



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Instituto Mexicano del Seguro Social

UMAE Hospital de Especialidades “Dr Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

“ANTECEDENTE DE USO DE FÁRMACOS NEFROTÓXICOS EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DE CUALQUIER
ETIOLOGÍA CON DISFUNCIÓN RENAL AGUDA HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA.”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

JOSÉ DE JESÚS GUERRERO ANGUIANO



ASESOR DE TESIS
DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

2015

MÉXICO DF



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE AUTORIZACION

Dr. Jesús Arenas Osuna.

Jefe de División de Educación en Salud

Dr. Francisco López Fuerte.

Titular del Curso de Gastroenterología

Dr. José de Jesús Guerrero Anguiano

Nombre del residente.

No. Registro Definitivo de Protocolo: 2014-3501-41

ÍNDICE

Resumen en español	1
Resumen en inglés	2
Introducción	3
Materiales y métodos	8
Resultados	10
Discusión	21
Conclusión	23
Bibliografía	24
Anexos	26

RESUMEN

Título: Antecedente de uso de fármacos nefrotóxicos en pacientes con cirrosis hepática con disfunción renal aguda hospitalizados en el servicio de gastroenterología.

Material y métodos: Estudio, observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, en sujetos con diagnóstico de Cirrosis Hepática y quienes desarrollaron Lesión Renal Aguda, del servicio de gastroenterología, del hospital de especialidades “La Raza”, del 2009-2013, identificando los principales fármacos utilizados, otros posibles desencadenantes de daño renal como lo son la hemorragia gastrointestinal, infección y uso de AINES, comorbilidades, la información se recabó del expediente clínico. Análisis estadístico con estadística descriptiva, *chi* cuadrada.

Resultados: Se recabaron durante un periodo de 5 años, 60 sujetos elegibles, 35 sin ningún potencial desencadenante no farmacológico de Lesión Renal Aguda, 63% mujeres, predominó el grupo de 51 a 60 años de edad, 40% de etiología criptogénica la cirrosis, 53% en estadio C de Child-Pugh, 53.3% en estadio 4 de hipertensión portal, predominó el estadio 3 de AKIN, principal comorbilidad la DM2 con 25.5%, 90.9% descompensados, principales causas no farmacológicas en la población total de descompensación la hemorragia digestiva y la peritonitis bacteriana espontánea, principales fármacos posiblemente implicados como único factor de Lesión Renal Aguda fueron los diuréticos.

Conclusión: En pacientes con Cirrosis Hepática y Lesión renal Aguda, se debe tener en cuenta a los fármacos utilizados como un posible desencadenante de la falla renal.

Palabras clave: cirrosis hepática, lesión renal aguda, nefrotóxicos.

ABSTRACT

Title: History of use of nephrotoxic drugs in patients with liver cirrhosis and acute renal failure hospitalized in the gastroenterology service.

Material and methods: Observational, retrospective, cross-sectional, descriptive study in subjects diagnosed with Liver Cirrhosis and who developed Acute Kidney Injury, gastroenterology service, hospital "La Raza", from 2009-2013, identifying the main drugs used, and possible triggers renal damage such as gastrointestinal bleeding, infection and NSAID use, and comorbidities, using medical record information and using descriptive statistics, contingency tables and chi square to detect statistical significances.

Results: We collected over a 5-year period 2009-2013, 60 eligible subjects, 35 subjects without triggering potential nonpharmacological Acute Kidney Injury, 63% women, predominated group 51-60 years of age, 40% of etiology cryptogenic cirrhosis, 53.3% in stage Child-Pugh C, 53.3% in stage 4 of portal hypertension, predominated AKIN stage 3, main comorbidities DM2 with 25.5%, 90.9% decompensated, nonpharmacological main causes of decompensation in the total population: gastrointestinal bleeding and spontaneous bacterial peritonitis, possibly main drugs implicated as one factor of Acute Kidney Injury were diuretics.

Conclusion: In patients with liver cirrhosis and acute kidney injury, no precipitating factor for deterioration of renal function, care should take into account the drug as a possible trigger factor.

Keywords: liver cirrhosis, acute kidney injury, nephrotoxic.

INTRODUCCIÓN

La Cirrosis Hepática se define anatómicamente como un proceso difuso con fibrosis y formación de nódulos, en donde la fibrosis no es sinónimo de cirrosis; siendo que la fibrogénesis es una respuesta de cicatrización natural a cualquier daño hepático crónico (hepatitis virales tipo C y B, alcoholismo, enfermedad hepática grasa no alcohólica); estando principalmente involucradas en este proceso las células estelares a través de su rol en la formación de matriz extracelular y acumulación de la misma como resultado del desbalance entre la síntesis y la degradación; además las células estelares juegan un papel importante en la secreción de citosinas proinflamatorias y profibrogénicas y las interacciones con células del sistema inmune. La progresión de la fibrosis es influenciada por factores modificables como el índice de masa corporal y la ingesta de alcohol así como por factores no modificables como lo son específicamente factores genéticos¹. Al desarrollarse la cirrosis, el paciente puede estar asintomático o sintomático, en términos clínicos se describe como fase compensada o descompensada, tomando a la encefalopatía hepática, la hemorragia secundaria a ruptura de várices esofágicas y la ascitis como criterios de descompensación².

Muchas de las complicaciones vistas en pacientes con cirrosis descompensada se creen que son consecuencia del estado de vasodilatación y la circulación hiperdinámica vista en tales pacientes. Entonces la cirrosis descompensada se puede considerar como una enfermedad circulatoria o hemodinámica.

En este contexto, el desarrollo de hipertensión portal, sobreviene cuando hay un aumento en la resistencia al flujo portal a nivel hepático, lo cual, visto a nivel intrahepático, a parte de la distorsión de la arquitectura parenquimatosa, hay un aumento de vasoconstrictores endógenos (endotelina, norepinefrina, angiotensina II, vasopresina, leucotrienos, etc) y biodisponibilidad reducida de vasodilatadores intrahepáticos (óxido nítrico)³. Así como hay tal desbalance entre vasodilatadores y vasoconstrictores intrahepáticos, la respuesta en la circulación sistémica, y en los diversos lechos vasculares, llamada circulación hiperdinámica, también está dada por tal desequilibrio, en donde las células endoteliales vasculares espláncicas son las responsables en la mediación de la vasodilatación y aumento

del flujo venoso portal a través de la generación en exceso de óxido nítrico; en tal proceso se han involucrado diversos estímulos como lo son la endotelina-1, el factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento vascular endotelial por mencionar algunos⁴. Como consecuencia de la vasodilatación esplácnica hay disminución de la presión arterial sanguínea, aumento del gasto cardíaco y una disminución de la resistencia vascular periférica. Con tal infralleno arterial (volumen sanguíneo efectivo) hay activación de sistemas neurohormonales, tales como el sistema nervioso simpático y el eje renina/angiotensina/aldosterona así como la arginina vasopresina llevando al incremento de la reabsorción tubular renal de sodio e incremento en la reabsorción de agua en los túbulos renales distales, lo cual conduce a la formación de ascitis y edema con hiponatremia dilucional; sin embargo, también a nivel parenquimatoso renal hay un desbalance entre vasodilatadores locales y vasoconstrictores. Cronológicamente la retención de sodio es la alteración más temprana en la función renal mientras que la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal son eventos tardíos⁵.

