



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES
URINARIOS EN SUJETOS CON CIRROSIS Y LESIÓN RENAL AGUDA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. ROSSANA OLMEDO OCAMPO

TUTOR DE TESIS

DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

MÉDICO ADSCRITO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL

COTUTOR DE TESIS

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

México, Ciudad de México

Noviembre de 2016



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. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

"SALVADOR ZUBIRÁN"



DR. ALFONSO GULÍAS GUERRERO

COTUTOR DE TESIS

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MEDICOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

"SALVADOR ZUBIRÁN"



DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

TUTOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

"SALVADOR ZUBIRÁN"



DRA. ROSSANA OLMEDO OCAMPO

RESIDENTE DE 4º AÑO DE MEDICINA INTERNA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ANTECEDENTES	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
4. JUSTIFICACIÓN	7
5. HIPÓTESIS	8
6. OBJETIVO GENERAL	8
7. MATERIAL Y MÉTODOS	9
8. RESULTADOS	13
9. DISCUSIÓN	23
10. CONCLUSIONES	25
11. REFERENCIAS	26
12. ANEXOS	28
A. HOJA DE CAPTURA	
B. CONSENTIMIENTO INFORMADO	

1. RESUMEN

Antecedentes. La lesión renal aguda (LRA) es frecuente en pacientes con cirrosis hepática avanzada. Se requieren biomarcadores urinarios capaces de predecir reversibilidad de la lesión renal, distinguir la etiología y predecir mortalidad.

Objetivo. Determinar la utilidad de la proteína de choque térmico 72 (uHSP72) y lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (uNGAL) para predecir reversibilidad de la lesión, etiología y mortalidad asociada a la LRA.

Métodos: Estudio de cohorte prospectiva (agosto 2015-mayo 2016). Se incluyeron sujetos hospitalizados en urgencias con cirrosis hepática avanzada y LRA (aumento de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL respecto al basal). Se determinaron uHSP72 (Western Blot) y uNGAL (ELISA) al ingreso y a las 24-48 horas. Se definieron 3 desenlaces: (1) reversibilidad temprana de la LRA (disminución >0.3 mg/dL de la creatinina y volumen urinario >0.5 mL/kg/hr durante las primeras 24-48 horas de tratamiento); (2) etiología de la lesión renal (prerrenal, síndrome hepatorenal [SHR] o necrosis tubular aguda [NTA]) y (3) mortalidad a los 7 días después del ingreso a urgencias.

Resultados: Fueron incluidos 73 sujetos (edad media 58.5 ± 14 años, 39 (53%) mujeres, media de MELD 23.9 ± 8.1 , 43 (61%) con sepsis, 35 (48%) con LRA. El manejo inicial incluyó hidratación con cristaloides y/o albúmina, retiro de diuréticos y en 23 (30%) uso temprano de vasopresores por TAM < 65 mmHg. En 38 (65%) sujetos hubo una reversibilidad temprana de la LRA. Las concentraciones de uHSP72/uCr fueron menores en los sujetos con reversibilidad temprana versus aquellos sin respuesta (6.15 ± 1.6 Vs 10.41 ± 2.63 , $p=0.028$). uNGAL/uCr no fue diferente entre los grupos. Ambos marcadores tuvieron una utilidad limitada para distinguir etiología prerrenal ($n=29, 38\%$), SHR ($n=14, 18\%$) o NTA ($n=27, 25\%$). El área bajo la curva ROC de uHSP72/uCr para distinguir lesión prerrenal fue 0.65 (IC 95% 0.50-0.80) y para NTA fue 0.61 (IC 95%=0.46-0.77). Para uNGAL/uCr, el área fue 0.68 (IC 95% 0.53-0.82) en lesión prerrenal y de 0.75 (IC 95% 0.60-0.89) en NTA. Después de 7 días de hospitalización, 17 (23%) fallecieron. uNGAL estuvo asociado independientemente a la probabilidad de muerte, aún ajustado a edad, sexo, MELD y Na (OR de 17.8 en muestra inicial y OR de 22.7 en 2da muestra, ambos con $p<0.001$)

Discusión y conclusiones: El marcador urinario uHSP72 identifica aquellas lesiones renales reversibles durante las primeras horas de manejo. uNGAL estuvo asociado consistentemente a mortalidad y pudiera ser un marcador no exclusivo de la LRA sino también del grado de disfunción hepática y sepsis. Los biomarcadores urinarios no distinguieron causas prerrenal, SHR y NTA, lo cual puede deberse a inexactitud de esta clasificación etiológica de la LRA.

2. ANTECEDENTES

Durante el 2014, la cirrosis hepática fue la quinta causa de muerte en el país, con 34 444 defunciones reportadas al año¹. La prevalencia estimada de esta enfermedad en 2015, de acuerdo a un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, es de 1.4 millones de casos y se espera alcanzar 2 millones para el año 2050².

En esta población, el deterioro de la función renal es frecuente, reportándose entre un 14 a 50% de forma general, aproximadamente en un 50% de los pacientes con cirrosis y ascitis y en un 20% en pacientes con cirrosis avanzada ingresados a hospitalización³. En este último grupo, el 17% presenta lesión renal crónica agudizada y 13% presenta lesión renal aguda (LRA). Este deterioro renal, se asocia proporcionalmente a mayor morbilidad (8 veces más riesgo de muerte)⁴, por lo que la atención temprana del mismo es importante para aminorar sus consecuencias deletéreas.

En la historia natural de la cirrosis, la resistencia al flujo portal asociada a la distorsión de la arquitectura hepática, conlleva a un incremento de la fricción en las paredes de los vasos portales. Como consecuencia, se incrementa la producción endotelial de vasodilatadores a nivel esplácnico, generando vasodilatación selectiva de esta vasculatura (mediada por óxido nítrico, monóxido de carbono o cannabinoides endógenos), pobre respuesta a vasoconstrictores y fuga de volumen a tercer espacio con una reducción significativa del volumen intravascular⁵.

Existen mecanismos compensatorios a este fenómeno que permiten conservar la tensión arterial y la perfusión periférica. La activación de sistemas vasoconstrictores neurohumorales periféricos enlentecen la progresión de la enfermedad renal, sin embargo mantienen al individuo en riesgo de desarrollar agudizaciones de falla renal con estímulos menores. Adicionalmente, existe un estado de inflamación crónica que participa en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal en el paciente con cirrosis⁵.

La LRA puede ser desencadenada por distintos agresores que se presentan de forma aguda o crónica. Entre los más comunes se encuentra la hipovolemia relativa asociada a la cirrosis, al uso de diuréticos y de lactulosa o al sangrado de tubo digestivo, el uso de medicamentos nefrotóxicos como anti inflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos y medio de contraste, el síndrome hepatorenal tipo 1 y la sepsis. Algunas enfermedades crónicas renales que pueden encontrarse en estos pacientes son el síndrome hepatorenal tipo 2, la nefropatía por IgA, la nefropatía diabética y glomerulonefritis asociadas a infección por virus de hepatitis B o C⁶.

De acuerdo a la información propuesta en 2015 por el Club Internacional de la Ascitis (CIA), la LRA se define como un incremento en la creatinina sérica (sCr) ≥ 0.3 mg/dl en 48 hrs. o un incremento $\geq 50\%$ del valor basal de sCr en los últimos 7 días⁷.

El SHR es una lesión cuyo espectro fisiopatológico se encuentra entre una lesión prerrenal de naturaleza reversible y una necrosis tubular aguda. El SHR se desencadena espontáneamente en el 50% de los casos sin un factor identificable⁹ tal como infección bacteriana, particularmente peritonitis bacteriana espontánea, contracción del volumen intravascular (el uso excesivo de diuréticos, paracentesis, sangrado gastrointestinal, diarrea, vómito), uso de agentes nefrotóxicos, cirugía y hepatitis aguda, ya sea alcohólica o viral⁸, entre otros. Los criterios diagnósticos establecidos por el CIA se resumen en la tabla 1

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal, 2007
<ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis con ascitis - Creatinina sérica >1.5 mg/dL - Ausencia de mejoría de la creatinina sérica (<1.5 mg/dL) después de dos días de suspender los diuréticos y la expansión de volumen con albúmina; la dosis recomendada de albúmina es 1 g/kg de peso, con una dosis máxima de 100 g/día - Ausencia de choque - Ausencia de exposición actual o reciente con medicamentos nefrotóxicos - Ausencia de enfermedad del parénquima renal (proteinuria >500 mg/día, >50 eritrocitos/campo de alto poder o ultrasonido renal anormal)

En pacientes con cirrosis, la estimación de la tasa de filtrado glomerular a partir de las concentraciones de creatinina es sobreestimada por sarcopenia, incremento en la secreción tubular de creatinina, cambios en la distribución del volumen hídrico, interferencia en la medición por los niveles séricos de bilirrubinas, edad, raza y sexo¹⁰.

