



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de estudios de Posgrado

Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado  
Hospital Regional 1° de Octubre

**Correlación entre hipoalbuminemia y lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.**

Que para obtener el título de

**Especialista en Medicina Interna**

Presenta

**Julio César Arana Martínez**

Asesor de Tesis:

**Jesús Alejandro Ibarra Guillen**

Ciudad de México. Agosto de 2020

Número de registro

**22/2020**

**Facultad de Medicina**





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.





Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de estudios de Posgrado

Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado  
Hospital Regional 1° de Octubre

**Correlación entre hipoalbuminemia y lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.**

Que para obtener el título de

**Especialista en Medicina Interna**

Presenta

**Julio César Arana Martínez**

Asesor de Tesis:

**Jesús Alejandro Ibarra Guillen**

México, Ciudad de México. Agosto de 2020

Número de registro

**22/2020**

**Facultad de Medicina**



## Aprobación de Tesis

Coordinador de Enseñanza e Investigación

---

Dr. Ricardo Juárez Ocaña

Jefe de Investigación

---

Dr. José Vicente Rosas Barrientos

Jefe de Enseñanza

---

Dr. Antonio Torres Fonseca

Profesor Titular y asesor de tesis

---

Dr. Jesús Alejandro Ibarra Guillen

## **Agradecimientos.**

A los mejores padres del mundo, Martha Martínez Maya y Horacio Arana Puente, mis primeros maestros, a ustedes les debo lo que soy ahora; buscaré enorgullecerlos siempre, los amo con toda el alma.

A mis hermanos, Jerson y Eugenia Arana Martínez, los quiero.

A mi compañera y amada, Denise, gracias por tu bondad, tu amor y por tu apoyo incondicional, quédate esta vida conmigo, para así celebrar nuestros éxitos y logros, te amo.

A mi mentor, el Dr. Rafael Bojalil Parra, un ejemplo de lo que significa hacer ciencia y docencia en el país, reciba mi admiración; gracias con por sus increíbles consejos y enseñanzas.

Al Dr. Fausto Sánchez, un increíble científico y amigo, gracias por las oportunidades brindadas, por sus consejos, guía y grandes enseñanzas.

Al Dr. Jesús Alejandro Ibarra Guillen, gracias por sus enseñanzas y su confianza, por abrirme las puertas de este hospital.

Al Dr. Vicente Rosas Barrientos, por sus consejos y por tanto intelecto compartido.

A Raúl Ramírez Domínguez, mi amigo, compañero y hermano a lo largo de estos cuatro años; un excelente Doctor y ser humano, gracias por todo tu apoyo en los momentos más difíciles.

A Dios, gracias por estar a mi lado, por ser mi fortaleza y mi guía, por escuchar mis oraciones; por esta vida.

A mis grandes hermanos jarochos Charbel, Ángel y Eder.

## Índice.

1. Abreviaturas.....	1
2. Resumen.....	2
3. Abstract.....	3
4. INTRODUCCIÓN.....	4
Etiología y epidemiología de la cirrosis hepática.....	4
5. ANTECEDENTES.....	4
Características clínicas de la cirrosis hepática.....	5
Lesión renal aguda y cirrosis hepática.....	5
Etiologías y factores de riesgo de lesión renal aguda en cirrosis. ....	6
Papel de la albúmina en la descompensación de la cirrosis hepática y en el tratamiento de la lesión renal aguda y síndrome hepatorenal. ....	6
Hipoalbuminemia y lesión renal aguda en pacientes no cirróticos.....	7
6. OBJETIVO GENERAL.....	7
Objetivos específicos.....	7
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
8. RESULTADOS .....	9
9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	11
10. BIBLIOGRAFÍA.....	14

## **Índice de tablas y gráficos.**

1. Tabla 1. Datos epidemiológicos.....	9
2. Figura 1. Correlación entre hipoalbuminemia y creatinina sérica.....	10
3. Figura 2. Correlación entre hipoalbuminemia y TFG. ....	11





**Abreviaturas.**

LRA	Lesión renal aguda.
NTA	Necrosis tubular aguda.
SHR	Síndrome hepatorenal.
n	Número.
sCr	Creatinina sérica.
IV	Intravenoso.
VHC	Virus de la Hepatitis C
VHB	Virus de la Hepatitis B
SRH	Síndrome hepatorenal
IVU	Infección de vías urinarias
STDA	Sangrado de tubo digestivo alto
STDV	Sangrado de tubo digestivo variceal
TFG	Tasa de filtración glomerular
ERC	Enfermedad Renal Crónica
NIA	Nefritis intersticial aguda
PAMP	Patrón molecular asociado a patógeno

**Resumen:**

**Introducción:** La cirrosis hepática favorece alteraciones sistémicas entre las que se encuentra la hipoalbuminemia. La hipoalbuminemia se asocia al desarrollo de sangrado de tubo digestivo alto, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática; sin embargo, no existen estudios en los que se analice la correlación entre hipoalbuminemia y LRA en pacientes con cirrosis hepática.

**Objetivo:** evaluar la posible correlación entre la hipoalbuminemia y LRA en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional 1° de Octubre.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio transversal, observacional y analítico, se realizaron pruebas de correlación entre variables obtenidas en el expediente clínico. Para variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Un valor de  $p < 0.05$  se considerará significativo. El análisis se realizó en SPSSv22 y SAS-University-Edition ©.

**Resultados:** se realizó el coeficiente de correlación de Pearson entre las concentraciones de albúmina y creatinina sérica, obteniendo un valor de  $-0.532$ , con un coeficiente de determinación de  $0.28$  (28%), indicando una correlación negativa moderada.