La Lesión Renal Aguda ocurre en 15-20% de los pacientes hospitalizados con cirrosis, entre las múltiples causas, la azoemia prerrenal es la causa principal (resultado desde la depleción de volumen intravascular), dando cuenta de 60-80% de los casos y 20-40% de los casos son debidos a necrosis tubular aguda. Dentro de las causas prerrenales destacan el vómito, diarrea, succión nasogástrica, diuresis forzada, hemorragia (principalmente la debida a la ruptura de várices esofagogástricas), disfunción circulatoria sistémica seguida de paracentesis de gran volumen, síndrome hepatorenal y medicamentos que cambian el estado hemodinámico (diuréticos), y dentro de las causas de necrosis tubular aguda destacan los nefrotóxicos (aminoglucósidos, agentes de contraste intravenoso) y la isquemia (choque hipovolémico o séptico)⁶.

Dentro de los fármacos relacionados con desarrollo de Lesión Renal Aguda en pacientes con Cirrosis Hepática los asociados en causas perrenales están los diuréticos, al forzar la diuresis (furosemida) con la subsecuente depleción de volumen, también por depleción de volumen se ha involucrado al uso de disacáridos no absorbibles (como la lactulosa) al condicionar diarrea en su uso

dentro de la encefalopatía hepática; dentro de este rubro también destaca la asociación de infecciones bacterianas concomitante con el uso de AINES (ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina). En los relacionados a causas intrínsecas renales están el medio de contraste, los AINES (aspirina, diclofenaco, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina) y antibióticos como los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina por ejemplo) ^{7,8}.

Para establecer el diagnóstico de Lesión Renal Aguda en pacientes con Cirrosis Hepática, el consenso ADQI-IAC del 2010 define Lesión Renal Aguda como un incremento en la creatinina sérica >50% del valor basal o un aumento en la creatinina sérica mayor igual a 0.3mg/dl dentro de 48 horas. Sin importar la causa del deterioro agudo en la función renal, se considera enfermedad renal crónica una filtración glomerular <60ml/min, mientras que la enfermedad renal crónica agudizada se define como un incremento de más del 50% del nivel basal de creatinina o más de 0.3mg/dl dentro de 48 horas en pacientes con cirrosis hepática quienes tienen un filtrado glomerular menor de 60ml/min por mínimo 3 meses; proponiéndose el término de desórdenes hepatorreñales para describir la disfunción renal en pacientes con cirrosis, en donde incluso el síndrome hepatorreñal tipo I queda englobado en los desórdenes de tipo agudo y el síndrome hepatorreñal tipo II en el rubro de los desórdenes de tipo crónico⁹.

Entendido en su conjunto, al sobrevenir la falla renal en pacientes con Cirrosis Hepática la sobrevida disminuye llegando a porcentajes tan bajos como 50% en un mes y 20% en 6 meses¹⁰. Sin embargo la cirrosis hepática puede no ser la única patología que presenten tales pacientes (independientemente de si está en fase compensada o descompensada), ya que el promedio de diagnósticos nosológicos puede ser de 6, incluso con rangos tan amplios que van de 1 a 10 diagnósticos por paciente, siendo los más frecuentes los que involucran el aparato digestivo (28.4%), circulatorio (14.2%) y los de índole hematológica (8.7%), con un número de fármacos recibidos en esta población que varía desde 0 a 18 con un promedio de 5 fármacos por paciente cirrótico; de éstos fármacos en promedio recibidos por paciente 3 se eliminan vía hepática y varios de ellos también tienen repercusión a nivel que pueden precipitar Lesión Renal Aguda¹¹. Se comprende

entonces que no solo aquellos fármacos plenamente identificados como nefrotóxicos en el contexto de la falla hepática crónica pueden condicionar disfunción renal aguda, sino también, otros fármacos que por sí mismos, por su vía de eliminación o por los requerimientos que necesitan para su metabolismo, resultan en deterioro de la función renal, por ejemplo, se tienen a los IECAS (con cambios en la hemodinamia intraglomerular), como el enalapril o captopril, los cuales si bien tienen efecto nefroprotector como en pacientes con DM2, al administrarse en pacientes con cambios en el estado hemodinámico caracterizados por un estado de hipovolemia, resultan en nefrotoxicidad o deterioro de la función renal, así hasta el 0.3% de los pacientes tratados con captopril presenta proteinuria que puede manifestarse incluso hasta las 8 semanas de iniciado el tratamiento, lo mismo se ha argumentado para otros diuréticos como espironolactona e hidralazina. En otros fármacos incluso es el acúmulo de los mismos o sus metabolitos lo que condiciona la Lesión Renal teniendo el antecedente ya de disfunción renal; dentro de este mecanismo también están otra clase de fármacos, aparte de los ya referidos diuréticos, se encuentran otros como son los neurolépticos e hipoglucemiantes orales por citar algunos¹².

En su conjunto es de comprender que en un país, como México, en el cual cada vez más se eleve la incidencia y prevalencia de enfermedades crónico degenerativas (DM2 y HAS), que requieran para su manejo medicamentos específicos, muchos de ellos se vean afectados también por una nosología en aumento como lo es la Cirrosis Hepática que dentro de su manejo y fisiopatología tiene sus peculiaridades, y dentro de estas peculiaridades esta que, dentro de su fisiopatología, se caracteriza por la ya referida vasodilatación con infrallenado arterial lo que condiciona un estado de hipoperfusión relativa, lo cual condiciona que muchos de los fármacos, utilizados para otras comorbilidades, puedan condicionar Lesión Renal Aguda¹³.

Es entonces que se torna de crucial importancia identificar los fármacos prescritos que potencialmente puedan llevar a la disfunción renal aguda en pacientes con Cirrosis Hepática y a su vez no disminuir la esperanza de vida ya de por si baja en estos pacientes¹⁴ y aún más si consideramos que la Cirrosis Hepática ha llegado a

ser un problema de salud serio. En el 2000 era la quinta causa de muerte y actualmente es la cuarta causa de muerte en la población mexicana. Se estima que para el 2020 habrá 1.496.000 pacientes cirróticos y hacia el 2050 la cifra alcanzará 1.866.000, por lo que el manejo adecuado y la prevención de sus complicaciones serán prioritarios en esta población¹⁵.

La Cirrosis Hepática es una de las 10 principales causas de muerte en México, cuarta en la población económicamente productiva y la sexta en la población general¹⁶. El número de casos nuevos registrados de Cirrosis Hepática presentó un incremento de 7.8%, al pasar de 12 058 casos en 2005 a 12 996 en 2006.

Los estados que registraron el mayor número de casos fueron Chihuahua con 1 867, Estado de México (1 463), Jalisco (1 404) y el Distrito Federal con 1 003 casos. Estas entidades concentraron el 44% del total de casos a nivel nacional. En el país la tasa de mortalidad estandarizada para esta causa fue de 28.9 defunciones por cien mil habitantes, observando que el riesgo de morir por esta causa entre los hombres es 3 veces mayor que el de las mujeres (mortalidad de 45.2 en hombres y de 13.9 en mujeres)¹⁷.

Además, los costos (calculados en países calificados como de primer mundo) por atención a los pacientes con Cirrosis Hepática se pueden dividir en directos (tratamiento farmacológico y hospitalización) e indirectos (días laborales perdidos y reducción en la calidad de vida), se han estimado en 2.5 billones de dólares y 10.6 billones de dólares respectivamente¹⁸. Si aunado a lo anterior, tomamos en cuenta que hasta 20% de los pacientes con Cirrosis Hepática (que representan una parte importante de la población económicamente activa) desarrollan Lesión Renal Aguda y que de estos la sobrevida al mes es de 50% y a los 6 meses de 20%, estamos hablando de que los costos aumentan sustancialmente, y más allá, si logramos identificar factores o precipitantes que conlleven un mal pronóstico en la Cirrosis Hepática, como lo es la Lesión Renal Aguda, se logrará no solo disminuir costos en estancia intrahospitalaria sino en procedimientos médicos invasivos y no invasivos y la mejoría en la propia sobrevida mediante la prevención de complicaciones potencialmente letales.

