

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES “DR. FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**“UTILIDAD DE LA CLASIFICACION DE RIFLE COMO FACTOR
PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS
HEPÁTICA Y LESION RENAL AGUDA HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA” 2010-3501-59**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA**

PRESENTA

Dr. Hugo Rodríguez Martínez.

ASESOR:

Dr. Mauricio Castillo Barradas.

México D.F. 2011



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.

Dr. Jesús Arena Osuna.

JEFE DEL DEPTO DE EDUCACION EN SALUD

Dr. Francisco López Fuerte.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION
EN GASTROENTEROLOGIA.

ASESOR:

Dr. Hugo Rodríguez Martínez

MEDICO RESIDENTE DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

Número de Registro: 2010-3501-59

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la utilidad de clasificación de RIFLE como predictor de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática que desarrollaron LRA durante la hospitalización en el servicio de Gastroenterología del HECMNR “La Raza “

MATERIAL Y METODO: Diseño: Retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional y abierto en sujetos con diagnóstico establecido de cirrosis hepática, que se hospitalizaron del 1ro de enero 2009 al 30 de junio 2010, y que durante su estancia hospitalaria desarrollaron Lesión renal aguda con incremento súbito de la creatinina sérica, en un periodo de 48 hrs. Se dio seguimiento al incremento de la creatinina sérica y se aplicó la clasificación de RIFLE (R, I, F, L, E). Análisis estadístico: estadística descriptiva, t de Student, chi²

RESULTADOS: Se analizaron los resultados de 23 pacientes, edad promedio 57.5 años, con predominio del género femenino 73.9%. Según la clasificación de RIFLE se obtuvieron pacientes en: Riesgo 9 (39.1 %), Lesión y Falla cada uno con 7 (30.4%). Cinco (21.7 %) pacientes progresaron de R a F. Fallecieron 10 pacientes (43.5%) durante la hospitalización. La clasificación de RIFLE como factor predictivo de mortalidad mostró una sensibilidad de 40%, especificidad 92%, valor predictivo positivo 80%, valor predictivo negativo 66% con una precisión diagnóstica de 69.5%.

CONCLUSIONES: La clasificación de RIFLE es útil para identificar a los pacientes con insuficiencia hepática crónica que desarrollan lesión renal aguda con elevaciones pequeñas de las cifras de creatinina sérica, y como predictor de mortalidad en estos pacientes.

Palabras claves: cirrosis hepática, lesión renal aguda, RIFLE.

ABSTRACT

TITULO: SEFULNESS OF THE CLASSIFICATION OF RIFLE AS PREDICTOR OF MORTALITY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND ACUTE KIDNEY INJURY HOSPITALIZED IN THE SERVICE OF GASTROENTEROLOGY HECMN"LARAZA".

OBJETIVE: To evaluate the usefulness of RIFLE classification as a predictor of mortality in patients with liver cirrhosis who developed LRA during hospitalization in the Gastroenterology service HECMNR"LaRaza"

MATERIALS AND METHODS: Patients with established diagnosis of liver cirrhosis who were hospitalized from January 1, 2009 to June 30, 2010, and during hospitalization developed acute renal injury with a sudden increase in serum creatinine over a period of 48 hrs. Were followed by increased serum creatinine and applied the RIFLE classification (R, I, F, L, E).

RESULTS: We analyzed the results of 23 patients, average age 57.5 years, female gender predominance of 73.9%. According to the RIFLE classification were obtained: Risk 9 (39.1%), injury and failure each with 7 (30.4%). Five (21.7%) patients progressed from R to F. 10 patients died (43.5%) during hospitalization. RIFLE classification as a predictor of mortality showed a sensitivity of 40%, specificity 92%, 80% positive predictive value, negative predictive value 66% with a diagnostic accuracy of 69.5%.

CONCLUSIONS: RIFLE classification is useful for identifying patients with chronic liver disease who develop acute kidney injury with small elevations of serum creatinine levels, and may be useful as a predictor of mortality in these patients.

Key words: cirrhosis, acute renal failure, RIFLE.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La insuficiencia renal aguda es una condición caracterizada por una rápida declinación de la filtración glomerular (en un periodo de horas a días), con alteración del volumen extracelular y alteración del equilibrio ácido-base, y retención de productos nitrogenados derivados del catabolismo de proteínas.¹ Actualmente se le ha denominada lesión renal aguda, considerando que la disminución de la función renal es secundaria a una lesión que lleva a cambios estructurales o funcionales en el riñón (según ADQI, ASN, ISN, NFK), e implica reducción súbita de la función renal; dentro de un periodo de 48 h, con incremento absoluto en la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dL o un incremento igual o mayor al 50% en relación con la basal, o una reducción en el volumen urinario menor a 0.5 mL/kg/h por más de 6 h.²

