

11227

201.37



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Centro Hospitalario "20 de Noviembre"

I. S. S. T. E.

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS RENALES EN ESTUDIOS POSTMORTEM DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATOPATIAS Y/O ESTADO DE CHOQUE. CORRELACION CLINICA.

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el Título de
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a

DR. ALEJANDRO HIDALGO PONCE



Asesor Dr. Joel Rodríguez Saldaña

Asesor: Dr. Pedro Maldonado M.

México, D. F.

1985

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

I N T R O D U C C I O N

Existen alteraciones en la función renal que han sido reconocidas en la mayoría de las hepatopatías tanto agudas como crónicas y en padecimientos biliares. Su aparición -- causa angustia dentro del grupo médico tratante, pues se considera que el pronóstico del paciente se ensombrece notablemente.

Han sido muchos los estudios fisiológicos encaminados al reconocimiento del factor precipitante, aludiendo al momento, los trabajos que implican a la endotoxemia (1,2,3,-5), la formación de falsos neurotransmisores (1,2,3,4,5), - las alteraciones en la síntesis de prostaglandinas (5,6), - el descubrimiento de un factor natural en estos pacientes (5), el aumento en la actividad simpática eferente en riñón (5,7), o las alteraciones a nivel de fosforilación oxidativa mitocondrial observadas en pacientes con ictericia obstructiva (7,8); sin embargo son pocas las publicaciones que sustentan bases anatómicas e histológicas sobre tal fisiopatología.

Este estudio es un intento por esclarecer si en realidad existen dichas bases, con un objetivo principal que es el de establecer un espéctro morfológico en riñón, en pacientes con hepatopatías, principalmente en los portadores de síndrome hepatorenal y encontrar alguna coyuntura entre el aspecto morfológico, fisiopatológico y el cuadro -- clínico de estos pacientes.

A N T E C E D E N T E S

En el siglo pasado se establece la existencia de alteraciones renales como causa de la retención hídrica asociada a cirrosis. En 1806 se describe un aumento en la concentración urinaria de urea en pacientes portadores de padecimientos hepáticos (9) Flint, en 1863, al estudiar 46 pacientes con hidroperitoneo, reconoce la coexistencia de trastornos funcionales renales en ellos (2), este concepto ha venido desarrollandose hasta nuestro siglo, en 1901 se encuentran variaciones diurnas en el gasto urinario y dos años mas tarde se reconoce la importancia entre la ingesta de sal y la retención hídrica (9), para entonces solo se publicaban alteraciones funcionales del tipo de la azotemia prerrenal y se integraban la llamada "Nefropatía Hepática".

Al cabo de los años se ha ido conformando un espectro que abarca en un extremo trastornos funcionales y en el otro lesiones morfológicas.

En el momento actual se han encontrado cuadros bien establecidos de falla renal en padecimientos hepatocelulares, como en la cirrosis y en las diferentes formas de he-

patitis; en problemas de ictericia obstructiva, sobre todo si se asocian a estados de hipoperfusión; y en procesos -- morbosos que afectan a ambos organos, tal y como ocurre en infecciones específicas como la hepatitis B, fiebre amarilla, malaria ó en algunos casos de leptospirosis, en procesos patológicos congénitos o adquiridos como fibrosis hepática congénita, en la Enfermedad poliquistica, en el síndrome cerebrohepatorrenal (Enfermedad de Zellweger), sideroblastosis, colagenopatías, amiloidosis, eclampsia y linfoma, y en padecimientos por toxicidad mixta como ocurre en las lesiones causadas por tetracloruro de carbono, así como en la utilización de ciertas drogas en pacientes cirróticos, por ejemplo, los diuréticos a grandes dosis, fenilbutazona, rifampicina, tetraciclina y muchas otras. (ver cuadro 1). (10,11).

Entre los 1940s y los 1950s se encontraron cuadros--- bien establecidos de glomerulonefritis en cirróticos, actualmente se conoce que es rara su aparición, asociandolos a depósitos de IgA, hepatitis crónica activa y a lupus eritematoso (10,12).

Cuando la falla renal ocurre en procesos hepatocelulares o de ictericia obstructiva se ha considerado la existencia de alteraciones mas bien funcionales y en ocasiones se conforman al cuadro del síndrome hepatorrenal (SHR). Este ocurre durante el curso de una enfermedad hepática con o sin cirrosis como una insuficiencia renal aguda con concentración urinaria baja de sodio, en ausencia de sepsis y sangrado, sin que pueda revertir a la infusión de volumen, mejoramiento del gasto cardíaco y a la corrección de anomalías electrolíticas. (ver cuadro 2 y 3). (13). Inicialmente se consideraba que no existían lesiones histológicas, actualmente la histología renal postmortem ha mos

trado variabilidad, no es especificidad y en ocasiones los estudios se reportan como normales (9,13).

Recientemente se publicó un trabajo por Kanel y Peters en el cual se considera el reflujo de celular tubulares hacia el glomerulo, como una lesión estadísticamente significativa en pacientes que fallecieron en síndrome hepatorenal, en comparación con otro tipo de pacientes, como el caso de los fallecidos en estado de choque, tomando en cuenta de que en esta última situación se ha descrito como característica específica al reflujo tubuloglomerular (14).