En los últimos años, se ha realizado el esfuerzo de contar con marcadores más sensibles de daño renal que posean una mayor especificidad para el diagnóstico etiológico de la misma.

Actualmente no existe una prueba específica para diferenciar entre lesiones prerrenales, SHR y necrosis tubular aguda en sujetos con cirrosis⁹. El diferenciar clínicamente entre estas tres etiologías es complicado pues forman parte de un mismo espectro donde cambios circulatorios conllevan a vasoconstricción renal, a alteraciones en la perfusión tubular y, con el paso del tiempo, a una lesión renal tubular establecida¹⁰.

Dado que el SHR es un diagnóstico de exclusión y que la clave diagnóstica se basa en la respuesta durante las primeras 48 horas de tratamiento, el retraso

en la administración de terapias más agresivas puede ser perjudicial para el paciente¹¹.

Los biomarcadores tradicionales, tales como el sodio urinario, la fracción excretada de sodio o el sedimento urinario son poco sensibles y específicos para establecer una diferencia entre el paciente que tiene una LRA prerrenal respondedora solamente a restitución del volumen circulante de aquella con SHR que requerirá vasopresores. Aproximadamente el 40% de los pacientes con enfermedad hepática avanzada y LRA son mal diagnosticados como SHR, por lo que se debe enfatizar en la importancia del diagnóstico correcto en los estudios que describen la historia natural y/o intervenciones terapéuticas en esta población^{12,13}.

La NGAL sérica es un polipéptido de 25 kDa sintetizado en los túbulos renales¹⁴. tejido intestinal, tejido hepático y pulmonar cuya producción se incrementa marcadamente en respuesta a lesión de los mismos. Los pacientes con cirrosis y LRA tienen valores elevados de uNGAL, siendo que los valores más elevados de estos ocurren en necrosis tubular aguda (>365 ng/mL), valores intermedios en síndrome hepatorenal (90-110 ng/mL) y los más bajos en enfermedad de etiología prerrenal respondedora a repleción de volumen (10-50 ng/mL), según los resultados publicados por el TRIBE-AKI Consortium. Estos marcadores han mostrado una mayor utilidad para el diagnóstico diferencial entre lesión prerrenal respondedora a repleción intravascular y síndrome hepatorenal, comparado a la creatinina sérica¹⁵. Desafortunadamente, no se ha establecido un punto de corte del marcador mencionado para establecer el diagnóstico etiológico con mayor exactitud y los estudios publicados hasta el momento han excluido a pacientes con infecciones de vías urinarias y/o sepsis. Por lo que la utilidad del marcador es cuestionable para el uso clínico.

Otros nuevos biomarcadores urinarios como las proteínas de choque térmico (HSP, de sus siglas en inglés Heat Shock Protein), la cuales tienen un papel fundamental en los mecanismos de reparación celular, están esperando su valoración clínica. De estas moléculas chaperonas, la HSP 72, constituye el prototipo, al cooperar en el transporte y plegamiento de proteínas, previniendo la agregación y resolubilizando las proteínas dañadas y se ha encontrado elevada en lesiones renales por reperfusión tanto en modelos animales, como en modelos humanos^{16, 17, 18, 19}.

Con la evidencia observacional, es probable que la incorporación de uNGAL y /o de HSP-72 en el abordaje diagnóstico de LRA en el paciente con cirrosis puede ayudar a un diagnóstico más temprano y a una intervención terapéutica efectiva.

Finalmente, los valores de NGAL se han asociado a mayor mortalidad en estudios realizados recientemente^{20,21} y se desconoce la utilidad pronóstica para respuesta a tratamiento del mismo. Igualmente se desconoce el valor pronóstico de HSP 72 en esta población.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El deterioro de la función renal en el paciente con cirrosis representa un problema frecuente, de difícil manejo y de una alta mortalidad. Desafortunadamente, el utilizar los valores de creatinina sérica en este grupo de sujetos, tiene limitaciones significativas y las herramientas actuales para el diagnóstico diferencial de la lesión renal aguda en el paciente con cirrosis son poco precisas. La mayoría de las veces, el diagnóstico diferencial requiere un tiempo prolongado para establecer el diagnóstico, lo cual puede retrasar un tratamiento inicial oportuno que modifique el pronóstico de estos pacientes.

Nuevos biomarcadores urinarios como uNGAL o uHSP-72 pudieran ser útiles para diferenciar los distintos diagnósticos etiológicos en LRA en el paciente con cirrosis así como predecir la respuesta a ciertas maniobras terapéuticas más eficientemente que la creatinina. Estos biomarcadores son altamente específicos de lesiones tubulares isquémicas y pudieran distinguir aquellas lesiones tubulares incipientes, de aquellas con mayor repercusión tubular.

4. JUSTIFICACIÓN

Como se mencionó en los antecedentes, la cirrosis hepática en nuestro país representa un problema de salud pública por su frecuencia y morbimortalidad. De todos los pacientes con cirrosis que ingresan a hospitalización, entre un 20 y un 50% tienen lesión renal aguda al momento del ingreso y un hasta un 70% la desarrollaran durante la hospitalización.

Debido a la elevada prevalencia de LRA en esta población y a la mortalidad asociada a este síndrome, el diagnóstico temprano y tratamiento inmediato son una prioridad en el cuidado de los pacientes con cirrosis y lesión renal aguda.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia para pacientes con hepatopatías de diferente etiología por ser uno de los principales centros de trasplante hepático en el país, así como de trasplante renal.

Incorporar la medición de biomarcadores urinarios en estudios observacionales, que evalúen el rendimiento diagnóstico y pronóstico de los diversos marcadores en contextos clínicos reales, en estudios de bajo costo y generalizables debe ser una prioridad de investigación.

5. HIPÓTESIS

- Los biomarcadores o la combinación de algunos de ellos, podrán diferenciar el diagnóstico etiológico de la lesión renal aguda (prerenal, hepatorenal y necrosis tubular aguda) con un área bajo la curva en la curva operador receptor mayor al 0.8
La elevación de biomarcadores permitirá predecir el desenlace primario y/o mortalidad.

6. OBJETIVO GENERAL

Establecer el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores urinarios (uNGAL y uhSP-72) para diferenciar los diversos diagnósticos etiológicos de la disfunción renal, principalmente lesión renal aguda prerenal, síndrome hepatorenal y necrosis tubular aguda.

A. Objetivos secundarios:

- A. Evaluar el rendimiento pronóstico de los biomarcadores urinarios (uNGAL y uhSP-72) para predecir resolución de la lesión renal aguda, la función renal residual, tiempo de hospitalización, tiempo de estancia en áreas críticas y mortalidad entre los grupos.
- B. Evaluar la utilidad diagnóstica etiológica de la disfunción renal de los biomarcadores tradicionales (fracción excretada de sodio, sedimento urinario, gasto urinario, examen general de orina) comparada con la de los nuevos biomarcadores.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Realizamos un estudio de cohorte prospectivo, en pacientes con cirrosis hepática y LRA en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (un hospital de tercer nivel en la ciudad de México)-

Se invitó a todos los pacientes consecutivos que desarrollaran LRA previo a la admisión hospitalaria, (LRA adquirida en la comunidad) y acudieran a recibir atención al departamento de urgencias de dicho hospital entre agosto de 2015 y mayo de 2016.