MATERIAL Y MÉTODO

El objetivo fue conocer si el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos son factor de riesgo para el desarrollo de Lesión Renal Aguda en pacientes con Cirrosis Hepática, en pacientes hospitalizados en el departamento de gastroenterología del hospital de especialidades del centro médico nacional “La Raza”, dentro del periodo del 2009-2013.

El diseño del estudio fue observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Se realizó un análisis descriptivo de la información mediante medidas de tendencia central para las variables numéricas y frecuencias simples y relativas para las variables categóricas. Para investigar factores de riesgo, el parámetro de medición fue la construcción de tablas de 2 por 2. Se utilizó *chi* cuadrada para detectar asociaciones significativas entre diversas variables. Se utilizó SPSS versión 20 compatible con Windows 8.

En el análisis estadístico, al tratarse de un estudio descriptivo, el periodo de estudio abarco 5 años previos al inicio de la actual investigación, y por lo tanto, solo si se encontraron diferencias estadísticamente significativas se procedió a utilizar pruebas estadísticas.

La población de estudio se obtuvo del servicio de gastroenterología, de pacientes hospitalizados, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “la Raza” del 2009-2013 eligiendo pacientes mayores de 18 años de edad, de cualquier sexo, con antecedente documentado de Cirrosis Hepática (clínico y bioquímico o imagenológico o por biopsia hepática en su caso) de cualquier etiología (viral, autoinmune, etílica, criptogénica), en cualquier etapa de la enfermedad (medida por la clasificación de Child-Pugh), compensados o descompensados (según la clasificación del consenso de Baveno V), hospitalizados por cualquier causa, con diagnóstico de disfunción (lesión o falla) renal aguda o crónica agudizada (medida según el consenso ADQI-IAC) estadiada por criterios de AKIN (en I, II y III) y antecedente de uso de fármacos que potencialmente puedan precipitar lesión renal en pacientes con cirrosis hepática como son los AINES (aspirina, diclofenaco, ketorolaco, ibuprofeno e indometacina), diuréticos específicamente furosemida, espironolactona e

hidroclorotiazida, antibióticos específicamente aminoglucósidos, disacáridos no absorbibles como lo son la lactulosa o lactosa y antihipertensivos como IECAS (captopril y enalapril).

En cuanto a la descripción general del estudio, se llevó a cabo la recolección de datos registrados en expediente clínico del archivo clínico del hospital de especialidades del centro médico nacional “La Raza”, capturados a partir de la búsqueda en los censos diarios de hospitalización del departamento de gastroenterología, con pacientes con diagnósticos de Lesión Renal Aguda, falla renal aguda, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica agudizada y además con Cirrosis Hepática o insuficiencia hepática crónica, dentro los 5 años previos al inicio de la recolección de datos, en expedientes del archivo clínico. Posteriormente se procedió a recabar los expedientes buscados a partir de número de afiliación y/o nombre del paciente, para tal fin se elaboró una hoja por paciente en la cual se anexaron (ver anexos) los siguientes datos: sexo, edad, grupo etario separado en grupos de 10 años a partir de los 18 años, diagnóstico de ingreso con fecha de ingreso, clasificación de Child Pugh al diagnóstico de la disfunción renal aguda o crónica agudizada, Meld al diagnóstico de la Lesión Renal Aguda o crónica agudizada, años de diagnóstico de la cirrosis hepática en grupos de 10 años, fase compensada o descompensada según el consenso de Baveno V al diagnóstico de la disfunción renal, etiología de la Cirrosis Hepática dividida en viral, autoinmune, alcohólica y criptogénica, comorbilidades asociadas distribuidas en cardiovasculares, metabólicas y otras, antecedente de disfunción renal crónica mediante depuración de creatinina en orina de 24 horas y/o USG renal, Lesión Renal Aguda identificada según el consenso ADQI-IAC y estadificada con los criterios AKIN, antecedente previo o durante la hospitalización de nefrotóxicos conocidos como lo son los AINES/analgésicos (aspirina, diclofenaco, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina), antibióticos (aminoglucósidos) así como de diuréticos (furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida), antihipertensivos IECAS (captopril-enalapril). Posterior a lo cual se realizó una base de datos global con todos los datos referidos y se procedió al análisis estadístico.

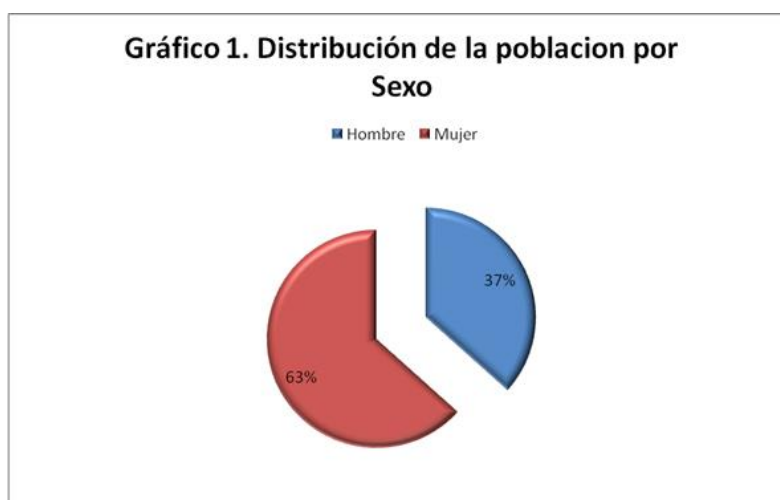
RESULTADOS

Se incluyeron a un total de 60 sujetos con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Lesión Renal Aguda, hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital de Especialidades del CMN “La Raza” entre 2009 y 2013.

Para establecer una posible asociación entre el antecedente de consumo de fármacos potencialmente nefrotóxicos en pacientes con Cirrosis Hepática y Lesión Renal Aguda, se realizó un sub análisis en el cual solo se contemplaron pacientes con Lesión Renal Aguda, Cirrosis Hepática y el ya referido antecedente de fármacos potencialmente nefrotóxicos, sin diagnósticos concomitantes de peritonitis bacteriana, hemorragia de aparato digestivo o procesos infecciosos de vías respiratorias, vías urinarias y de tracto gastrointestinal, quedando un total de 35 sujetos.

Se presentan primero los resultados de forma global de los 60 sujetos incluidos en el estudio y posteriormente el de los 35 seleccionados con las características específicas ya referidas.

Dentro del grupo estudiado se encontró que el mínimo de edad fue de 20 años de edad y el máximo de 77 años y la media de 56 años, al realizar el análisis por sexo se encontró que el predominio de la población está formada por las mujeres con un 63% seguida por el 37% de hombres como se muestra en el Gráfico 1.



En la Tabla 1 se observa que el 36.4% (20) de los hombres presentaron Lesión Renal Aguda y en las mujeres 63.6% (35).

Tabla 1. Lesión Renal Aguda por Sexo.

N 60	Hombre		Mujer
	No.	Porcentaje	No. Porcentaje
Con Lesión	20	36.4%	35 63.6%
Sin Lesión	2	40.0%	3 60.0%
Total	22	36.7%	38 63.3%

En la Tabla 2 se realiza el análisis de pacientes con Cirrosis Hepática por grupo de edades encontrando que el predominio de los grupos fue de 51 a 60 años con 35% (21) seguido por el de 61 a 70 años con 28.3% (17).