A pesar de lo anterior, algunos autores continúan considerando al síndrome hepatorenal como una entidad puramente funcional, basándose en el hecho de que si se transplanta un riñón de un portador de hepatopatía con el síndrome a un receptor no hepático, este recupera su funcionalidad. (5).

Así mismo se ha encontrado una mejoría en la funcional renal en algunos pacientes cirróticos terminales posterior al trasplante de hígado. (1).

Es en este momento donde se cuestiona: ¿Existen o no alteraciones morfológicas específicas en el riñón, en pacientes portadores de hepatopatías? si existieran, ¿tendrían alguna diferencia con las encontradas en otros cuadros de hipoperfusión?, ¿que tanto y hasta donde estas alteraciones morfológicas motivan lo irreversible del manejo en cuanto al síndrome hepatorenal?.

En tales circunstancias el presente estudio trata de conocer el espectro morfológico del riñón en hepatópatas y compararlo con el encontrado con pacientes portadores de estados hipoperfusorios de otro origen.

CUADRO 1

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON HEPATOPATIAS

- ENFERMEDADES HEPATOCELULARES
 - ICTERICIA OBSTRUCTIVA Y OTRAS ENFERMEDADES DE VIAS BILIARES
 - ESTADO DE CHOQUE
 - INFECCIONES ESPECIFICAS HEPATORRENALES
 - ENFERMEDADES HEPATORRENALES ESPECIFICAS
 - TOXINAS Y DROGAS CON ALTERACIONES HEPATORRENALES SIMULTANEAS
-

Wilkinson sp
J Clin Pathol 1981
34: 1242

CUADRO 2

SINDROME HEPATORRENAL

DEFINICION

**INSUFICIENCIA RENAL AGUDA + HEPATOPATIA (CON
CIRROSIS O SIN ELLA)**

SODIO URINARIO BAJO

EN AUSENCIA DE SEPSIS O HEMORRAGIA

**NO CORREGIBLE CON MANEJO HIDRICO, GASTO CAR-
DIACO O ELECTROLITOS.**

**Satta A y Cols.
Postgrad Med J.
1983, 59 (Supl 4), 64-72**

CUADRO 3

CRITERIOS DIAGNOSTICOS EN EL SINDROME HEPATORRENAL

1. Insuficiencia renal que progresa en días o semanas en presencia de enfermedad hepática severa y en ausencia de reconocidos agentes nefrotóxicos.
 2. Función tubular inicialmente intacta:
 - a. U/P Osmolar > 1
 - b. U/P Creatinina > 30
 - c. Sodio urinario < 10 mg/100 ml.
 3. No mejoramiento con la expansión del espacio intravascular, a pesar de mantener una PVC mayor de 10 cm H₂O.
-

Satta A y Cols.
Posgrad Med Jou
1983, 59(Suppl4)
pp 64-72

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se realizó un estudio retrospectivo, revisando los pro to co lo s de necropsia practicados durante dos años 1978 y -- 1979, por el personal del Departamento de Anatomopatología del Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E., en la Ciudad de México, recopilando 216 casos que correspon dieron a pacientes portadores de hapatopatías de diversa etiología, con insuficiencia hepática aguda o crónica, en es tado de choque o sin él, así como a pacientes que fallecie ron en estado de choque sin hepatopatía detectada previamen te. Dicha revisión se llevó a cabo del 15 de julio al 30 de octubre de 1984.

En todos los casos se revisó tanto el expediente clíni co como los hallazgos patológicos, considerando los siguien tes datos como variables primarias: edad, sexo, hepatopatía o padecimiento principal, causa de muerte, determinaciones-séricas de creatinina, BUN o urea, sodio, potasio y bilirru-binas, presencia de hipotensión previa a la muerte, ascitis y las lesiones histológicas renales encontradas.

Se consideraron a la oliguria y a la utilización de diurético como variables primarias, mas tuvieron que ser rechazadas dado que no fué posible precisar en un número considerable de pacientes.

Asi mismo se clasificaron secundariamente: las determinaciones de pruebas funcionales hepáticas como TGO, TGP, DHL, albúmina, globulina, tiempo de protrombina, colesterol, amonio; además la biometría hemática, glucosa, el antecedente de hepatitis, ingesta de alcohol, presencia de ictericia clínica y la asociación con diabetes mellitus - o hipertensión arterial dentro de la hoja de recolección de datos.

Con la finalidad de clasificar adecuadamente los resultados se integraron tres grupos de pacientes:

Grupo I. Pacientes con hepatopatías sin estado de choque. Integrado por pacientes con hepatopatías o portadores de ictericia obstructiva extrahepática sin evidencia de sangrado o cuadro séptico que conllevará a un estado de choque.

Grupo II. Paciente con hepatopatías y estado de choque. Integrado por pacientes con hepatopatías o portadores de ictericia obstructiva extrahepática que fallecieron en estado de choque.

Grupo III. Paciente que fallecieron en estado de choque sin hepatopatías detectadas previas al fallecimiento. Se incluyeron a todos los pacientes que murieron en estado de choque sea cual fuere su etiología, sin evidencia clínica o laboratorial de padecimiento hepático o de icte

ricia obstructiva. Dentro de este grupo se incluyeron tres casos en quienes se encontró datos histológicos de hepatitis reactiva, como lesión concomitante, pero sin repercusión clínica o laboratorial, correspondieron a dos casos-- de choque séptico y a uno de choque hipovolémico por hemorragia masiva en leucemia aguda.

