



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"  
MEDICINA INTERNA**

***"Caracterización y frecuencia de la enfermedad renal en pacientes con  
hepatopatías crónicas en el Hospital General de México."***

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. DE LA CRUZ DOMINGUEZ AIDE SARAI  
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA**

**ASESORES DE TESIS:**

**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**M. en C. ROGELIO ZAPATA ARENAS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

**Ciudad de México, 01 agosto de 2016.**



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.

## CONTENIDO

<b>Agradecimientos.....</b>	<b>3</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>18</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>19</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>20</b>
<b>Tipo y diseño del estudio.....</b>	<b>20</b>
<b>Recolección de datos y análisis de los resultados.....</b>	<b>28</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>28</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>31</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>33</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>34</b>

## **AGRADECIMIENTOS.**

Antes que nada, quiero agradecer a mi familia, quienes a pesar de la distancia, se han mantenido como un gran soporte a lo largo de estos años, lo cual me ha permitido tener fija mi meta, la cual, a pesar de los altibajos que se han presentado, me han demostrado que la perseverancia es lo más importante para poder cumplir con los objetivos que nos planteemos.

Les agradezco por estos años de paciencia, y siempre recibirme con los brazos abiertos cuando regreso a casa. Gracias por las llamadas de apoyo y palabras de aliento cuando las cosas se complicaban más, incluso por hacer sacrificios que me han permitido llegar hasta donde estoy. Ustedes son la prueba de que cuando se quiere algo, se puede obtener, siempre y cuando nos esforcemos por él.

Quiero agradecer a mi maestro, el Dr. Rogelio Zapata Arenas, quien desde mi comienzo en la residencia ha mantenido su apoyo con todos nosotros, mostrándose siempre dispuesto a ayudar tanto académica, como personalmente, ofreciendo siempre un consejo ante los retos que se nos han presentado. Agradezco el hecho de tener una persona más en la cual pueda apoyarme, y mejor aún, con un sentido del humor muy característico, que hace más llevaderos los problemas.

Gracias a mis amigos, y muchos de ellos ahora hermanos que he hecho en estos 4 años, por su apoyo incondicional, noches de desvelos, trabajo y recreación, que nos ha permitido tener una unión y amistad que muchos podrían desear.

Por último, a mi casa, el Hospital General de México y a mis maestros, los cuales, en estos 4 años, han sido fuente de aprendizaje continuo, que me han permitido formarme como futuro Médico Internista.

## **INTRODUCCION.**

Como parte de la evolución de la cirrosis, la disminución del volumen circulante efectivo, con vasodilatación esplácnica y posterior disminución del flujo sanguíneo renal, tienen un efecto deletéreo en la función de este último con impacto directo sobre la evolución clínica y pronóstico de los pacientes con hepatopatía.

La nefropatía aguda ya ha sido reconocida como factor de riesgo importante para mortalidad en pacientes con hepatopatías, esto independientemente si se trata de una hepatopatía aguda o crónica, como fue demostrado en un estudio prospectivo (19), con una cohorte de 493 pacientes, los cuales fueron estudiados durante su estancia hospitalaria, y determinaron la mortalidad de estos pacientes de acuerdo a la presencia de nefropatía, independientemente de si éstos recibieron trasplante hepático o no. En este estudio, se demostró una mortalidad promedio del 50% en pacientes con enfermedad renal aguda, la cual variaba desde un 34% en pacientes con hepatopatías que recibieron trasplante, hasta un 62% de mortalidad en aquellos que no fueron trasplantados. La mortalidad iba relacionada de manera muy cercana al puntaje APACHE II, sin embargo, hubo comorbilidades que iban más ligadas a la mortalidad, principalmente, pacientes con sepsis, encefalopatía hepática, infección intraabdominal, coagulación intravascular diseminada, por mencionar algunos, los cuales, de manera independiente al puntaje de APACHE II, aumentaron la mortalidad en los pacientes.

Cabe mencionar que la mortalidad de los pacientes, era independiente a la etiología de la hepatopatía o nefropatía, dándole mayor peso a las comorbilidades asociadas.

Para la evaluación de la función renal en pacientes con cirrosis, se han propuesto numerosas escalas, estudios de gabinete y de laboratorio, sin llegar aun a algún consenso sobre la mejor herramienta para la detección y tratamiento oportunos de la lesión renal aguda y síndrome hepatorenal.

Un score pronóstico muy importante para la evolución de la cirrosis, es el MELD score, el cual ha mostrado la importancia entre la interacción hígado-riñón.

Uno de los puntos a considerar de esta herramienta, es el peso que se le atribuye a la creatinina sobre el pronóstico del paciente hepatópata, sin embargo, es importante tomar en cuenta que los pacientes con enfermedad hepática de base, pueden no tener elevación importante de creatinina, debido a numerosos factores entre los cuales se incluye la desnutrición, poca masa muscular, dieta con restricción proteica, además de factores independientes de la función hepática, como lo son género, raza, peso, edad y nuevamente, masa muscular. Cabe mencionar, que incluso la medición de la creatinina sérica, puede verse modificada por la técnica utilizada y el estado actual del paciente, más específicamente, niveles de bilirrubina, los cuales interfieren directamente por la medición por espectrofotometría, dando niveles más bajos a los reales. (12).

Otro de los puntos importantes a tratar, es la misma influencia de los niveles de creatinina, pero en este caso, para evaluar la función renal en los pacientes con cirrosis.

Una vez analizado por qué los niveles séricos de creatinina pueden verse modificados en pacientes con cirrosis, es fácil entender por qué no es confiable la estimación del filtrado glomerular no solo en estos pacientes, sino también en pacientes ancianos y/o desnutridos por ejemplo.

### Lesión renal aguda y enfermedad renal crónica.

Las 2 principales causas de lesión renal aguda en pacientes cirróticos son: causas prerrenales (hipovolemia, sepsis, etc.) y síndrome hepatorenal tipo 1, los cuales tienen como mecanismo común, la disminución del aporte circulatorio renal.

