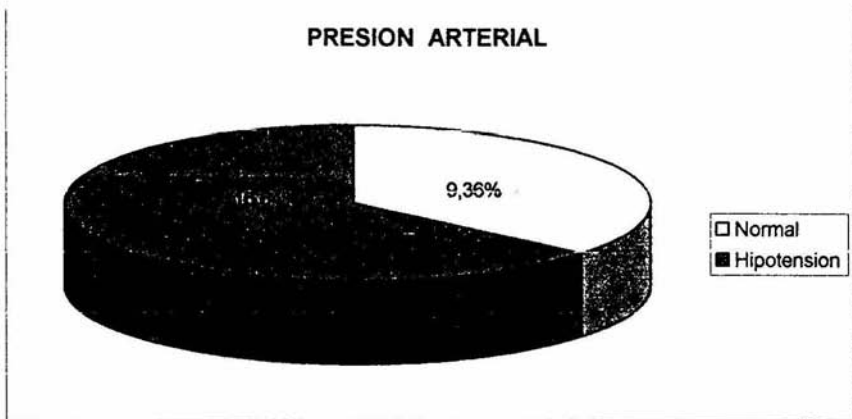
INTERVALO(en días)	NUMERO	PORCENTAJE
< 1	3	12
1 - 2	8	32
2 - 3	8	32
3 - 4	5	20
4 - 5	1	4
TOTAL	25	100



*(Gráfica 6)*

## PRESION ARTERIAL Y FALLA RENAL

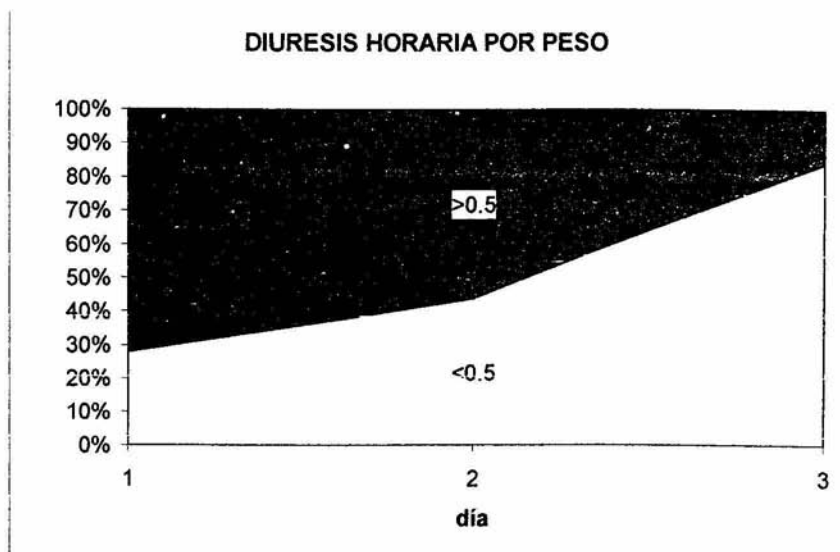
PRESION ARTERIAL	NUMERO	PORCENTAJE
Normotensos	9	36
Hipotensos	16	64
Total	25	100



(Gráfica 7)

## DIURESIS POR KG. POR HORA

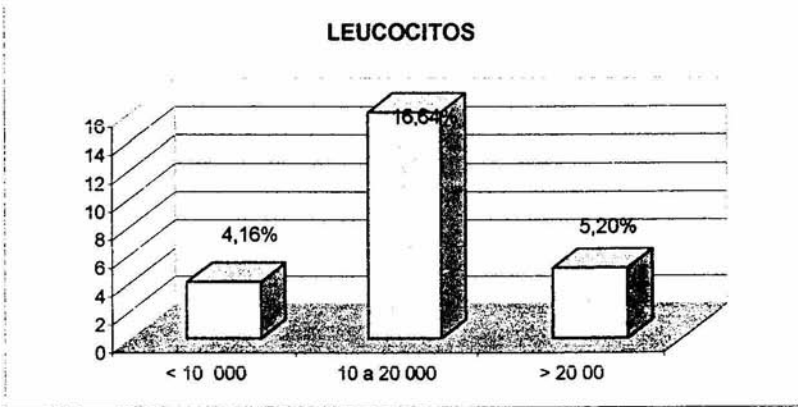
Diur./Kg/Hr	<b>DIURESIS</b>					
	DIA					
	1		2		3	
<0.5 ml	7	28	11	44	21	84
>0.5 ml	18	72	14	56	4	16
TOTAL	25	100	25	100	25	100



(Gráfica 8)

# LEUCOCITOS

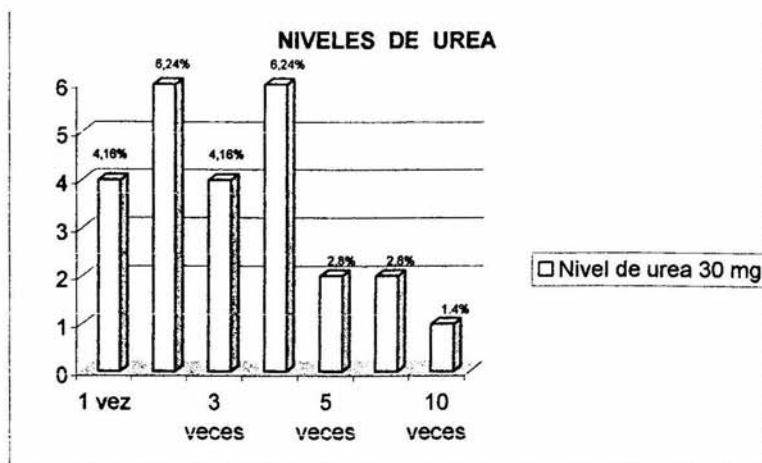
LEUCOCITOS	NUMERO	PORCENTAJE
< 10 00	4	16
10 - 20 000	16	64
> 20 000	5	20
TOTAL	25	100