Una vez agrupados a los pacientes y concentrados los datos, se realiza comparación estadística utilizando la -- prueba de lo "t" de Student, para variables continuas y -- "x" 2 para las variables discretas.

R E S U L T A D O S

Se revisaron un total de 216 estudios, correspondiendo a 117 hombres y 99 mujeres. Cada paciente se clasificó dentro del grupo a cuyas características correspondiera.

El grupo I, de pacientes hepatópatas sin estado de choque, se integró por 109 pacientes; el grupo II, constitiuido por hepatópatas acompañados de estado de choque, se formó con 53 pacientes; y el grupo III, constituido por - pacientes en estado de choque sin hepatopatía, quedó integrado con 54 pacientes.

Como se puede observar en el cuadro 4, los grupos ya establecidos, no muestran diferencia significativa en - - cuanto al promedio de edad, quedando los grupos con las - mismas características generales. Del total de pacientes, el de menor edad tenía al momento de su fallecimiento 34 años, mientras que el paciente de mayor edad tenía 99 años.

CUADRO 4

TOTAL DE ESTUDIOS REVISADOS	216
117 HOMBRES	54.16%
99 MUJERES	45.83%
GRUPO I HEPATOPATIAS SIN ESTADO DE CHOQUE	
109 PACIENTES	
\bar{X} EDAD 57.30	
GRUPO II HEPATOPATIAS CON ESTADO DE CHOQUE	
53 PACIENTES	
\bar{X} EDAD 55.94	
GRUPO III ESTADO DE CHOQUE <u>SIN</u> HEPATOPATIAS	
54 PACIENTES	
\bar{X} EDAD 51.31	

Dentro del grupo I, se encontraron 60 pacientes que reunieron criterios del síndrome hepatorenal; motivo -- por el cual este grupo se subdivide en los subgrupos: -- I A. Portadores de síndrome hepatorenal y I B. Sin síndrome hepatorenal. (ver cuadro 5).

Los padecimientos más frecuentes encontrados en el grupo I y en el grupo II fueron semejantes. encontrando principalmente cirrosis hepática, problemas colangíticos secundarios y la hepatitis aguda. Los cuadros 6, 7 y 8 resumen los padecimientos encontrados en estos grupos.

La causa más frecuente de muerte en el grupo II fue el choque hipovolémico. (ver cuadro 9).

Al igual que en el grupo II, el choque hipovolémico fue la principal causa de muerte en los pacientes del -- grupo III. A su vez, la hemorragia del tubo digestivo -- constituyó su principal etiología. Los cuadros 10, 11, - 12 y 13 resumen los tipos de choque y su etiología en es te grupo.

Por lo que respecta a los hallazgos histológicos re nales encontrados, la revisión preliminar mostró un gran número de pacientes portadores de lesiones en todos los grupos, correspondiendo a un 94.4% del total. Solo 12 es tudios se reportaron como normales. (ver cuadro 14). La mayoría de los pacientes presentaron más de dos lesio--- nes. En cuanto al número de pacientes afectados en cada grupo no existió una diferencia significativa. ($p > 0.1$).

La lesión más frecuentemente hallada dentro de los

tres grupos fué la necrosis tubular aguda, seguida de un grupo de cambios diversos y entidades específicas.

En lo tocante al grupo I, las principales lesiones encontradas fueron en orden de frecuencia, la necrosis tubular aguda, zonas de infarto, cambios degenerativos a nivel tubular, pielonefritis, la presencia de pigmentos biliares y el reflujo de células del epitelio tubular al espacio de Bowman. (ver cuadro 15). Los cuadros 16 y 17 señalan las lesiones encontradas en los subgrupos.

Dentro del grupo II, las lesiones más frecuentemente halladas fueron: necrosis tubular aguda, zonas de infartos, pielonefritis, reflujo tubuloglomerular, hemorragias y la presencia de pigmentos biliares y glomerulos hialinizados. (ver cuadro 18).

En cuanto al grupo III, la necrosis tubular aguda - fué nuevamente la lesión más frecuentemente hallada, seguida de pielonefritis, zonas de infarto, hemorragias, - atero y nefrosclerosis y el reflujo tubuloglomerular. - (ver cuadro 19).

Dada la frecuencia encontrada en el tipo de lesiones, se consideran a las más importantes a la necrosis tubular aguda, zonas de infarto, pielonefritis crónica, reflujo tubuloglomerular, la presencia de pigmentos biliares y cambios degenerativos tubulares, consistiendo - estos últimos en tumefacción turbia, degeneración hídrica y al edema tubular principalmente.

Al comparar las principales lesiones encontradas --

CUADRO 5

GRUPO I	TOTAL	109
A.- CON SINDROME HEPATORRENAL		60
	\bar{X} EDAD	56.3
B.- SIN SINDROME HEPATORRENAL		49
	\bar{X} EDAD	58.4

HEPATOPATAS SIN ESTADO DE CHOQUE

por medio de la " χ^2 " notamos que no existen diferencias significativas entre los tres grupos cuando hablamos de necrosis tubular aguda, zonas de infarto, pielonefritis y el reflujo tubuloglomerular. Los cuadros 20 y 21 muestran esta comparación.