### Enfermedad renal crónica.

En este rubro, entran tanto el síndrome hepatorenal tipo 2 (que se caracteriza por elevación progresiva de la creatinina sérica en niveles de 1.5-2.5 mg/dl), reflejando la cronicidad de la patología hepática y su impacto a nivel renal conforme avanza el tiempo; como numerosas comorbilidades que se encuentran presentes de manera frecuente en los pacientes con cirrosis (diabetes mellitus 2, hepatitis, nefropatía relacionada al alcohol, enfermedades autoinmunes, glomerulosclerosis por otras causas, etc.). (12)

### Síndrome hepatorenal.

El síndrome hepatorenal se define como una falla renal funcional causada por vasoconstricción intrarrenal en pacientes con hepatopatía e hipertensión portal, cuyos desajustes y cambios circulatorios están relacionados a esta. En este caso, se trata de un síndrome potencialmente reversible, el cual puede presentarse también en pacientes con hepatitis alcohólica o falla hepática aguda (1).

De acuerdo al Club Internacional de la Ascitis (IAC) el síndrome hepatorenal se presenta en un paciente con cirrosis y que cumpla con los siguientes criterios: (2)

- Cirrosis con ascitis
- Creatinina sérica > 1.5 mg/dl
- Ausencia de mejoría de creatinina sérica tras 2 días de suspensión de diuréticos y expansión de volumen con albumina (1 g/kg/d hasta un máximo de 100 g/d)
- Ausencia de choque
- Sin uso reciente de fármacos nefrotóxicos o estar recibiendo
- Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa (proteinuria >500 mg/d, microhematuria [>50 eritrocitos/campo] y/o ultrasonido renal anormal)

El síndrome hepatorenal a su vez, se divide en 2 tipos: SHR tipo 1, que se caracteriza por un rápido deterioro de la función renal, con elevación de la creatinina sérica al doble llegando a niveles mayores de 2.5 mg/dl en menos de 2 semanas, esto generalmente secundario a algún evento precipitante, siendo en la mayoría de las ocasiones, algún proceso infeccioso.

El SHR tipo 1, debido a la rápida progresión del daño renal, es el resultado también de una lesión o factor precipitante, conllevando peor pronóstico, con una supervivencia a 90 días del 10% sin tratamiento, a diferencia del SHR tipo 2, que representa un daño crónico y progresivo de la función renal, con supervivencia media de 6 meses. (1,4)

Es de recordar también, que el daño renal presente en estos pacientes, puede no ser únicamente por la cirrosis y/o hipertensión portal, ya que muchos de ellos tienen además otras comorbilidades que por sí solas pueden provocar daño o alteración en la función renal como diabetes, hipertensión, uso de fármacos nefrotóxicos, diuréticos, etcétera., por lo que para ser clasificado como síndrome hepatorenal debe cumplir con todos los criterios, además de descartar otras causas como las previamente mencionadas.



Los criterios diagnósticos del síndrome hepatorenal se encuentran actualmente en debate, ya que estos no toman en cuenta factores de confusión, por ejemplo, en pacientes con anuria, hematuria o proteinuria que pueden resultar de daño renal por otras causas, que estuviera siendo exacerbado en un síndrome hepatorenal tipo 1, descartan la posibilidad del diagnóstico, en cambio, en pacientes con elevación de creatinina sérica progresiva con SHR tipo 2, pueden confundirse con pacientes con enfermedad renal crónica (definida como filtrado glomerular menor a 60 ml/min por más de 3 meses y marcadores de daño renal bioquímicos y/o radiológicos) aun en ausencia de las demás características, llevando a un abordaje terapéutico y diagnóstico inadecuado. (4)

Como ya sabemos, el síndrome hepatorenal se desencadena por alteración hemodinámica, la cual se encuentra presente desde comienzos de la enfermedad hepática. Estos cambios hemodinámicos son debido principalmente a vasodilatación esplácnica la cual esta mediada de manera importante por óxido nítrico, además de sustancia P, monóxido de carbono, endocannabinoides y adrenomedulina, siendo necesario considerar también la neoformación de colaterales porto sistémicas por sustancias proangiogénicas como el factor de crecimiento endotelial (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que aunque causen un aumento total del plasma sérico y volumen circulante, el volumen efectivo es menor por las resistencias vasculares disminuidas, lo cual lleva a una activación excesiva del eje renina-angiotensina-aldosterona con posterior vasoconstricción no únicamente de la circulación renal, sino también cerebral y en extremidades, disminuyendo el filtrado glomerular de manera progresiva. A medida que disminuye el volumen efectivo circulante por la progresión de la cirrosis, se liberan más factores vasoconstrictores como norepinefrina y otros, pero estos son inefectivos ante la intensa vasodilatación esplácnica. (4)

Otro de los órganos que se afectan con la progresión de cirrosis es el corazón, que inicialmente se encuentra en un estado hiperdinámico por esta disminución del volumen circulante efectivo con aumento del gasto cardíaco y frecuencia cardíaca, con progresión a la miocardiopatía del paciente cirrótico, que se caracteriza por una alteración en la sístole y diástole con inadecuada respuesta al estrés que contribuyen a la exacerbación del daño renal cuando hay una infección presente por ejemplo, además de dilatación o hipertrofia ventricular. (4)

Existen ya manejos y metas en cuanto al tratamiento del síndrome hepatorenal, siendo los principales y más conocidos el uso de la terlipresina de manera conjunta con la albúmina a modo de aumentar las resistencias vasculares con enfoque a la circulación esplácnica, y la albúmina como expansor de volumen, ya previamente estudiados con otros vasoconstrictores con y sin albúmina, demostrando eficacia por si solos, ya que el manejo con albúmina de manera única, no demostró cambiar o mejorar la mortalidad a corto o largo plazo.