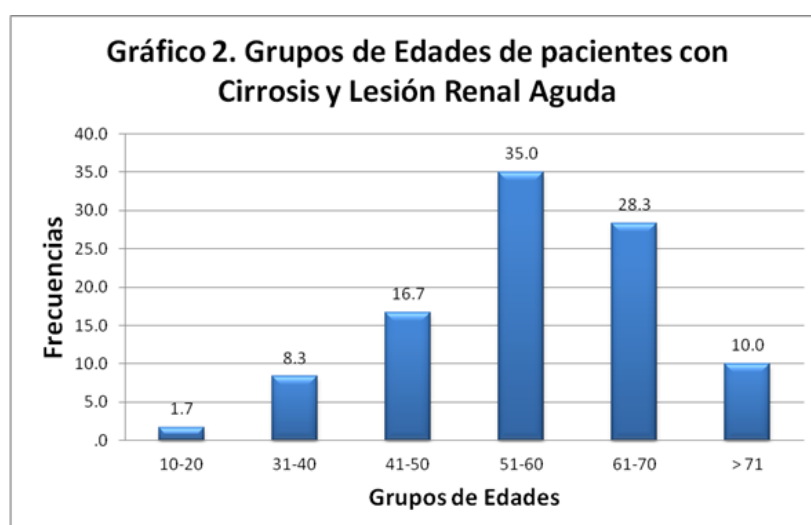
Tabla 2. Grupo de Edades en Pacientes con Cirrosis Hepática.

N 60		
Grupo de edades	No.	Porcentaje
10-20	1	1.7%
31-40	5	8.3%
41-50	10	16.7%
51-60	21	35.0%
61-70	17	28.3%
> 71	6	10.0%
Total	60	100%

En la Tabla 3 y Gráfico 2 se hace la referencia a los pacientes que presentaron Lesión Renal Aguda, encontrando que el grupo predominante se encontró fue el de 51 a 60 años con el 34.5% (19) seguido por el de 61 a 70 años con 27.3% (15), y con los que no presentaron Lesión Renal Aguda se encontró el grupo de 51 a 60 años con 40% (2) y con igual cifra para el grupo de 61 a 70 años.

Tabla 3. Pacientes con Cirrosis Hepática por Grupo de Edades.

N 60 Grupo de edades	Con Lesión		Sin Lesión	
	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje
10-20	1	1.8%	0	0%
31-40	5	9.1%	0	0%
41-50	10	18.2%	0	0%
51-60	19	34.5%	2	40%
61-70	15	27.3%	2	40%
> 71	5	9.1%	1	20%
Total	55	100%	5	100%



Por otro lado la Tabla 4 nos muestra que los fármacos que se usaron en pacientes con lesión renal aguda para quienes consumieron AINES el 70% (7) de ellos contaba con el antecedente de consumirlos por el contrario el 30% de ellos no presentaba lesión renal aguda.

Tabla 4. Lesión Renal Aguda y Uso de Fármacos potencialmente Nefrotóxicos en pacientes con Cirrosis Hepática.

N 60	Con Lesión		Sin Lesión	
AINES	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje
	7	70.0%	3	30.0%
IECAS/ARAS				
	11	91.7%	1	8.3%
Diuréticos de ASA				
	30	90.9%	3	9.1%
Diuréticos Ahorradores de Potasio				
	32	88.9%	4	11.1%
Disacáridos no absorbibles				
	3	100.0%	0	0.0%

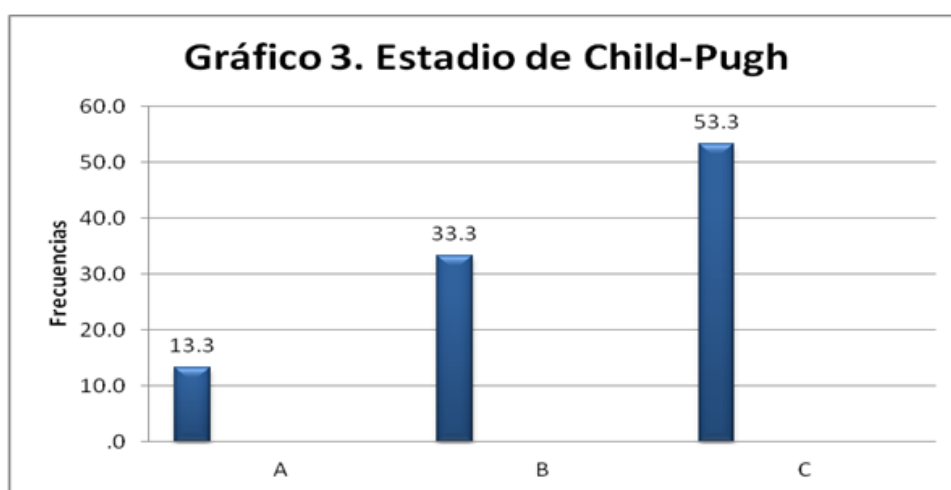
Para los pacientes que habían consumido IECAS/ARAS el 91.7% (11) de ellos presentó lesión renal aguda y el 8.3% sin lesión.

Los pacientes con consumo de diuréticos de ASA el 90% presentaron Lesión Renal Aguda.

En lo que respecta al consumo de diuréticos ahorradores de potasio quienes contaban con el antecedente de consumo el 88.9 % (32) presentaron Lesión Renal Aguda.

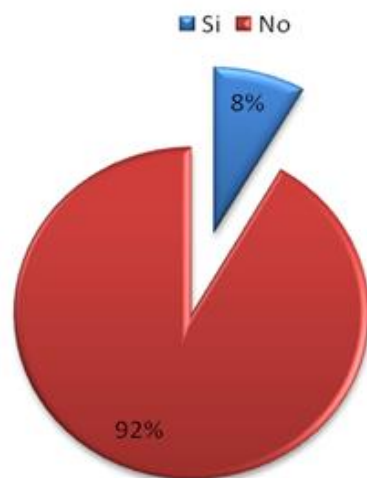
Por último el consumo de los fármacos llamados disacáridos no absorbibles quienes consumieron dicho medicamento el 100% de ellos presento Lesión Renal Aguda.

El grafico 3, hace referencia a los estadios de Child-Pugh, predominó el grupo C con 53.3%.



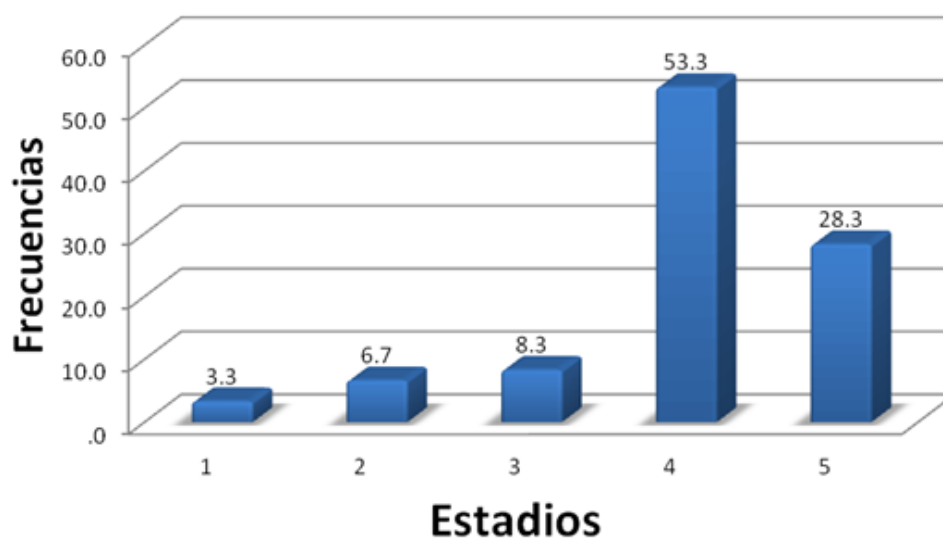
Por otro lado, quienes tuvieron lesión renal aguda el 8% contaba con el antecedente de cronicidad de la misma. Gráfico 4.