No es así con la presencia de cambios degenerativos tubulares en el grupo I ya que es estadísticamente diferente si se compara con los otros grupos. ($p < 0.001$). (ver cuadro 20 y 21). De igual modo, el encontrar pigmentos biliares dentro de este grupo, muestra una diferencia significativa cuando se compara con el grupo III. (cuadro 21).

Hablando específicamente del síndrome hepatorenal --- (Subgrupo I A.), encontramos que al comparar las lesiones obtenidas en estos pacientes contra las obtenidas en los pacientes hepatópatas sin estado de choque y sin síndrome --- (subgrupo I B.), son diferenciales estadísticamente, la presencia de pigmentos y el prolapso de las células epiteliales del tubulo contorneado proximal al espacio de Bowman. - Mientras que las zonas de infartos se encuentran en mayor cantidad en el grupo I B. (cuadro 22).

Por último, encontramos que los pacientes portadores de síndrome hepatorenal (I A) presentan más frecuentemente cambios degenerativos tubulares y pigmentos biliares que -- los grupos II y III. Esto se puede apreciar dentro de los cuadros 23 y 24.

Por otra parte se compararon niveles séricos de creatinina en estos pacientes encontrando un promedio para cada grupo semejante, pero al subdividir al grupo I, los pacientes portadores del síndrome hepatorenal presentaron los ni

veles más altos de creatinina comparandolos con el resto de los grupo ($p < 0.001$) (ver cuadro 25).

La determinación de bilirrubinas totales séricas marcó una diferencia importante entre los tres grupos. El grupo I en su totalidad presentan las cifras más elevadas y si se decide valorar unicamente a los portadores del síndrome hepatorenal, los niveles de estos son más elevados. (ver cuadro 26). En cuanto al grupo I B, la diferencia no es significativa.

De los datos clínicos obtenidos ni la encefalopatía hepática ni la presencia de ascitis marcó alguna pauta diferencial; de igual modo la presencia de hipotensión arterial fué similar en los tres grupos.

CUADRO 6

GRUPO I

HEPATOPATIAS SIN ESTADO DE CHOQUE *

CIRROSIS HEPATICA	53
COLANGITIS SECUNDARIA	22
HEPATITIS AGUDA	21
HIGADO METASTASICO	13
CARCINOMA PRIMARIO DE HIGADO	4
ESTEATOSIS HEPATICA	4
HEPATITIS CRONICA	3
OTROS	0

* 11 PACIENTES PRESENTARON LESIONES ASQ CIADAS.

CUADRO 7

GRUPO I A

HEPATOPATIAS CON SINDROME HEPATORRENAL

CIRROSIS	25
COLANGITIS EXTRAHEPATICA	15
HEPATITIS	12
HIGADO METASTASICO	4
ESTECITOSIS HEPATICA	3
CA HEPATOCELULAR	1

CUADRO 8

HEPATOPATIAS CON ESTADO DE CHOQUE. - GRUPO II

CIRROSIS HEPATICA	27
HEPATITIS AGUDA	9
COLANGITIS SECUNDARIA	5
CARCINOMA PRIMARIO DE HIGADO	5
ESTRATOSIS	3
HIGADO METASTASICO	3
OTROS	6

CUADRO 9

CAUSAS DE ESTADO DE CHOQUE - GRUPO II

CHOQUE HIPOVOLEMICO	40	PACIENTES
CHOQUE SEPTICO	8	
CHOQUE MIXTO	4	
CHOQUE CARDIOGENICO	1	

CUADRO 10

CAUSAS DE ESTADO DE CHOQUE - GRUPO III

CHOQUE HIPOVOLEMICO	42	PACIENTES
CHOQUE SEPTICO	7	
CHOQUE MIXTO	4	
CHOQUE TRANSDIALISIS	1	

CUADRO 11

CAUSAS DE CHOQUE HIPOVOLEMICO - GRUPO III

HEMORRAGIA DE TRACTO DIGESTIVO	27
HEMORRAGIAS EN POSOPERATORIO	6
HEMORRAGIAS MULTIPLES	5
HEMORRAGIAS INTRABDOMINALES	4

CUADRO 12

CAUSAS DE CHOQUE SEPTICO - GRUPO III

PERITONITIS	4 PACIENTES
POSOPERADOS	2
ABORTO SEPTICO	1

CUADRO 13

GRUPO III

CAUSAS DE CHOQUE MIXTO

INFARTO INTESTINAL POSOPERADO	1
ABSCESO HEPATICO ROTO + HTDA	1
ULCERA PEPTICA PERFORADA, HTDA, SEPSIS	1
PSOPERADO IMPLANTE VALVULAR CHOQUE SEPTICO	1