(Gráfica 9)

## NIVELES DE UREA

NIVEL DE UREA (Número de veces de aumento)	NUMERO	PORCENTAJE
1 vez	4	16
2 veces	6	24
3 veces	4	16
4 veces	6	24
5 veces	2	8
6 veces	2	8
10 veces	1	4
Total	25	100

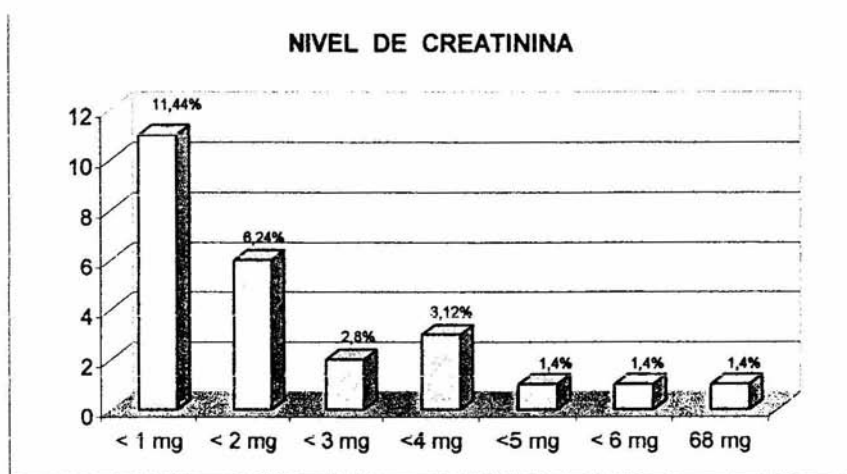


(Gráfica 10)



## NIVELES DE CREATININA

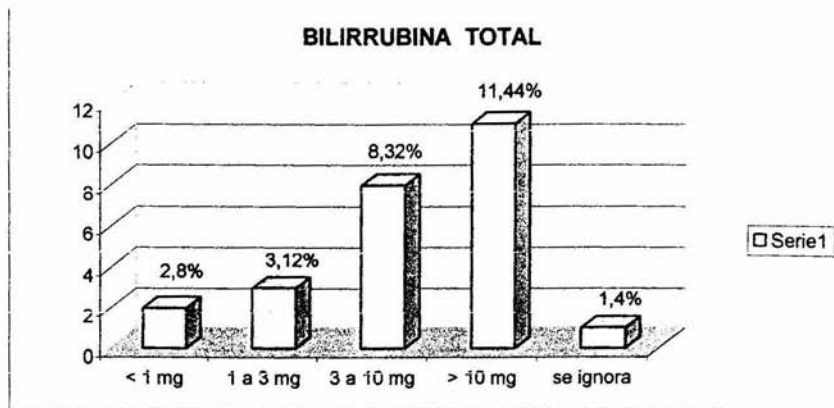
NIVEL CREATININA (en mg por dl)	DE NUMERO	PORCENTAJE
< 1	11	44
2	6	24
3	2	8
4	3	12
5	1	4
6	1	4
68	1	4
Total	25	100



(Gráfica 11)

## NIVELES DE BILIRRUBINA TOTAL

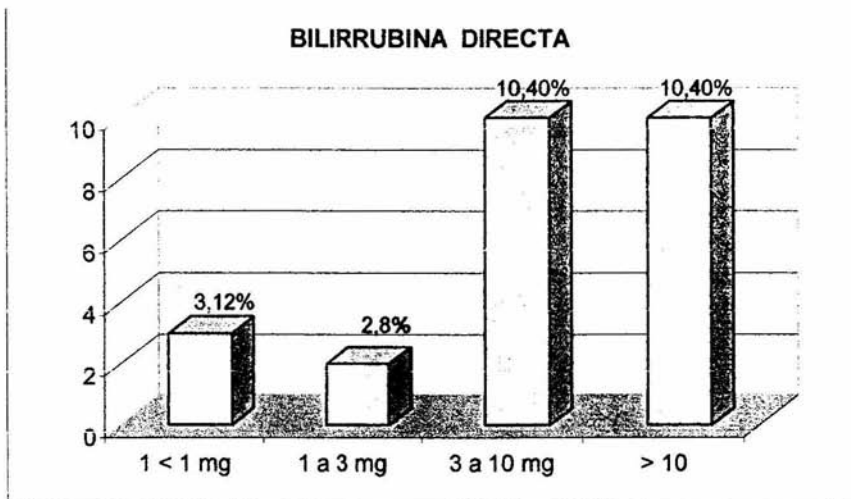
NIVELES DE BT (en mg/dl)	NUMERO	PORCENTAJE
< 1	2	8
1 - 3	3	12
3 - 10	8	32
> 10	11	44
Se ignora	1	4
TOTAL	25	100



(Gráfica 12)