Se calculó un tamaño de muestra de 208 sujetos para la realización del estudio, considerando un área bajo la curva de 0.85 en curva operador receptor en alguno de los biomarcadores, con un valor de hipótesis nula de 0.5, y asumiendo una proporción de casos de $\frac{1}{4}$ (es decir, un caso de prerrenal, hepatorenal, necrosis tubular aguda, otros), con un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20. Se utilizó la fórmula descrita por Hanley²² y el software MedCalc para realizar dicho estimado. Este cálculo del tamaño de muestra coincidió también con el descrito por el nomograma propuesto por Carley et al²³, en donde se asumió que con una prevalencia de 15% de síndrome hepatorenal (la más baja según lo reportado), con una sensibilidad de 0.90 y con un intervalo de confianza del 95%, el tamaño muestral debe ser de 200 sujetos.

Se recolectaron dos muestras de orina de cada paciente para la medición de biomarcadores urinarios. La primera de ellas se tomó en las primeras 24 hrs de la admisión hospitalaria y la segunda 24 a 36 hrs posteriores al inicio del tratamiento médico. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados de acuerdo al algoritmo propuesto por el CIA en 2015⁷.

Se realizó un seguimiento prospectivo de los pacientes 6 semanas posteriores al evento, por medio del expediente clínico. Se obtuvo información clínica y laboratorial del momento de la admisión a urgencias, durante la hospitalización y posterior al egreso. Adicionalmente se revisó información de la historia clínica de cada paciente para completar los datos capturados para el estudio. Se calculó el puntaje de MELD y MELD-Na al ingreso, así como la tasa de filtración glomerular (TFG) basal de cada paciente, usando las ecuaciones de MDRD y CKD-EPI.^{24,25,26} Los grados de encefalopatía hepática, se asignaron de acuerdo a la clasificación de West Haven²⁶. Ver en anexo 1 la hoja de captura usada para recabar esta información.

Dos nefrólogos cegados a los resultados del biomarcador basal, realizaron un diagnóstico etiológico de cada episodio, al final del seguimiento.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cirrosis hepática, que contaran con una cifra de creatinina basal en los últimos 3 meses previos al ingreso y que presentaron una elevación de la misma de ≥ 0.3 mg/dL en menos de 48 hrs. Se aceptaron pacientes sin creatinina basal que presentaran valores al ingreso de sCr > 1.5 mg/dL.

Criterios de exclusión:

- Enfermedad renal crónica KDIGO 4, 5 o en tratamiento con diálisis.
- LRA posrenal
- Anuria (gasto urinario < 10 mL/día) en las primeras 24 hrs de tratamiento
- Historia de trasplante hepático o renal.
- Aquellos pacientes que se negaron a participar en el estudio
- Información médica incompleta.

Criterios de eliminación: Pacientes con muestras extraviadas o procesadas inadecuadamente, así como los pacientes con los que no se cuente con la información completa.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación and Comité de Ética en Investigación con el número de aprobación REF. 1696). Los pacientes invitados a participar, firmaron un consentimiento informado para autorizar su enrolamiento en el estudio.

Definiciones

- LRA se definió como un incremento en el valor basal de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en < 48 horas o un incremento de la misma $\geq 50\%$ del valor basal disponible de creatinina en los últimos tres meses⁷.
- Reversibilidad de la lesión. Se definió como una disminución de la sCr ≥ 0.3 mg/dL, asociada a una diuresis > 0.5 mL/kg/h durante > 12 hr después de 48 hrs de manejo (de acuerdo a las recomendaciones de KDIGO).
- Gravedad de la LRA: Se definió de acuerdo a las recomendaciones de KDIGO y del CIA en grado 1 si el incremento de creatinina fue mayor a 0.3 mg/dL y < 2 veces del valor basal, grado 2 cuando éste fue de 2 a 3 veces el valor basal y grado 3 cuando sCr > 4 mg/dL o > 3 veces el valor basal⁷.

Igualmente, se consideró como reversibilidad de la lesión la definición propuesta por el CIA en la cual se habla de respuesta completa si los valores de creatinina disminuyeron a un valor ± 0.3 mg/dL de la creatinina basal. Respuesta parcial se refiere a una mejoría en la clasificación de AKI de al menos un estadio con el descenso ≥ 0.3 mg/dL en las cifras de creatinina. Sin respuesta se refiere a la persistencia de la elevación de los niveles de creatinina a pesar del tratamiento⁷.

Otro de nuestros desenlaces fue el de mortalidad a los 3 y 7 días del episodio.

Clasificación de pacientes:

Los pacientes analizados fueron clasificados de acuerdo a la probable etiología de la lesión renal aguda de acuerdo a las siguientes definiciones:

(1) LRA de origen prerrenal: Se atribuirá a aquellos pacientes que cuenten con historia de pérdida de volumen en días previos a la inclusión (debido a sangrado, dosis excesiva de diuréticos u otras) acompañada de reversibilidad de la lesión, al disminuir la creatinina a la cifra de creatinina basal (± 0.3 mg/dL) después de haber retirado diuréticos y utilizado hidratación oral, soluciones intravenosas o albúmina⁷.

(2) Síndrome Hepatorrenal se adjudicó este diagnóstico a los pacientes con ascitis y cirrosis que cumplieran con la definición actual del CIA para el síndrome: LRA, con la definición previamente dada, en ausencia de choque, uso de medicamentos nefrotóxicos, obstrucción renal o enfermedad parenquimatosa (definida como hematuria mayor a 50 células por campo o proteinuria mayor de 500 mg/día) y falta de mejoría en la función renal al realizar expansión de volumen con albúmina (1 g/kg por día hasta 100 g/día) por lo menos durante dos días y después de haber suspendido los diuréticos⁷.

(3) Necrosis tubular aguda adjudicada a aquellos sujetos que presentaron por lo menos tres de los siguientes: hipovolemia o choque o un tratamiento con nefrotóxicos, sodio urinario mayor a 40 mEq/L, osmolaridad urinaria menor a 400 mOsm/kg y una fracción excretada de sodio mayor al 2% sin el uso de diuréticos⁷.

Medición de los biomarcadores

Las muestras de orina recolectadas fueron almacenadas a -80°C hasta que se realizó la medición de biomarcadores urinarios (aproximadamente 4 meses entre la toma de muestra y la medición del biomarcador). Los niveles de NGAL se analizaron usando el kit comercial de ELISA (BioPorto Diagnostics, KIT036, Gentofte, Denmark). uHsp72 se midió por Western Blot, con el kit (ENZO Life Sciences ADI-

SPA-810, New York, USA). Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias \pm desviación estándar (DE) para datos con distribución normal o mediana (con rangos intercuatiles (RIC) para variables con distribución no normal.

Los valores de biomarcadores, al no presentar una distribución normal, fueron transformados a su valor logarítmico en base 10 y posteriormente analizados con prueba de ANOVA.

Para la comparación de grupos de reversibilidad de la LRA, se utilizó la prueba de T de Student para grupos y la U de Mann Whitney para aquellos con distribución no gaussiana.

Las diferencias entre grupos según la etiología de la LRA se evaluaron con análisis la formula de Kruskal Wallis para variables no paramétricas.

Para evaluar la capacidad de los biomarcadores para predecir la etiología prerrenal o NTA, se calculó una curva COR para cada uno.

Analizamos los ORs para mortalidad con cada biomarcador por medio de un modelo de regresión logística multivariado binario con distribución de Poisson, usando a los pacientes vivos como grupo de referencia. Se ajustaron las variables críticas, incluyendo edad, sexo, creatinina basal, puntaje de MELD y MELD Na.

