



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
NEFROLOGÍA

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE
NEUTRÓFILOS URINARIA (NGALU), CISTATINA C (CYST C), SEDIMENTO
URINARIO, CREATININA, FRACCIÓN EXCRETADA DE UREA (FEU) PARA LESIÓN
RENAL AGUDA EN CIRROSIS HEPÁTICA

CÓDIGO DE REGISTRO DI/ 105B/03/11

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

PRESENTADO POR:
LAURA ELENA ZAMORA CERVANTES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

DIRECTOR(ES) DE TESIS: DRA. MARIBEL MERINO LÓPEZ, DRA. MONSERRAT
PÉREZ NAVARRO, DR. VÍCTOR MANUEL PÁEZ ZAYAS, DR. RAFAEL VALDÉZ
ORTIZ

CIUDAD DE MÉXICO - 2021 -



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 AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEFROLOGÍA

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LIPOCALINA ASOCIADA A LA GELATINASA DE
NEUTRÓFILOS URINARIA (NGALU), CISTATINA C (CYST C), SEDIMENTO
URINARIO, CREATININA, FRACCIÓN EXCRETADA DE UREA (FEU) PARA LESIÓN
RENAL AGUDA EN CIRROSIS HEPÁTICA

CÓDIGO DE REGISTRO DI/ 105B/03/11

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

PRESENTADO POR:
LAURA ELENA ZAMORA CERVANTES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

DIRECTOR(ES) DE TESIS: DRA. MARIBEL MERINO LÓPEZ, DRA. MONSERRAT
PÉREZ NAVARRO, DR. VÍCTOR MANUEL PÁEZ ZAYAS, DR. RAFAEL VALDÉZ
ORTIZ

Índice

Introducción	1
Planteamiento del problema	24
Justificación.....	25
Pregunta de investigación.....	26
Hipótesis	27
Objetivos	28
Material y métodos	29
Resultados	36
Discusión	44
Conclusiones	46
Bibliografía	48

Utilidad diagnóstica de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinaria (NGALu), cistatina C (Cyst C), sedimento urinario, creatinina, fracción excretada de urea (FEU) para lesión renal aguda en cirrosis hepática

Introducción

Las complicaciones renales ocurren en alrededor del 20% de pacientes con insuficiencia hepática descompensada¹, cursando con lesión aguda desde un 36 hasta 70%², aunque clásicamente se mencionan 3 fenotipos principales (prerrenal, síndrome hepatorenal y necrosis tubular aguda), los fenotipos son variables, con superposición entre ellos³ en donde aunque el síndrome hepatorenal (SHR-LRA) es el más citado éste ocurre sólo en alrededor del 3%, siendo más frecuente la causa prerrenal, hasta en el 80% y la necrosis tubular aguda del 16 al 50%⁴.

A pesar de contar con criterios diagnósticos, en la práctica clínica, a menudo se deja a un lado el espectro de enfermedades renales que pueden ocurrir en los pacientes con cirrosis, debido a las dificultades para establecer el diagnóstico, ya que algunos son por exclusión, lo que lleva a un sub diagnóstico y retraso en el tratamiento con mayor en progresión de la enfermedad⁵. La identificación temprana de dichas entidades, desde la identificación del factor de estrés, hasta el momento del daño sin que exista pérdida de la función, donde el uso de biomarcadores toma utilidad⁶, permitiría un tratamiento oportuno, con mejoría en el pronóstico.

Marco teórico

La definición de lesión renal aguda (LRA) se ha modificado a través del tiempo, desde el término propuesto por primera vez en 1914, hasta la modificación actual del 2012 por KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) que propone elementos combinados de las definiciones anteriores, cuya estadificación se basa en la uresis, así como en modificaciones de creatinina sérica basal tomando en cuenta modificaciones en caso de enfermedad renal crónica⁷. Definir lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática no ha sido sencillo, por ejemplo, los criterios RIFLE no establecen una definición para el nivel basal de creatinina sérica, por lo que un aumento del 50% en los niveles de creatinina sérica en un paciente con 0.3 mg/dl tiene una implicación diferente para el resultado del tratamiento y la supervivencia en comparación con un paciente cuya creatinina sérica basal es de 1.3mg/dl. Para los pacientes que no tienen un nivel de creatinina sérica basal registrado, los criterios RIFLE permiten el cálculo inverso del nivel de creatinina sérica a partir de la tasa de filtrado glomerular (TFG), utilizando la ecuación de estudio Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD), suponiendo que la TFG basal es 75 ml / min / 1.73 m², sin embargo, es muy imprecisa en pacientes cirróticos ya que no existe una correlación directa entre el nivel de creatinina sérica y la TFG⁸. Los criterios AKIN, por otro lado, han simplificado el diagnóstico de lesión renal aguda al eliminar el criterio TFG, sin embargo, el requisito es un cambio en el nivel de creatinina sérica en menos de 48 horas, lo que significa que el cumplimiento de este criterio solo es posible para pacientes que ingresan en el hospital y tienen mediciones diarias de creatinina sérica.