## NIVELES DE BILIRRUBINA DIRECTA

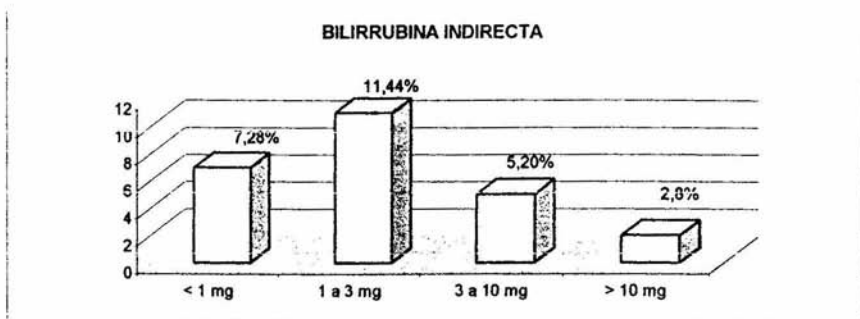
NIVELES DE BD (en mg/dl)	NUMERO	PORCENTAJE
< 1	3	12
1 - 3	2	8
3 - 10	10	40
> 10	10	40
TOTAL	25	100



*(Gráfica 13)*

## NIVELES DE BILIRRUBINA INDIRECTA

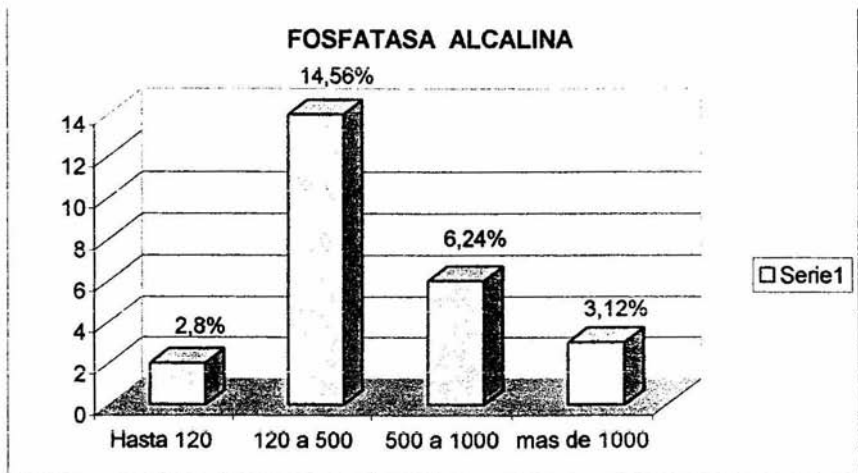
NIVELES DE BI (en mg/dl)	NUMERO	PORCENTAJE
< 1	7	28
1 - 3	11	44
3 - 10	5	20
> 10	2	8
TOTAL	25	100



(Gráfica 14)

## NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA

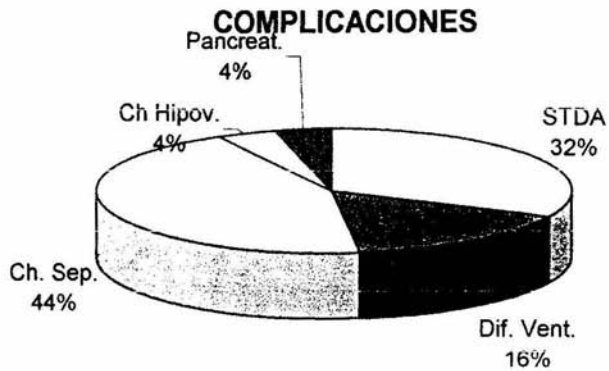
NIVELES DE FA (en mg/dl)	NUMERO	PORCENTAJE
< 120	2	8
120 – 500	14	56
500 – 1000	6	24
> 1000	3	12
TOTAL	25	100



(Gráfica 15)

## COMPLICACIONES

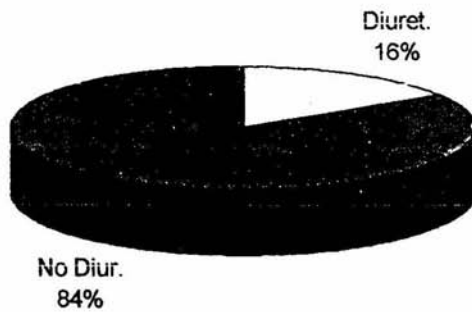
COMPLICACIONES	NUMERO	PORCENTAJE
Sangrado de Tubo Digestivo Alto	8	32
Dificultad Respiratoria	4	16
Choque Séptico	11	44
Choque Hipovolémico	1	4
Pancreatitis	1	4
TOTAL	25	100



(Gráfica 16)

## USO DE DIURETICO

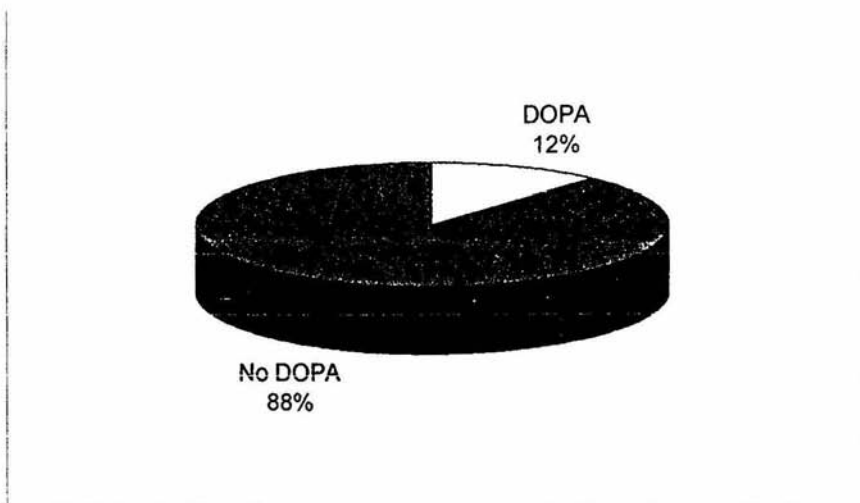
DIURETICO	NUMERO	PORCENTAJE
Sí	4	16
No	21	84
Total	25	100