**Conclusión:** este estudio demuestra el posible papel que ejercen los niveles de albúmina (en rangos de hipoalbuminemia moderada y severa) sobre el deterioro de la función renal, lo cual suporta la teoría del uso temprano de la albúmina, en la presencia de LRA, en pacientes con cirrosis hepática, así como la monitorización y mantenimiento de las cifras de albúmina en rangos de normalidad en pacientes extrahospitalarios y en seguimiento por la consulta externa.

**Palabras clave:** cirrosis, albúmina, renal, creatinina, lesión.

## **Correlation between hypoalbuminemia and acute kidney injury in patients with liver cirrhosis hospitalized in the Internal Medicine service.**

### **Abstract.**

**Introduction:** Cirrhosis favors several systemic disturbances among which are hypoalbuminemia. Hypoalbuminemia is associated with the development of upper gastrointestinal bleeding, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatic encephalopathy; however, there are no studies analyzing the correlation between hypoalbuminemia and AKI in patients with liver cirrhosis.

**Objective:** to evaluate the possible correlation between hypoalbuminemia and AKI in patients with liver cirrhosis hospitalized in the internal medicine service of the Regional Hospital 1° de Octubre.

**Materials and methods:** a cross-sectional, observational and analytical study was performed, correlation tests were performed between variables obtained in the clinical record. Pearson's correlation coefficient was used for quantitative variables. A value of  $p < 0.05$  was considered significant. The analysis was performed in SPSSv22 and SAS-University-Edition ©.

**Results:** the Pearson's correlation coefficient between serum albumin and creatinine concentrations was performed, obtaining a value of -0.532, with a determination coefficient of 0.28 (28%), indicating a moderate negative correlation.

**Conclusion:** this study demonstrates the possible role that albumin levels (in ranges of moderate and severe hypoalbuminemia) exert on the deterioration of renal function, which supports the theory of early use of albumin, in the presence of AKI, in patients with liver cirrhosis, as well as the monitoring and maintenance of albumin levels in normal ranges in out-of-hospital patients and on follow-up by the outpatient clinic.

**Key words:** cirrhosis, albumin, kidney, creatinine, injury.

## **Introducción.**

La cirrosis hepática es el estado final alcanzado después de años de progresión de un proceso inflamatorio crónico ocasionado por varias enfermedades del hígado. Desde el punto de vista histológico y fisiopatológico es consecuencia de la alteración en la arquitectura del parénquima sinusoidal, el cual es reemplazado por tejido fibrótico, secundario al desarrollo de nódulos de regeneración, favoreciendo así disfunción hepática irreversible.<sup>1,2</sup>

La transición de hepatopatía crónica a cirrosis involucra inflamación crónica, activación de células estrelladas con incremento en la fibrogénesis, angiogénesis y lesiones parenquimatosas causadas por oclusión vascular. Este proceso favorece cambios microvasculares, caracterizados por remodelamiento sinusoidal con depósito de matriz extracelular; formación de cortocircuitos hepáticos, secundario a angiogénesis y mayor pérdida de parénquima, y disfunción endotelial. El hallazgo de una estructura hepática anormalmente irregular y nodular mediante ultrasonografía, tomografía o resonancia magnética, asociada a la presencia de alteraciones en la función sintética del hígado (hipoalbuminemia y disminución en la producción de factores de la coagulación) es suficiente para el diagnóstico de la cirrosis hepática, sin embargo, el estándar de oro continúa siendo la biopsia hepática y la cual está caracterizada por la presencia de tabiques fibrosos entre los espacios portales y que, en conjunto se organizan en formas micro y macronodulares. Otros hallazgos incluyen un tamaño hepático anormalmente pequeño, esplenomegalia y evidencia de colaterales portosistémicas.<sup>2,3</sup>

## **Etiología y epidemiología de la cirrosis hepática.**

La infección crónica secundaria al Virus de la Hepatitis B y C, así como el alcoholismo y la esteatohepatitis no alcohólica conforman las principales etiologías de la cirrosis, mientras que etiologías de tipo autoinmune, metabólicas, del tracto biliar, vasculares y farmacológicas aportan los menores porcentajes.<sup>1,3</sup> La cirrosis hepática es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo; de acuerdo a la bibliografía, es la 14va causa de muerte en adultos de todo el mundo y la cuarta en Europa Central, lo que resulta en 1.03 millones de muertes por año en todo el mundo (8, 170, 000 en Europa y 33, 539 en Estados Unidos). Por otro lado, representa la cuarta causa de mortalidad, en hombres, y la séptima de mortalidad, en mujeres, en nuestro país.<sup>4</sup> Adicionalmente, representa la principal indicación para el trasplante hepático, con aproximadamente 5,500 trasplantes por año (en Europa), consecuencia de la enfermedad. En cuanto a carga económica, se ha descrito que la cirrosis condiciona costos anuales que exceden los 2 billones de dólares, así como costos indirectos por encima de los 10 billones, esto en Estados Unidos y, de acuerdo con dichos estudios, estos costos se incrementan de forma anual con la presencia de descompensaciones (2,400 dólares para el tratamiento de ascitis sensible a diuréticos, 24, 800 dólares para la ascitis refractaria a tratamiento, 25,600 dólares para sangrado variceal y 44,200 dólares para el tratamiento de carcinoma hepatocelular.<sup>3</sup>

## **Antecedentes.**

### **Características clínicas de la cirrosis hepática.**

La cirrosis hepática integra una constelación de complicaciones sistémicas derivadas del daño al parénquima hepático y estas incluyen, principalmente, alteraciones neurológicas, dermatológicas,

hemodinámicas, cardíacas, vasculares, renales, electrolíticas y metabólicas. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por el curso silente y asintomático de las alteraciones mencionadas, hasta que el incremento en la presión portal condiciona mayor deterioro de la función hepática y, con esto, el desarrollo del fenotipo clínico característico. Durante la fase asintomática de la enfermedad (cirrosis compensada) los pacientes pueden cursar con una calidad de vida adecuada, por lo que esta progresa por varios años sin ser detectada.