El desarrollo de insuficiencia renal aguda esta asociado con reducción catastrófica de la supervivencia en pacientes con cirrosis hepáticas descompensada.³ Comúnmente los pacientes con enfermedad hepática avanzada cursan con función renal reducida, y en los estadios terminales de su enfermedad cerca del 75% desarrollan falla renal aguda manifestada como oliguria y en casos graves anuria.⁴ Existen 2 formas de daño renal, en la primera, donde la enfermedad hepática y renal son afectadas por un mismo mecanismo patogénico, que directamente o indirectamente afecta ambos órganos, y dentro de las causas se incluyen: infecciones, toxinas, inmunológicas y genéticas.⁴ La segunda forma de daño renal, se desarrolla en pacientes con daño hepático crónico y menos frecuente en falla hepática aguda, donde la función renal se ve comprometida, de forma secundaria a la lesión hepática, con una fisiopatología compleja, donde participan los siguientes mecanismos: A) vasodilatación periférica y esplácnica con reducción en el volumen sanguíneo circulante efectivo y de forma compensadora se activa el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), que ocasiona vasoconstricción renal, con reducción del flujo sanguíneo renal, con formación de ascitis y riesgo de SHR. B) Un segundo mecanismo, con incremento en la reabsorción tubular renal de sodio y agua de forma compensadora al flujo sanguíneo renal reducido, y que esta mediado por el SNS y la hormona anti diurética (HAD). C) Un tercer mecanismo, existe un gasto cardíaco elevado que no logra mantener la presión de perfusión, y condiciona disminución de flujo sanguíneo renal y falla renal aguda.^{5,6} En resumen el origen de la disfunción renal es la circulación hiperdinámica de la cirrosis hepática, caracterizada por

hipotensión arterial, gasto cardíaco incrementado, volumen circulante efectivo insuficiente y resistencias vasculares sistémicas reducidas y de forma compensadora se desarrolla vasoconstricción arterial en los lechos vasculares cerebrales, renales, musculares y piel.^{7,8}

Tradicionalmente 3 tipos de lesión renal aguda son identificados: 1. Azoemia prerrenal que resulta de hipoperfusión renal sin lesión glomerular o tubular. 2. Falla renal intrínseca que resulta de necrosis de células tubulares o glomerulares. 3. Falla post-renal ocasionada por obstrucción del tracto urinario que condiciona hidronefrosis.⁴ La incidencia de falla renal aguda en pacientes con falla hepática aguda varía de 40 a 85%.⁹ En cambio la falla o lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática, es muy común, sin embargo la incidencia exacta es desconocida y subestimada. Esto puede ser explicado por que los pacientes cirróticos hepática conservan cifras bajas de creatinina, en promedio de 0.6 a 0.8 mg/dL, debido a decremento en la síntesis hepática de creatina y con disminución de incorporación de creatinina en el musculo esquelético.^{9,10} La lesión renal aguda se estima que ocurre aproximadamente en 19% de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática, y la enfermedad renal crónica es muy rara.¹¹ La causa más común de lesión renal aguda es de tipo prerrenal y constituye aproximadamente 68% de los casos. A su vez la lesión renal aguda de tipo prerrenal es principalmente secundaria a infección, hipovolemia (secundario a hemorragia gastrointestinal, diuréticos, diarrea) uso de vasodilatadores y otros factores que causan vasoconstricción renal tal como AINES, o medios de contraste intravenosos. El síndrome hepatorenal representa el 17% de los casos de falla renal aguda prerrenal en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática.¹² En un estudio multicéntrico retrospectivo, que incluyó 355 pacientes con cirrosis hepática y falla renal aguda, se documentó que 206 (58%) pacientes tuvieron falla aguda prerrenal, se incluyó en este grupo a 71 (19.9%) pacientes con síndrome hepatorenal (SHR) tipo 1, y 148 (41,7%) de los pacientes presentaron necrosis tubular aguda, y solo 1 (0.3%) presentó falla aguda posrenal.¹³ La NTA es más común que el SHR como causa de lesión renal aguda y constituye 32% de los casos y es principalmente ocasionado por daño isquémico a los túbulos renales como resultado de eventos de hipotensión por sepsis severa o hemorragias. Sin embargo, el uso de aminoglucósidos, fármacos que dañan directamente los túbulos renales, son los predictores más importantes de IRA intrarrenal en pacientes cirróticos, según un estudio realizado en veteranos de USA¹¹. Las causa