*(Gráfica 17)*

## USO DE DOPAMINA

DOPAMINA	NUMERO	PORCENTAJE
Sí	3	12
No	22	88
Total	25	100

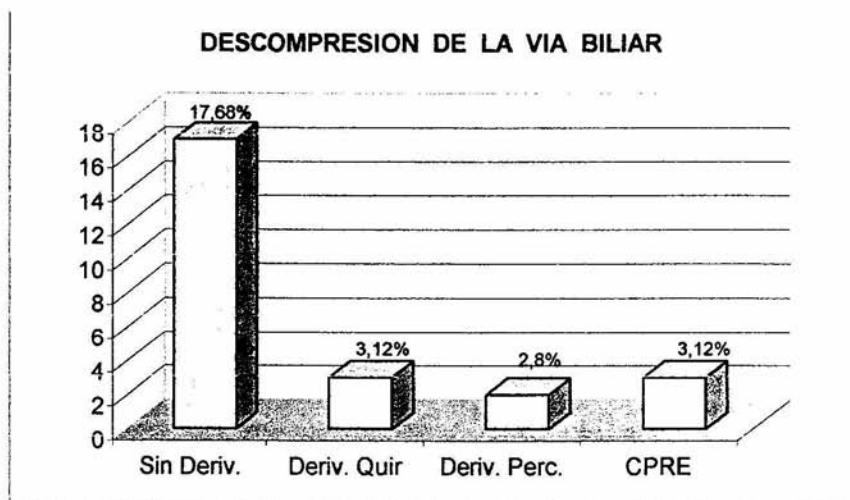


*(Gráfica 18)*



## DESCOMPRESION DE LA VIA BILIAR

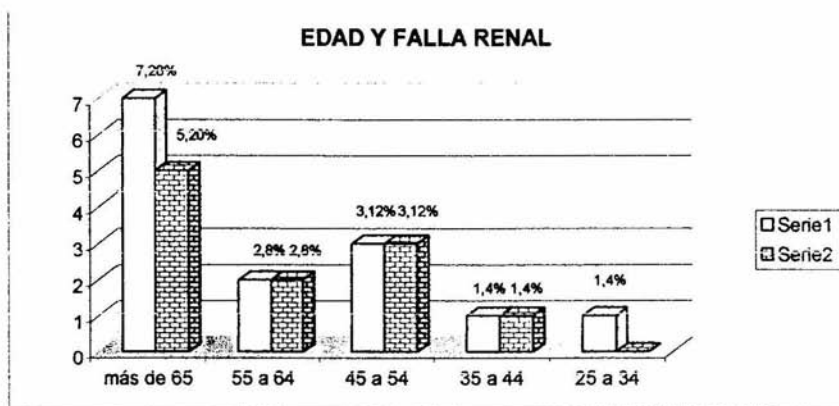
TIPO DE DESCOMPRESION	NUMERO	PORCENTAJE
D. Quirúrgica	3	12
D. Percutánea	2	8
C.P.R.E.	3	12
Sin Descompresión	17	68
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100</b>



*(Gráfica 19)*

## EDAD Y FALLA RENAL

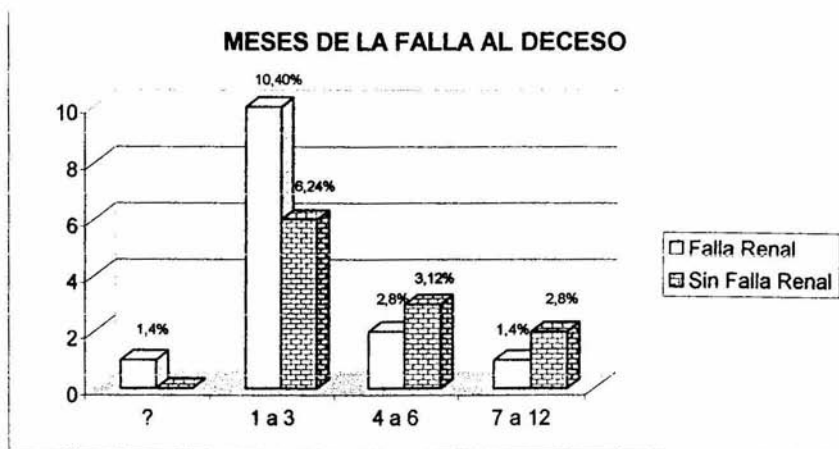
Edad	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
Mayor a 65 años	7	28	5	20
55 a 64	2	8	2	8
45 a 54	3	12	3	12
35 a 44	1	4	1	4
25 a 34	1	4	0	0



*(Gráfica 20)*

## TIEMPO DE LA OBSTRUCCION DE LA VIA BILIAR AL DECESO

Meses de la Falla al Deceso	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
No se sabe	1	4	0	0
Menos de 3	10	40	6	24
4 a 6	2	8	3	12
7 a 12	1	4	2	8



(Gráfica 21)