Por otro lado, la descompensación está caracterizada por la aparición de signos clínicos entre los que, con mayor frecuencia, se encuentran: ascitis, sangrado variceal, encefalopatía e ictericia. La importancia de éstos radica en que, posterior a la aparición de cualquiera de los mismos, la enfermedad usualmente progresa rápidamente hacia la muerte o el trasplante hepático. Esta fase de la enfermedad corresponde a la cirrosis descompensada y la progresión de la misma puede acelerarse con la aparición de otras complicaciones tales como re-sangrado, lesión renal aguda (con o sin síndrome hepatorenal), hipertensión portopulmonar, cardiomiopatía cirrótica e infecciones bacterianas. La importancia de la diferenciación entre estas etapas clínicas radica en que, de acuerdo a la bibliografía, el diagnóstico de cirrosis compensada está asociado con un incremento de hasta 4.7 veces de riesgo de muerte y a una supervivencia de 10-13 años, en comparación con el resto de la población general; mientras que, el riesgo de muerte en pacientes con el diagnóstico de cirrosis descompensada se incrementa hasta 9.7 veces más, con una esperanza de vida media de dos años. <sup>4,5</sup>

### **Lesión renal aguda y cirrosis hepática.**

La lesión renal aguda (LRA) es una enfermedad sistémica de inicio agudo y la cual tiene consecuencias trascendentales para otros órganos además del riñón; según bibliografía, se encuentra asociada con efectos a corto plazo tales como alteraciones electrolíticas, hídricas, trastornos del equilibrio ácido-base y elevación de marcadores inflamatorios, entre otros; así como a resultados adversos a largo plazo, como infarto miocárdico, enfermedad renal crónica terminal e incremento en la mortalidad, al igual que requerimientos dialíticos y días de estancia intrahospitalaria prolongadas.

Dentro de las complicaciones que pueden agravar la progresión de la cirrosis descompensada, la LRA, definida como una reducción significativa de la tasa de filtración glomerular caracterizada por el incremento en los niveles de creatinina sérica (mayor o igual a 0.3 mg/dL en 48 horas y/o 1.5 veces los niveles basales en siete días) y la disminución en el gasto urinario (menos de 0.5ml/kg/hr por seis horas), cobra gran importancia. La LRA es una complicación común en pacientes con cirrosis (quienes son más propensos a desarrollarla en comparación con individuos sin hepatopatía), y puede ser desencadenada por otros eventos como la sobredosis de diuréticos, paracentesis de gran volumen, sangrado gastrointestinal e infecciones bacterianas. De acuerdo con la bibliografía, se estima una prevalencia de lesión renal aguda del 20 al 50% en pacientes hospitalizados con cirrosis y, además, su aparición representa mal pronóstico entre esta población, pues es un importante predictor de mortalidad a corto plazo. <sup>6, 7</sup> Por otro lado, este porcentaje puede estar infraestimado, pues en un estudio prospectivo (n=3,458), en el que se incorporó el gasto urinario en adición a la creatinina sérica dentro de los criterios diagnósticos para LRA, se demostró que la incidencia de esta incrementa hasta un 58-82% en pacientes hospitalizados. <sup>8</sup>

### **Etiologías y factores de riesgo de lesión renal aguda en cirrosis.**

El espectro de las causas de LRA en cirrosis incluye principalmente a la LRA pre-renal (hipovolemia), y a las etiologías intrínsecas como la necrosis tubular aguda (NTA) y el síndrome hepatorenal (SHR), el cual indica un mal pronóstico debido a la alta mortalidad con la que se relaciona (media de supervivencia de un mes sin tratamiento farmacológico).<sup>6, 7, 9</sup> Por lo anterior, es necesaria la identificación temprana de cualquiera de los precipitantes y factores de riesgo asociados a LRA, con el propósito de prevenir y/o remitir el desarrollo de la misma. No obstante, existe poca evidencia epidemiológica que evalúe la frecuencia de los diferentes factores de riesgo que conllevan a LRA, y particularmente de SHR, en pacientes con cirrosis. Dentro de los estudios más largos pertenecientes a este grupo, se hace referencia a uno que incluyó a 463 pacientes con LRA y cirrosis hepática, y los cuales fueron estudiados prospectivamente durante un período de 6 años. Dicho estudio arrojó, como causa más común de LRA, a las infecciones bacterianas (46%) seguidas de hipovolemia (32%), SHR (13%) y otros tipos de nefropatías parenquimatosas (9%).<sup>10</sup> Adicionalmente, se han descrito múltiples variables con valor predictivo para el desarrollo de LRA y SHR tales como episodios previos de ascitis, hepatomegalia, estado nutricional, BUN, creatinina, sodio y potasio sérico, etcétera.<sup>11</sup>

### **Papel de la albúmina en la descompensación de la cirrosis hepática y en el tratamiento de la lesión renal aguda y síndrome hepatorenal.**