posreñales de lesión renal aguda en pacientes cirróticos constituye menos de 1 % de los casos.^{13, 14, 15,16} El daño renal crónico es un diagnóstico raro en pacientes cirróticos hospitalizados¹⁵, aunque un pequeño estudio ha demostrado recientemente que la glomerulonefritis por complejos inmune es común en paciente con cirrosis hepática por VHC en estadios terminales.^{17,18} La probabilidad de que ocurra SHR en pacientes con cirrosis y ascitis a 1 y 5 años es de 18% y 39% respectivamente, con una mortalidad del 100% para el SHR tipo 1, si no se instala tratamiento específico, la sobrevida sin trasplante es de 12 días después del diagnóstico.¹⁹ El desarrollo de falla renal aguda es un factor de riesgo bien conocido de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática. De tal manera que los que ingresan a hospitales por hemorragia digestiva alta, el desarrollo de falla renal aguda constituye un factor predictivo independiente de muerte.²⁰ En una revisión sistemática de 118 estudios que evaluaron predictores de sobrevida en cirrosis, donde los parámetros de disfunción hepática (componentes de la escala Child-Pugh) y los parámetros de disfunción renal (creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo) fueron fuertes predictores de muertes en cirrosis hepática descompensada.²¹ La creatinina sérica es una de las tres variables que forman parte de modelo MELD, que es un buen predictor a los 3 meses de la mortalidad y es actualmente usado para determinar la prioridad del trasplante hepático.²² Se ha encontrado recientemente que la creatinina pre-trasplante es el más poderoso predictor de sobrevida en pos-trasplantados, por lo tanto identificar y tratar la causa de la falla renal aguda en cirrosis hepática es esencial.²³ Comparativamente la prevalencia de falla renal aguda en pacientes no cirróticos es de 25% a 55% en los que ingresan a las UCI y alcanza una tasa de mortalidad de 15 a 60%.²⁴ Chertow et al,²⁵ Considera que incrementos pequeños en la creatinina sérica están asociados con mayor riesgo de mortalidad, como lo demostró en su estudio, donde se muestra que incrementos de creatinina sérica de 0.3-0.4 mg/dL están asociados con una tasa de probabilidad ajustada para fallecer (OR) de 1.7 (intervalo de confianza [IC] 95% 1.2 a 2.6), un incremento > 0.5 mg/dL con un OR de 6.5(IC 95% 5.0 a 8.5), y un incremento > 1.0 mg/dL, con un OR de 9.7 (IC 95% 7.1 a 13.2). En pacientes sin cirrosis hepática, se emplean la clasificación de RIFLE y AKIN que tienen como objetivo lograr una definición estándar de la falla renal aguda, y clasifican la severidad del evento tomando en cuenta elevaciones mínimas de las cifras de creatinina, ya que se asocian con mayor riesgo de mortalidad.² La iniciativa de calidad de diálisis aguda (ADQI), un grupo de trabajo internacional de intensivistas y nefrólogos, propuso en el 2002, una definición estándar y un sistema de clasificación

para el síndrome de lesión renal aguda, que incluye un conjunto de variables categóricas englobada en el acrónimo **RIFLE (siglas en ingles de Risk, Injury, Failure, Loss, End)** con tres niveles para graduar la severidad del daño renal agudo : Riesgo (R), Lesión (I), Falla (F); y dos resultados: falla renal aguda persistente (L), y estadio terminal de la función renal (E) tomando en cuenta incrementos mínimos en la creatinina sérica y el gasto urinario y la tasa de filtrado glomerular (TSF). La clasificación de RIFLE relaciona el concepto entre elevaciones mínimas de creatinina y la progresión a falla renal terminal evidenciado por la necesidad de terapia de reemplazo renal. Esta estratificación sugiere categorías donde la intervención médica puede ser aplicada para prevenir (riesgo), tratar (lesión) o apoyar (falla) la función renal. ^{26,27}

CLASIFICACIÓN DE RIFLE PARA EL SÍNDROME DE FALLA RENAL AGUDA.

CLASIFICACIÓN DE RIFLE	CREATININA SÉRICA O TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (TSG)	GASTO URINARIO
RIESGO	Creatinina sérica x 1.5 o TGF disminuida > 25%	< 0.5 ml/ kg/ h x 6 hrs.
LESIÓN	Creatinina sérica x 2 o TGF disminuida > 50 %	< 0.5 ml/ kg/ h x 12 hrs
FALLA	Creatinina sérica x3 o >4 mg/dl, disminución TSG > 75% ¹	< 0.3 ml/ kg/ h x 24 hrs o anuria x 12 hrs.
PÉRDIDA	Falla renal aguda persistente= pérdida completa de la función renal > 4 semanas	
ENFERMEDAD RENAL TERMINAL	Enfermedad renal estadio terminal > 3 meses.	