En 2010, el Club Internacional de Ascitis (ICA) y ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) simplificaron los criterios para el diagnóstico de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis, manteniendo el mismo incremento en la creatinina sérica de 0.3 mg/ dl en un período de 48 horas, o un incremento mayor al 50% de la creatinina basal, de conocerse, en un periodo de 7 días⁹. Concepto que derivó a partir de un estudio de cohorte llevado a cabo por Huelin et al. del 2011 al

2015, en pacientes con cirrosis descompensada, donde se tomó como creatinina basal el valor estable 3 meses previos al ingreso, como lesión intrahospitalaria, el valor de creatinina inicial al momento de hospitalización; desde el desenlace en este estudio, al dividirse en dos grupos los pacientes en etapa 1, se encontró mayor progresión en la lesión renal, peor resolución del evento, menos sobrevivida intrahospitalaria y a los 3 meses, con cambios significativos y HR de 2.54 (IC₆₅ 1.45-4.44) para 1B, decidiéndose la subdivisión en la etapa 1 de 1A para creatinina sérica menor de 1.5mg/dl al momento del diagnóstico y 1B mayor de 1.5mg/dl¹⁰. Con base en lo anterior, la LRA en cirrosis se puede clasificar en 3 etapas con aumento en la gravedad asociándose con el pronóstico (Cuadro 1).

Etapas de lesión renal aguda	
Etapa 1	Aumento de \geq Crs 0.3 mg/dl (26.5 μ mol/L) o aumento en \geq Crs 1.5- 2 veces de basal Crs al diagnóstico < 1.5 mg/dl
1A	Crs al diagnóstico $<$ 1.5 mg/dl
1B	Crs al diagnóstico \geq 1.5 mg/dl
Etapa 2	Aumento de Crs > 2-3 veces de basal
Etapa 3	Aumento de Crs > 3 veces de basal o > Crs 4 mg/dl (353.6 μ mol/L) con aumento agudo \geq 0.3 mg/dl o inicio de terapia de soporte
Crs, creatinina sérica	

Cuadro 1. Definición lesión renal aguda en cirrosis hepática (ICA/ADQI).

Aunque en la definición actual no se toma la uresis, recientemente se ha retomado, posterior a observaciones en pacientes con cirrosis críticamente enfermos, tales como el estudio retrospectivo de Amathieu, et al. en 2017 en donde al clasificar pacientes mediante creatinina añadiendo uresis se pudo identificar a 60.8% en estadio 2 y 3, mientras que por creatinina sola estos se encontraban como estadio 1 o sin LRA, así como asociarse a peor pronóstico con 3 veces mayor mortalidad (14.6 vs 5%, p=0.001)¹¹.

La relevancia de la LRA es clara, ya que puede presentarse del 25 al 50% de pacientes con cirrosis hepática después de un episodio de descompensación aguda³, siendo más vulnerables aquellos con etiología asociada a ingesta de alcohol⁴. Así mismo la función renal es un criterio clave para la estratificación de gravedad en la insuficiencia hepática

agudizada sobre crónica, en donde la inflamación sistémica juega un papel crítico y refleja un síndrome de insuficiencia multiorgánica¹², que por definición, la mayoría de los pacientes en grado 1 tendrá lesión renal, con correlación directa con mortalidad dentro de un período de 28 días hasta del 32.8% y hasta del 51.2% a 3 meses¹⁴. En el estudio CANONIC de 303 pacientes, 209 (69%) tenían lesión renal, tomando como punto de corte creatinina de 1.5mg/dl, lo que significa que la lesión renal es un componente clave y es el órgano observado con más falla. Así mismo se asoció con una mortalidad del 20%, pero la mortalidad fue significativamente mayor cuando se asoció con falla orgánica adicional¹³.

La prevalencia de las distintas etiologías es variable secundario a diseños de estudio o el origen de estos, se puede considerar que la etiología prerrenal es la más frecuente, y la posrenal como la menos frecuente. En un estudio retrospectivo del 2006 al 2010 en 643 pacientes hospitalizados con cirrosis y diagnóstico de LRA, se encontró que la causa prerrenal estuvo en alrededor del 60 al 70%, la renal en el 30% representada por necrosis tubular aguda (NTA) y en 1% por la obstructiva ¹⁴. Debido a la alteración de la hemodinámica en la cirrosis, secundario a modificaciones ligeras de cambios en el volumen de líquido intravascular, la lesión prerrenal, ocurre comúnmente, la cual puede ser precipitada por uso de diuréticos, hemorragia gastrointestinal, infección (en el 70%, peritonitis bacteriana espontánea en el 30%), diarrea, a menudo asociada con el uso de lactulosa para la encefalopatía, y por paracentesis mayores a 5 litros sin reposición de albúmina (riesgo mayor 15%) . Como parte de etiología prerrenal encuentra comprende la hipertensión intraabdominal que genera incremento en la presión de la vena renal ante presiones intraabdominales mayores de 15.