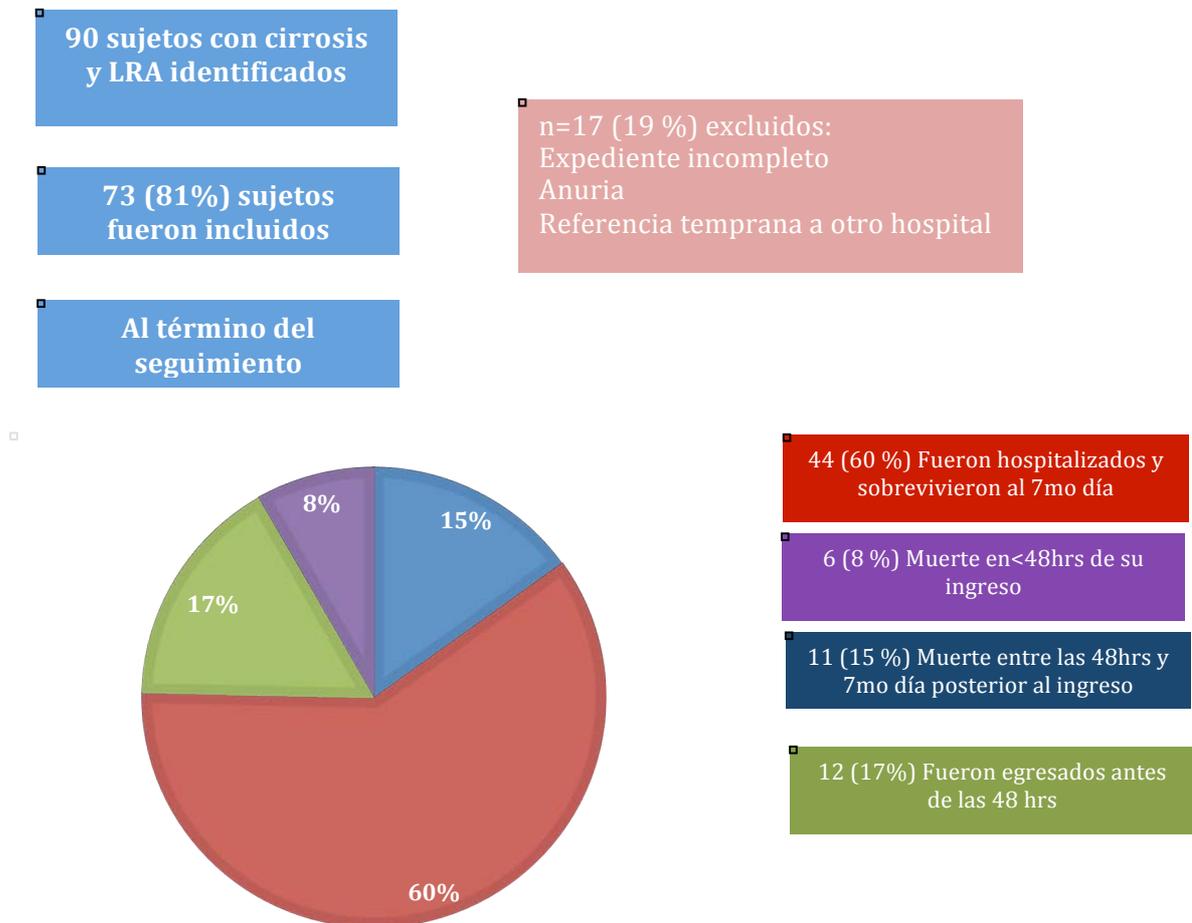
Se utilizó el programa SPSS 21.0 para el análisis estadístico de la información obtenida y el programa Prisma 5.0 para la realización de las gráficas mostradas en los resultados.

8. RESULTADOS

Fueron revisados 90 casos de sujetos con cirrosis y LRA hospitalizados en el departamento de urgencias durante el periodo de agosto de 2015 y mayo de 2016.

Fueron incluidos 73 (81%) sujetos en el análisis (17 se excluyeron por múltiples razones, predominantemente información incompleta o negativa a participar en el estudio-Véase figura 1). En total, de la cohorte, 17 sujetos (23%) fallecieron dentro de los primeros 7 días posteriores al ingreso. En 12 casos, los pacientes fueron hospitalizados y egresados tempranamente (<48 horas) al resolverse o mejorar su condición clínica.

Figura 1. Seguimiento y desenlaces de la cohorte.



Características clínicas basales de la cohorte.

En la tabla 2, se resumen las características basales de toda la cohorte. Como se aprecia en la tabla, la proporción entre hombres y mujeres es casi similar, la media de edad fue de 58.5 ± 14 años, el menor caso de 25 años y el de mayor edad de 83 años. Las causas de cirrosis fueron variadas y no predominó alguna en la cohorte (VHC/VHB fue 32%, alcohólica, 17%, criptogénica, 23% y autoinmunes, 15%). En 61 casos (92%) se contó con una cifra de creatinina basal al ingreso tomada dentro de los 3 meses previos de su ingreso a urgencias. En los casos restantes, se utilizó en el análisis una creatinina equivalente a una tasa de filtrado glomerular estimada de $75 \text{ mL/min/1.73m}^2$. En general, la mayoría de los pacientes tuvieron una creatinina menor a 1.5 mg/dL excepto en 5 casos.

El motivo de ingreso a urgencias fue la presencia de problemas médicos diversos, predominando en eventos infecciosos (neumonía, urosepsis, peritonitis bacteriana espontánea) en 40 (54%). Otros motivos de ingreso fueron sangrado ($n=6$, 8%) y hallazgo fortuito de lesión renal en sujetos que fueron llamados a urgencias para ser valorados por la disponibilidad de un trasplante hepático ($n=5$, 7%).

Al ingreso, 49 sujetos (77%) presentaba algún grado de encefalopatía, la mayoría grado 2 o 3 y una tercera parte de los casos cumplía con el criterios de sepsis grave. Una cuarta parte de los sujetos tuvieron un puntaje en la escala de MELD menor a 19 puntos y una cuarta parte tuvo un MELD superior a 28 puntos.

Tabla 2. Características basales clínicas de la cohorte.

Característica*	Todos
Edad, años (\pm DE)	58.5 \pm 14
Hombres, n(%)	34 (47%)
Etiología de la cirrosis, n (%)	
VHC	23 (32%)
Alcohólica	15 (20%)
Criptogénica	17 (23%)
Autoinmune	11 (15%)
Otra	7 (9%)
Creatinina sérica basal, mg/dL (IQR)	0.9 (0.8-
Datos clínicos al ingreso	
Tensión arterial sistólica, mmHg (\pm DE)	98.1 \pm 21.7
Tensión arterial diastólica, mmHg (\pm DE)	58.2 \pm
Presión arterial media, mm/Hg (\pm DE)	71.2 \pm 14.6
Peso, kg (\pm DE)	67.3 \pm 13.3
Creatinina sérica al ingreso mg/dL(\pm DE)	2.1 \pm 1.0
Bilirrubina total mg/dL(\pm DE)	8.4 \pm 8.7
Encefalopatía hepática \geq 1,n (%)	56 (77%)
INR, (\pm DE)	1.7 \pm 1.1
Albúmina, g/dL (\pm DE)	2.5 \pm 0.5
Puntaje de MELD (\pm DE)	23.9 \pm 8.1
Puntaje MELD Na (\pm DE)	27.6 \pm 7.0
Sepsis, n(%)	43 (61%)
FENa	1.6 \pm 9.4

Gravedad y complicaciones de la lesión renal aguda.

La gravedad de la lesión renal fue clasificada de la siguiente forma: 35(48%) tuvieron una LRA grado 1 según AKIN, 25 (25%), grado 2 y 13 (18%), grado 3.

En todos los casos, el tratamiento inicial incluyó la suspensión de diuréticos (si recibían este tratamiento) y la administración de hidratación con soluciones cristaloides o albúmina a una dosis de 0.5-1g/kg en 41 (56%) casos. En 23 sujetos (30%) se utilizó noradrenalina y en 4(5%), terlipresina, ambos con el fin de mantener una tensión arterial media superior a cifras de 65-70 mmHg.

Biomarcadores y respuesta de acuerdo a volumen urinario

En las primeras 24 hrs. de tratamiento se definió como respuesta renal inicial un desenlace compuesto, consistente en disminución de la creatinina >0.3 mg/dL y presencia de un volumen urinario adecuado (>0.5 mL/kg/peso). Se consideró esta definición según las recomendaciones internacionales de KDIGO en el tratamiento de la lesión renal aguda.

En 38 casos (65%), se observó que el manejo inicial tuvo una respuesta renal inicial adecuada. En las figuras 2 y 3, se muestran los valores de los biomarcadores urinarios uNGAL y uHSP72 tomados al ingreso respecto a la respuesta renal. Los valores de uHSP72/uCr en el grupo con reversibilidad temprana de la LRA fue de 6.15 ± 1.6 comparado con 10.41 ± 2.63 en el grupo sin reversibilidad temprana.