## TIEMPO DE LA FALLA RENAL AL DECESO

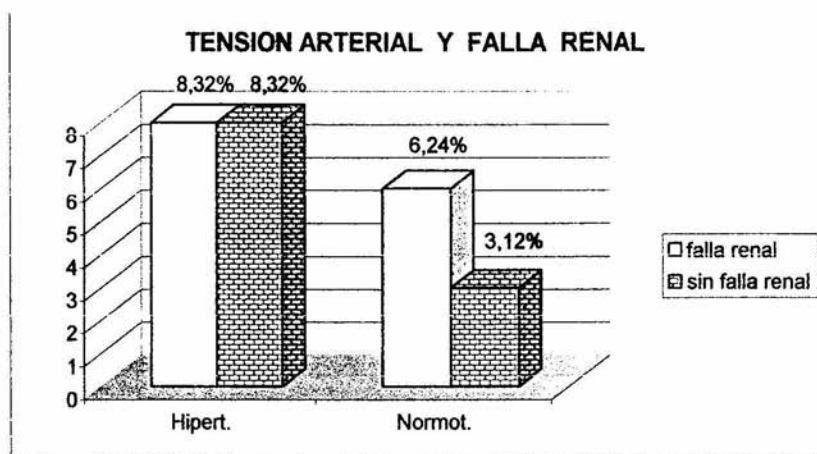
Días de la Falla al Deceso	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
1	2	8	1	4
2	4	16	4	16
3	5	20	3	12
4	3	12	2	8
5	0	0	1	4



(Gráfica 22)

## TENSION ARTERIAL Y FALLA RENAL

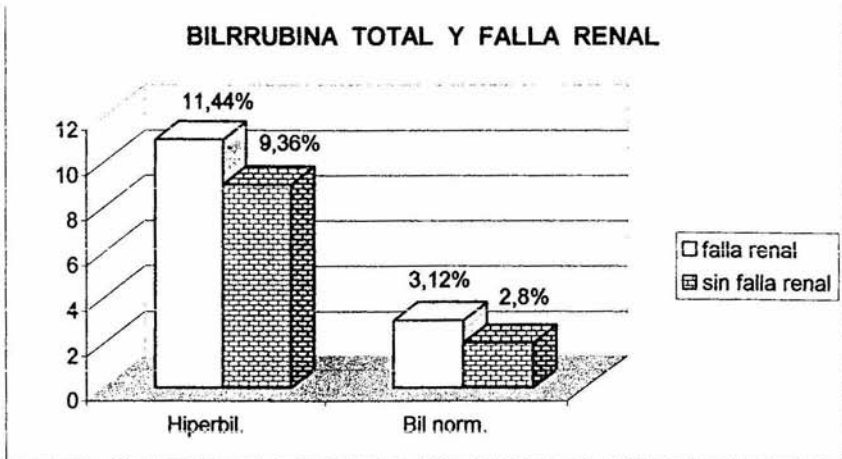
Tensión Arterial	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
Hipotensión	8	32	8	32
Normotensión	6	24	3	12



*(Gráfica 23)*

## BILIRRUBINA TOTAL Y FALLA RENAL

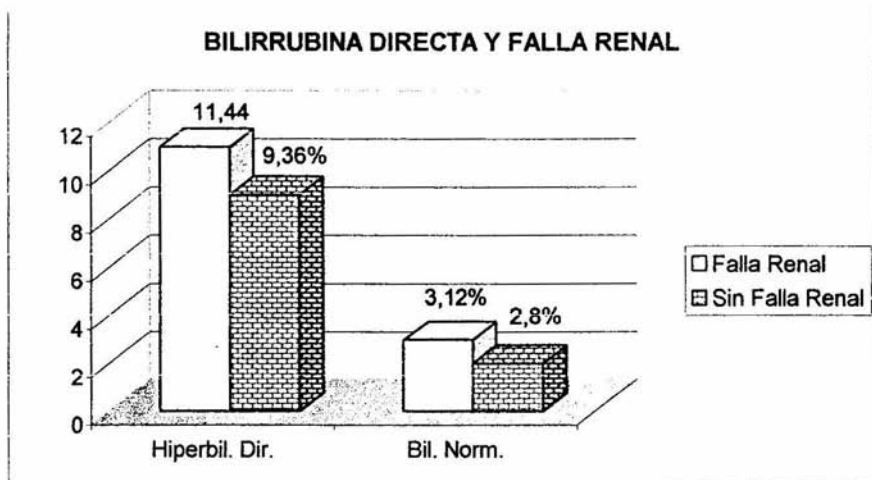
Bilirrubina Total	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
Bilirrubina mayor de 3 mg	11	44	9	36
Bilirrubina menor de 3 mg	3	12	2	8



(Gráfica 24)

## BILIRRUBINA DIRECTA Y FALLA RENAL

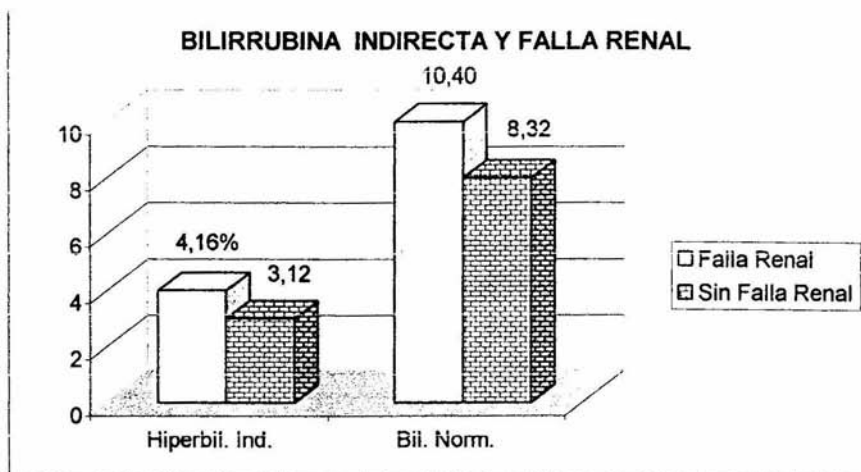
Bilirrubina Directa	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
Bilirrubina Mayor de 3 mg	11	44	9	36
Bilirrubina Menor de 3 mg	3	12	2	8