El síndrome hepatorenal se presenta del 11 al 20%, con una probabilidad del 18% a 1 año en insuficiencia hepática descompensada y del 39% a los 5 años²⁰. Aunque se presenta sólo en 3% de los pacientes con LRA, tiene una mortalidad del 80% a 2 semanas sin tratamiento con sobrevida tan sólo del 10% a 3 meses, mientras que el tipo 2 (SHR2) o síndrome hepatorenal no-LRA (SHR-no-LRA), tiene una sobrevida de 6 a 9 meses⁵.

Asociado a las alteraciones hemodinámicas en la cirrosis descompensada, se encuentra la exposición a fármacos así como la inflamación secundaria a factores

desencadenantes (traslocación bacteriana, peritonitis, infecciones) o propios de la descompensación, que favorece a NTA, además de las glomerulonefritis (nefropatía por IgA, membranosa asociada a infección por virus de Hepatitis C, glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunes, crioglobulinemia, proliferación extracapilar con glomerulonefritis pauciinmune o mediada por complejos inmunes¹⁶) y nefritis túbulointersticial que incluye la lesión intrarrenal. Sin embargo, la NTA representa la principal causa de lesión intrarrenal¹⁷, el uso de fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos pueden disminuir las prostaglandinas y acentuar la vasoconstricción intrarrenal disminuyendo así el flujo sanguíneo renal¹⁸, la sepsis es causa en 61% de los casos, la hipovolemia en el 36% cuando esta no se resuelve y otros fármacos nefrotóxicos como los aminoglucósidos en el 2% de los casos¹⁹.

Se reconocen diferentes fenotipos en la LRA en pacientes con cirrosis, con un potencial considerable de superposición en los mecanismos, secundario al mecanismo fisiopatológico de LRA en cirrosis en donde las condiciones parecen predisponer e incitar daño tubular directo, reconociendo distintos mecanismos. Inicialmente ante la *hipertensión portal* hay aumento sostenido del gradiente de presión portal como consecuencia del aumento del flujo portal por un déficit en la producción de óxido nítrico por parte del endotelio sinusoidal, el incremento de endotelina-1 en las células mesenquimales, acumulación de tromboxano A y prostaglandinas, por aumento de la resistencia vascular intrahepática o combinación de ambas; así mismo las resistencias vasculares periféricas fuera del territorio hepático se ven incrementadas, observando vasodilatación arterial periférica con disminución del volumen efectivo, principalmente de la circulación esplácnica, cuyo origen se atribuye al aumento excesivo de sustancias vasodilatadoras debido a la liberación de citocinas en el hígado cirrótico que incrementa la acción de la óxido nítrico sintetasa II con liberación del óxido nítrico²⁰, regulada de manera negativa por la cinasa RhoA/Rho, que en el hígado cirrótico se activa; otras teorías creen que el origen es multifactorial y que otras sustancias como la sustancia P, prostaglandinas y monóxido de carbono también pueden estar involucradas²¹.

Posteriormente hay *disfunción hemodinámica* ante el descenso en las resistencias vasculares que provoca reducción del flujo sanguíneo efectivo o también llamado “síndrome de robo esplácnico” ocasionando activación subsecuente del eje renina angiotensina aldosterona (SRAA), del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema arginina-vasopresina, con aumento en la producción de hormona antidiurética (ADH), provocando retención hídrica y de sodio en el túbulo proximal, dando un estado de circulación hiperdinámico²², que se manifiesta clínicamente por intensa vasodilatación periférica, aumento del gasto cardiaco y del volumen sistólico con disminución de tensión arterial. Lo que conduce a vasoconstricción de la arteria aferente renal (inicialmente, seguido de arterias arcuatas e interlobulillares en la corteza renal) ²³, adicionalmente, en el túbulo distal en respuesta a la actividad de la ADH, existe absorción de agua filtrada lo que conduce a oliguria o anuria. En un inicio, como efecto regulador, la vasodilatación de la arteriola eferente por parte de las prostaglandinas I₂ y E₂ compensa el flujo sanguíneo reducido, sin embargo, con la progresión de la enfermedad, hay *reducción de los mecanismos de autorregulación*.