Hay otros tratamientos validados como es el shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS), terapia sustitutiva de la función renal, ya sea de manera continua o intermitente, y finalmente, el trasplante hepático, que como ya sabemos, es el único tratamiento que ha probado mejorar la sobrevida a largo plazo en muchos pacientes, siendo influido de gran manera por la función renal y hepática previa, el tiempo en el que se usó la terapia sustitutiva de reemplazo, etcétera. (4)

El uso de vasoconstrictores como medida farmacológica en el síndrome hepatorenal tiene como meta reducir la vasodilatación arterial en la cirrosis y con esto aumentar también el volumen circulante efectivo, con la siguiente disminución de vasoconstrictores endógenos, mejorando la presión de perfusión renal y por lo tanto, mejorar el filtrado glomerular.

Los 3 tipos de vasoconstrictores utilizados son: (7)

- Análogos de la vasopresina. Compuestos que se unen a los receptores V1 de las células de músculo liso, causando vasoconstricción en la circulación sistémica y esplácnica.
- Agonistas de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Se unen a los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos en las células de músculo liso causando su vasoconstricción por aumento del calcio intracelular.
- Análogos de la somatostatina, actúa inhibiendo la liberación de glucagón, entre otros péptidos vasodilatadores, actuando en la circulación esplácnica y sistémica.

La terlipresina es un análogo sintético de la vasopresina, compuesto de una molécula de vasopresina lisina y 3 residuos de glicina, ejerce su acción al unirse al receptor de vasopresina que se encuentra expresado en células musculares lisas de la circulación esplácnica causando vasoconstricción.

Aunque su efecto se mantiene por un periodo sostenido de tiempo que permite su administración en bolo, se ha demostrado que la infusión continua de la misma, mejora los resultados. (4)

Un punto bien conocido es que el uso conjunto de terlipresina con albúmina, aunque mejora la supervivencia a 90 días, no modificara la misma una vez se suspenda el manejo con la terlipresina, ya que como tal, su tratamiento no disminuye la severidad de la insuficiencia hepática, por lo que es esperada la causa de muerte debido a esta, o falla multiorgánica, que ya sabemos, es parte del síndrome hepatorenal tipo 1. (5)

La reversión del síndrome hepatorenal se define como una disminución de la creatinina sérica a menos de 1.5 mg/dl, y, con la terlipresina, esta alcanza tasas del 40-60%, con factores a favor como la edad, síndrome hepatorenal tipo 2, pacientes jóvenes, CHILD PUGH bajo, MELD bajo, bilirrubina sérica baja, aclaramiento de creatinina sérica alto y aumento de la presión arterial media. (5).

La recuperación de la función renal, se alcanza en menos del 50% de los pacientes son SHR tras el tratamiento con terlipresina, y los pacientes que nuevamente desarrollen SHR pueden ser tratados otra vez con terlipresina u otros vasoconstrictores. (8)

Lo importante del tratamiento farmacológico del síndrome hepatorenal, es usarlo como puente para el trasplante, que será el tratamiento final de estos pacientes. (8)

Se han realizado estudios, en los que se relacionó la elevación de la presión arterial media, con la respuesta terapéutica a los vasoconstrictores, con mejoría en la función renal, habiéndose demostrado que la elevación de la presión arterial media, antecede a la disminución de la creatinina sérica (10), incluso una elevación de hasta 10 mmHg en la TAM ha demostrado mejorar la función renal y la respuesta al tratamiento (11).

En un estudio prospectivo (12), se observó que la elevación de la presión arterial media llevo a un aumento del gasto urinario y mejoría en la función renal, usando combinación de vasoconstrictores (midodrina, octreótide, norepinefrina y vasopresina) con albúmina por lo menos durante 3 días durante la hospitalización, catalogando los pacientes en respondedores (aumento de la TAM a más de 10 mmHg) y el resto no respondedores, y a los respondedores se les dividió además en tratamiento exitoso cuando hubo reducción en la creatinina sérica a menos de 1.5 mg/dl o a su nivel basal si este fuere mayor de 1.5, por lo menos en 2 ocasiones con 48 horas de diferencia, la respuesta parcial se definió como disminución de más del 50% pero sin alcanzar niveles menores de 1.5 mg/dl o

mayores si este fuese su nivel basal. Si no se cumplían ninguno de estos criterios, estos se catalogaban como falla al tratamiento, encontrando que la mayoría de los pacientes no respondedores requirieron diálisis, menor incidencia de trasplante hepático y la sobrevida a los días 30 y 90 fue menor. (11).

### Lesión renal aguda.

Esta se define como un incremento  $>.3$  mg/dl de creatinina en 48 horas, o aumento  $> 1.5$  respecto al basal, ocurriendo este en los últimos 7 días, o volumen urinario  $<0.5$  mg/kg por  $> 6$  horas. (15) Esta a su vez, se divide en 1, 2 y 3, dependiendo la elevación de creatinina o la disminución del volumen urinario.

Recientemente la ADQI-IAC Working Group, validó el uso de los criterios de la AKIN para diagnosticar lesión renal aguda en pacientes con cirrosis (9), sin embargo en otro estudio (3), se comparó el uso de la clasificación de AKIN y los criterios convencionales de lesión renal aguda (creatinina sérica  $>1.5$  mg/dl), para pronóstico en pacientes hospitalizados, encontrando que los criterios convencionales predecían de mejor manera mortalidad hospitalaria (3).

El score MELD, ampliamente utilizado para definir pronóstico de los pacientes, toma en cuenta como parámetro objetivo la creatinina, la cual como ya fue mencionado, es muy variable y tiene pobre relación respecto a la tasa de filtrado glomerular en pacientes cirróticos, sobrestimando en muchas ocasiones, esta función.