CUADRO 14
LESIONES RENALES

TOTALES POR GRUPOS

GRUPO I

CON LESIONES 102

SIN LESIONES 7

GRUPO II

CON LESIONES 52

SIN LESIONES 1

GRUPO III

CON LESIONES 50

SIN LESIONES 4

**SOLO EN 12 ESTUDIOS NO SE ENCONTRARON
LESIONES RENALES**

CUADRO 15

LESIONES ANATOMICAS EN ORDEN DE FRECUENCIA

GRUPO I

NECROSIS TUBULAR AGUDA	34 PACIENTES
IONAS DE INFARTO	27
CAMBIOS DEGENERATIVOS	25
PIELONEFRITIS AGUDA Y CRONICA	20
PIGMENTOS BILIARES	20
REFLUJO TUBULOGLOMERULAR	17
ATERO Y NEFROESCLEROSIS	12
CILINDROS HIALINOS	10
GLOMERULOS HIALINIZADOS	9
HEMORRAGIAS	8
GLOMERULOESCLEROSIS	4
METASTASIS	3
DIVERSOS*	4

* 1 DE CADA UNO: FIBROSIS FOCAL, LITIASIS RENAL,
NECROSIS CORTICAL, GLOMERULONEFRITIS FOCAL

CUADRO 16

GRUPO I A. SINDROME HEPATORRENAL *

NECROSIS TUBULAR AGUDA	21 PACIENTES
PIGMENTOS BILIARES	17
CAMBIOS DEGENERATIVOS	14
REFLUJO TUBULOGLOMERULAR	14
PIELONEFRITIS CRONICA Y AGUDA	10
ZONAS DE INFARTO	9
CILINDROS HIALINOS	6
ATERO Y NEFROESCLEROSIS	5
GLOMERULOESCLEROSIS	4
GLOMERULOS HIALINOS	3
HEMORRAGIAS	3
METASTASIS	1
NECROSIS CORTICAL	1

* Ver texto'

CUADRO 17

GRUPO I B.

IONAS DE INFARTO	18 PACIENTES
NECROSIS TUBULAR AGUDA	13
CAMBIO DEGENERATIVOS	11
PIELONEFRITIS	10
ATERO Y NEFROESCLEROSIS	7
GLOMERULOS HIALINIZADOS	6
HEMORRAGIAS	5
CILINDROS HIALINOS	4
REFLUJO TUBULOGLOMERULAR	3
PIGMENTOS BILIARES	3
METASTASIS	2
DIVERSOS*	3

***Ver cuadro 15.**

CUADRO 18**GRUPO II**

NECROSIS TUBULAR AGUDA	22 PACIENTES
ZONAS DE INFARTO	14
PIELONEFRITIS AGUDA Y CRONICA	11
REFLUJO TUBULOGLOMERULAR	7
HEMORRAGIAS	6
GLOMERULOS HIALINIZADOS	4
PIGMENTOS BILIARES	4
CAMBIOS DEGENERATIVOS	4
ATERO Y NEFROESCLEROSIS	3
CILINDROS HIALINOS	3
METASTASIS	3
GLOMERULOSCLEROSIS	2
CILINDROS HEMATICOS	2
DIVERSOS *	

* 1 DE CADA UNA: FIBROSIS FOCAL, EDEMA GLOMERULAR, ABSCESO RENAL.

CUADRO 19

GRUPO III

NECROSIS TUBULAR AGUDA	15 PACIENTES
PIELONEFRITIS AGUDA Y CRONICA	15
IONAS DE INFARTO	13
HEMORRAGIAS	7
ATERO Y NEPROESCLEROSIS	7
REFLUJO TUBULOGLOMERULAR	6
CILINDROS HIALINOS	4
CAMBIOS DEGENERATIVOS	4
GLOMERULOS HIALINOS	4
METASTASIS	2
DIVERSOS*	7

* 1 DE CADA UNA: HIPERNEPROMA + FIBROSIS FOCAL, PIGMENTOS BILIARES, CILINDROS HEMATICOS, DILATACION TUBULAR, ENGROSAMIENTO MB, EDEMA INTERSTICIAL Y EDEMA GLOMERULAR.

C U A D R O 20

ANALISIS DE LESIONES RENALES POR χ^2

GRUPO I CONTRA II

	NECROSIS TUBULAR AGUDA	SONAS DE INFARTO	CAMBIOS DEGENER <u>A</u> TIVOS TUBULARES	PIELONEFRITIS	PIGMENTOS BILIARES	REFLUJO TUBULO- GLOMERULAR
χ^2	1.6	0.039	5.6	0.12	3.28	0.14
P	> 0.2	> 0.90	< 0.01	> 0.75	> 0.1	> 0.70

C U A D R O 21

ANALISIS DE LESIONES RENALES POR "X"²

GRUPO I CONTRA III

	NECROSIS TUBULAR AGUDA	ZONAS DE INFARTO	CAMBIOS DEGENER <u>A</u> TIVOS TUBULARES	PIELONEFRITIS	PIGMENTOS BILIARES	REFLUJO TUBULO GLOMERULAR
"X" ²	0.18	0.0003	5.8	1.9	8.62	0.59
P	>0.70	>0.9	< 0.01	> 0.2	< 0.001	> 0.50

C U A D R O 22

ANALISIS DE LESIONES RENALES POR "X"²

GRUPO I A CONTRA Id.