Otro componente es la reducción del gasto cardiaco, secundario al daño cardiaco esperado a consecuencia del estado hiperdinámico en pacientes con cirrosis en quienes se han identificado anormalidades específicas, por lo que se ha denominado cardiomiopatía cirrótica, síndrome que incluye disfunción sistólica, diastólica, prolongación de la repolarización ventricular e inestabilidad del nodo sinusal²⁴. Inicialmente existe un aumento de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco como respuesta a la actividad nerviosa simpática y la reducción del flujo sanguíneo²⁵. En reposo, las presiones intracardiacas son normales porque la poscarga reducida secundaria a la vasodilatación sistémica compensa tanto la reducción de precarga como la disfunción contráctil²⁶. Sin embargo, después del ejercicio, la fracción de eyección ventricular aumenta significativamente menos que en pacientes no cirróticos. La capacidad de ejercicio aeróbico y la frecuencia cardiaca máxima en pacientes cirróticos son menores que en sujetos normales, se debe a la disminución de la contractilidad miocárdica y la pérdida de la musculatura esquelética, que han sido evidenciadas por pruebas de estrés físico y farmacológicas²⁷. Así mismo se ha asociado la

regulación negativa de los receptores betaadrenérgicos en la membrana de los cardiomiocitos²⁸.

Otro factor por contribuir es el componente *inflamatorio sistémico*, compuesto por los lipopolisacáridos bacterianos que penetran secundario a traslocación bacteriana desde el lumen intestinal o la circulación sistémica. Estas se originan por el aumento en la permeabilidad intestinal dado por alteración en la estructura intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano por la mortalidad reducida, cambio en las especies de biota a favor de bacterias mejor adaptadas. Cuando las bacterias o los productos bacterianos (patrones moleculares asociadas a patógenos o PAMPs) son reconocidos por sus receptores en las células del sistema inmune innato, se activa la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) a nivel intestinal (en las células epiteliales o células de Paneth) activando a los receptores tipo Toll 2 y 4²⁹ a nivel de células de túbulo proximal, con la liberación subsecuente de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1 α) y la liberación de interleucina 17A (IL-17A) almacenada internamente las células de Paneth, perpetuando la inflamación, causando daño endotelial a distancia mediante estrés oxidativo, al estimular la síntesis de óxido nítrico provocando mayor vasodilatación, así mismo por expresión a nivel tubular y daño endotelial en las células renales²⁷.

Dado a que es posible que desde etapas iniciales de la LRA o incluso con poca hipoperfusión pueda involucrar daño tubular, es probable la superposición entre SHR-LRA y el resto de las causas de LRA (LRA no-SHR).

En SHR-LRA, la hipoperfusión renal es el mecanismo central, este se ha propuesto como un tipo de lesión renal "funcional", caracterizado por hipertensión portal con vasodilatación esplácnica e hiperactividad de los sistemas vasoactivos endógenos³⁰. Definido por el Club Internacional de Ascitis (ICA) siendo un diagnóstico de exclusión de causas de LRA, incluyendo la confirmación de cirrosis y ascitis, descartando LRA prerrenal mediante un desafío de volumen con albúmina intravenosa y suspensión del tratamiento con diuréticos, demostrando la ausencia de necrosis tubular aguda (al excluir fármacos nefrotóxicos, choque), lesión glomerular (hematuria / proteinuria). (Cuadro 2)

Crterios diagnsticos para SHR-LRA

- Cirrosis, falla aguda, insuficiencia hepática aguda sobre crónica
- Aumento creatinina sérica >0.3mg/dl en 48 h o >50 % de la basal (ICA)
- Uresis <0.5 ml/kg >6h
- Sin respuesta completa o parcial posterior a 2 días de expansión a volumen (albúmina 1g/kg, ausencia de diurético)
- Ausencia de choque
- Sin nefrotóxicos
- Sin evidencia de daño estructural
 - Proteinuria (500mg/dl)
 - Microhematuria (>50)
 - USG normal
- FeNa <0.2%

Cuadro 2. Angeli, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. Journal of Hepatology. 2019; 71: 811–822

Por otro lado, además de la dilatación esplácnica, derivación portosistémica facilitada ante la disminución de resistencias vasculares periférica y gasto cardiaco comprometido al que se encuentran sometidos los pacientes con cirrosis, presentan constante exposición a diuréticos, hemorragia de tubo digestivo, y paracentesis, que predisponen a depleción de volumen con LRA prerrenal. Así mismo, de mantenerse la agresión hemodinámica o tóxica (sepsis, fármacos) se puede inducir necrosis tubular aguda (NTA) ³¹.

Posterior a la disminución del flujo sanguíneo renal se ocasiona isquemia de las células epiteliales tubulares con depleción de ATP, con predominio de la porción proximal en S3 y la porción gruesa de la rama ascendente; en un inicio con pérdida de microvellosidades, seguida de exfoliación. Ante la alteración en la permeabilidad celular, liberación de diversas citocinas, se produce apoptosis y necrosis; seguida de una fase de mantenimiento con desdiferenciación, migración y proliferación para mantener integridad celular y tubular. Pudiendo entrar en fase de recuperación donde se restablece la polaridad epitelial o bien la célula epitelial tubular puede adquirir un fenotipo invasivo fomentado por la capacidad de proliferación a miofibroblasto provocando así fibrosis y con ello establecer enfermedad renal crónica (ERC) ³².