Este puntaje, utilizado inicialmente para predecir sobrevida en pacientes con complicaciones de la hipertensión portal, candidatos a TIPS, fue después validado para su pronóstico en pacientes con hemorragia variceal, cirrosis e infección, hepatitis alcohólica y falla hepática aguda, además de permitir una clasificación y priorización de pacientes candidatos a trasplante hepático, aunque no permite un pronóstico de sobrevida posterior

a este. Tiene como ventaja el uso de criterios objetivos, a diferencia del score Child Tourcotte Pugh, previamente utilizado en pacientes candidatos a trasplantes. (16)

La lesión renal aguda, tiene un alto impacto sobre la mortalidad de los pacientes con cirrosis, siendo considerada incluso como factor independiente para mortalidad, fuera del score de MELD, SOFA y otros, con alta mortalidad una vez presente en estos pacientes, aún a pesar del tratamiento. (13).

De acuerdo al 8vo consenso de la ADQI, se sugiere una nueva definición de desórdenes hepatorrenales, en los cuales se describe a todos los pacientes con cirrosis y que presentan alteración en la función renal, ya sea funcional o estructural, esto con el propósito de clasificar de manera más adecuada a los pacientes, además de englobar otros pacientes que previamente habían sido excluidos de otras clasificaciones. (16)

Se aceptó ya la definición de enfermedad renal crónica como un filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por más de 3 meses, pudiendo presentar agudización de la misma, considerándolo como una elevación de creatinina de 0.3 mg/dl en menos de 48 horas o aumento mayor del 50% al basal, lo cual toma en cuenta ya pacientes con una enfermedad crónica, que puede ser descompensada por hipovolemia, infección u otras causas, permitiendo un abordaje inicial más integral y rápido con impacto sobre la morbi/mortalidad de los pacientes con hepatopatías.

Gracias a este consenso, se puede englobar a numerosos pacientes, incluyendo aquellos sin nefropatía conocida previamente, que por descompensación, pueden desarrollar cualquiera de las 3 (lesión renal aguda, SHR tipo 1 o 2), además de pacientes con enfermedad renal crónica, pero sin cumplir criterios para hepatorrenal tipo 2 y desarrollar ya sea lesión renal aguda o SHR tipo 1, aplicando lo mismo para pacientes con SHR 2, lo cual implica un abordaje diagnóstico y terapéutico más exhaustivo y manejo distinto que

puede modificar el pronóstico de la enfermedad, ya sea corrigiendo descompensaciones agudas como hipovolemia que condicionen lesión renal aguda en un paciente con enfermedad renal crónica previa y no llevar un pronóstico tan sombrío como en aquellos con SHR tipo 1.

Tomando en cuenta el pronóstico de los pacientes con cirrosis, y una vez que se encuentran con daño renal, como se modifica este, es necesario el reconocimiento temprano de la enfermedad renal aguda, además de tomar medidas de prevención en todo paciente hospitalizado con cirrosis como patología de base, para disminuir la mortalidad en estos pacientes.

Hasta el momento, todas las escalas pronósticas y de clasificación, utilizan como factor la creatinina, que como ya fue mencionado, no estima de manera adecuada la función renal, por lo que han sido estudiados otro tipo de marcadores, como N-GAL, U-GAL y cistatina, siendo esta última de las más utilizadas y estudiadas para valorar la función renal, sin embargo, hasta que estos marcadores sean incorporados a los scores pronósticos y de clasificación actuales, es necesario depender de este compuesto para valorar función renal y con esta determinar la situación del paciente. (13, 17, 18).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Se ha descrito que como parte de la evolución de la cirrosis existe una disminución del volumen circulante efectivo, con vasodilatación esplácnica y posterior disminución del flujo sanguíneo renal. Esto provoca un efecto deletéreo en la función renal lo cual impacta negativamente sobre la evolución clínica y pronóstico de los pacientes con hepatopatía.

La nefropatía aguda, por ejemplo, ha sido reconocida como factor de riesgo importante para mortalidad en pacientes con hepatopatías, esto independientemente si se trata de una hepatopatía aguda o crónica, como fue demostrado en un estudio prospectivo (19), con una cohorte de 493 pacientes, los cuales fueron estudiados durante su estancia hospitalaria, y determinaron la mortalidad de estos pacientes de acuerdo a la presencia de nefropatía, independientemente de si éstos recibieron trasplante hepático o no. En este estudio, se demostró una mortalidad promedio del 50% en pacientes con enfermedad renal aguda, la cual variaba desde un 34% en pacientes con hepatopatías que recibieron trasplante, hasta un 62% de mortalidad en aquellos que no fueron trasplantados. La mortalidad iba relacionada de manera muy cercana al puntaje APACHE II, sin embargo, hubo comorbilidades que iban más ligadas a la mortalidad, principalmente, pacientes con sepsis, encefalopatía hepática, infección intraabdominal, coagulación intravascular diseminada, por mencionar algunos, los cuales, de manera independiente al puntaje de APACHE II, aumentaron la mortalidad en los pacientes.

Cabe mencionar que la mortalidad de los pacientes, era independiente a la etiología de la hepatopatía o nefropatía, dándole mayor peso a las comorbilidades asociadas.



Para la evaluación de la función renal en pacientes con cirrosis, se han propuesto numerosas escalas, estudios de gabinete y de laboratorio, sin llegar aún a algún consenso sobre la mejor herramienta para la detección y tratamiento oportunos de la lesión renal aguda y síndrome hepatorenal.

Un score pronóstico muy importante para la evolución de la cirrosis, es el MELD score, el cual ha mostrado la importancia entre la interacción hígado-riñón.

A pesar de ser una patología común la interacción entre enfermedad hepática y renal, no contamos con datos sobre su prevalencia en nuestro hospital, siendo importante destacar el impacto de dichas comorbilidades sobre la morbimortalidad en estos pacientes, siendo importante el diagnóstico temprano y diferencial de dichas patologías para mejorar la sobrevida del paciente y modificar tanto abordaje diagnóstico, como tratamiento.