De los estudios realizados en pacientes sin cirrosis hepática con o falla renal aguda, y que han aplicado la clasificación de RIFLE, se mencionan los siguientes:

En el estudio de Hoste et al, ²⁸ solo 14% con RIFLE clase F, recibieron terapia de reemplazo renal, y experimentaron una mortalidad hospitalaria más de 5 veces que la misma población de UCI sin falla renal aguda. En otro estudio a largo plazo en un solo centro hospitalario, se empleó la estadificación de RIFLE como una herramienta

epidemiológica y predictiva en 5,383 pacientes críticamente enfermos, encontrando lesión renal aguda en 67% de los pacientes, y en el estadio de riesgo (R) 12%, en lesión (I) 27%, y con falla (F) 28%. De los 1510 pacientes catalogados en estadio de Riesgo, 56% progresaron a lesión o falla. La tasa de mortalidad para el grupo de riesgo fue de 8.8%, para lesión de 11.4% y para falla de 26.3%. Y los pacientes sin lesión renal tuvieron una tasa de mortalidad de 5.5%. Abosaif *et al*,²⁹ estudió 247 paciente admitidos en UCI con creatinina sérica > 1.5, y se encontró que la morbi-mortalidad fue mayor entre pacientes clasificados como RIFLE en estadio de falla (F) con mortalidad de 74.5%, comparado con 50% de mortalidad en el grupo clasificado como RIFLE en estadio de lesión (I), y 38.8% de mortalidad de los clasificados en el estadio de riesgo como RIFLE (R). Uchino *et al*,³⁰ documento que la clasificación de RIFLE es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria. Observo que los pacientes clasificados en riesgo (R) tiene probabilidad de mortalidad hospitalaria OR 2.5, los clasificados con lesión (I) tiene OR 5.4, y los pacientes con falla (F) un OR 10.1. Ostermann *et al*,³¹ durante un seguimiento de 10 años, analizaron 41, 972 pacientes admitidos en la UCI, encontraron 15 019 pacientes con lesión renal aguda, aplicando la clasificación de RIFLE, detectaron un 17.2% en clase R, 11% en clase I, y 7.6% en clase F. Las tasas de mortalidad hospitalaria fueron para pacientes en R de 20.9 %, para I de 45.6%, y para F de 56.8%, comparado contra un 8.4% de pacientes sin lesión renal aguda.

En un estudio de 20 126 pacientes admitidos a un solo centro, cerca de 20% tuvieron algún grado de LRA (riesgo 9.1%, lesión 5.2%, falla 3.7%). La sobrevida libre de enfermedad es comprometida después de LRA, a pesar de la frecuente expresión potencial de recuperación del 100%.³² Existen pocos estudios clínicos con la aplicación de clasificación de RIFLE en pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia renal aguda, entre los más relevantes: En una cohorte de 412 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, el 50% fueron admitidos en la UCI, y al ingreso presentaban LRA según la clasificación de RIFLE, y se observó que éste es un factor significativo independiente asociado con mortalidad, con una sensibilidad del 90% para predecir la mortalidad durante la estancia en UCI o después de 6 semanas del egreso , concluyen que los pacientes clasificados en Lesión (Injury= I) o Falla (Failure= F) tuvieron muy pobre pronóstico con una mortalidad de 88% a pesar de la intervenciones terapéuticas.³³ Jenq *et al*.³⁴ Evaluó 81 pacientes con cirrosis hepática con insuficiencia

hepática Child Pugh B, que desarrollaron falla renal aguda según la clasificación de RIFLE, y documentó una mortalidad hospitalaria para los pacientes en estadio de R de 68.8%, para Lesión de 71.4% y en estadio F de 94.8%. Du Cheyron *et al.*³⁵ En un grupo de 73 pacientes con cirrosis hepática con MELD de 14.3 puntos que desarrollaron falla renal aguda según el acrónimo de RIFLE durante su estancia en UCI, encontró una mortalidad del 60% de manera global. Concluye que la falla renal aguda está asociada con excesiva mortalidad y depende de la severidad de la disfunción renal. En un estudio realizado en 65 pacientes con cirrosis hepática, que fueron sometidos a biopsia renal transvenosa, se documentó en un 82% lesiones glomerulares. Lesiones tubulointersticial en > 80% de los casos. El 75% de los pacientes presentaron lesión tubulointersticial aguda, y este hallazgo junto a mayor edad, se asociaron independientemente con elevación de creatinina sérica, se consideró como mecanismo fisiopatológico a la isquemia normotensa.³⁶ Los métodos que existen en la actualidad para evaluar la tasa de filtración glomerular, no son totalmente confiables en pacientes con cirrosis hepática, de tal manera que aún no existe un método diagnóstico preciso para detectar en etapas temprana el riesgo de desarrollar lesión renal aguda.^{37, 38,39} Un estudio clínico reciente, reitera que el deterioro de la función renal es un predictor importante de mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática, y actualmente la creatinina en conjunto con el sodio sérico, incluyendo el MELD, continúan siendo parámetros útiles para evaluar el riesgo de mortalidad.⁴⁰