Aunque es un hallazgo histológico, la NTA se diagnostica clínicamente, los criterios en el paciente con cirrosis se basan en la falta de respuesta a tratamiento hídrico y albúmina intravenosa, así como terapia con vasopresores (las opciones

disponibles incluyen terlipresina, norepinefrina, octreótide con midodrina)³³, ya que un aumento significativo de la presión arterial media promovido por el uso de vasoconstrictores se asocia con una mayor probabilidad de reversión del síndrome hepatorenal. Es posible que la LRA-SHR evolucione a NTA, ya que se ha observado respuesta con la terapia con terlipresina y albúmina en alrededor de 40 a 70% (Neri, 2008), en otras cohortes mayores al 70% (Cavallin et al. 2015).

Aunque la definición de LRA en cirrosis se basan en cambios pequeños de creatinina , se deben tomar en cuenta aspectos propias de la patología para continuar basándose en creatinina como biomarcador, tales como la disminución en la masa muscular, retención de sodio y agua ante el efecto de la hormona antidiurética, la hiperbilirrubinemia³⁴, que lleva a estimaciones equivocadas en la creatinina, así como una disminución en el gasto urinario³⁵, con una limitación en la estandarización de las definiciones convencionales para el diagnóstico en dichos pacientes. La creatinina sérica es un biomarcador tardío de LRA y no necesariamente refleja la cinética de la tasa de filtrado glomerular cuando esta no se encuentra en su estado basal, además de los factores confusores en el paciente cirrótico (sepsis, exposición a fármacos como diuréticos, antibióticos, sobrecarga). Por lo que el uso de otros biomarcadores se ha estudiado.

Se entiende como biomarcador a aquella característica biológica, bioquímica, fisiológica, etc., objetivamente mensurable, capaz de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica³⁶. El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido, económico, no invasivo³⁷ En la lesión renal aguda pueden ser componentes del suero u orina o pueden ser estudios de imagen o cualquier otro parámetro cuantificable³⁸.

Consisten en moléculas derivadas del daño renal o incluso de moléculas reguladoras ante la respuesta a la lesión renal. Además, pueden determinar el sitio, magnitud de la lesión y se propone pronóstico en el curso de la lesión aguda y desenlaces. Incluso se proponen en estudios incorporar patrones de

biomarcadores³⁹, que se correlacionen con la severidad de la lesión renal y curso de esta⁴⁰.

Se pueden clasificar de acuerdo con el tipo molecular, al sitio de daño o la clase de biomarcador de acuerdo con el tiempo de detección.

Tipo:

1) enzimas liberadas por las células tubulares dañadas (fosfatasa alcalina, γ -glutamyltranspeptidasa, alanin-aminopeptidasa, Ala-(Leu-Gly)-aminopeptidasa, fructosa-1-6-bifosfatasa, isoenzimas de la glutati3n-S-transferasa α y π , N-acetil- β -D-glucosaminidasa)

(2) mol3culas de bajo peso molecular que se expresan en el da3o renal agudo (α -1-microglobulina, β -2-microglobulina, prote3na ligadora del retinol, Cistatina C, prote3na ligadora de la adenosindeaminasa);

(3) prote3nas espec3ficamente producidas en el ri3n3n en condiciones de da3o (prote3na rica en ciste3na 61, NGAL, KIM-1, citocinas y quemocinas como Gro- α , IL-18);

(4) prote3nas estructurales y funcionales tubulares (actina F, intercambiador Na⁺/H⁺ isoforma 3);

(5) marcadores de filtrado glomerular (pro-ANP, cistatina C, creatinina)⁴¹

Clase:

- a) Estr3s: cuando la c3lula est3 expuesta al da3o, entre ellos TIMP-2 e IGFBP-7.
- b) Da3o: existe alteraci3n del metabolismo celular o expresi3n de mol3culas de adhesi3n ante persistencia del da3o, tales como NGAL, KIM-1, NAG, IL-18, L-FABP o uroan3lisis.

- c) Función: exfoliación celular hacia el lumen tubular con obstrucción, necrosis y apoptosis secundario a persistencia del daño celular, por ejemplo, cistatina C, test de estrés de furosemida ⁴².

Cistatina C

Proteína de 13 kDa producida por todas las células nucleadas del organismo, que pertenece a la superfamilia de inhibidores de cistein-proteinasas. En condiciones fisiológicas, se filtra libremente, debido a su bajo peso molecular y a que no se une a proteínas, es reabsorbida completamente en el túbulo proximal por endocitosis mediada por megalina donde sufre catabolismo. Por lo tanto, el aumento de la concentración urinaria de cistatina C (Cys C) indicaría daño tubular renal ⁴³, y en condiciones en que disminuye el filtrado glomerular, la concentración sérica de Cys C también aumentaría. Se puede detectar en orina a las 12 a 24 horas posterior al daño renal agudo alcanzando pico a las 48 horas.