De acuerdo a la red para la adquisición y trasplante de órganos en EEUU, ha habido un aumento significativo respecto a años previos en trasplantes simultáneos de hígado-riñón. Así mismo, se cuenta con evidencia del aumento de la mortalidad en pacientes con hepatopatías que desarrollan falla renal aguda como consecuencia de patologías agudas como sepsis o hemorragia digestiva.

Es necesaria la diferenciación entre las diversas patologías renales y cómo influyen estas en la evolución de la hepatopatía para así poder dar un abordaje diagnóstico/terapéutico temprano y correcto y adecuado para modificar pronóstico de los pacientes, ya que siendo un hospital de concentración, contamos con gran cantidad de pacientes que pueden ser beneficiados de una sistematización y algoritmo diagnósticos para así lograr un impacto en su evolución.

La clasificación de desórdenes hepatorenales, permitirá una diferenciación de las múltiples clases de nefropatías para permitir establecer un pronóstico y abordaje terapéutico de cada una de éstas, incluso desde su ingreso a urgencias, donde se podrá determinar las comorbilidades asociadas a peor pronóstico y como diferentes abordajes pueden modificar la evolución de las misma, lo cual permitirá más adelante, contar con un algoritmo de manejo, no sólo de pacientes que recibirán trasplante hepático, sino sobre todo, aquellos que por sus condiciones no sean candidatos para el mismo.

Con este estudio se pretende describir las nefropatías presentes en los pacientes con hepatopatías crónicas, de manera que se pueda identificar aquellos que no presentaban nefropatía previa y durante el curso de su enfermedad desarrollaron algún tipo de lesión renal o que evolucionaron a enfermedad renal crónica, así como pacientes con enfermedad renal crónica o síndrome hepatorenal tipo 2, que por comorbilidades o descompensaciones agudas, pudieran desarrollar un nuevo tipo de patología renal ya sea estructural o funcional y evaluar su evolución.

## **JUSTIFICACIÓN.**

Establecer la frecuencia de la enfermedad renal en pacientes con hepatopatías crónicas en el Hospital General de México y caracterizar los diferentes tipos de enfermedad renal que acompañan a hepatopatía crónica, ayudará a clasificar de forma más precisa el estado de la enfermedad renal y su efecto en la mortalidad de los pacientes con hepatopatía crónica con el fin de conocer el impacto de los diferentes tipo de nefropatía en la evolución de la enfermedad hepática crónica.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general:**

Caracterizar y describir la frecuencia de la enfermedad renal en pacientes con hepatopatías crónicas en el Hospital General de México (HGM).

### **Objetivos específicos:**

- Describir la frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con hepatopatía crónica en el HGM.
- Describir la frecuencia de síndrome hepatorenal tipos 1 y 2 en pacientes con hepatopatía crónica en el HGM.
- Describir frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 2 en pacientes con hepatopatía crónica en el HGM.
- Describir frecuencia de lesión renal crónica en pacientes con hepatopatía crónica en el HGM.

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **1. Tipo y diseño de estudio**

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

#### **Población y tamaño de la muestra:**

No aplica por ser estudio descriptivo.

##### **a. Criterios de inclusión:**

- Hombres y mujeres
- Edad:18-80 años
- Diagnóstico de hepatopatías crónicas (de acuerdo al CIE-10 de K 70-K77)
- Que cuenten con paraclínicos y variables suficientes para evaluar función renal y escala de APACHE II.

##### **b. Criterios de exclusión:**

- Falla hepática aguda.
- Embarazadas.
- Hepatitis.
- Lesión renal aguda secundaria a uso de medios de contraste.
- Cirugías recientes (<2 meses).
- Enfermedades reumáticas.

**c. Definición de variables y forma de medirlas**

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES	TIPO
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	18-100	Continua
Género	Características sexuales secundarias y fenotipo	0= femenino 1=masculino	Dicotómica
Creatinina 0	Producto de la degradación de la creatina, excretado en orina. (la primera registrada en el expediente)	0-100	Continua
Creatinina n	Producto de la degradación de la creatina, excretado en orina (mediciones subsecuentes)	0-100	Continua
Bilirrubina total ingreso (0-24 horas)	Pigmento resultado de degradación de hemoglobina.	1-30	Continua
Presión arterial sistólica de ingreso (0-24 horas)	Presión máxima que se alcanza en la sístole ejercida sobre la pared de los vasos medida en las primeras 24 horas de su ingreso.	0=<90 1=91-120 2=>120	Continua
Presión arterial diastólica de ingreso(0-24 horas)	Mínima presión de la sangre contra las arterias en la diástole. Depende de la resistencia vascular periférica, medida en las primeras 24 horas de su ingreso.	0=<60 1=61-80 2=>80	Continua
Presión arterial sistólica de control (48-72 horas)	Presión máxima que se alcanza en la sístole ejercida sobre la pared de los vasos, medida después de las 48 horas de su ingreso.	0=<90 1=91-120 2=>120	Continua
Presión arterial diastólica control (48-	Mínima presión de la sangre contra las arterias en la diástole.	0=<60 1=61-80	Continua