La albúmina es una proteína globular electronegativa codificada en el cromosoma 4. Aporta, aproximadamente, el 50% del total de las proteínas plasmáticas y es responsable del 75% de la presión oncótica plasmática debido a su concentración promedio de 4g/dl así como a su carga negativa, lo que favorece la atracción de sodio y agua. La vida media de la albúmina es de 14-18 días, sin embargo, esto se ve afectado en estados de catabolismo, como la cirrosis hepática. De hecho, cerca de 10-15 gramos de albúmina son sintetizados en el hígado diariamente, lo que constituye aproximadamente un 25-30% de la síntesis proteínica hepática, por lo que, la insuficiencia hepática crónica influye notablemente en su producción y, por lo tanto, en su concentración plasmática. Desde el punto de vista clínico, se ha demostrado que la hipoalbuminemia se relaciona a la descompensación de la cirrosis hepática, así como al desarrollo de complicaciones derivadas de la misma, por ejemplo, se observó que casi todos los pacientes con cirrosis y niveles de albúmina menores a 3g/dl desarrollaron ascitis, mientras que aquellos con niveles mayores a 4gr/dl no lo hicieron;<sup>12</sup> aún más, se ha demostrado que la albúmina ejerce un papel predictivo de mortalidad, integrándose así a la escala Child-Pugh.<sup>13</sup>

Por otro lado, el tratamiento de la LRA en pacientes hepatópatas requiere de la identificación y regresión del agente causal en asociación a la administración de albúmina, la cual ejerce un papel trascendental en la fisiopatología de la cirrosis hepática, así como en la aparición de las complicaciones relacionadas a ésta. La albúmina representa un pilar en el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis hepática y, adicionalmente, ejerce una función preventiva tanto en LRA, como en SHR (sin embargo, el mecanismo fisiológico a través del cual ejerce dicha función aún no se encuentra elucidado). El tratamiento de la LRA requiere de la reposición de volumen y albúmina, en caso de hipovolemia; administración de antibióticos y albúmina intravenosa, en caso de peritonitis bacteriana espontánea (la cual reduce significativamente la

incidencia y mortalidad); <sup>14</sup> y/o reposición de albúmina en caso de paracentesis de largo volumen; todo lo anterior en conjunto con el retiro de fármacos nefrotóxicos y/o diuréticos. De igual forma, una vez que se reúnen los criterios para el diagnóstico de SHR, su tratamiento consiste en la administración de terlipresina, norepinefrina o midodrine-octreótide en asociación con la administración de albúmina (1mg/kg/día) lo antes posible, debido al deterioro clínico rápido y progresivo con el que los pacientes pueden cursar. <sup>7</sup>

### **Hipoalbuminemia y lesión renal aguda en pacientes no cirróticos.**

Por otro lado, diversos estudios han demostrado el papel de la hypoalbuminemia con la incidencia de LRA en pacientes no cirróticos, de entre los que destacan estudios observacionales y metaanálisis y en los que se concluye que la hypoalbuminemia es un factor de riesgo independiente para LRA. La hypoalbuminemia también se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad entre estos pacientes, sugiriendo como posible mecanismo fisiopatológico la vulnerabilidad de los riñones a la hypoalbuminemia. Otro posible mecanismo es la posibilidad de la hypoalbuminemia como reactante de fase aguda negativo, indicando una alta carga inflamatoria, relacionada con mal pronóstico en esta entidad, sin embargo, en otros estudios en los que incluyó a la hypoalbuminemia y a los marcadores inflamatorios (clínicos y paraclínicos) como factores de riesgo para LRA, la hypoalbuminemia fue la que permaneció como factor de riesgo independiente para mortalidad y morbilidad, aún por encima de los anteriores, sugiriendo así un mecanismo fisiopatológico no elucidado entre los niveles séricos de albúmina y el deterioro de la función renal. Adicionalmente, se sugiere que las determinaciones de la albúmina sérica pueden ser de utilidad para identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollo de LRA y muerte después del desarrollo de esta, esto en pacientes críticos. Aún más, se ha corroborado que la administración de albúmina intravenosa tiene el potencial de prevenir la LRA, asignando así un papel nefroprotector a la misma. <sup>15, 16, 17, 18</sup>

Sin embargo, a pesar de la evidencia proporcionada acerca del papel que ejerce la hypoalbuminemia sobre el deterioro de la función renal, se desconoce el mecanismo fisiopatológico mediante el cual ejerce este proceso, y aún más, no existen estudios en los que se extrapole estas correlaciones en pacientes con cirrosis hepática.

### **Objetivo general.**

Cuantificar la correlación entre los niveles de albúmina sérica y los niveles de creatinina al momento de diagnóstico de LRA en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE.

### **Objetivos específicos.**

- Identificar las principales causas de ingreso en este grupo de pacientes.
- Identificar si existen complicaciones infecciosas asociadas a hospitalización.
- Estimar los días de estancia intrahospitalaria.
- Describir las variables sociodemográficas de la población de estudio: edad, sexo, religión, escolaridad, ocupación y estado civil.



**Materiales y Métodos:****Diseño y tipo de estudio:**

Se realizó un estudio transversal, observacional y analítico, se realizó un estudio de correlaciones entre variables y en el que la unidad de estudio fue el expediente clínico.

**Población de estudio:**

Expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE, del período de enero de 2018 a diciembre de 2019.

**Universo de trabajo:**

Expediente clínico de pacientes con el diagnóstico de cirrosis hepática, que hayan ingresado al servicio de Medicina Interna en un período establecido de enero de 2018 hasta diciembre de 2019 y que, a su ingreso, cumplan con los criterios para LRA.