El objetivo del presente estudio es evaluar la utilidad de clasificación de RIFLE como predictor de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática que desarrollaron LRA durante la hospitalización en el servicio de Gastroenterología del HECMNR “La Raza “

MATERIAL Y METODO

Estudio ambilectivo donde se incluyeron pacientes con diagnostico establecido de cirrosis hepática, que se hospitalizaron del 1ro de enero 2009 al 30 de junio 2010, y que durante su estancia hospitalaria desarrollaron Lesión renal aguda con incremento súbito de la creatinina sérica, en un periodo de 48 hrs, > 0.3 mg/dL, o $> 50\%$ del valor basal (creatinina sérica previamente dentro de rangos normales < 0.8 mg/dL) . Se dio seguimiento al incremento de la creatinina sérica y se aplico la clasificación de RIFLE (R, I, F, L, E) y no se considero el volumen urinario por ser un parámetro poco confiable. Quedando de la siguiente manera: Clasificación de Riesgo (R) con Incremento en la creatinina sérica 1.5 a 2.0 veces del valor basal. Para Lesión (I) Incremento en la creatinina sérica > 2.0 a 3.0 veces del valor basal. En Falla (F) Incremento en la creatinina sérica > 3.0 veces del valor basal, o creatinina sérica > 4 mg/dL, o incremento agudo > 0.5 mg/dL, o inicio de terapia sustitutiva. Pérdida (L) o falla renal persistente > 4 semanas. Insuficiencia renal terminal (E) con falla renal persistente > 3 meses, los pacientes clasificados en L y E fueron excluidos del estudio.

Análisis Estadístico: Estadística descriptiva Para la comparación de las diferencias observadas se utilizaron las pruebas t de Student, χ^2 y exacta de Fisher cuando fue apropiado. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue < 0.05 . Los datos se analizaron con el paquete e

RESULTADOS.

Se analizaron los resultados de 23 pacientes, edad promedio 57.5 años, con predominio del género femenino 73.9%. Peso promedio 66.96 kg, MELD promedio 20.52 puntos, creatinina sérica basal promedio 0.93, creatinina sérica promedio al diagnóstico de LRA de 2.07. La causa más frecuente de la cirrosis hepática fue la infección por VHC 7 (30.4%), 52.2 % de los pacientes en Child Pugh B. El principal desencadenante de la LRA en nuestra serie de pacientes fue el mecanismo prerrenal, con etiologías disparadoras encabezadas por sepsis, seguida de hemorragia variceal, y en último como efecto secundario al tratamiento con diuréticos y lactulosa. Según la clasificación de RIFLE se obtuvieron en: Riesgo 9 (39.1 %), Lesión y Falla cada uno con 7 (30.4%). Cinco (21.7 %) pacientes progresaron de R a F. Fallecieron 10 pacientes (43.5%) durante la hospitalización. Los pacientes que fallecieron mostraron una edad mayor (60 vs 55 años), índice de MELD mayor (23 vs 18.5), la creatinina sérica basal no mostro diferencia (0.93 ambos grupos,) creatinina sérica máxima fue mayor (2.3 vs 2.0), y sodio sérico menor (128.7 vs 135), bilirrubina sérica fue mayor (7.1 vs 2.2) cuando se comparó con el promedio de los pacientes que sobrevivieron, sin embargo estas diferencias no mostraron significancia estadística. La clasificación de RIFLE como factor predictivo de mortalidad mostró una sensibilidad de 40%, especificidad 92%, valor predictivo positivo 80%, valor predictivo negativo 66% con una precisión diagnóstica de 69.5%.

DISCUSION.