<b>72 horas)</b>	Depende de la resistencia vascular periférica, medida después de las 48 horas de su ingreso.	2=>80	
<b>TAM ingreso</b>	Presión de perfusión tisular, resultado de presión sistólica y diastólica. Presión de perfusión tisular, resultado de presión sistólica y diastólica. $2(TAD) + TAS/3$	0=<60 1=61-90 2=90	Continua
<b>Ascitis</b>	Líquido contenido entre peritoneo visceral y parietal.	0=no 1=si	Dicotómica
<b>Infección documentada</b>	Infección documentada por cultivos o estudios de gabinete.	0=no 1=si	Dicotómica
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	Paciente que cumpla con criterios de DM o bien, sea paciente ya conocido.	0=no 1=si	Dicotómica
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Paciente que cumpla con criterios de HAS o bien, sea paciente ya conocido.	0=no 1=si	Dicotómica
<b>Uso de albúmina</b>	Uso de albumina documentado en hojas de enfermería, que hayan sido administrados durante su estancia hospitalaria.	0=se desconoce 1=no 2=si	Dicotómica
<b>Microhematuria</b>	>3 eritrocitos/campo en examen general de orina, pero no visible de manera macroscópica	0=se desconoce 1=no 2=si	Dicotómica
<b>Macrohematuria</b>	>3 eritrocitos/campo en examen general de orina y visible de manera macroscópica	0=se desconoce 1=no 2=si	Dicotómica

<b>Peso</b>	Peso registrado en hoja de enfermería.	40-100	Continua
<b>Talla</b>	Talla registrada en hoja de enfermería.	1.5-2 metros	Continua
<b>Albumina sérica</b>	Medición de albumina sérica en resultado de laboratorio.	0=<1 1=1.1-2 2= 2.1-3 3=3.1-4 4= 4.1	Variable continua
<b>Hemorragia activa</b>	Hemorragia activa (melena, hematoquezia, gingivorragia, hematemesis, epistaxis) documentada a su ingreso.	0=no 1=si	Dicotómica
<b>Tiempo de estancia hospitalaria</b>	Tiempo de ingreso al egreso.	1-100 días	Discreta
<b>Hemoglobina</b>	Valor de hemoglobina registrado en exámenes de laboratorio	<12=0 12.1-18=1 >19=2	Continua
<b>Hematocrito</b>	Valor de hematocrito registrado en exámenes de laboratorio	<35=0 36-45=1 >46=2	Continua
<b>Plaquetas</b>	Valor de plaquetas registrado en exámenes de laboratorio	<149=0 150-450=1 >451=2	Continua
<b>Leucocitos totales</b>	Valor de leucocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	<4.5=0 4.5-11= 1 11.1=2	Continua
<b>Neutrófilos totales</b>	Valor de neutrófilos totales registrado en exámenes de laboratorio	<1.8=0 1.8-7.7=1 >7.7=2	Continua
<b>Linfocitos totales</b>	Valor de linfocitos totales	<1=0	Continua



	registrado en exámenes de laboratorio	1-4.8=1 >4.9=2	
<b>Monocitos totales</b>	Valor de monocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	0-0.8=0 >0.9=1	Continua
<b>Tiempo de protrombina (TP)</b>	Valor de TP registrado en exámenes de laboratorio con medición de vías de coagulación común, dependiente de los factores II, V, VII, X y fibrinógeno	<10=0 11-13.5=1 13.6=2	Continua
<b>Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa)</b>	Valor de TTPa registrado en exámenes de laboratorio que evalúa factores de coagulación común e intrínseca (VIII, IX, XI y XII)	<28=0 38-33.7=1 >33.8=2	Continua
<b>Fibrinógeno</b>	Valor de fibrinógeno registrado en exámenes de laboratorio, consiste en la proteína precursora de la fibrina	<200=0 201-400=1 401=2	Continua
<b>INR</b>	Índice de estandarización del tiempo de protrombina	<0.7=0 0.8-1.1=1 >1.2=2	Continua
<b>Urea</b>	Valor de urea registrado en exámenes de laboratorio	<10=0 11-551= 56-99=2 100=3	Continua
<b>Proteínas en orina</b>	Medición por tiras reactivas de proteínas en orina, principalmente albúmina.	0=no 1=si	Dicotómica
<b>Puntaje de MELD</b>	Valor resultante de= 3.78[Ln bilirrubina (mg/dL)] + 11.2[Ln INR] + 9.57[Ln creatinina (mg/dL)] + 6.43	<9=0 10-19=1 20-29=2 30-39=3	Categorica

		>40=4	
<b>Lesión renal aguda</b>	Incremento >3 mg/dl de creatinina en 48 horas, o aumento > 1.5 respecto al basal, ocurriendo este en los últimos 7 días, o volumen urinario <0.5 mg/kg por > 6 horas	0=no 1=si	Dicotómica
<b>Síndrome hepatorenal 1</b>	Deterioro de la función renal, con elevación de la creatinina sérica al doble llegando a niveles mayores de 2.5 mg/dl en menos de 2 semanas y que cumpla con los siguientes criterios: cirrosis con ascitis, creatinina sérica > 1.5 mg/dl, ausencia de mejoría de creatinina sérica tras 2 días de suspensión de diuréticos y expansión de volumen con albumina (1 g/kg/d hasta un máximo de 100 g/d), ausencia de choque, sin uso reciente de fármacos nefrotóxicos o estar recibiendo los, ausencia de enfermedad renal parenquimatosa (proteinuria >500 mg/d, microhematuria [>50 eritrocitos/campo] y/o ultrasonido renal anormal).	0=no 1=si	Dicotómica
<b>Síndrome hepatorenal 2</b>	Elevación progresiva de la creatinina sérica en niveles de 1.5-2.5 mg/dl y que cumpla con los siguientes criterios: cirrosis con ascitis, creatinina sérica >	0=no 1=si	Dicotómica