**Criterios de inclusión:**

Expediente clínico de pacientes con las siguientes características:

- Sin distingo de sexo
- Edad mayor a 18 años
- Con el diagnóstico de cirrosis hepática, confirmado a través de estudios de imagen como ultrasonografía, tomografía abdominal y/o resonancia magnética; y/o reporte histopatológico de cirrosis hepática; sin importar el tiempo de diagnóstico.
- Que hayan ingresado al servicio de Medicina Interna del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE en el período de enero de 2018 hasta diciembre de 2019;
- Que cumplan con los criterios para el diagnóstico de LRA en paciente con cirrosis hepática (de acuerdo con los criterios establecidos por la ICA-AKI):
  - Aumento de sCr  $\geq 0.3$  mg / dL ( $\geq 26.5$   $\mu\text{mol}$  / L) dentro de las 48 horas; o
  - Aumento de sCr  $\geq 1.5$  veces el valor inicial, que se sabe o se supone que ocurrió dentro de los 7 días anteriores;
  - ó Volumen de orina  $< 0,5$  ml / kg / hr durante 6 horas.

**Criterios de exclusión:**

Expediente clínico de pacientes con las siguientes características:

- Evidencia de una nefropatía crónica establecida al momento de su ingreso.
- En estado crítico: choque hipovolémico, estado pos paro y/o ventilación mecánica asistida.
- Enfermedad neoplásica asociada.
- Sepsis o choque séptico.
- Imposibilidad para obtener información del expediente clínico.
- Ausencia de datos demográficos en la población elegible.

Expediente clínico de pacientes con las siguientes características:

- Incapacidad para para obtener información del expediente clínico.
- Pérdida de información.

**Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.**

Para un estudio de correlación y considerando esta de 0.7 (r), con un alfa (α) de 0.05 y posible pérdida de expedientes de un 20% se requirieron 17 expedientes clínicos que reunieran todos los criterios de inclusión. En donde: para una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80% se tiene que  $z_{1-\alpha/2} = 1.96$  y  $z_{1-\beta} = 0.84$ ; y  $r = 0.7$ , Considerando una pérdida de expedientes del 20%, entonces:  
 $n = n / (1 - L) = 14 / (1 - 0.2) = 14 / 0.8 = 17$  expedientes.

**Procesamiento y análisis estadístico.**

Estadística descriptiva, variables cualitativas: frecuencias, porcentajes e intervalos de confianza al 95%, para cuantitativas: promedio y desviación estándar. La prueba de  $X^2$  se utilizó para comparar las características clínicas. Para variables cuantitativas, es decir, aquellas que se miden en una escala de intervalo o de razón, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo. El análisis se realizó en Excel, SPSSv22 y SAS-University-Edition ©.

Este estudio fue aprobado por los comités de investigación y ética en investigación.