Se puede medir Cys C sérica cuyos valores de referencia difieren de acuerdo con la edad (observándose incremento a partir de los 50 años) y sexo, estos se encuentran entre 0.52 y 0.98 mg/L, para mujeres entre 0.52 a 0.90 mg/L (media 0.71 mg/L), para hombres 0.56 a 0.98 mg/L (media 0.77 mg/L). Los valores de referencia de Cys C urinaria se encuentran entre 0.03 a 0.18 mg/L⁴⁴.

Los estudios sobre la capacidad de la concentración sérica de Cys C para predecir LRA han conducido a resultados discrepantes. En un estudio por Nejat et al.2010 con 318 pacientes críticos predijo el desarrollo de lesión renal aguda con un área bajo la curva (AUC) de 0.80 con intervalo de confianza (IC₉₅) de 0.71 a 0.88 ⁴⁵. En un metaanálisis de 19 estudios en poblaciones heterogéneas de pacientes (cirugía cardíaca, pediatría, unidad de cuidados intensivos) se observó que la concentración sérica de Cys C predijo el desarrollo de lesión renal aguda con un odds ratio (OR) de 23.5 con IC₉₅ de 14.2-38.9, con sensibilidad del 84% y especificidad del 82%, siendo de menor utilidad la concentración urinaria⁴⁶. Así

mismo se ha propuesto como un marcador de recuperación renal; en un estudio retrospectivo por Zhang et al. 2012 al evaluar 232 pacientes de una unidad de cuidados intensivos con lesión renal aguda que requirieron terapia de soporte (indicada por urgencia), definiendo como recuperación renal a aquellos independientes de terapia, encontró que la CysC es un factor independiente de riesgo para recuperación renal con OR de 4.76 (IC₉₅ 2.83 a 8.01), con AUC de 0.87 (CI₉₅ 0.82 a 0.92), con punto de corte de 2.98 mg/l encontró una sensibilidad del 80.5% y especificidad del 83.5%⁴⁷.

En pacientes con cirrosis, el nivel de Cys C, invita a un adecuado rendimiento en la detección de lesión renal aguda, ante las ventajas sobre la creatinina; en un estudio por Markwardt et al. 2017 que incluyó 429 pacientes del estudio CANONIC se encontró asociación con Cys C y desarrollo de lesión renal aguda o insuficiencia hepática agudizada sobre crónica, con OR de 9.4 (IC₉₅ 1.8 a 49.7) y OR 5.9 (IC₉₅ 1.3 a 25.9) respectivamente, además predictor de mortalidad a los 90 días con HR de 3.1 (IC₉₅ 2.1-4.7)⁴⁸. También se ha propuesto para estimar la tasa de filtración glomerular (TFGe) como auxiliar de fórmulas, ya que si bien el método estándar es la depuración de marcadores exógenos radiactivos (125I-iotalamato, 51Cr-EDTA y 99mTc-dietilen triamina pentaacético) o no radiactivos (inulina e iohexol), estas técnicas son costosas y no son prácticas para el uso de rutina, por lo que se ha estandarizado el uso de fórmulas, sin embargo, las fórmulas reconocidas como CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y MDRD (Modified Diet in Renal Disease) sobreestiman la función renal ante la pobre masa muscular en el paciente cirrótico al estar basadas en creatinina⁴⁹. Pöge et al. 2006, comparó la efectividad de la Cys C sobre fórmulas basadas en creatinina en un estudio retrospectivo de 44 pacientes con cirrosis en donde comparó la TFGe mediante MDRD, Cockcroft–Gault, agregando Cys C y aclaramiento de inulina, encontró que todas sobreestimaron el filtrado glomerular entre 105 a 154% (p <0.0001), sin embargo, la precisión mejoraba con ajuste mediante Cys C⁵⁰. En 2015, Torre et al.

encontró mejor utilidad para la TFGe mediante CKD-EPI CysC en un estudio de casos y controles con 95 pacientes y cirrosis con una precisión del 62.6%⁵¹.

Sin embargo, los niveles séricos de Cys C no son específicos de daño renal, pues se encuentran elevados en pacientes ancianos, hombres, obesidad, tabaquismo, alteraciones de la función tiroidea. Los niveles urinarios también pueden afectarse ante condiciones como diabetes, disfunción tiroidea, hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, artritis reumatoide, tabaquismo, dosis elevadas de corticoesteroides y albuminuria⁵².