Gráfico 4. Lesión Renal Aguda con Antecedentes de Cronicidad

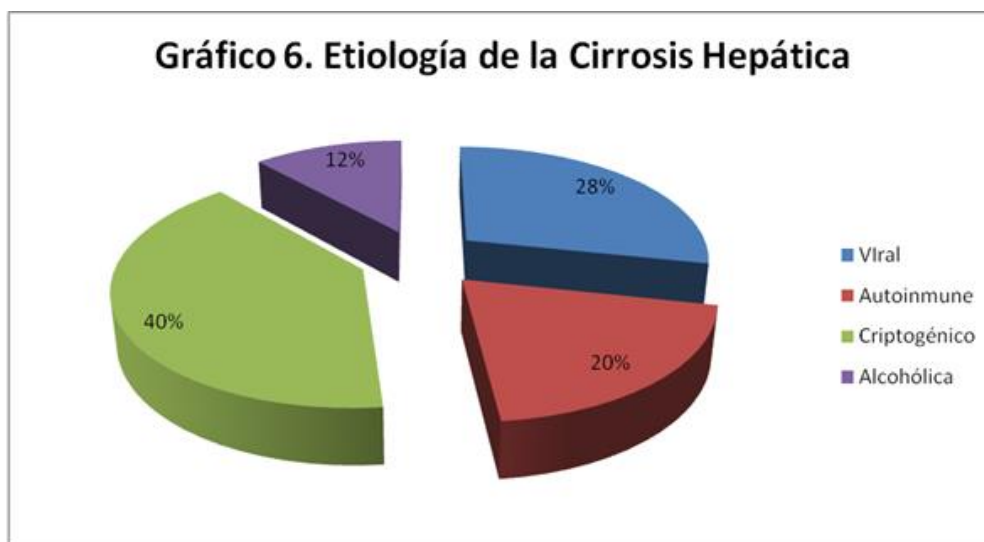


Referente a los estadios de hipertensión portal el 53% de los pacientes se encontraban la etapa 4 seguido por la etapa 5 con 28.3% de ellos. Gráfico 5.

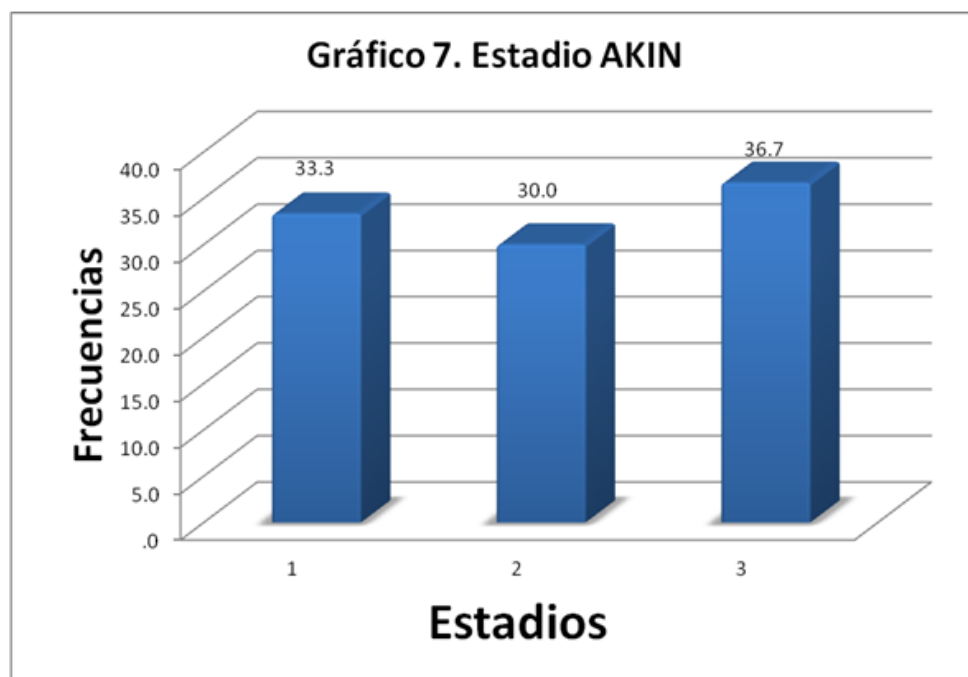
Gráfico 5. Estadios de Hipertension Portal.



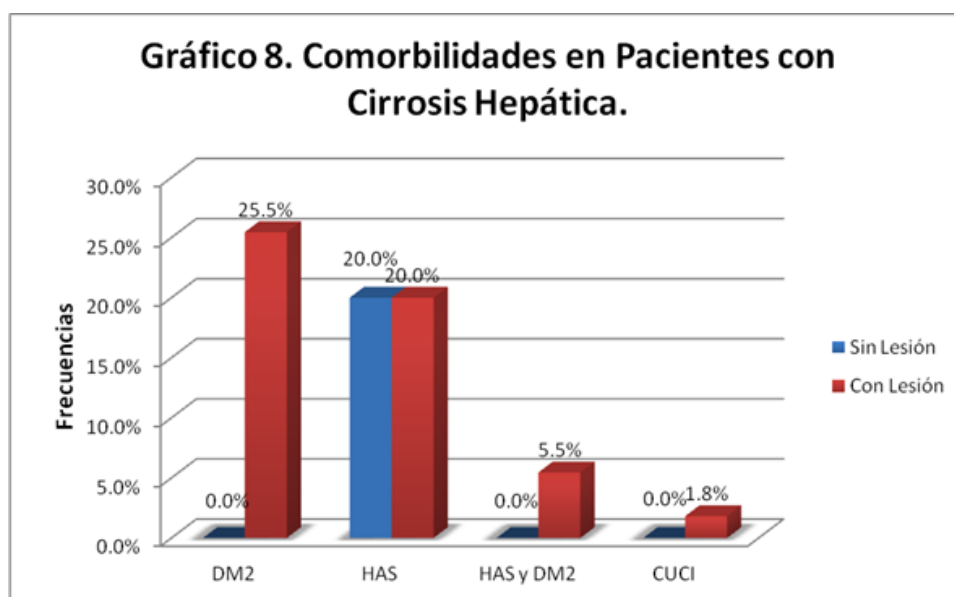
El Gráfico 6, hace referencia de la etiología de la Cirrosis Hepática, teniendo el 40% para el tipo criptogénico, seguido por el de etiología viral 28%, y en tercer lugar el de tipo autoinmune con 20%.