El desarrollo de insuficiencia renal aguda esta asociado con reducción catastrófica de la supervivencia en pacientes con cirrosis hepáticas descompensada.³ Comúnmente los pacientes con enfermedad hepática avanzada cursan con función renal reducida de forma subclínica, y en los estadios terminales de su enfermedad cerca del 75% desarrollan falla renal aguda manifestada como oliguria y en casos graves anuria, con pequeños incrementos en la cifras de creatinina sérica.⁴ La falla o lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática, es muy común, sin embargo la incidencia exacta es desconocida y subestimada. Esto puede ser explicado por que los pacientes con cirrosis hepática conservan cifras bajas de creatinina, en promedio de 0.6 a 0.8 mg/dL, debido a decremento en la síntesis hepática de creatina y con disminución de incorporación de creatinina en el musculo esquelético, y a pesar de estar en estado de lesión renal aguda la elevación de las niveles de creatinina son mínimas.⁹ El desarrollo de falla renal aguda es un factor de riesgo bien conocido de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática. De tal manera que los que ingresan a hospitales por hemorragia digestiva alta, el desarrollo de falla renal aguda constituye un factor predictivo independiente de muerte.²⁰ Chertow *et al*,²⁵ considera que incrementos pequeños en la creatinina sérica están asociados con mayor riesgo de mortalidad, como lo demostró en su estudio, donde se muestra que incrementos de creatinina sérica de 0.3-0.4 mg/dL están asociados con una tasa de probabilidad ajustada para fallecer (OR) de 1.7 (intervalo de confianza [IC] 95% 1.2 a 2.6), un incremento > 0.5 mg/dL con un OR de 6.5(IC 95% 5.0 a 8.5), y un incremento > 1.0 mg/dL, con un OR de 9.7 (IC 95% 7.1 a 13.2). En pacientes sin cirrosis hepática, se emplean la clasificación de RIFLE y AKIN que tienen como objetivo lograr una definición estándar de la falla renal aguda, y clasifican la severidad del evento tomando en cuenta elevaciones mínimas de las cifras de creatinina, ya que se asocian con mayor riesgo de mortalidad.^{26,27} Existen pocos estudios clínicos con la aplicación de clasificación de RIFLE en pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia renal aguda, se mencionan 3 únicos estudios: Cholongitas E *et al*,³³ en una cohorte de 412 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, el 50% fueron admitidos en la UCI, y al ingreso presentaban LRA según la clasificación de RIFLE, y se observó que éste es un factor significativo independiente asociado con mortalidad, con una sensibilidad del 90% para predecir la mortalidad durante la estancia en UCI o después de 6 semanas del egreso , concluyen

que los pacientes clasificados en Lesión (Injury= I) o Falla (Failure= F) tuvieron muy pobre pronóstico con una mortalidad de 88% a pesar de las intervenciones terapéuticas.³³ Jenq *et al.*³⁴ Evaluó 81 pacientes con cirrosis hepática con insuficiencia hepática Child Pugh B, que desarrollaron falla renal aguda según la clasificación de RIFLE, y documentó una mortalidad hospitalaria para los pacientes en estadio de R de 68.8%, para Lesión de 71.4% y en estadio F de 94.8%. Du Cheyron *et al.*³⁵ En un grupo de 73 pacientes con cirrosis hepática con MELD de 14.3 puntos que desarrollaron falla renal aguda según el acrónimo de RIFLE durante su estancia en UCI, encontró una mortalidad del 60% de manera global. Concluye que la falla renal aguda está asociada con excesiva mortalidad y depende de la severidad de la disfunción renal.

En el presente estudio observamos que los pacientes con cirrosis hepática en estadios Child Pugh B y C, tiene un mayor riesgo de desarrollar deterioro agudo de la función renal (lesión renal aguda o LRA), con elevaciones muy pequeñas en las cifras de creatinina sérica pero que se asocian con elevada mortalidad, resultados similares se han reportado en el estudio de Jenq *et al.*³⁴ El principal desencadenante de la LRA en nuestra serie de pacientes fue el mecanismo prerrenal, con etiologías disparadoras encabezadas por sepsis, seguida de hemorragia variceal, y en último como efecto secundario al tratamiento con diuréticos y lactulosa, los mecanismos y etiologías son similares a lo documentado en estudios internacionales¹². La mortalidad observada en nuestros pacientes con cirrosis hepática y que desarrollaron LRA incremento en los > 60 años de edad, con creatinina sérica basal > 0.9 mg/dL, y sodio sérico < 130, bilirrubinas >7, dichas variables consideradas de mal pronóstico fueron ligeramente diferentes cuando se comparan con lo reportado en el estudio de Cholongitas E *et al.*,³³ donde los no sobrevivientes tenían un promedio de edad de 51.1 años, mayor predominio en el género masculino, la cifra de bilirrubinas fue > 10 mg/dL, la creatinina sérica promedio fue 1.4 mg/dL, los grupos donde se observó mayor número de mortalidad fue en el grupo de Riesgo y Falla.

Comparando los resultados obtenidos de nuestro estudio la clasificación de RIFLE obtuvo una sensibilidad del 42% para predecir mortalidad, pero con mayor especificidad del 92%, cifras por debajo de lo reportado por Cholongitas E *et al.*,³³ que reporta una sensibilidad del 90% para predecir mortalidad por lesión renal aguda, Jenq *et al.*³⁴ reporta cifras de sensibilidad 64% a 94%, y Du Cheyron *et al.*³⁵ reporta una mortalidad del 60% al aplicar la clasificación de RIFLE. Consideramos que nuestro

estudio no logro la misma sensibilidad que en los estudios previos por las siguientes limitación: 1 El tamaño de la muestra es muy pequeña, pero a partir de este estudio se puede continuar el registro de pacientes para lograr una gran serie de casos, 2 en nuestro hospital solo se ingresan pacientes para protocolo de estudio, o por hemorragia digestiva para procedimiento endoscópico.

CONCLUSION.