NECROSIS TUBULAR AGUDA	SONAS DE INFARTO.	CAMBIOS DEGENER <u>A</u> TIVOS TUBULARES	PIELONEFRITIS	PIGMENTOS BILIARES	REFLUJO TUBULO GLOMERULAR
"X" ² 0.85	11.8	0.012	0.26	8.7	5.9
P >0.80	< 0.001	>0.90	>0.70	< 0.001	< 0.01

C U A D R O 23

ANALISIS DE LESIONES RENALES POR "X"²

GRUPO I A CONTRA II

	NECROSIS TUBULAR AGUDA	SONAS DE INFARTO	CAMBIOS DEGENERATIVOS TUBULARES.	PIELONEFRITIS	PIGMENTOS BILIARES	REFLUJO TUBULO GLOMERULAR
"X" ²	0.49	2.26	5.26	0.28	8.07	2.03
P	>0.50	>0.20	<0.02	>0.70	<0.001	>0.20

C U A D R O 24

ANALISIS DE LESIONES RENALES POR "X"²

GRUPO I A CONTRA III

	NECROSIS TUBULAR AGUDA	SONAS DE INFARTO.	CAMBIOS DEGENER <u>A</u> TIVOS TUBULARES.	PIELONEFRITIS	PIGMENTOS BILIARES	REPLUJO TUBULO GLOMERULAR
"X"	0.66	1.35	6.1	2.02	15	2.88
P	>0.50	>0.25	< 0.01	> 0.20	< 0.001	>0.10

CUADRO 25

CREATININA

GRUPO I	\bar{X}	3.5	± 2.9	
	A \bar{X}	4.8	± 3.2	p < 0.001
	B \bar{X}	1.0	± 1.9	
GRUPO II	\bar{X}	3.6	± 3	
GRUPO III	\bar{X}	3.7	± 5	

DETERMINACION DE CREATININA PLASMATICA COMPARATIVAMENTE ENTRE LOS GRUPOS.

CUADRO 26

BILIRRUBINAS		
	BD	BI
GRUPO I	\bar{X} 7.48	\bar{X} 4.17 *
	s 7.47	s 4.45 *
IA	\bar{X} 8.87	\bar{X} 4.99 *
	s 8.14	s 5.17 *
IB	\bar{X} 5.50	\bar{X} 2.90 **
	s 5.85	s 2.57 **
GRUPO II	\bar{X} 5.33	\bar{X} 3.85 **
	s 5.79	s 2.80 **
GRUPO III	\bar{X} 1.47	\bar{X} 0.64 *
	s 2.12	s 0.41 *

* $p < 0.001$

** $p < > 0.5$

DETERMINACION DE BILIRRUBINAS PLASMATICAS
COMPARATIVAMENTE ENTRE LOS GRUPOS.

COMENTARIO

Se reporta en la Literatura que entre el 50 y 75 % de los pacientes cirróticos presentan falla renal, aunque en la mayoría de los casos, se considera a esta como parte de un complejo cortejo sindrómico durante la falla hepática terminal. Aun más se ha tratado de encontrar alguna proporción entre el grado de daño hepático y la severidad de la falla renal, siendo este evidente solo en un 11 % de los casos. (1,5,10).

Por otra parte, el estado colémico, independientemente del daño hepático, presenta por sí mismo alteraciones en la función renal, ya que pueden presentar alteraciones en la respiración celular a varios niveles, provocar una depresión del tono vascular e incluso una depresión en la función cardíaca, así como un efecto diurético con pérdida de volumen importante que coadyuva a la hipotensión. Además existe el daño directo que puede provocar las bilirrubinas libres en sangre, como se ha comprobado a nivel de -

medula renal indirectamente, mediante la hemolisis. (3,7,-15,16).

Los estudios morfológicos de los riñones de estos pacientes, no tanto los hepatocelulares, como los colémicos, no han mostrado hallazgos característicos, ni convincentes (8,14,17).

Las lesiones encontradas se han atribuido a isquemia renal, e incluso con disminución del flujo renal total posiblemente asociado a cortos circuitos intrarrenales, manteniendo flujos corticomedulares y medulares pero con disminución en el flujo cortical, como se ha referido en el síndrome hepatorenal, (18) y solo se encuentran presentes en casos severos.

Aunque se reporta que los hallazgos más frecuentemente encontrados en estos pacientes son inespecíficos y a nivel tubular, principalmente, (degeneración hidrópica, dilatación en los tubulos contorneados, etc.,) (8) y que solo en casos severos se encuentra una verdadera necrosis tubular aguda (8), se han intentado encontrar lesiones características en estos pacientes. Tal es el caso del "Riñón Granular" reportado en un 28 % de pacientes cirróticos en la India durante los 60's (8), o los deportes que hablan del prolapso de las células epiteliales tubulares proximales--hacia el espacio de Bowman publicados durante los dos últimos años (14,17).

Dentro del presente estudio fué posible captar cuatro tipos de pacientes diferentes entre sí, pero con alguna características semejantes. El primero de ellos es el portador de una hepatopatía, o de un proceso colémico que final

mente se asocia a una hepatopatía, que fallece por cuadros de insuficiencia hepática severa, insuficiencia respiratoria e incluso renal, o de alguna de las complicaciones de su padecimiento base, sin que al presentar criterios de -- síndrome hepatorenal, ni se encuentran en estado de choque. Estos pacientes estuvieron incluidos dentro del subgrupo I B.