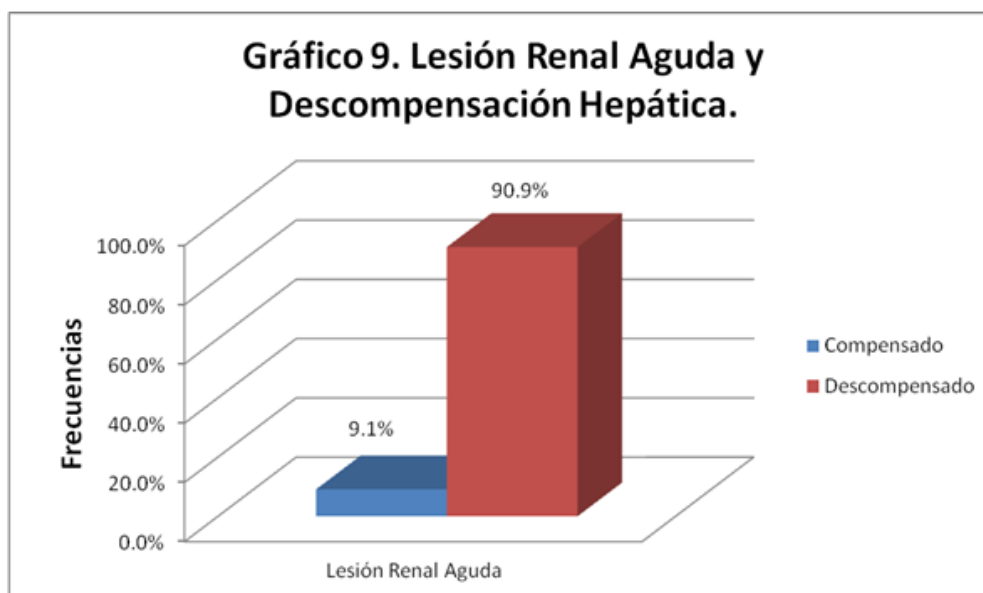
En lo referente al estadio AKIN el 36.7% presento estadio 3 seguido por el estadio 1 con 33.3%. Gráfico 7.



Por otro lado las comorbilidades más frecuentes para los pacientes con Lesión Renal Aguda fueron DM2 con 25.5%, seguido de los pacientes con HAS con 20.0% Gráfico 8.

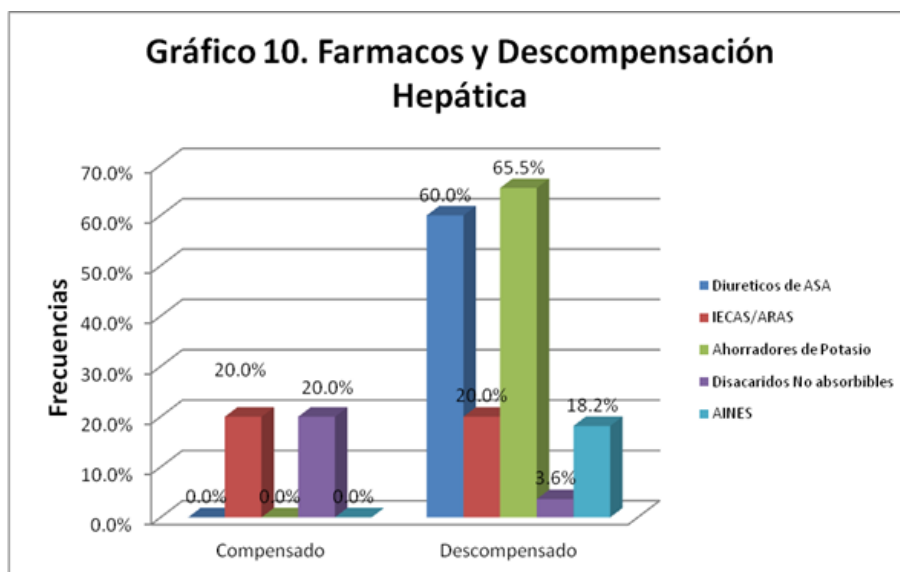


El Gráfico 9 el 90.9% de los pacientes con Lesión Renal Aguda se encuentra con descompensación hepática.

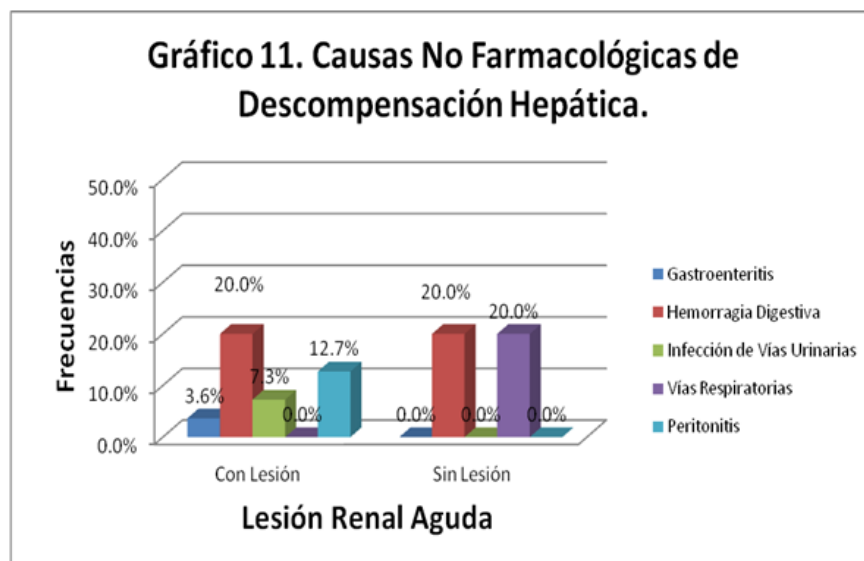


Referente a los fármacos que se utilizaron en los pacientes descompensados el 65.5% de ellos utilizaron ahorradores de potasio, seguido por diuréticos de ASA

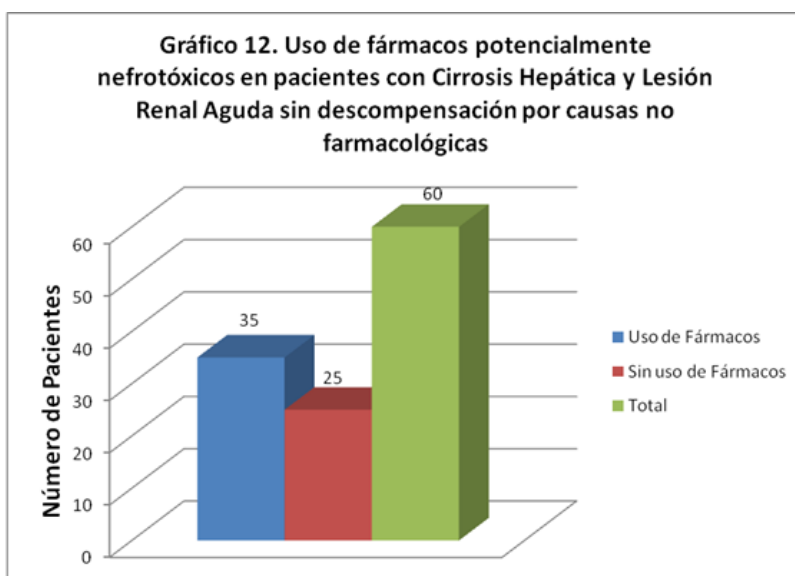
con 60%, a diferencia de los pacientes compensados donde el 20% de los pacientes utilizaron IECAS/ARAS de igual proporción para el consumo de disacáridos no absorbibles. Gráfico 10.