Hasta el momento actual no existe una prueba precisa para detectar de forma temprana el deterioro agudo de la función renal en pacientes con cirrosis hepática. La clasificación de RIFLE es útil para identificar a los pacientes con insuficiencia hepática crónica que desarrollan lesión renal aguda con elevaciones pequeñas de las cifras de creatinina sérica, y puede ser útil como factor predictor de mortalidad en estos pacientes con una sensibilidad del 40%, pero con una especificidad del 92%. La importancia de detectar de forma temprana a los pacientes que desarrollan lesión renal aguda es con la finalidad de implementar medidas preventivas y disminuir la morbimortalidad en los pacientes con cirrosis hepática.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet*. 1998. 346: 1533-1540.
2. Mehta R L, Kellum J A, Shah S V, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007.11: R31-38.
3. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. G. Risk factors, Sequential Organ Failure Assessment and Model for End-stage Liver Disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006. 23, 883–893.
4. Eckardt K,U. Renal failure in liver disease. *Intensive Care Med* 1999; 25: 5-14.
5. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The Hyperdynamic Circulation of Chronic Liver Diseases: From the Patient to the Molecule. *Hepatology* 2006; 43:S121-S131.
6. Arroyo V, Terra C, Ginés P. Advances in the pathogenesis and treatment of type -1 and type-2 hepatorenal síndrome. *J Hepatol* 2007;46: 935-946.
7. Caraceni P, Dazzani F, Salizzoni. Muscle circulation contributes to hyperdynamic circulatory syndrome in advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48: 559–566.
8. Cardenas A, Gines P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation . *J Hepatol* 2005; 42: S124–S133.
9. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Blendis LM. Ascites and hepatorenal syndrome during cirrhosis: two entities or the continuation of the same complication? *J Hepatol* 1999; 31: 1088-1097.
10. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278.
11. Betrosian A, Agarwal B, Douzinas E,. Acute renal dysfunction in liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5552-5559.
12. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2206-2210.

13. Fang JT, Tsai MH, Tian YC, Jenq CC, Lin CY, Chen YC, et al. Outcome predictors and new score of critically ill cirrhotic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008.;23: 1961-1969.
14. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni J-P, Ichaï P, Abergel A, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122:923-930.
15. Moreau R, Lebrec D. Acute Renal Failure in Patients with Cirrhosis: Perspectives in the Age of MELD. *Hepatology* 2003; 37: 233-243.)
16. Peron JM, Bureau C, González L, García RF, De Soyres O, Dupuis E, et al. Treatment of hepatorenal síndrome as defined by the international ascites club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure a prospective pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2702-2707.
17. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS Jr, Cook WJ, King SJ, Curtis JJ, et al. Brief communication: glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144:735-741.
18. D' Amico G, Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic lomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650-671.
19. Muñoz SJ. The Hepatorrenal Syndrome. *Med Clin N Am* 2008; 92 : 813–837
20. Cárdenas A, Ginés P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, OrtegaR, et al . Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-676.
21. D' Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231.
22. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91-96.

23. Weismuller TJ, Prokein J, Becker T, Barg- Hock H, Klempnauer J, Manns MP, et al. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 736-746.
24. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
25. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-3370.
26. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal model, fluid therapy and information technology needs. The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
27. Melnikov VY, Molitoris B A,. Improvements in the diagnosis of acute Kidney Injury. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008.;19(4): 537-544.
28. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury is associated with hospital mortality in critical ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10: R 73.)
29. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038-1048.
30. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-1917.
31. Ostermann M, Chang RW. Acute Kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35; 1837 1843.
32. Kellum J A,. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008. 36: S 141-S145.

33. Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, Patch D, Shaw S, O'Beirne J, Burroughs AK. RIFLE classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24:1639-47.
34. Jenq C, Tsai M, Tian Y et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1921–30.
35. Du Cheyron D, Bouchet B, Parienti JJ, Ramakers M, Charbonneau P. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med.* 2005.;31: 1693–9.
36. Betrosian A, Agarwal B, Douzinas E,. Acute renal dysfunction in liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5552-5559.
37. Garcia – Tsao G, Parikh C R., Viola A., Acute Kidney Injury in Cirrhosis. *Hepatology* 2008.;48: 1-14.
38. Trawale J-M, Paradis V, Rautou P-E, Francoz C, Escolano S, SalleeM, etc. The spectrum of renal lesion in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver International.* 2009; 1478-3223: .
39. Cholongitas E, Shusang V, Marelli L. et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;26: 969–978.
40. Lim Y-S, Larson T S, Benson JT, Kamath PS, Kremers WK, Therneau TM, Kim WR. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. *J Hepatol* 2010; 52:523-528.

ANEX

ANEXOS.

Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.