(Gráfica 25)

## BILIRRUBINA INDIRECTA Y FALLA RENAL

Bilirrubina Indirecta		Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
		Número	%	Número	%
Bilirrubina de 3 mg	Mayor	4	16	3	12
	Menor	10	40	8	32

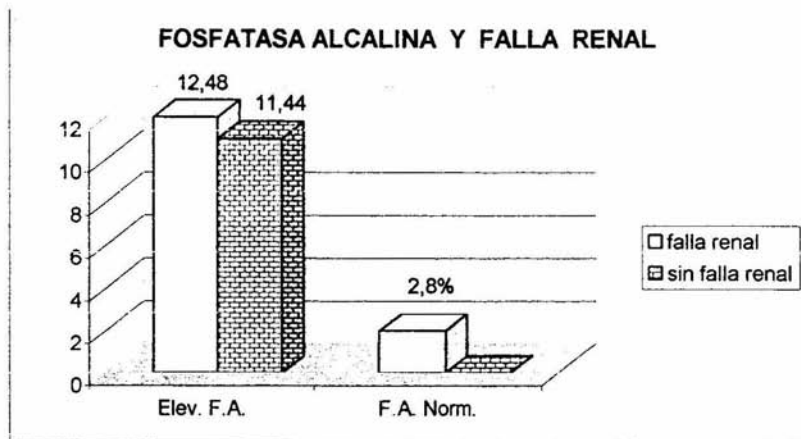


(Gráfica 26)



## FOSFATASA ALCALINA Y FALLA RENAL

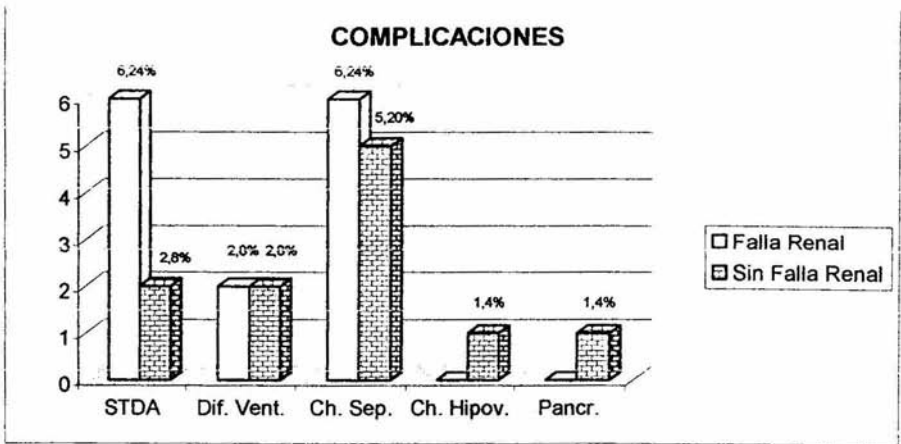
Fosfatasa alcalina	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
Mayor a 120 mg	12	48	11	44
Menor a 120 mg	2	8	0	0



(Gráfica 27)

## COMPLICACIONES Y FALLA RENAL

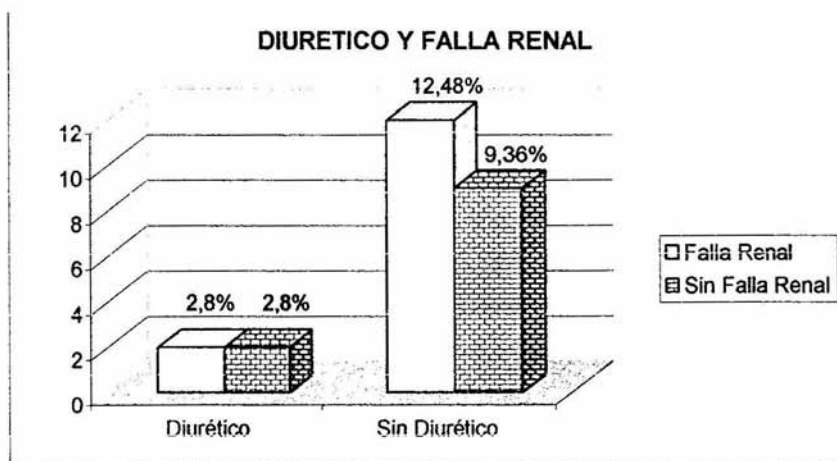
Complicación Principal	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
Sangrado de Tubo Digestivo Alto	6	24	2	8
Dificultad Ventilatoria	2	8	2	8
Choque Séptico	6	24	5	20
Choque Hipovolémico	0	0	1	4
Pancreatitis	0	0	1	4



(Gráfica 28)