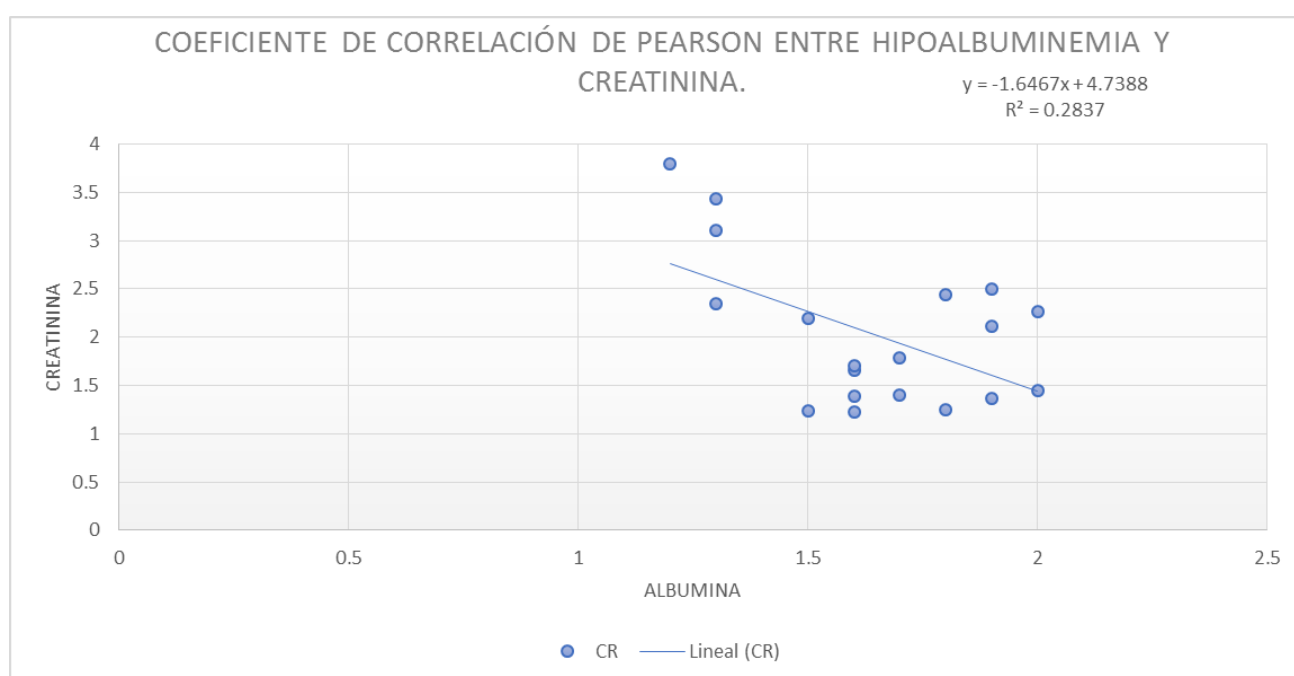
**RESULTADOS.**

**Tabla 1. Datos epidemiológicos.**

	Todos los pacientes (n=19) %
Características	
Edad, años	69 (42.0-91.0)
Sexo	
Hombres	9 (47%)
Mujeres	10 (53%)
Cualquier comorbilidad	
Infecciosas	10 (53%)
Infección del tracto urinario	5 (50%)
Gasteoenteritis infecciosa	2 (20%)
Peritonitis bacteriana espontánea	2 (20%)
Neumonía adquirida en la comunidad	1 (10%)
No infecciosas	
Encefalopatía hepática	8 (57%)
Sangrado de tubo digestivo alto	4 (29%)
Ascitis	1 (7%)
Síndrome hepatorenal	1 (7%)
Días de estancia intrahospitalaria	9.31 (5-20)
Clasificación Child-Pugh	
A	0 (0%)
B	8 (42%)
C	11 (58%)
Hipoalbuminemia	
Leve	1 (5%)
Moderada	14 (74%)
Severa	4 (21%)
Etiologías de cirrosis hepática	
Etilismo	8 (42%)
Infección crónica por virus de Hepatitis C	6 (32%)
Infección crónica por virus de Hepatitis B	1 (5%)
Criptogénica	2 (10%)
Esteatohepatitis no alcohólica	2 (11%)

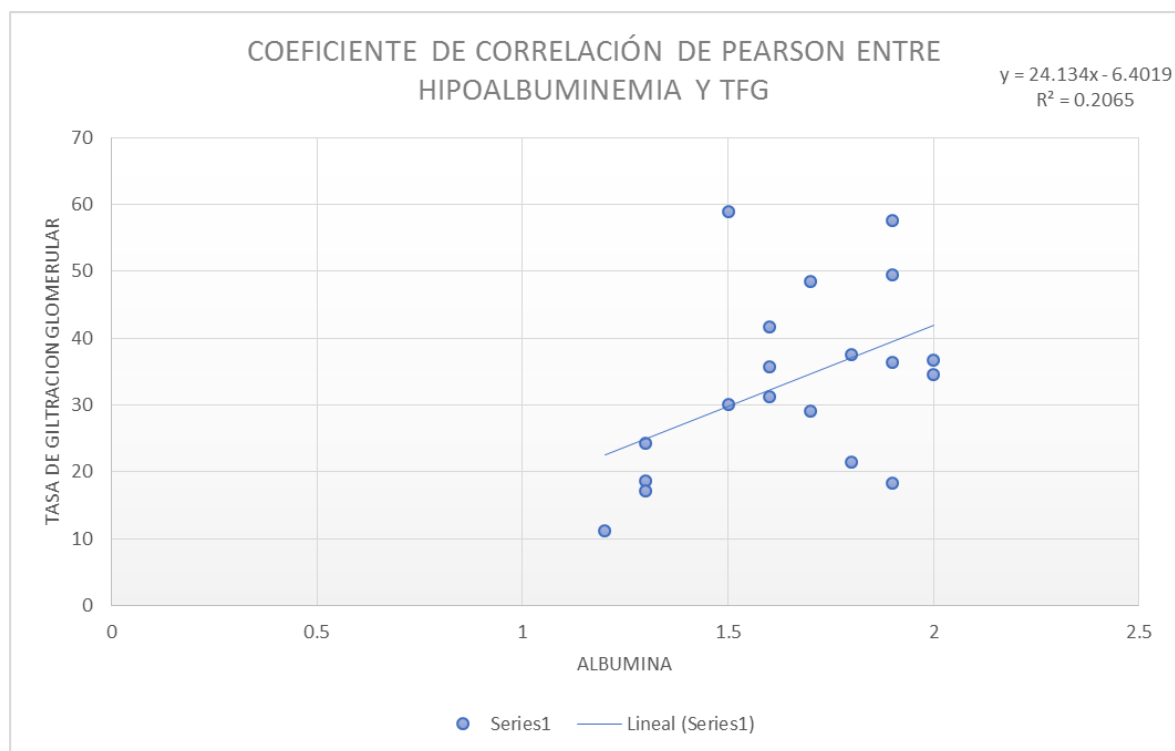
Se analizó un total de 19 expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de cirrosis (reciente o establecida) y con evidencia de LRA a su ingreso a hospitalización. La media de edad fue de 69 años, con un rango de 42 hasta 91 años; con un porcentaje de género similar. Se estableció un promedio de 9.31 días de estancia intrahospitalaria (5-20). Las principales comorbilidades a su ingreso fueron las etiologías no infecciosas, de las cuales, la encefalopatía hepática fue la descompensación de cirrosis hepática más frecuente en estos pacientes (57%). Por otro lado, un 53% presentaron infecciones asociadas a su ingreso y de las cuales, la IVU fue la más frecuente. El etilismo fue la etiología de la cirrosis hepática más frecuente en estos pacientes, seguido de la infección crónica por el virus de Hepatitis C. El 58% de los pacientes se encontraron en estadificación C de la clasificación Child-Pugh.

**Figura 1. Correlación entre hipoalbuminemia y creatinina sérica.**



Se realizó el coeficiente de correlación de Pearson entre las concentraciones de albúmina (en rangos de hipoalbuminemia moderada-severa) y creatinina sérica, obteniendo un valor de -0.532, con un coeficiente de determinación de 0.28 (28%), indicando una correlación negativa moderada y en la que una menor concentración de albúmina se correlacionó a una mayor concentración de creatinina sérica.