Molécula de daño renal-1 (KIM-1)

Es una glucoproteína transmembrana de 90 kDa, cuya expresión es mínima en condiciones normales e incrementa posterior a isquemia renal. Participa en el proceso de regeneración tras el daño epitelial, posterior a isquemia renal con pérdida del borde de cepillo de las células tubulares hay activación de los linfocitos T cooperadores TH₁, TH₂ y TH₁₇, promoviendo la fagocitosis de cuerpos apoptóticos y aclaramiento de células necróticas, así como en la remodelación de epitelio lesionado, por lo tanto, se ha propuesto que KIM-1 podría jugar un papel en la biología de la lesión renal aguda así como en la recuperación renal y la regeneración tubular después de la lesión renal aguda. Su participación en la lesión renal aguda puede deducirse mediante el aumento en la concentración de KIM-1 a las 12 a 24 horas tras la lesión con cambio máximo a las 48 a 72 horas⁵³.

Los primeros estudios que demostraron elevación de la expresión de KIM-1 en biopsias renales en pacientes con lesión renal aguda fueron en 2002⁵⁴. Sin embargo, como único biomarcador no es eficaz, ya que también es expresado en pacientes con carcinoma de células renales, proteinuria, nefropatía de células falciformes, ya que se asocia a diferenciación celular tubular. Por lo que en otros estudios se ha evaluado en conjunto con otros biomarcadores urinarios, en 2007, Liangos et al. evaluaron KIM-1 en conjunto con N-acetilglucosaminidasa (NAG) en 201 pacientes encontrando asociación con mortalidad y requerimiento de diálisis⁵⁵.

En un estudio por Vaidya et al. 2008, al evaluar el rendimiento de 9 biomarcadores urinarios (NGAL, IL-18, factor de crecimiento de hepatocitos, NAG, factor de crecimiento endotelial vascular, proteína inducible por interferón de quimiocina 10, KIM-1, proteinuria), se encontró un AUC para KIM-1 de 0.95 (IC₉₅ 0.9 a 0.98) con un punto de corte de 0.7 ng/mg, sensibilidad del 90% y especificidad del 96%⁵⁶.

En el paciente con cirrosis se demostró un AUC de 0.704 (IC₉₅ 0.51 a 0.88) a partir de un punto de corte de 1.6 µg/g ajustado por creatinina urinaria, en un estudio por Ariza et al. 2015 donde valoró 55 pacientes con cirrosis descompensada (12 prerrenal, 15 SHR-LRA, 12 NTA, 16 sin LRA), con sensibilidad del 67% y especificidad del 74%⁵⁷.

Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)

Es una proteína producida por células epiteliales tubulares en su forma monomérica de 25kDa principalmente en células del túbulo proximal, aunque también expresada por células de la porción gruesa del asa de Henle y túbulo colector⁵⁸, y en su forma homodimérica por los neutrófilos activados. Es filtrada a través del glomérulo y reabsorbida completamente mediante endocitosis por megalina por las células tubulares proximales, por lo que se puede detectar en plasma (NGALs) y en orina (NGALu) en condiciones normales en concentraciones alrededor de 20 ng/ml.

La función del NGAL es como agente bacteriostático, al formar un complejo con sideróforos que se unen al hierro, quelando el hierro liberado por los túbulos dañados ante isquemia o por respuesta a patógenos, ya que evita la absorción de patógenos bacterianos y con ello previenen la formación de radicales hidroxilo y aniones superóxido. Por tal motivo está implicado en isquemia o lesión por nefrotóxicos y en respuesta inflamatoria sistémica y local. Aunque, no es específica de lesión renal, también se encuentra elevada en respuesta a lesión hepática y gastrointestinal(plasmática) así como infecciones del tracto urinario, considera como limitación para su uso⁵⁹.

Se eleva posterior a daño a las 2 a 4 horas, alcanzado pico a las 6 horas tras daño. En los estudios, se ha encontrado utilidad de la NGAL para diagnosticar LRA; en 2009 por Siew, et al. donde estudiaron 451 pacientes de una unidad de cuidados intensivos para detección de LRA a las 24 y 48 horas mediante NGALu, encontraron un AUC de 0.71 (IC₉₅ 0.63 a 0.78) y de 0.64 (IC₉₅ 0.57 a 0.71) respectivamente⁶⁰; en otro estudio por Aghel, et al. 2010 en 91 pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, los niveles mayores de 140ng/ml de NGALs se asociaron con un riesgo de 7.4 veces mayor para desarrollar LRA⁶¹.