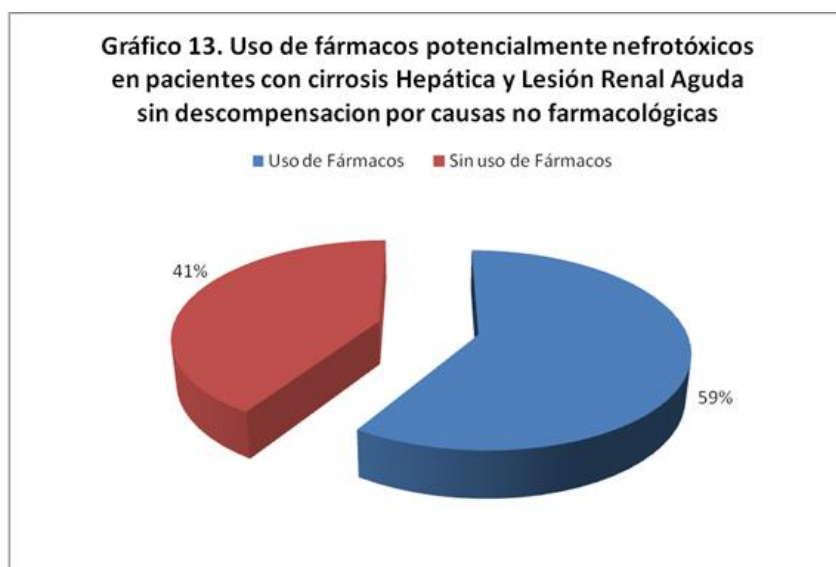
El Gráfico 11 comenta sobre las causas no farmacológicas más frecuentes, en pacientes que presentaron descompensación hepática y lesión renal aguda, el 20% de ellos tuvo hemorragia digestiva, seguido por el 12.7% con peritonitis; los pacientes sin lesión renal aguda las infecciones de vías respiratorias agudas se presentó en 20% de ellos seguido por la hemorragia digestiva.



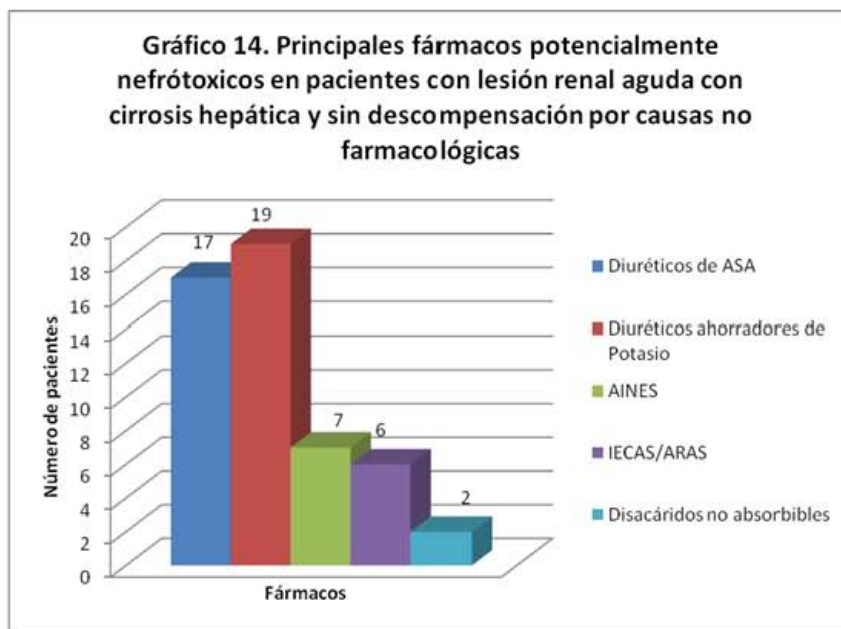
Por otro lado en el Gráfico 12 se muestra el uso de fármacos potencialmente Nefrotóxicos en pacientes con Cirrosis Hepática y Lesión Renal Aguda sin antecedente de descompensación por causas no farmacológicas (hemorragia y/o infecciones) siendo estos 35 pacientes.



El Gráfico 13 muestra el uso de fármacos potencialmente Nefrotóxicos en pacientes con Cirrosis Hepática y Lesión renal Aguda, sin antecedente de descompensación por causas no farmacológicas (hemorragia y/o infecciones), con el 59% con este uso.



Por último 19 pacientes utilizaron Diuréticos ahorradores de Potasio, seguido por 17 pacientes con Diuréticos de ASA, 7 con AINES, 6 con IECAS y 2 Disacáridos no absorbibles, en la población referida en el gráfico previo. Gráfico 14.



DISCUSIÓN

La frecuencia más alta en mujeres (63.6%) con Lesión Renal Aguda en pacientes con Cirrosis Hepática se explica probablemente a que la principal etiología, que es la etílica, se diagnostica menos en mujeres y en ellas predominan las enfermedades hepáticas autoinmunes como es mencionado por la revisión realizada por Guy J et al.¹⁹

Los grupos de edades más frecuentes en nuestro estudio oscilan de los 51 a los 70 años de edad, esto es compatible con lo registrado en la revisión hecha por Santamaría Ossorio M, Blanco Romero P, Molina Pineda IJ y Ortega Gromaz C²⁰ explicado por la alta incidencia de la hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria en mujeres a partir de la sexta década de la vida.

En nuestro estudio la causa más frecuente fue la criptogénica con 40% de los pacientes seguida por la viral con 28% de los mismos, esto lo explicó en 2010 Caldwell Stephen al describir que la cirrosis criptogénica da cuenta de al menos el 30% de los casos de Cirrosis Hepática.²¹

En lo que respecta a la aparición de Lesión Renal Aguda en edades avanzadas concuerda con lo reportado por Tsien C, Rabie R y Wong F, donde la media de edad fue de 54.5 y en nuestro estudio de 56 años.²²

En cuanto al consumo de AINES y presencia de Lesión Renal Aguda fue del 70% (7) de quienes tenían el antecedente de su consumo. Hartleb M y Gutkowski K²³ hacen referencia al uso de AINES y a evitar su uso, pues condicionan que un 33% de los pacientes tratados presenten Lesión Renal Aguda (comparado con 3 a 5 % de los pacientes con un hígado sin cirrosis hepática) ya que además tiene repercusión en el tratamiento de la cirrosis, puesto que condiciona resistencia los diuréticos en el manejo de la ascitis. Por otro lado los pacientes con antecedente de consumo de IECAS/ARAS en nuestro estudio presentaron en un 91.7% (11) Lesión Renal Aguda; se sabe que los fármacos la IECA pueden afectar la función renal sin importar el que condicione hipotensión arterial ya que, se ha visto, que pequeñas dosis de estos fármacos, que aunque no tienen efecto en la presión arterial, si causan una significativa caída del filtrado glomerular.

El consumo de diuréticos de ASA pueden condicionar Lesión Renal Aguda dependiendo de la dosis utilizada, la presencia de ascitis con o sin edema periférico, así en pacientes con ascitis sin edema periférico no se debe de exceder una pérdida ponderal mayor a 0.5 kg. Esto demuestra la importancia que tiene el consumo de dicho fármaco en nuestro estudio, ya que su uso repercute en una proporción de Lesión Renal Aguda de 90.9%(30) para quienes si consumieron dicho medicamento.

Esto mismo aplica para los diuréticos ahorradores de potasio al notar que hay aumento de la creatinina mayor a 2 mg/dl y/o un Sodio sérico menor a 120 meq/L en quienes cuentan con dicho antecedente; en nuestros pacientes el consumo de los mismos y la frecuencia de estos con lesión renal aguda fue de 88.9% (32); por último el uso de disacáridos no absorbibles en la aparición de lesión renal aguda está escasamente estudiado, en este estudio la frecuencia de uso y la aparición de Lesión Renal Aguda fue de 100%(3).

Lo anterior demuestra la importancia del consumo de dichos fármacos en la aparición de la Lesión Renal Aguda en pacientes con Cirrosis Hepática, ya que no solo en la población con alguno de los desencadenantes comunes de deterioro de la función renal (hemorragia digestiva, consumo de AINES o procesos infecciosos) está presente el consumo de éstos fármacos, si no que en la población específica sin algún desencadenante identificado, se encontró que solo los fármacos referidos podrían ser la causa del deterioro de la función renal.