Figura 2. Valores de uHSP72/uCr determinados en la primera muestra de orina según la respuesta renal durante las primeras 24-48 horas de tratamiento.

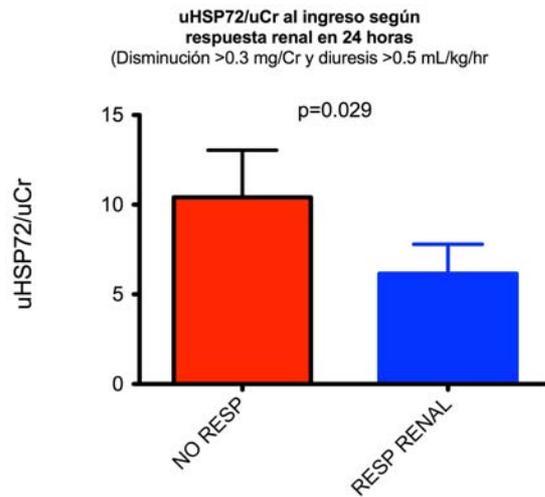
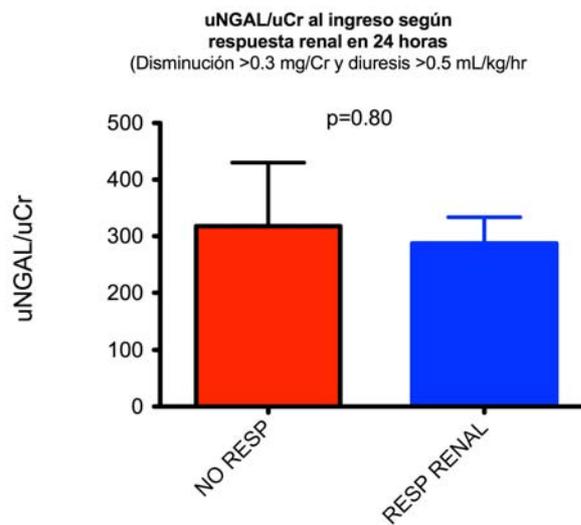


Figura 3. Valores de uNGAL/uCr determinados en la primera muestra de orina según la respuesta renal durante las primeras 24-48 horas de tratamiento.



Los valores de uHPS72 ajustados a la creatinina urinaria o sin ajustar, fueron significativamente menores en los sujetos que mostraron una respuesta renal adecuada durante las primeras 24 a 48 horas de tratamiento médico. La segunda muestra de uHSP72 fue similar a la primera determinación.

En 32 casos (43%) se presentó diuresis inadecuada en las primeras 24-48 horas de tratamiento, definida como un gasto urinario ≤ 0.5 mL/kg/hr. uNGAL fue 152 ng/mL (IQR 31-345) en los casos con diuresis inadecuada comparada con 109.9 ng/mL (IQR 29-342) en los que tuvieron adecuada diuresis. En el caso de uHsp72, los casos con diuresis inadecuada tuvieron una concentración 2.5 (IQR 0.3-7.4) comparada con 1.83 ([IQR] 0.3-9.6) en los que presentaron una diuresis adecuada.

Utilidad de los biomarcadores para diferenciar las causas de la lesión renal aguda en pacientes con cirrosis avanzada.

La causa de la lesión renal fue lesión prerrenal (respondedora a solución cristaloides y/o albúmina) en 29 casos (38%), síndrome hepatorenal en 14 (18%) y necrosis tubular aguda en 27 casos (25%). En 6 casos fue imposible diagnosticar el tipo de lesión renal, al tratarse de casos mixtos, en los cuales hubo características compartidas de los tres grupos diagnósticos.

En la Figura 4 y 5 se observan las concentraciones de uNGAL/uCr y uHsp72/uCr al momento del ingreso según la etiología de la lesión renal. Ambos marcadores muestran una tendencia ascendente respecto a la gravedad de la lesión renal, con diferencia significativa en el caso de uNGAL/uCr ($p:0.016$). Sin embargo, al convertir las variables a su escala logarítmica, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos.

Figura 4. Valores de Unga/uCr iniciales según el diagnóstico etiológico de la falla renal.

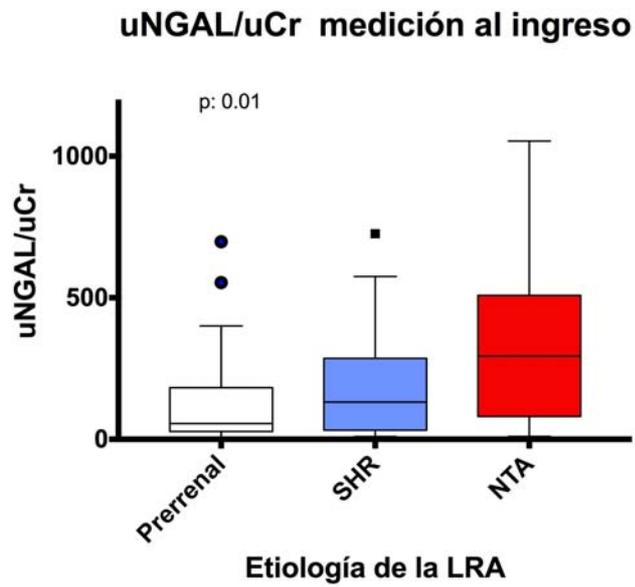
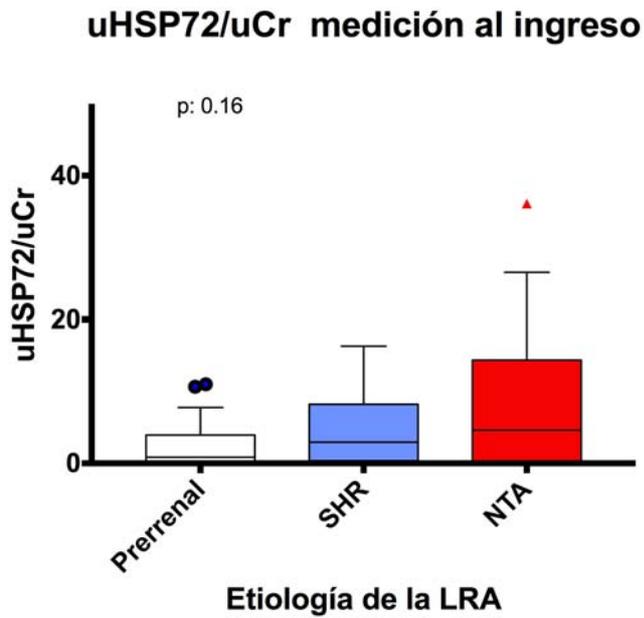


Figura 5. Valores de uHSP72/uCr iniciales según el diagnóstico etiológico de la falla renal.



En la figura 6 se observan los valores del área bajo la curva de los marcadores para diagnosticar lesión prerrenal.

Los valores del área bajo la curva se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Área bajo la curva ROC para los marcadores y el diagnóstico de lesión renal aguda de causa prerrenal.