**Figura 2. Correlación entre hipoalbuminemia y TFG.**



Adicionalmente, se realizó el coeficiente de correlación de Pearson entre las concentraciones de albúmina (en rangos de hipoalbuminemia moderada-severa) y la tasa de filtración glomerular (TFG), resultando de 0.45, con un coeficiente de determinación de 0.20 (20%), indicando una correlación positiva moderada en la que a mayor concentración de albúmina se encontró una mayor tasa de filtración glomerular.

### Discusión y conclusiones.

La LRA es una enfermedad multifactorial que está caracterizada por el deterioro agudo de la función renal, incrementando la mortalidad y morbilidad de los pacientes que la desarrollan. Este es un padecimiento frecuente en pacientes hospitalizados y con requerimiento de manejo en unidades de terapia intensiva, y su aparición se encuentra asociada a un mal desenlace clínico secundario a la repercusión sistémica en otros órganos; de hecho, un episodio de LRA, a pesar de su remisión, condiciona la pérdida gradual de la función renal a largo plazo y es un factor de riesgo para ERC. Los pacientes con cirrosis hepática son particularmente susceptibles de desarrollar LRA debido a las alteraciones vasculares y hemodinámicas derivadas del remodelado del parénquima hepático, con una incidencia intrahospitalaria reportada de hasta el 80%, y su aparición favorece la progresión de la descompensación de la cirrosis hepática. Existen muchos factores de riesgo asociados al desarrollo de LRA en pacientes cirróticos tales como las infecciones bacterianas (46%), hipovolemia (32%), SHR (13%) y otros tipos de nefropatías parenquimatosas (9%), adicionalmente, se han identificado variables asociadas al desarrollo de LRA en estos pacientes como ascitis, hepatomegalia, estado nutricional, concentración de BUN, creatinina, sodio y potasio sérico, etcétera. Por otro lado, existen otros factores de riesgo asociados a LRA en pacientes no cirróticos, tal como la hipoalbuminemia, condición presente en casi todos los pacientes con cirrosis

hepática y lo cual traduce una alteración en la capacidad sintética del hígado. La hipoalbuminemia también está asociada al desarrollo de descompensaciones de la cirrosis hepática (ascitis, sangrado de tubo digestivo alto y peritonitis bacteriana espontánea), condiciones que incrementan la progresión de la enfermedad hasta la muerte.

Este estudio corrobora la existencia de una correlación negativa moderada entre una menor cantidad de albúmina (en rangos de hipoalbuminemia) y una mayor cantidad de creatinina sérica (con criterios de LRA) en pacientes con cirrosis hepática; adicionalmente, se demuestra que existe una correlación positiva entre mayores concentraciones de albúmina y una mayor TFG. La fisiopatología de la hipoalbuminemia como factor de riesgo para LRA recae en los posibles efectos vasculares adversos resultados de la pérdida de la presión oncótica, lo que condiciona la disminución del volumen intravascular, favoreciendo así la aparición de LRA prerrenal a causa de hipovolemia. Por otro lado, se ha demostrado que la albúmina, como tratamiento, ejerce un efecto nefroprotector en pacientes cirróticos y no cirróticos con desarrollo de LRA, suponiendo un mecanismo adicional de protección intrínseca, el cual no ha sido elucidado. Cabe destacar que la mayoría de la población estudiada se ubicó en rangos de hipoalbuminemia moderada y severa, así como en estadificación Child-Pugh C, traduciendo una supervivencia a dos años del 45%, según la escala. Esta información permite proyectar la necesidad de un mayor seguimiento de pacientes con cirrosis hepática en áreas de la consulta externa, con la finalidad de identificar causas potenciales de desarrollo de complicaciones tempranas, disminución de la progresión de la enfermedad y diagnósticos precoces, así como la evaluación nutricional estrecha para evitar la disminución en las cifras de albúmina. Aún más, permite regular la vigilancia estrecha y tratamientos tempranos a pacientes con infección crónica por el virus de Hepatitis C, la cual es la segunda etiología más frecuente de cirrosis hepática en este estudio. Adicionalmente, favorece un soporte para justificar el inicio temprano de la terapia con albúmina en pacientes hospitalizados.

Este estudio identificó un 53% de comorbilidades infecciosas y de las cuales, la infección de vías urinarias fue la más frecuente, estas entidades suponen factores confusores, pues se han identificado a ciertos agentes patógenos responsables de LRA intrínseca secundario a nefritis intersticial aguda (NIA), tales como micobacterias, Legionella o leptospirosis, y ningún paciente contó con estudio de urocultivo. Adicionalmente, no existe información precisa sobre posibles fármacos empleados previos a su ingreso, o durante su estancia en el servicio de urgencias que justifiquen o se relacionen a LRA, limitando otras correlaciones. Este estudio no identificó etiologías prerrenales o intrínsecas precisas causales de LRA y se decidió excluir a pacientes con criterios de sepsis, secundario a la relación que esta tiene con el desarrollo de LRA prerrenal e intrínseca; así como a pacientes críticos, con enfermedad neoplásica o con choque por cualquier etiología.

Las posibles causas de hipoalbuminemia en esta población pueden relacionarse a la progresión de la cirrosis hepática y al estado nutricional (no evaluado en este estudio) a su ingreso, sin embargo, los procesos infecciosos pueden condicionar un mayor grado de hipoalbuminemia debido a que la albúmina es un reactante de fase aguda negativo y su disminución está relacionada al estado proinflamatorio derivado de los mismos, de hecho, el 75% (tres de cuatro pacientes) de los pacientes con hipoalbuminemia severa en este estudio tuvieron un proceso infeccioso agregado.