	1.5 mg/dl, ausencia de mejoría de creatinina sérica tras 2 días de suspensión de diuréticos y expansión de volumen con albumina (1 g/kg/d hasta un máximo de 100 g/d), ausencia de choque, sin uso reciente de fármacos nefrotóxicos o estar recibéndolos, ausencia de enfermedad renal parenquimatosa (proteinuria >500 mg/d, microhematuria [>50 eritrocitos/campo] y/o ultrasonido renal anormal).		
<b>Enfermedad renal crónica previa</b>	Tasa de filtrado glomerular por MDRD menor de 60 ml/min por más de 3 meses	No disponible=0 No= 1 Si= 2	Dicotómica
<b>CHILD PUGH</b>	Puntaje pronóstico de las hepatopatías basado en grado de ascitis, tiempo de protrombina, INR, bilirrubina, albumina y grado de encefalopatía: ascitis (ausente=1, leve=2, moderada=3), bilirrubina (<2=1, 2-3=2, >3=3), albumina (>3.5=1, 2.8-3.5=2, <2.8=3), INR (<1.8=1, 1.8-2.3=2, >2.3=3), TP sobre el control ( 1-3=1, 4-6=2, >6=3), encefalopatía (no=1, 1-2=2, 3-4=3)= 5-6=A, 7-9=B, 10-15=C	0= se desconoce 5-6=1 7-9=2 10-15=3	Categórica ordinal
<b>Encefalopatía hepática</b>	Trastorno neuropsicológico con manifestaciones en área	0=0 1=1	Categórica

	<p>cognitiva, emocional, personalidad, motora, memoria y consciencia que puede presentarse en diferentes grados, la cual se evalúa de manera subjetiva y puede variar entre personal. (0=normal, 1= trastorno leve de conciencia, euforia o ansiedad, disminución en la atención, dificultad para realizar sumas simples, 2= letargo, desorientación temporal y/o espacial, cambios de personalidad, comportamiento inapropiado, dificultad para realizar restas simples, 3=somnolencia, desorientación intensa, confusión, 4= coma)</p>	<p>2=2 3=3 4=4</p>	<p>ordinal</p>
--	--	----------------------------	----------------

## RESULTADOS.

Se obtuvieron un total de 756 registros de pacientes con diagnósticos de egreso de acuerdo al CIE-10 de K 70-K77, de los cuales se eligieron 82 registros médicos de los servicios de Medicina Interna (Unidades 103, 108 y 110) y Gastroenterología (Unidad 107), con diagnóstico de hepatopatía crónica en cualquiera de sus modalidades.

Cuarenta y cuatro sujetos (53.7%) correspondieron al género masculino, 38 (46.3%) correspondieron al género femenino; 34.1% (28 casos) correspondieron a sujetos con diagnóstico de Diabetes Mellitus, y 30.5% (25 casos) con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica. Los motivos de ingreso, fueron diversos. **Tabla 1.**

Se determinaron factores de riesgo para desarrollo de síndrome hepatorenal en 60.9% de ellos. Solamente un caso correspondía al diagnóstico de síndrome hepatorenal.

La frecuencia de lesión renal aguda, se determinó en un inicio en el 23.2% de ellos (19 casos) y en 22% (18 casos) no fue posible determinar la lesión renal aguda; y la frecuencia de encefalopatía hepática se presentó en 23.3% (19 sujetos). La categorización de la enfermedad hepática por score de Child Pugh se realizó en 39% de ellos.

De los 23 casos con lesión renal aguda, 4 correspondían a síndrome hepatorenal tipo 2, 3 correspondieron a síndrome hepatorenal tipo 1 y, 16 de ellos, no se pudo determinar por falta de datos en expediente clínico.

		SHR1			Total
		NO	SI	1000000	
LESION RENAL AGUDA	NO	23	3	19	45
	SI	3	0	16	19
	1000000	4	1	13	18
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>4</b>	<b>48</b>	<b>82</b>

*Tabla 1. Frecuencia de síndrome hepatorenal tipo 1 y lesión renal aguda.*

		SHR2			Total
		NO	SI	1000000	
LESION RENAL AGUDA	NO	23	5	17	45
	SI	3	4	12	19
	1000000	3	0	15	18
<b>Total</b>		<b>29</b>	<b>9</b>	<b>44</b>	<b>82</b>

*Tabla 2. Frecuencias de síndrome hepatorenal tipo 2 y lesión renal aguda.*

De los 82 sujetos estudiados, se identificaron 4 sujetos con síndrome hepatorenal tipo 1 y 9 sujetos con síndrome hepatorenal tipo 2, de los cuales, tras hacer la revisión nuevamente de criterios, solo 3 y 4 cumplieron con los mismos, respectivamente.

21 sujetos (25.6%), contaban con el diagnóstico previo de enfermedad renal crónica, de estos sujetos, ninguno desarrollo síndrome hepatorenal tipo 1.

		SHR1		Total
		NO	SI	
ENFERMEDAD RENAL CRONICA PREVIA	NO	28	4	32
	SI	2	0	2
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>4</b>	<b>34</b>

*Tabla 3. Frecuencia de enfermedad renal crónica previa y síndrome hepatorenal tipo 1.*

Se comparó la frecuencia de enfermedad renal aguda, y síndrome hepatorenal tipo 2 en las diferentes categorías de CHILD PUGH. No se relacionó la presencia de síndrome hepatorenal, con cualquiera de las categorías de CHILD PUGH.

La lesión renal aguda, fue más frecuente en la categoría de CHILD PUGH C, en comparación con categoría A y B (p 0.001).

Los diagnósticos de lesión renal aguda, y enfermedad renal crónica, fueron independientes del síndrome hepatorenal, y de los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 2, solo la mitad, curso con lesión renal aguda.

## **DISCUSION.**

Como ya fue mencionado anteriormente, la morbimortalidad asociada a la enfermedad renal con hepatopatías es muy elevada, llegando a reportarse una mortalidad de hasta el 90%.

De acuerdo a este estudio, la prevalencia de lesión renal aguda asociada a pacientes con hepatopatías crónicas, es similar a la reportada en la literatura, siendo del 20% aproximadamente.

Uno de los problemas con los que nos enfrentamos en este estudio, fue la falta de seguimiento de los pacientes durante su estancia hospitalaria, además de la ausencia de registros de procedimientos e intervenciones realizadas durante la misma, lo cual es un elemento esencial para la clasificación adecuada de la hepatopatía, ya que de esta dependerá tanto el tratamiento, como el pronóstico del paciente.