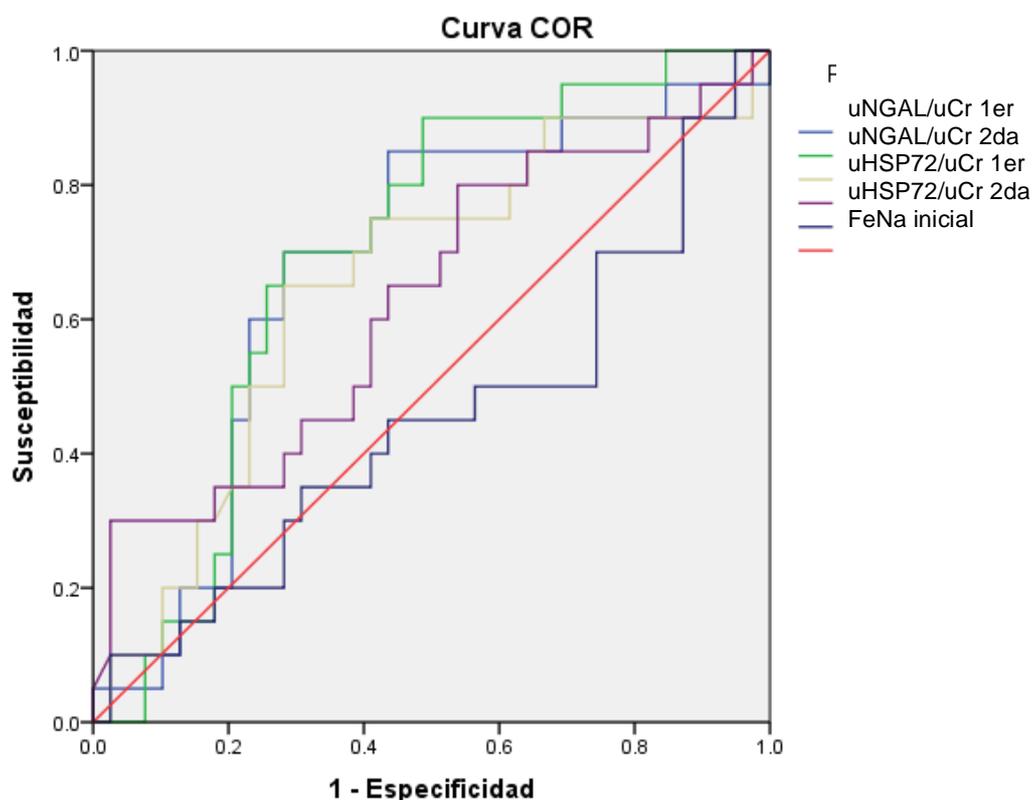
Área bajo la curva					
Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
uNGAL/uCr ingreso	.677	.075	.027	.530	.823
uNGAL/uCr 24-48 hrs.	.699	.069	.013	.563	.835
uHSP72/uCr ingreso	.652	.077	.058	.501	.803
uHSP72/uCr 24-48 hrs.	.628	.079	.111	.472	.783
FeNa	.450	.083	.532	.288	.612

La variable (o variables) de resultado de contraste: Log_1HSP72_AJUS_Cr,

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 6. Valores del área bajo la curva de los biomarcadores para diferenciar la etiología prerrenal.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 7. Valores del área bajo la curva de los biomarcadores para diferenciar la etiología NTA.

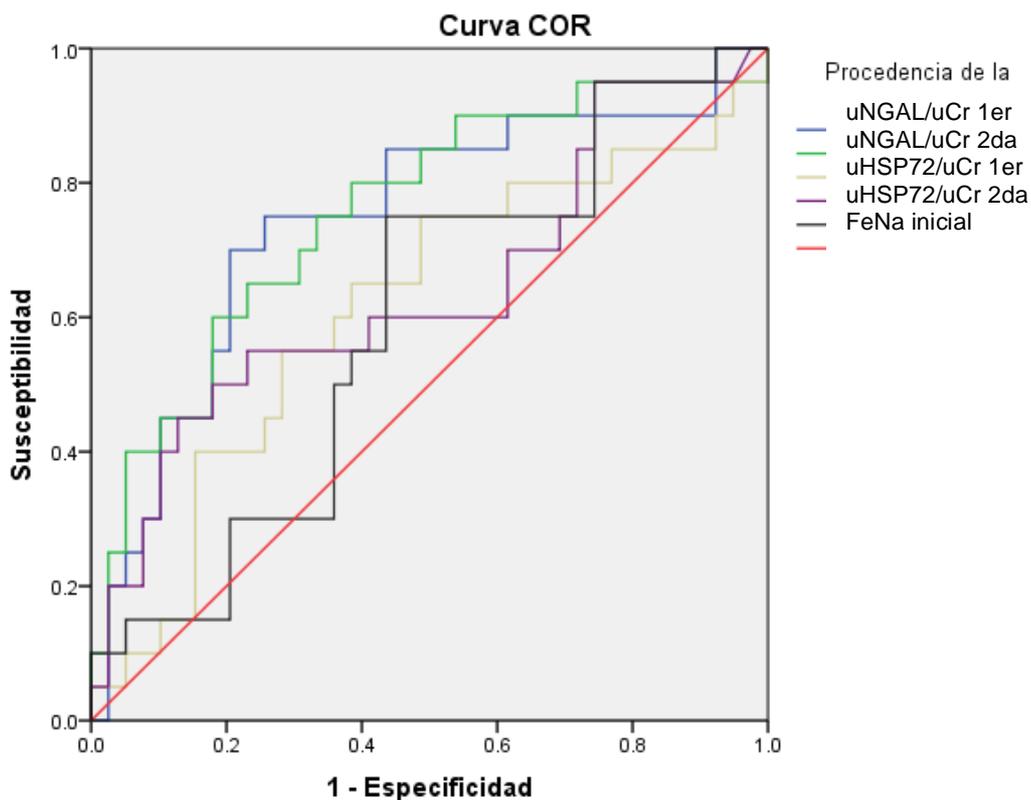


Tabla 4. Área bajo la curva de la curva ROC para los marcadores y el diagnóstico de lesión renal aguda de causa NTA.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
uNGAL/uCr ingreso	.745	.072	.002	.604	.886
uNGAL/uCr 24-48 hrs.	.756	.069	.001	.621	.892
uHSP72/uCr ingreso	.614	.081	.154	.456	.773
uHSP72/uCr 24-48 hrs.	.640	.081	.080	.482	.799
FeNa	.594	.077	.242	.443	.744

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Utilidad de los biomarcadores urinarios para predecir mortalidad.

Diecisiete pacientes (23%) fallecieron 7 días después de ser ingresados. Cinco de ellos murieron en las primeras 48 horas de su ingreso y sólo se tomó una muestra en orina en esos casos. Se muestra el promedio de los valores de biomarcadores al ingreso en la tabla 4.

Tabla 4. Asociación de los biomarcadores urinarios y el riesgo de muerte durante los primeros 7 días de la hospitalización.

Marcadores urinarios (Transformado al logaritmo)	Muerte OR no ajustado (IC 95%)*	Muerte OR ajusta (IC 95%)**
Biomarcador urinario		
uNGAL al ingreso	6.96 (1.94 to 24.99)	17.74 (2.70 to 80.44)
uNGAL después de 24 horas de manejo médico	8.10 (1.56 to 41.89)	22.65 (2.93 to 174.60)
uHSP72 al ingreso	1.03 (0.97 to 1.09)	0.75 (0.35 to 1.63)
uHSP72 después de 24 horas de manejo médico	1.03 (0.97 to 1.10)	1.03 (0.97 to 1.11)
FeNa al ingreso	2.4 (0.90 to 6.55)	1.99 (0.66 to 5.95)

Los biomarcadores urinarios fueron transformados al log base 10 y los OR (Odd Ratios, o razón de momios) están expresados por unidad de cambio.

**Ajustado para la edad, sexo, eGFR basal, puntaje de MELD y sodio sérico.

9. DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo, realizado en un centro de tercer nivel, buscamos la utilidad clínica de los biomarcadores urinarios uNGAL y u HSP72 tanto para el diagnóstico etiológico de la LRA, como para definir respuesta a tratamiento y pronóstico en pacientes cirróticos con falla renal atribuible a diversas etiologías.

En estudios previos, como el realizado por Belcher y Qasem en 2014^{10, 15}, se describió que la medición de uNGAL permitía diferenciar de manera significativa las etiologías más comunes de falla renal. Si bien, en nuestro caso, el análisis de grupos para diferenciar estas etiologías, fue significativo para uNGAL; las curvas COR realizadas con este mismo fin, dieron cuenta de la deficiencia de este biomarcador para identificar a cada grupo.

Tal como se mencionaba en la introducción, consideramos que la falla renal en este grupo de pacientes se presenta como un espectro. Por lo que un mismo paciente puede presentar, al momento de realizar la medición del biomarcador, falla asociada tanto a daño estructural como a origen prerrenal. Esto no facilita la adjudicación de un diagnóstico ni la definición de tratamiento a partir de la determinación de una etiología única. Además, se observó en el seguimiento clínico de los pacientes, que la falla renal evoluciona durante la administración del tratamiento, requiriendo un manejo dinámico de acuerdo a las características clínicas de cada paciente, por lo que con la información obtenida en este análisis, consideramos que podría ser de mayor utilidad predecir la reversibilidad de la lesión para determinar la conducta terapéutica, en lugar de tratar una etiología establecida.