## USO DE DIURETICO Y FALLA RENAL

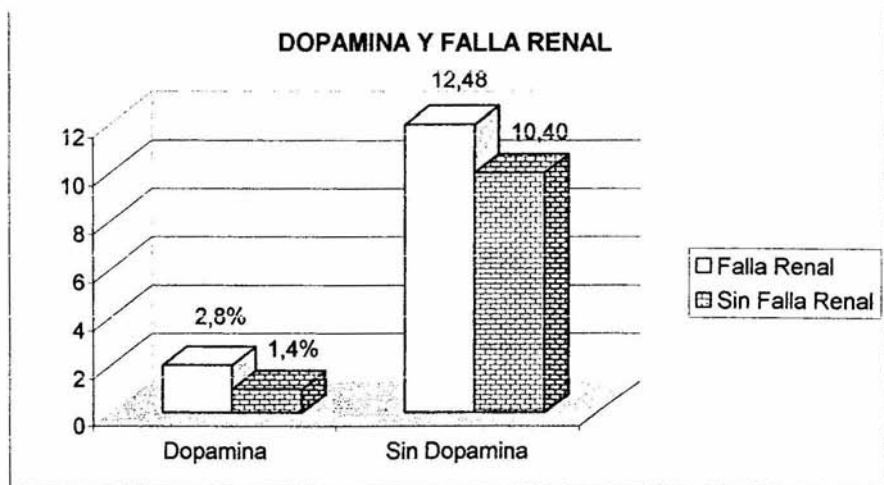
Diurético	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
Con Diurético	2	8	2	8
Sin Diurético	12	48	9	36



*(Gráfica 29)*

## USO DE DOPAMINA Y FALLA RENAL

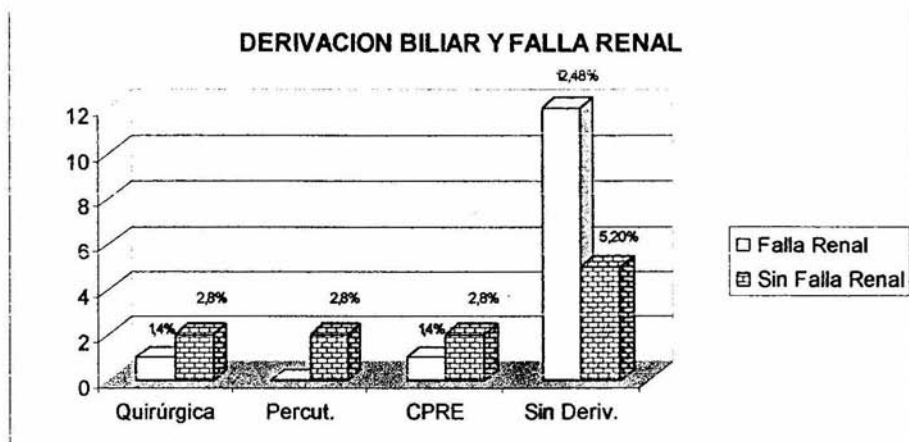
Dopamina	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
Con Dopamina	2	8	1	4
Sin Dopamina	12	48	10	40



(Gráfica 30)

## DESCOMPRESION DE LA VIA BILIAR Y FALLA RENAL

Descompresión de la vía biliar	Con Falla Renal		Sin Falla Renal	
	Número	%	Número	%
Quirúrgica	1	4	2	8
Percutánea	0	0	2	8
Endoscópica (CPRE)	1	4	2	8
Sin Derivación	12	48	5	20



(Gráfica 31)



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sheila Sherlock "*Enfermedades del hígado y vías biliares*". Novena edición. 1996. ED. Marban, Pp.199-235.
- 2.- J.A.F Tresguerres."*Fisiología humana*". Primera edición 1992.ED interamericana, Pp.764-774.
- 3.- Agamemnon Despopoulos."*Texto y atlas de fisiología*". Cuarta edición 1994. ED. Mosby. Pp. 212-216.
- 4.- Hagenbuch B, Meir PJ. "*Sinusoidal (basolateral) bile SALT uptake systems of hepatocytes*". Semin Liver Dis 1996; 16:129-136.
- 5.- Hagenbuch B, Meir PJ. "*Molecular cloning, chromosomal localization, and functional characterization of a human liver Na+bile acid cotransporter*". J Clin Invest. 1994; 93: 1326-1331.
- 6.- Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. "*Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues*". Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 7735-7738.
- 7.- Kamimoto Y, Gatmaitan Z, Hsu J, Arias IM. "*The function of Gp 170, the multidrug-resistance gene product, in rat liver canalicular membrane vesicles*". J Biol Chem. 1989; 264:11693-11693.

- 8.- Paulusma CC, Bosma PJ, Zaman GJR, et al. "*Congenital jaundice in rat with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene*". Science 1996; 271:1126-1128.
- 9.- Buchler M, Konig J, Brom M, et al. "*cDNA cloning of the hepatocyte canalicular isoform of the multidrug resistance protein, cMrp, reveals a novel conjugate export pump deficient in hyperbilirubinemic mutants rats*". J Biol. Chem. 1996, 271. 15091-15098.
- 10.- Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. "*Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides*". Ann Intern Med 1984; 100: 352-357.
- 11.- Solomon R, Werner C, Mann D, D' Elia J, Silvia P. "*Effects of saline, manitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents*". N Engl J Med 1994; 107: 1489-1495.
- 12.- Bonventre JV, "*Mechanisms of ischemic acute renal failure*". Kidney Int 1993; 43: 1160-1178.
- 13.- Flacbaum L, Choban PS, Dasta JF. "*Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients*". Crit. care Med 1994; 22:61-68.