Este estudio de correlación no explica causalidad ni asociación, sin embargo, es factible teorizar que la hipoalbuminemia ejerce mecanismos patológicos en la fisiología renal más allá de la hipovolemia y los cuales aún no se encuentran descritos por completo. Un posible mecanismo protector de la albúmina en este contexto puede relacionarse a que la albúmina tiene la capacidad de favorecer la resolución de la inflamación aguda y crónica, situación a la que se encuentran expuestos los pacientes cirróticos a lo largo de la enfermedad y durante infecciones agudas o crónicas. La inflamación sistémica se encuentra relacionada al desarrollo de descompensación de cirrosis hepática, incluyendo la aparición de LRA. De hecho, la terapia con albúmina puede tener efectos biológicos anti-inflamatorios, pues es capaz de unirse a una gran variedad de ligandos endógenos y exógenos, tales como a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), prostaglandinas, especies reactivas de oxígeno, de nitrógeno, etcétera, y las cuales se encuentran relacionadas a respuesta inflamatoria sistémica y disfunción orgánica-circulatoria que caracteriza a la descompensación de los pacientes con cirrosis hepática. De hecho, un estudio prospectivo demostró que el tratamiento con dosis altas de albúmina (1.5g/kg/semana) normaliza la concentración plasmática de albúmina en dos semanas; adicionalmente, la terapia con albúmina a dosis altas tuvo un efecto inmunomodulador en la cirrosis descompensada, mediante la reducción en las concentraciones de mediadores inflamatorios tales como IL-6 y la disminución de episodios de disfunción circulatoria y orgánica.<sup>20</sup>

La albúmina forma parte esencial del tratamiento de las descompensaciones de la cirrosis hepática, tales como síndrome hepatorenal y peritonitis bacteriana espontánea, y su uso ha demostrado una disminución en la morbi-mortalidad en estos pacientes. La correlación de este estudio favorece el desarrollo de teorías enfocadas en el uso de la albúmina como pilar de tratamiento en la aparición de LRA por otras causas (prerrenales e intrínsecas) en pacientes con cirrosis hepática y no sólo por SHR. Adicionalmente, el ingreso de estos pacientes implica la necesidad del desarrollo de un abordaje diagnóstico y terapéutico sistemático que permita la identificación precisa de las etiologías de LRA, sustentando, con base en la información de este estudio, el uso temprano de la terapia con albúmina. Adicionalmente, se requiere una mayor vigilancia extrahospitalaria en estos pacientes, identificando los diferentes factores de riesgo asociados a la disminución en las cifras de albúmina, con la finalidad de mantener niveles en rangos de normalidad o, al menos, de hipoalbuminemia leve, situación en la que no existió correlación con los niveles de creatinina (datos no mostrados). Estas medidas podrían disminuir la frecuencia de hospitalización por descompensación de cirrosis hepática, incluyendo LRA, así como la disminución de complicaciones, mortalidad (no determinada en el estudio por falta de información) y días de estancia intrahospitalarios, ya que el promedio de días de estancia en el servicio sobrepasó el límite para considerar una hospitalaria prolongada (nueve días), implicando mayores gastos institucionales y riesgo de infecciones nosocomiales. Se requieren mayores estudios en la población mencionada y en los que se demuestre un beneficio en el uso de la albúmina como tratamiento y medida preventiva de LRA, así como de las complicaciones asociadas a la cirrosis hepática.

## Bibliografía.

1. Phillip S. Ge, M.D., and Bruce A. Runyon, M.D. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2016; 375:767-77.
2. Johannes Wiegand and Thomas Berg. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(6): 85–91.
3. Emmanuel A Tsochatzis, Jaime Bosch and Andrew K Burroughs. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014; 383: 1749–61.
4. F. Higuera-de la Tijera et. Al. Identificación de principales factores predictivos relacionados con mortalidad hepática y muerte cardiovascular en pacientes cirróticos con diabetes tipo 2: estudio de cohorte histórica con seguimiento a 10 años. *Revista de Gastroenterología de México.* 2018;83 (Supl 2):9-13.
5. Paolo Angeli et. Al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 2018; 69: 406–460.
6. Theresa Bucsics and Elisabeth Krones. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology Report.* 2017; 5(2):127–137.
7. Pere Ginès et. Al. Hepatorenal syndrome. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018; 4:23.
8. Amathieu, R. et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 2017; 66:1592–1600.
9. Alessandria, C. et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology.* 2005; 41(6):1282-9
10. Martín–Llahí, M. et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011; 140, 488–496.
11. Angels Gin et. Al. Incidence, Predictive Factors, and Prognosis of the Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis With Ascites. *Gastroenterology.* 1993; 105:229-236.
12. Wood L, Colman J, Dudley F. The relationship between portal pressure and plasma albumin in the development of cirrhotic ascites. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 1897; 2: 525-531.
13. Saqib Walayat et. Al. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective. *Journal Of Community Hospital Internal Medicine Perspectives.* 2017; 7(1): 8–14
14. Sort, P. et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 403–409.
15. Wiedermann CJ, Wiedermann W. and Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010; 36:1657.
16. Vincent JL et. Al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg.* 2003; 237(3):319-34.
17. Coca SG et. Al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(6):961-73.
18. Wiedermann CJ, Wiedermann W. and Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury. *World J Nephrol.* 2017; 6 (4): 176-187.

19. Crawford SL. Correlation and regression. *Circulation*. 2006; 114:2083–8.
20. Fernández, et. Al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;157:149–162.