El segundo tipo de pacientes, es aquel que presentó - criterios para incluirlo dentro de los portadores del síndrome hepatorenal, como marca en los cuadros 2 y 3. Este tipo de pacientes no presentaron hemorragias severas o estados septicos importantes que los hallan llevado a estado de choque, ni se mostraron datos evidentes de algunos agentes nefrotóxicos o de enfermedades renales concomitantes.- Este tipo de paciente se incluyo en el subgrupo I A.

En cuanto al tercer tipo de pacientes, estos atambien son hepatópatas pero con la característica de que su causa de fallecimiento fué cualquier estado de choque, principalmente hipovolémico secundario a hemorragia gastrointestinal con desequilibrio hidroelectrolítico e incluso con elevación de azoados sin que se pueden catalogar como portadores de síndrome hepatorenal (ver cuadros 2 y 3). Estos pacientes formaron el grupo II del estudio.

Como podemos apreciar todos estos pacientes presentan características comunes y diferencias sustanciales, ya que a pesar de provenir de un mismo universo el comportamiento previo a su fallecimiento fué distinto.

Dadas las características del presente trabajo, se incluye a un cuarto tipo de paciente, con características -- idóneas para la comparación, como es el portador de estado de choque de cualquier etiología, sin el conocimiento pre-

vio de ser portador de enfermedad hepática.

Se consideró que con estos cuatro tipos de pacientes es posible evitar fallas al determinar las lesiones histológicas encontradas y caracterizarlas en algún grupo.

El estudio mostró que un 94.9 % de todos los hepatópatas incluidos, tanto el grupo I como el II, presentaron lesiones histológicas renales tuvieran o no datos clínicos de falla renal, dejando solo un 5.1 % reportado como portadores de riñones normales, como fué el caso de un portador de síndrome hepatorrenal. Además es general los hepatópatas presentaron igual elevación de creatinina sérica que los pacientes en estado de choque, hablando de la presencia de falla renal. Este tipo de hallazgos debe tomarse con precaución ya que un gran número de estos pacientes, clasificados en los grupos I y II, se encontraban en fases terminales de la enfermedad, con fallas hepáticas severas e incluso multisistémicas, falleciendo de insuficiencia respiratoria o de causa no determinada, anatómicamente al hablar del grupo I.

Los hallazgos del estudio, y de acuerdo a otros autores (8), consideran que las lesiones más características renales e los pacientes hepáticos, son los cambios degenerativos a nivel tubular, los cuales han sido caracterizados como inespecíficos. Estas lesiones mostraron una diferencia significativa aun entre los hepatópatas.

Los cambios degenerativos tubulares se encontraron con una diferencia significativa en los pacientes hepatópatas sin estado de choque en contra de los portadores de estado de choque, incluso, no existió diferencia entre --

los pacientes portadores del síndrome hepatorenal y el resto de pacientes sin estado de choque.

Otra diferencia significativa, entre los hepatópatas y los portadores de choque, fué la presencia de pigmentos biliares, siendo más característicamente hallados en los portadores del síndrome hepatorenal, coincidiendo con el hecho de haber encontrado las cifras más altas de bilirrubinas en estos pacientes. Este hecho abriría la posibilidad de la asociación causa-efecto, considerando que las bilirrubinas libres en sangre pueden ser nefrotóxicas. (7,16).

En cuanto al reflujo tubuloglomerular, solo encontré diferencia significativa en los pacientes portadores del --síndrome hepatorenal, cuando se comparaba con el resto de pacientes hepatópatas sin estado de choque, más sin embargo no existió diferencia significativa con los pacientes portadores de estado de choque en general. Esto traduce, que la presencia de esta lesión no es característica del síndrome hepatorenal, en contra de lo que mencionan algunos autores (14,17), sino que se encuentra en estados de hipotensión --terminal, dentro de los cuales está el síndrome (18) ó acompañando a la necrosis tubular aguda como mencionan algunos autores (19). Esta última lesión, fué la más frecuentemente encontrada en todos los pacientes, hepatópatas o no, de este estudio, mas no caracterizó a algun grupo en especial.

Se ha referido que la necrosis tubular aguda en este tipo de pacientes, solo se encuentra cuando el proceso renal es muy severo, su hallazgo en este estudio es considerado como consecuencia del estado terminal de estos pacientes.

Es posible que los pacientes que Kanel presenta en sus trabajos como portadores de síndrome hepatorenal (14,17), - no llenen los criterios que Satta y cols. proponen(13) y se incluyan en este grupo a hepatópatas con falla renal de otra etiología como el estado de choque.

Es de llamar la atención, por otro lado, que la presencia de zonas de infarto a nivel renal sean más frecuentes - en pacientes hepatópatas que no fallecieron en estado de -- choque, ni mostraron criterios de síndrome hepatorenal, -- sin poder precisar, al momento, alguna relación fisiopatológica sobre este hecho.

En general, los pacientes hepatópatas presentaron más lesiones de índole tubular que glomerular; coincidiendo con los trabajos que hablan de la depuración de la B 2 Microglobulina en estos pacientes (17,20).