La limitante de la definición de respuesta a tratamiento establecida por el CIA⁷ es que usa a la creatinina sérica como único marcador. Habíamos comentado previamente que esta proteína se comporta de manera errática en esta población y que de manera general sobreestima la tasa de filtrado glomerular en estos pacientes. En el estudio, la creatinina al ingreso, no permitió predecir de manera adecuada este desenlace, pues las variaciones en su valor durante el seguimiento, no se asociaban de manera consistente con mejoría clínica global. Tomando en cuenta esta limitante se decidió evaluar la reversibilidad de la lesión como una variable compuesta, conformada por la diuresis media horaria y la creatinina sérica. (De acuerdo a la definición de KDIGO para otras poblaciones).

Usando esta variable como desenlace primario, pudimos observar que ambos biomarcadores predicen respuesta a tratamiento, siendo de mayor utilidad, uHSP 72. Este hallazgo no se había descrito en la literatura, por lo que constituye una importante aportación de este estudio.

Finalmente analizamos la utilidad pronóstica a corto plazo de varias variables a través de una regresión logística. El único factor de riesgo identificado con un OR elevado, fue el uNGAL. Este dato había sido descrito por Ariza en 2016²⁸ para pacientes con enfermedad hepática aguda sobre crónica, por lo que nuestro hallazgo refuerza el mencionado por este autor. Consideramos que la fuerza de predicción estriba en que al ser un marcador de daño tubular, su elevación refleja disfunción a este nivel; sin embargo, la producción de esta molécula se ve incrementada en los pacientes con sepsis a niveles extrarrenales. Consideramos que aquellos pacientes que presentaban mayor elevación de uNGAL, no sólo tenían mayor daño tubular, sino presentaban sepsis grave o choque séptico. Por lo que el pronóstico establecido por este biomarcador incluye no sólo la función renal, sino una comorbilidad que se presenta frecuentemente en este tipo de pacientes y que afecta gravemente al pronóstico. Esta condición había sido excluida en la mayor parte de los estudios realizados al momento.

El hecho que un marcador más específico de daño tubular, como HSP72 no permitiera definir pronóstico, pero sí respuesta a tratamiento, nos hace concluir que la magnitud del daño tubular, no se asocia a mayor mortalidad, sino la existencia de otro tipo de afecciones a nivel extrarrenal que finalmente pueden modificar la función renal, sin incrementar el daño estructural.

Consideramos que las fortalezas de este estudio son que se incluyeron pacientes con diversas etiologías de falla renal (incluida la sepsis), por lo que los resultados pueden ser más aplicables a la práctica diaria. Adicionalmente se realizó un estrecho seguimiento del tratamiento y de la reversibilidad de la lesión a través de variables clínicas. Un punto que no se ha evaluado profundamente en otros estudios y que nos permitió proponer incluir la diuresis como parte de la reversibilidad de la lesión. Asimismo, se evaluó un nuevo biomarcador en esta población y fue posible comparar su desempeño a marcadores ya conocidos como el NGAL.

Como principal limitante, tenemos un tamaño de muestra, que será necesario ampliar para obtener mayor fuerza estadística en las observaciones realizadas.

La extracción de datos clínicos del expediente también es fue una limitante, por existir la posibilidad de un error en la realización del informe.

Adicionalmente, dado que los biomarcadores medidos poseen mayor sensibilidad para el diagnóstico de LRA que la variable empleada como criterio de inclusión (sCr). Podríamos dar lugar a sesgos en la selección.

Finalmente, dado que se trata de pacientes de un solo centro, los datos pudieran carecer de validez externa.

10. CONCLUSIONES

Con este estudio piloto, en el cual se analizó el valor de los biomarcadores urinarios uNGAL y u HSP 72 en pacientes con LRA y cirrosis, establecimos las siguientes conclusiones.

Los tipos de falla renal en esta población se sobreponen entre ellos, generando un continuo en la lesión y entorpeciendo el diagnóstico etiológico con ayuda de algún biomarcador. Los mismos son útiles únicamente para identificar claramente cuáles son los pacientes que presentan mayor daño tubular y por tanto cuya etiología de la falla es NTA.

uHSP 72 permitió predecir respuesta a tratamiento médico, siendo más bajo el nivel de los pacientes respondedores. Esto va en relación con la cantidad de daño estructural asociado a la lesión renal. Se espera mejoría más rápida a menor daño estructural.

uNGAL fue el mejor predictor de mortalidad que pudo identificarse en esta cohorte, superando a escalas pronósticas como el MELD. Dada la fuerza de asociación calculada para este hallazgo, consideraríamos importante validar este hallazgo con una población menos seleccionada de pacientes con cirrosis.

11. REFERENCIAS

1. <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
2. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, Ponciano-Rodriguez G, Almeda-Valdes P, Gonzalez D, & Uribe M. (2005). Trends in liver disease prevalence in Mexico. *Annals of Hepatology*, 4(1), 52–55.
3. Russ, K. B., Stevens, T. M., & Singal, A. K. (2015). Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 3(3), 195–204.
4. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140(2):488-496.
5. Wong, F. (2012). Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nature Publishing Group*, 9(7), 382–391.
6. Belcher, J. M., Parikh, C. R., & Garcia-Tsao, G. (2013). Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Perils and promise. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(12), 1550–1558.
<http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.018>
7. Angeli, P., Ginès, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T. D., Gerbes, A., ... Garcia-Tsao, G. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology*, 62(4), 968–974.
<http://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.029>
8. Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2012;18(24):3035-49.
9. Lata J. Hepatorenal Syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (36):4978-4984.
10. Qasem, A. A., Farag, S. E., Hamed, E., Emara, M., Bihery, A., & Pasha, H. (2014). Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrology*, 2014, 376795.
<http://doi.org/10.1155/2014/376795>
11. Arroyo V, Fernández J, Ginès P. Pathogenesis and Treatment of Hepatorenal Syndrome. *Seminars Liver Disease* 2008; 28(1): 81-95.
12. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318.
13. Watt K, Uhanova J, Minuk GY. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features, and outcome in a tertiary care center. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(8):2046-50.
14. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993;268:10425-10432.
15. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60(2):622-32.

16. Aufricht C. Heat-shock protein 72: molecular supertool? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 707-13.
17. Fekete A, Vannay A, Vér A, et al. Sex differences in heat shock protein 72 expression and localization in rats following renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F806-11.
18. Healy DA, Daly PJ, Docherty NG, Murphy M, Fitzpatrick JM, Watson RW. Heat shock-induced protection of renal proximal tubular epithelial cells from cold storage and rewarming injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 805-12.
19. Morales-Buenrostro, L. E., Salas-Nolasco, O. I., Barrera-Chimal, J., Casas-Aparicio, G., Irizar-Santana, S., Pérez-Villalva, R., & Bobadilla, N. A. (2014). Hsp72 is a novel biomarker to predict acute kidney injury in critically ill patients. *PloS One*, 9(10), e109407. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0109407>
20. Barreto, R., Elia, C., Solé, E., Moreira, R., Ariza, X., Rodríguez, E., ... Ginés, P. (2014). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Journal of Hepatology*, 61(1), 35–42. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.023>
21. Gungor, G., Ataseven, H., Demir, A., Solak, Y., Gaipov, A., Biyik, M., ... Polat, H. (2013). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver International*, 34(1), 49–57. <http://doi.org/10.1111/liv.12232>
22. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.
23. Carley S, Dosman S, Jones SR, Harrison M. Simple nomograms to calculate sample size in diagnostic studies. *Emerg Med J*. 2005;22(3):180-1. Erratum in: *Emerg Med J*. 2005;22(5):392.
24. Moreau, R., & Lebrech, D. (2003). Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 37(2), 233–43.
25. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–9
26. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., ... Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9), 604–12. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
27. Blei, A. T., & Cordoba, J. (2001). Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 96(7), 1968–1976.
28. Ariza, X., Graupera, I., Coll, M., Solà, E., Barreto, R., García, E., ... Ginès, P. (2016). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *Journal of Hepatology*.

12. ANEXOS

- A. Anexo 1: Hoja de captura empleada para la recolección de datos clínicos y laboratoriales de cada paciente.
- B. Anexo 2. Consentimiento informado otorgado a los pacientes para autorizar su participación en el estudio.