Es entonces de crucial importancia tener en consideración la prescripción de fármacos potencialmente nefrotóxicos en pacientes cirróticos con deterioro de la función renal y revalorar no solo su dosificación y retiro, sino si realmente existe indicación apropiada de los mismos, pues como ya se refirió, el presentarse Lesión Renal Aguda, hay disminución en la sobrevida de pacientes con esta enfermedad crónica, que tienen como comorbilidades principales la DM2 y la Hipertensión Arterial Sistémica (las dos comorbilidades de mayor frecuencia en nuestro estudio) en una gran proporción de la población económicamente activa.

CONCLUSIÓN

Con todo lo anteriormente discutido, podemos decir que en la mayoría de los pacientes hospitalizados en el servicio de gastroenterología, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “la Raza”, en este estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, con Cirrosis Hepática y Lesión Renal Aguda, predominaron las mujeres, la etiología criptogénica de la cirrosis, se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad por el predominio del Child-Pugh C en más de la mitad de la población estudiada, descompensados, ya que los estadios de hipertensión portal que predominaron fueron los estadios 4-5, lo que indica tanto la presencia de ascitis como de antecedente de hemorragia digestiva, y clasificándolos de acuerdo a la severidad de la Lesión Renal Aguda predominó el estadio III, indicando un aumento de los niveles de la creatinina basal de hasta 300%, lo cual señaló una posible asociación entre la severidad de la disfunción hepática y la disfunción renal. El principal posible desencadenante de la Lesión Renal Aguda en general fue la hemorragia digestiva así como la peritonitis bacteriana espontánea, todo lo cual está de acuerdo con lo publicado a nivel internacional, con más de la mitad utilizando alguno de los fármacos potencialmente nefrotóxicos anteriormente señalados conjuntamente.

Al sub análisis de los pacientes sin antecedente de un posible factor infeccioso o hemorrágico como el posible desencadenante de la falla renal, se encontró que los fármacos potencialmente nefrotóxicos estudiados, fueron el único antecedente que pudiera haber desencadenado tal falla. Encabezando la lista, están los propios fármacos utilizados para tratar las complicaciones de la Cirrosis Hepática principalmente la espironolactona seguida por el uso de la furosemida, es decir diuréticos de asa y diuréticos ahorradores de potasio, no siendo despreciable el encontrar que el uso de IECAS/ARAS también contribuyo, en algunos de los pacientes, en la cifra total de falla renal en esta población estudiada.

En conclusión, en pacientes con Cirrosis Hepática y Lesión Renal Aguda, sin un posible factor precipitante identificado de la falla renal, se debe de considerar a los propios fármacos utilizados para tratar las complicaciones de la Cirrosis Hepática como el posible factor desencadenante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bansal MB, Friedman SL. Hepatic fibrogenesis. In Dooley JS, Lok AS, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. *Sherlocks diseases of the liver and biliary system*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 94-101.
2. McCormick PA. Hepatic cirrhosis. In Dooley JS, Lok AS, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. *Sherlocks diseases of the liver and biliary system*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 103-118.
3. García Pagán JC et al. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012 Apr; 13(57): 458–61.
4. Nevah MI, Fallon MB. Hepatic Encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome, and systemic complications of liver disease. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 1543-1555.
5. Moreau R, Lebrec D. Molecular mechanisms of systemic vasodilation and hyperdynamic circulatory state of cirrhosis. In Sanyal AJ, Shah VH, editors. *Portal hypertension, Pathobiology, evaluation, and treatment*. New Jersey: Human press; 2005. p. 51-64.
6. Mackelaite L. Renal failure in patients with cirrhosis. *Med Clin N Am*. 2009 Mar 03; (93): 855–869.
7. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2007 Nov14; 13(42): 5552-59.
8. Wong F. Renal complications of liver disease and the hepatorenal syndrome. In Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF, editors. *Schiff's Diseases of the Liver*. Oxford: JohnWiley and Sons; 2012. 362-380.
9. Muciño J, Carrillo ER, Uribe M, Méndez N. Acute kidney injury in critically ill cirrhotic patients. *Annals of hepatology*. 2012 Jan 14; 11(3): 301-10.
10. Pere G, Schrier R. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 Sept 24; (361): 1279-90.
11. Carmen F, Egger S, Born C. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Aug 13; (68):179–88.

12. Morales B J. Drug induced nephrotoxicity. Rev Med Clin Condes. 2010 Jun 01; (21): 623-28.
13. Cárdenas L, Zacarías J, Rocha F, Lavalle F, Silva D, Villarreal J. Prevalencia de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial en adultos de nivel económico bajo de Monterrey, México. Medicina Universitaria 2007 Mar 01; (9): 64-7.
14. Rodríguez H. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en HGR. Gac Méd Méx. 2002 Sep 17; 138(4), 325-30.
15. Torre A, Complicaciones de la cirrosis, Encefalopatía, estado nutricional y ascitis, Gastroenterología de México, 2013 Jul 02; 78(1): 103-5.
16. Manejo de la ascitis en cirrosis hepática. Guía de la práctica clínica. Secretaria de salud. México. 2008; 5-18.
17. Morbilidad por cirrosis hepática, reporte de salud México, secretaria de salud de México, 2007, 46-48.
18. Neff G, Duncan C, Schiff ER. The current economic burden of cirrhosis. Gastro and Hepat. 2011 Oct 10; (7): 661-71.
19. Guy J, Peters MG. Liver disease in women. Gastro and Hepat. 2013 Oct 10; (9): 633-39.
20. Santamaría Ossorio M, Blanco Romero P, Molina Pineda IJ, Ortega Gromaz C. Enfermedades hepáticas autoinmunes. Ed Con Lab Clín. 2004; (7): 44-52.
21. Caldwell S. Cryptogenic cirrhosis: What Are We Missing? Curr Gastroenterol Rep. 2010 Jun 27; (12): 40–48.
22. Tsien C, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. Gut. 2013 May 25; (62): 131–137.
23. Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. World J Gastroenterol. 2012 Jun 28; (18): 3035-3049.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS POR PACIENTE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Nombre: _____ **NSS** _____

Sexo: (M) (F) **Edad:** _____

Grupo etario:

18-28 años, 28-38 años, 38-48 años, 48-58 años, 58-68 años 68 -78 años y >78

Diagnósticos de ingreso: _____

Child Pugh (A) (B) (C) **Meld** _____

Años de diagnóstico de cirrosis hepática:

<5 () 5-10 () 10-15 () 15 -20 () >20.

Hipertensión portal estadio según consenso de Baveno V:

(1) (2) (3) (4) (5)

Etiología de la cirrosis hepática:

Viral _____ autoinmune _____ criptogénica _____ alcohólica _____

Si es autoinmune:

Cirrosis biliar primaria _____ hepatitis autoinmune _____ sobreposición _____

Comorbilidades:

Cardiovasculares:

Hipertension () insuficiencia cardiaca () Hipertensión pulmonar ()

Metabólicas:

Obesidad () DM2 () Dislipidemia () Los dos anteriores ()

Otras: _____

Antecedente de lesión renal crónica: Si () No ()

Si es si: tiempo de la disfunción renal: <5 años, 5-10 años y > 10 años

Clasificación AKIN de la disfunción renal:

I () II () III ()

Antecedente previo al ingreso o durante la hospitalización de fármacos nefrotóxicos:

Si () No ()

Tipo de nefrotóxico:

(AINES) (IECAS/ARAS) (Antibióticos)

Antecedente de uso de fármacos modificadores de la función o estado hemodinámico:

Si () No () **Tipo:** Antihipertensivos: IECAS/ARAS () diuréticos de asa () betabloqueadores () Calcio antagonistas ()

Potencial precipitante de la disfunción renal aguda: prerenal () renal () postrenal ()

Si es prerenal: hemorragia de aparato digestivo () Choque hipovolémico/séptico ()