CONCLUSIONES

1. El 94.9% de los hepatópatas en fase terminal presentan lesiones histológicas a nivel renal.

2. El sitio más frecuentemente afectado a nivel de la nefrona en pacientes hepatópatas, son los túbulos.

3. Las lesiones más frecuentemente encontradas en pacientes portadores de padecimientos hepáticos, a nivel renal, presentan o no estado de choque y síndrome hepatorenal, no difieren de las encontradas en pacientes fallecidos en estado de choque por cualquier otro padecimiento. Siendo la lesión más común la necrosis tubular aguda.

4. Los cambios degenerativos inespecíficos a nivel tubular, son las lesiones más característicamente encontradas en pacientes con síndrome hepatorenal, siguiéndoles en frecuencia la presencia de pigmentos biliares a nivel renal.

5. El reflujo tubuloglomerular es un hallazgo en pacientes portadores de hipotensión terminal o acompaña a la necrosis tubular aguda, sin ser una lesión característica del síndrome hepatorenal.

6. Los pacientes con síndrome hepatorenal presentan cifras más elevadas de creatinina y bilirrubinas en comparación del resto de los hepatópatas. Queda la duda si las bilirrubinas coadyuvan a la aparición de este:

7. Deben considerarse a las alteraciones funcionales renales con valor pronóstico, cuando aparecen en portadores de padecimientos hepáticos.

B I B L I O G R A F I A

1. Wilkinson, S P, Kidney failure in liver disease, British Medical Journal, 1978, vol. 1, pp1375-1376.
2. Fischer and James, Treatment of hepatic coma and hepatorenal syndrome, American Journal Surgery, 1972 --- vol. 123, pp 222-229.
3. Amerio, et al, Prognosis in acute renal failure accompanied by jaundice, Nephron, 1981, Vol. 27 pp 152-154.
4. Nespoli, et al, Pathogenesis of hepatic encephalopathy and hyperdynamic syndrome in cirrhosis, Arch Surg 1981, vol 116, pp 1129-1138.
5. Susman, et al, Renal neural activity in hepatorenal - syndrome, Kidney International, 1984, vol. 25 pp 841-853.

6. Zipser, et al, Urinary thromboxane B2 and prostaglandin E2 in the hepatorenal syndrome, Gastroenterology, 1983, vol. 84 (4) pp 697-703.
7. Jaundice, the circulation and the kidney Nephron, 1984, vol. 37 (3), pp 145-152.
8. Eisner, et al, The cirrhotic nephropathy, in Progress - in Liver diseases, ed Hans Popper 1962, pp 119-132.
9. Kasue, et al, The mechanism of suppression of renal --- function in patients and rabbits with jaundice, Surgery Gynecology & Obstetrics, 1979, vol. 149, pp 54-60.
10. Wilkinson, S P, The kidney and liver diseases, J Clin - Pathol, 1981, vol. 34, pp 1241-1244.
11. Moser, et al, The cerebrohepatorenal (Zellweger) syndrome, New Eng Jou Med, 1984, vol. 310 (18), pp 1141-1146.
12. Woodroffe, A J, IgA, Glomerulonephritis and liver disease, Aust N Z J Med, vol. 11 (suppl 1), 1981, pp 109-111.
13. Satta, et al, Fluid and electrolytes in liver disease, Postgraduate Medical Journal, 1983, vol. 59 (suppl 4), pp 64-72.
14. Kanel and Peters, Glomerular tubular reflux- A morphologic renal lesion associated with the hepatorenal syndrome, Hepatology, 1984, vol.4 (2) pp 242-246.

15. Hishida, et al, Mechanisms of altered renal perfusion in the early stage of obstructive jaundice, *Kidney International*, 1980, vol. 1, pp 223-230.
16. Erlinger, S, Bilirubin: The importance of being free, - *Gastroenterology*, 1984, vol. 86 (1), pp 209-210.
17. Rector, et al, Urinary Beta-2 microglobulin excretion - in hepatorenal syndrome, *Gastroenterology*, 1983, vol. 84 (5), Part 2, pp 1282.
18. Kew, et al, Renal and intrarenal blood-flow in cirrhosis of the liver, *Lancet*, 1971, vol. 2, pp 504-510.
19. Waugh, et al, Intraglomerular epithelial reflux, *Arch Pa thol*, 1964, vol. 77, pp 93-96.
20. Hall and Ricanati, Renal handling of Beta-2 microglobu-- lin in renal disorders; with special reference to hepato renal syndrome, *Nephron*, 1981, vol. 27, pp 62-66.
21. Skorecki and Brenner, Body fluid homeostasis in congesti ve heart failure and cirrhosis with ascites, *American -- Journal Medicine*, 1982, Vol. 72, pp 323-338.

[Handwritten signature]

**DR. RAFAEL SANCHEZ CABRERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. WILLIAM NAVARRETE Y PINEA
JEFE DE ENSEÑANZA**

**JEFATURA
DE ENSEÑANZA**

[Handwritten signature]

**DRA. FLORENCIA VARGAS V
JEFE DE INVESTIGACION**

[Handwritten signature]

**DR. JOEL RODRIGUEZ SALDANA
ASESOR DE TESIS**

[Handwritten signature]

**DR. PEDRO MALDONADO NUCIO
ASESOR DE TESIS**