- 14.- Szerlip HM. "*Renal-dose dopamine: fact and fiction*". Ann Intern Med 1991; 115:153-154.
- 15.- Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, et al. "*Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure*". Kidney Int 1994; 45: 1731-1738.
- 16.- Brezis M, Rosen S. "*Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease*". N Engl J Med 1995; 332:647-655.
- 17.- Mason JC, Joeris B, Welsch J, Kriz W. "*Vascular congestion in ischemic renal failure: the role of cell swelling*". Miner Electrolyte Metab 1989; 15: 114-124.  
Malis CD, Cheung JY, Leaf A, Bonventre JV. "*Effects of Verapamil in models of ischemic acute renal failure in the rat*". Am J Physiology 1983; 245:F735-F742.
- 18.- Johnson KJ, Weinberg JM. "*Postischemic renal injury due to oxygen radicals. Curr Opin Nephrol Hypertens*" 1993; 2:625-635.
- 19.- Springer TA. "*Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration*". Cell 1994; 76:301-314.

- 20.- Rogers SA, Miller SB, Hammerman MR. ***Triiodothyronine stimulates renal epidermal growth factor expression in adult rat***. Am J Physiology 1995; 268:F128-F134.
- 21.- Haga Y., K. Sakamoto, h Egami, Y. Yokoyama, M. Arai, K. Mori, M. Akagi. ***Changes in production of interleukin-1 and interleukin-2 associated with obstructive jaundice and biliary drainage in patients with gastrointestinal cancer***. Surgery 1981 (St. Louis). 106: 842-848.
- 22.- Thornton J. R, M. S. ***Losowsky. 1988. "Opioid peptides and primary biliary cirrhosis"***. Br. Med. J. 297:1502-1504.  
Swain, M.G., R.B: Rothman, H. Xu, J. Vergalla, N. V. Bergasa, E. A. Jones. ***Endogenous opioids acumulate in plasma in a rat models of acute colestasis***". Gastroenterology 1992 103:630-635.
- 23.- Swain, Mark G.; Patchev, Vladimir; Vergalla, John; Chrousos, George; Jones, E. Anthony. ***Suppresion of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis responsiveness to stress in a rat model of acute cholestais***". J Clin Invest, Vol. 91(5). 1993. 1903-1908.
- 24.- Allison MEM, Prentice CRM, Kennedy AC, Blumgart LH. ***Renal fuction and other factors in obstructive jaundice***". Br J Surg 1979; 66:392-7.

- 25.- Hishida A, Honda N, Sudo M, Kimura M, Nagase M. *“Renal handling of salt and water in the early stage of obstructive jaundice in rabbits”*. Nephron 1982; 30:368-73.
- 26.- Gallardo, JM.; Padillo, J.; Martín-Malo, A.; Mino, G.; Pera, C.; Sitgesserra, A. *“Increased plasma levels of atrial natriuretic peptide and endocrine markers of volume depletion in patients with obstructive jaundice”*. Br J Surg, Vol 85(1), 1998, 28-31.
- 27.- Martínez-Rodenas, F.; Pereira, J.; Jiménez, W.; Gubert, J.M.; Sitgesserra, A. *“Circulating bile is the main factor responsible for atrial natriuretic peptide release in experimental obstructive jaundice”*. Br J Surg, Vol. 85(4), 1998.480-484.
- 28.- J.A. Pain, C.J. Cahill and M.E. Bailey. *“Preoperative complications in obstructive jaundice: therapeutic considerations”*. Br.J. Surg. Vol. 72 ,1985. 942-945.
- 29.- R.W. Parks, T. Diamond, D.C. McCrory, G.W. Johnston, B.J. Rowlands. *“Prospective study postoperative renal fuction in obstructive jaundice and the effect of perioperative dopamine”*. Br. J. Surg. Vol 81, 1994. 437-439.

- 30.- J.A. Pain, M.E. Bailey. "*Experimental and clinical of lactulosa in obstructive jaundice*". Br. J. Surgery. Vol.73, 1986.775-778.
- 31.- Hunt DR. "*The identification of risk factors and their applications to the management of obstructive jaundice*". Aust NZ J Med. 1980; 50: 467-80.
- 32.- J.L Dawson, M.S., F.R.C.S. "*Posrt-operative renal fuction in obstructive jaundice: effect of a manitol diuresis*". Brit. Med. F., 1965; 1: 82-86.
- 33.- R.W. Parks, T. Diamond, D.C. McCrory, G.W. Johnston, B.J. Rowlands. "*Prospective study postoperative renal fuction in obstructive jaundice and the effect of perioperative dopamine*". Br. J. Surg. Vol 81, 1994. 437-439.
- 34.- Ortiz, M. Clara; Manríquez, Melissa C.; Nath, Karla A.; Langer, Donna J.; Romero, J. Carlos.; Juncos, Luis A. "*Vitamina E prevents renal dysfunction induced by experimental choronic bile Duct ligation*". Kidney Int, Vol.64 (3), 2003: 950-961
- 35.- Steven R. Gaundry, MD; William E. Strodel, MD; James A. Knol, MD; Frederic E. Eckhauser, MD; Norman W. Thompson, MD. "*Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice*". Arch. Surg. Vol.119, 1984. 703-707.

- 36.- Holt, Steve; Marley, Richard; Fernando, Bimbi; Harry, David; Anand, Radhi; Goodier, David; Moore, Kevin. *"Acute cholestasis-induced renal failure: effects of antioxidants and ligands for the thromboxane A<sub>2</sub> receptor"*. *Kidney Int*, Vol.55; 1999. 271-277.
- 37.- Yamaga N, Adachi K, Shimizu K, Miyake S, Sumi F, Miyagawa I, Goto H. *"Bile acids of patients with renal failure receiving chronic hemodialysis"*. *Steroids* Vol.487, 1986. 427-438.
- 38.- Bismuth H, and cols *"Colangitis with acute renal failure"*. *Ann. Surg.* Vol.181, No.6. June 1975.