El manejo adecuado de estos pacientes, cobra mayor importancia al momento del diagnóstico, en el cual es esencial hacer una diferenciación entre un síndrome hepatorenal, cualquiera que sea el tipo, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica o asociación entre cualquiera de estas, ya que nos permitirá considerar de manera temprana a un paciente candidato a trasplante hepático, renal o ambos.

Debido a la elevada incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas en México, puede inferirse la alta prevalencia de estas patologías en nuestra población, siendo otro punto a favor para el control metabólico estricto que permita la prevención de muchas de estas complicaciones, sin embargo, no pudimos corroborar dicha afirmación en este estudio, por la falta de elementos en el expediente clínico, que nos permitieran determinar adecuadamente las características de toda la población estudiada.



Es importante mencionar además que, conforme a lo reportado por otros estudios, es más difícil la caracterización de la enfermedad renal en estos pacientes, ya que aún no se cuenta con un marcador de lesión confiable y temprano que permita un abordaje oportuno para prevenir mayor lesión y progresión de la enfermedad.

Es necesario adoptar el concepto de lesión renal aguda de acuerdo al propuesto por la ADQI-IAC Working Party ya que nos permite intervenir de manera oportuna a los pacientes, sin tener que esperar a la elevación de creatinina a mayor de 1.5 mg/dl como antes se tenía indicado, sin embargo, también debe prestarse importancia a los volúmenes urinarios que presentan los pacientes durante la estancia hospitalaria, y en general estado hídrico del paciente, para prevenir tanto sobrecarga hídrica, como desencadenar desequilibrio electrolítico por diuresis excesiva.

La mayor mortalidad de los pacientes con lesión renal aguda, no fue reflejado en este estudio, por ser estudio transversal, considerando importante la realización de un estudio prospectivo, con un protocolo adecuado de estos pacientes, para caracterizarlos de acuerdo a los diferentes subgrupos de nefropatía-hepatopatía, y poder determinar las necesidades de nuestra población respecto a tratamiento, además de poder describir principales desencadenantes de la lesión renal aguda en los pacientes con hepatopatías que nos permita un ajuste terapéutico y derivación adecuada de los pacientes a los diferentes servicios, que nos permitan un manejo integral de los pacientes, ya que la mayoría de estos, se encuentran en edad productiva, además de los elevados costos de hospitalizaciones frecuentes, con sus riesgos asociados.

## **CONCLUSIONES.**

Se requiere un mejor registro de los pacientes, con reporte de intervenciones y procedimientos realizados durante las hospitalizaciones, que nos permitan de manera retrospectiva valorar manejo de los pacientes y permitir la caracterización de las distintas patologías y su asociación con otras comorbilidades.

Se hace énfasis en la necesidad de manejo oportuno de los pacientes, con identificación temprana de los pacientes que se beneficiaran de los diferentes tratamientos, y para esto, se necesita de un marcador más sensible y específico para lesión renal aguda en etapas tempranas, que nos permita identificar a los pacientes que se encuentran en mayor riesgo de complicaciones, y poder iniciar intervenciones acorde a las mismas.

Se requieren más estudios para poder caracterizar adecuadamente a nuestra población, además de un estudio a seguimiento, para determinar la mortalidad asociada a cada uno de los subgrupos, con su frecuencia y principales desencadenantes, identificación de pacientes candidatos a trasplante renal, hepático o ambos, y subgrupos que se beneficiarían de manejo integral con otras especialidades, de acuerdo a las comorbilidades presentadas.

En este estudio, encontramos una prevalencia similar de lesión renal aguda y hepatopatía crónica a la reportada en la literatura, sin poder llevar a cabo una asociación con otras variables por inconsistencia en los datos de los expedientes clínicos.

## REFERENCIAS.

- Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18(36): 4978-4984
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318
- Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the acute kidney injury network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol.* 2013;59:482–489
- Wadei H. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33:55–69.
- Hiremath SB, Srinivas LD. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: A meta-analysis. *Indian J Pharmacol* 2013;45:54-60
- Angeli et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. [Liver Int.](#) 2013 Jan;33(1):16-23
- Leung W., Wong F. hepatorenal syndrome: Do the vasoconstrictors work?. *Gastroenterol Clin N Am* 40 (2011) 581–5984
- Fabrizi F., Aghemo A., Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:588-601
- Mindikoglu A., Weir M. current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Nephrol* 2013;38:345–354
- Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (:315–321.
- Velez, J.C. and Nietert, P.J. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 928–938
- Maddukuri G., Cai C., Munigala S., Mohammadi F., Zhang Z. Targeting an early and substantial increase in mean arterial pressure is critical in the management of type 1 hepatorenal syndrome: a combined retrospective and pilot study. [Dig Dis Sci.](#) 2014 Feb;59(2):471-81.
- Francois C., Glotz D., Moreau R., Durand F. the evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. [J Hepatol.](#) 2010 Apr; 52(4):605-13.
- Cholongitas, E; Senzolo, M; Patch, D; Shaw, S; O'Beirne, J; Burroughs, AK. Cirrhotics admitted to intensive care unit: The impact of acute renal failure on mortality. [Eur J Gastroenterol Hepatol.](#) 2009 Jul;21(7):744-50

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.
- Kamath, P. S. and Kim, W. R. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45: 797–805. doi: 10.1002/hep.21563
- Slack A., Yeoman A., Wendon J. Renal dysfunction in chronic liver disease. *Crit Care.* 2010; 14(2): 214.
- E. Cholongitas, V. Shusang, L. Marelli, D. Nair, M. Thomas, D. Patch, A. Burns, P. Sweny, A. K. Burroughs. Review article: renal function assessment in cirrhosis - difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 October 1; 26(7): 969–978.
- Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int* 1998; 54:518–524