PROTOCOLO "COHORTE DE CIRROSIS Y LESION RENAL AGUDA"

Iniciales AP,AM, N	Registro	Fecha de ingreso (dd/mm/aaaa)	Folio
--------------------	----------	-------------------------------	-------

DEMOGRAFÍA

Fecha Nacimiento	Género	M	F	Peso	Talla
------------------	--------	---	---	------	-------

MOTIVO DE INGRESO

Encefalopatía	STD	Otra
Ascitis	Infección	

EVALUACIÓN AL INGRESO EN URGENCIAS

Etiología cirrosis	VHC/VHB Alcohólica NASH	Autoinmune Criptogénica Otra _____	Ascitis	a) Leve b) Mod c) Grave	Encefalopatía	a) Grado I b) Grado II c) Grado III d) Grado IV	Várices	a) Si b) No	Cr basal		Cr ingreso	
Hepatocarcinoma	a) Si b) No	Candidato THO	a) Si b) No	Cambio de Child-Pugh en 3 meses								

EVALUACIÓN DE COMORBILIDAD Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO AL MOMENTO DE LA EVALUACIÓN (hoja de urgencias). Si = 1. No= 0.

FACTOR DESENCADENANTE		MEDICAMENTOS AL INGRESO		Dosis	COMORBILIDADES	
PBE		Furosemide			Diabetes	
Infección	a) Neumonía b) IVU c) GEPI	Espironolactona			HAS	
Hipovolemia		β-Bloqueadores₍₉₂₎			Cardiopatía isquémica	
Nefrotóxicos					Obesidad	
Post-renal					LEG	
Otros					Otro (especificar)	
					LRA previas (numero de episodios)	

EVALUACIÓN AL INGRESO

Leucocitos		EGO:Densidad		INR		TAS/TAD al ingreso	
Hemoglobina		Prot		BT		FC al ingreso	
Plaquetas		Leu		BD		Diuresis mL/h (1er día)	
Glucosa		Eri		ALT		VASOPRESORES. Si=1, No=0.	
BUN		BUN U		AST		Norepinefrina	
Creatinina		NaU		FA		Terlipresina	
Sodio		Cr U		Alb		Albúmina (Dosis)	
Potasio		Sedimento					
Cloro							
CO₂							

EVALUACIONES SUBSECUENTES.

Variable	Día 3	Día 7	Resumen
Albumina a) Gramos/día			
TAS y TAD promedio			
Gasto urinario promedio			
Vasopresor a) Norepinefrina (1), terlipresina (2), otra (especificar) b) Dosis promedio/día c) Infusión (1) /Bolo (2)			
Presión intraabdominal promedio (cm H2O)			
Paracentesis (número)			
Paracentesis (volumen)			
Balance acumulado (con pérdidas insensibles)			
Hb			
BT			
INR			
Cr			
Na			
NaU			

Tiempo transcurrido entre el registro en urgencias y la toma de muestra

Fecha de egreso (dd/mm/aaaa): _____

DESENLACES 3 Y 6 MESES

	3 MESES	6 MESES
Muerte		
Cr		
Recuperación de función renal		
Terapia sustitutiva renal		
Trasplante hepático		
Trasplante en bloque		
Diagnóstico nefrológico final		

RESUMIDO POR: _____.



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:
"UTILIDAD DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA DE NUEVOS BIOMARCADORES URINARIOS EN SUJETOS CON
CIRROSIS Y LESIÓN RENAL AGUDA".
13 ENERO 2016, VERSIÓN 2

Investigador principal: Juan Carlos Ramírez Sandoval

Dirección del investigador: Vasco de Quiroga No 15 Col. Sección XVI, Del. Tlalpan

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 54870900 ext. 4142
emergencias 044 55 36 48 51 84

Investigadores participantes: Sonia Rodríguez, Rosana Olmedo Ocampo, Víctor De la Puente,
Norma Bobadilla-Sandoval, José Antonio Niño-Cruz, José Ricardo Correa-Rotter.

Nombre del patrocinador del estudio: Departamento de Metabolismo Mineral y Nefrología,
INCMNSZ.

Dirección del patrocinador Vasco de Quiroga No 15 Col. Sección XVI, Del. Tlalpan

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Segunda versión, 13 de
enero de 2016.

INTRODUCCIÓN:

- Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.
- Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.
- Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

INVITACIÓN A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr.(a) _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo ***analizar nuevas sustancias químicas (proteínas) en muestras de orina que ayuden a encontrar tempranamente la causa de daño en sus riñones.*** La duración del estudio es de 2 años aunque usted solamente participará en una ocasión durante el tiempo que se encuentre hospitalizado.

El número aproximado de participantes será de 210

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: se encuentra

hospitalizado en urgencias, tiene enfermedad del hígado y durante su valoración se encontró un problema nuevo en sus riñones. El problema de sus riñones fue detectado por una alteración en una prueba de sangre llamada creatinina y/o por alteraciones en la cantidad de orina producida en las últimas horas. Los médicos que atienden su caso han solicitado estudios para detectar la causa y han empezado tratamiento para revertir el problema de sus riñones.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en:

(1) Entregar 3 muestras de orina durante su hospitalización, las cuales pueden ser tomadas de los mismos estudios de orina solicitados por su médico tratante.

(2) Permitirnos guardar y congelar la muestras de orina. Al concluir el estudio, las muestras serán analizadas en búsqueda de nuevas sustancias (proteínas) que puedan diagnosticar tempranamente la causa de daño en los riñones.

(3) Permitirnos la revisión de su expediente clínico para recabar información sobre su enfermedad.

El participar en este estudio no tiene ningún costo.

No se le realizará ningún procedimiento médico adicional a los indicados por sus médicos. Únicamente se tomará una muestra de orina a partir de las que sus médicos tratantes le han solicitado.

Las responsabilidades de los participantes incluyen: **Permitir el uso de las muestras urinarias tomadas por indicación de su médico tratante durante su valoración clínica.**

RIESGOS E INCONVENIENTES

No existe riesgo de ningún tipo en la obtención de la muestra de orina.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento. Su confidencialidad será protegida mediante la codificación de las muestras.

BENEFICIOS POTENCIALES

Este estudio no tendrá un beneficio directo en su atención, pues la medición de las proteínas en orina será realizada hasta haber finalizado la recolección de todas las muestras de orina, lo cual tardará de 12 a 18 meses. El análisis de los datos podría permitir desarrollar nuevas herramientas diagnósticas y contar con un diagnóstico más preciso. Gracias a su participación generosa, los próximos pacientes con enfermedad del hígado y daño en los riñones se pueden beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender esta complicación médica.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

COMPENSACIÓN

El participar en el estudio no tiene ninguna compensación. El estudio no implica la realización de alguna maniobra o procedimiento riesgoso.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRAN”

Su participación es voluntaria. Usted puede elegir no participar en el estudio. Por ser un paciente hospitalizado, su médico tratante continuará su tratamiento y seguimiento independientemente de su participación en este estudio.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los materiales serán propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. Juan Carlos Ramírez del INCMNSZ (tel 54870900 ext. 4142, celular 044-5536485184). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio puede excluirlo del estudio si **no se realizan la toma de las muestras de orina o si éstas tuvieran algún problema.**

El estudio puede ser terminado en forma prematura si **se cancelara el presupuesto destinado para la investigación. No se requiere ningún procedimiento** al terminar su participación en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta **por 3 años.**

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"

identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto si es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información.

Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobaron la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueban y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con la Comisión de ética que supervisan este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con **Ricardo Correa Rotter o Juan Carlos Ramírez Sandoval** en el INCMNSZ (teléfono: **54870900 ext. 2506**).

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con **Juan Carlos Ramírez Sandoval** en el INCMNSZ (teléfono: **54870900 ext. 2506**), teléfono celular para emergencias: **044-5516548807 y 044-5545325076**.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (**orina**) para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?		
l. Si aplica ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo,

_____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto **el Dr. Juan Carlos Ramírez Sandoval 54870900 ext. 4142**. Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

Nombre del representante legal
(si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1
Relación con el participante: _____

Firma del Testigo 1

Fecha

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Dirección: _____

Relación que guarda con el participante: _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 7 páginas)