GASTROENTEROLOGIA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

FOLIO _____

FECHA: _____

NOMBRE _____

NSS _____

DIAGNOSTICO _____

VARIABLE DETERMINADA	VALOR	UNIDADES
EDAD		
GENERO.		
PESO		
TALLA		
TA		
FC		
GRADO DE ASCITIS	1=leve, 2=moderado, 3= severo	
GRADO DE ENCEFALOPATIA.	1=gradoI, 2= gradoII, 3= grado III, 4= g IV	
ETIOLOGIA DE LA CIRROSIS HEPATICA		
CALIFICACION DE CHILD-PUGH	1= leve, 2= moderado 3= grave	
CALIFICACION MELD	1= < 6 puntos, 2= > 6-40 puntos.	
CREATININA SERICA BASAL		
CREATININA AL DX. DE LRA.		
CREATININA SERICA MAXIMA ALCANZADA		
SODIO SERICO		
INR		
BILIS		
ALBUMINA		
PLAQUETAS		
LEUCOCITOS		
HEMOGLOBINA		
CALIFICACION DE RIFLE AL DX DE LRA.	1=R, 2= I, 3= F.	
CALIFICACION DE RIFLE AL PROGRESAR		
TIPO DE LESION RENAL	1= prerrenal, 2= intrinseco, 3= posrenal	
FACTOR PRECIPITANTE		
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA		
DEFUNCION.	1= si 2=no	

TABLAS DE RESULTADOS DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA Y LESION RENAL AGUDA.

POR GÉNERO.

GENERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	6	26.1%
FEMENINO	17	73.9%
TOTAL	23	100%

POR ETIOLOGIA DE LA CIRROSIS HEPATICA.

ETIOLOGIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Autoimmune	5	21.7
VHC	7	30.4
Alcohol	6	26.1
NASH	1	4.3
CBP	2	8.7
Criptogenica	2	8.7
Total	23	100.0 %

POR ESTADIO FUNCIONAL CHILD PUGH

ESTADIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
B	12	52.2
C	11	47.8

Total	23	100.0%
--------------	-----------	---------------

POR CLASIFICACION DE RIFLE

CLASIFICACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Riesgo	9	39.1
Falla	7	30.4
Perdida	7	30.4
Total	23	100.0

PROGRESION EN LA CLASIFICACION DE RIFLE

PROGRESION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	5	21.7
No	18	78.3
Total	23	100.0 %

MORTALIDAD

DEFUNCION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	10	43.5
No	13	56.5
Total	23	100.0 %

ESTADISTICA DESCRIPTIVA

VARIABLES	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	D.STD
Edad en años	28	77	57.57	11.269
Peso en Kg	48	98	66.96	12.568
Talla en m.	1.48	1.73	1.5735	.06589
IMC	18.37	33.91	27.0358	4.58142
Índice MELD	6	38	20.52	7.495
Creatinina sérica basal	.3	3.1	.935	.6971
Creatinina sérica al diagnóstico	.8	5.2	2.078	1.1658
Creatinina sérica máxima	1.1	5.2	2.183	1.0907
Sodio sérico	100	145	132.09	10.392
Albúmina sérica	1.5	3.1	2.404	.4666
Bilirrubina sérica total	.3	29.0	4.391	6.8898
INR	.9	2.1	1.643	.3300
Dias de estancia hospitalaria	2	30	15.83	8.851

APLICACION DE LA PRUEBA T STUDENT

VARIABLES	DEFUNCION	NUMERO	MEDIA	D. STD
Edad en años	Si	10	60.30	11.324
	No	13	55.46	11.207
Peso en Kg	Si	10	67.30	15.290
	No	13	66.69	10.680
Talla en m.	Si	10	1.5860	.06703
	No	13	1.5638	.06602
IMC	Si	10	26.7297	5.43494
	No	13	27.2712	4.02349
Índice MELD	Si	10	23.10	7.505
	No	13	18.54	7.137
Creatinina sérica basal	Si	10	.930	.7212
	No	13	.938	.7077
Creatinina sérica al diagnóstico	Si	10	2.170	1.3124
	No	13	2.008	1.0897
Creatinina sérica máxima	Si	10	2.330	1.1681
	No	13	2.069	1.0610
Sodio sérico	Si	10	128.70	13.350
	No	13	134.69	6.885
Albúmina sérica	Si	10	2.360	.4812
	No	13	2.438	.4718
Bilirrubina sérica total	Si	10	7.160	9.8794
	No	13	2.262	1.5883
INR	Si	10	1.670	.3498
	No	13	1.623	.3270

EXACTITUD DE LA CLASIFICACION DE RIFLE COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD	PORCENTAJE
SENSIBILIDAD DE LA PRUEBA DE RIFLE	40%
ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA DE RIFLE	92%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE RIFLE	80%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DE RIFLE	66%
PRECISION DIAGNOSTICA DE RIFLE PARA MORTALIDAD	69.5%