En la cirrosis hepática es el biomarcador más estudiado. En un análisis de pacientes del estudio CANONIC por Ariza et al, 2015 que incluyó 55 pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica y sin ella, se realizaron 12 biomarcadores al día 0 y 2, con un punto de corte mayor de 105 µg/ g mejoró significativamente la precisión de MELD para predecir la mortalidad a los 28, además con punto de corte de 294 µg/ g se encontró un AUC 0.97 (IC₉₅ 0.89 a 1), sensibilidad del 92% y especificidad del 89% para discriminar NTA contra causa prerrenal y SHR-LRA⁶⁵. En un metaanálisis donde se evaluaron 8 estudios, el nivel de NGAL demostró mayor rendimiento estadístico en la detección de LRA con sensibilidad del 86% (IC₉₅ 68 a 94) y especificidad 82% (IC₉₅75 a 87) y en la predicción de mortalidad con sensibilidad del 60% (IC₉₅39 a 78) especificidad del 83% (IC₉₅69 a 92) en comparación con otros biomarcadores⁷⁸. Uno de los estudios más recientes, Huelin et al. 2019, estudió a 320 pacientes con cirrosis y LRA de causa prerrenal, SHRA-LRA y NTA (mediante respuesta a volumen) con medición de NGAL e IL-18 a los días 1, 3, 7 y 14, encontrando que al día 3 los niveles de NGALu identificaron con un AUC de 0.87 (IC₉₅ 0.78 a 0.95) la causa por NTA con punto de corte de 220 µg/ g, además de predicción de mortalidad a los 28 días⁶¹.

Proteína ligada a ácidos grasos hepática (L-FABP)

La proteína ligada a ácidos grasos intracelular (FABP) es una proteína de 14 kDa, pertenece a la superfamilia de proteínas ligadas a lípidos encontrándose distribuidas en hígado (L), intestino (I), músculo y corazón (H), adipocitos (A), epidermis (E), cerebral (B), mielina (M) y testículos (T). L-FABP además de expresarse en hígado se encuentra en páncreas, estómago, pulmón y riñón. Cuya función es unir ácidos grasos, los transporta a peroxisomas con lo que promueve el metabolismo de cadenas largas y muy largas de ácidos grasos, brindando energía a las células del epitelio tubular; también ante la capacidad de unión a productos de peroxidación de ácidos grasos provocando su excreción en orina, se considera como un antioxidante endógeno; así mismo juega papel en la mitosis, ya que ante su interrupción se ha observado inhibición de la proliferación hepatocelular y regeneración hepática⁶².

Durante la isquemia renal inducida en la lesión renal aguda, aumenta el estrés oxidativo con activación de especies reactivas de oxígeno lo que media la peroxidación lipídica, es decir, de componentes del citoplasma y de la membrana celular, principalmente malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (4-HNE), que se acumulan en el túbulo proximal, L-FABP, al contener un gen de respuesta al factor inducible de hipoxia 1 α (HIF1 α)⁶³, se activa e interrumpe este proceso a través de la unión del exceso de ácidos grasos insaturados y peróxido de lípidos⁶⁴.

Puede ser detectado en orina tras 1 hora posterior a la lesión, con pico a las 6 horas, sin embargo, su elevación no es específica de la LRA, también se incrementa con enfermedad hepática, sepsis, enfermedad renal crónica y poliquistosis renal⁶⁵.

En un estudio en pacientes de la unidad de cuidados intensivos por Doi et al. en 2011, encontró que la L-FABP urinaria en el momento de ingreso predijo el desarrollo de LRA en una semana con AUC de 0.7⁶⁶. La utilidad en pacientes con cirrosis hepática no ha sido demostrada.

Interleucina 18 (IL-18)

Es una citocina proinflamatoria de 22kDa que forma parte del complejo del inflamasoma, que al contener receptores tipo NOD cuyo blanco son las PAMPs y DAMPs, una vez escindida la caspasa-1, existe un reclutamiento de enzimas proteolíticas como IL-1 β e IL-18. La IL-18 madura promueve daño al inducir otros mediadores inflamatorios como factor de necrosis tumoral α y especies reactivas de oxígeno, mediante la vía NF- κ B, seguido de infiltración de macrófagos y neutrófilos⁶⁷.

Debido a que las citocinas juegan un papel principal en la LRA en la teoría inflamatoria, puede ser un marcador de inicio y presentarse en la extensión de la LRA. Se encuentra elevado a las 6 horas de la lesión, pero con pico hasta las 12 a 18 horas⁶⁸.

En un metaanálisis donde se evaluaron 8 estudios prospectivos con total de 1129 pacientes con cirrosis hepática, IL-18 demostró un AUC de 0.88 (IC₉₅ 0.79 a 0.97) para el diagnóstico de LRA, así como mortalidad a 90 días con AUC de 0.76 (IC₉₅ 0.71 a 0.82)⁶⁹. En otro estudio por Ariza et al. 2015, se encontró con un punto de corte de 51 ng/g creatinina, un AUC de 0.92 (IC₉₅ 0.83 a 1) con sensibilidad del 83% y especificidad del 89% para el diagnóstico de NTA como etiología de la LRA ya que las causas prerenal y SHR-LRA no hubo diferencia con los pacientes sin LRA (valores de 16, 18 y 21 respectivamente)⁶⁴.

Inhibidor tisular de metaloproteinasas 2/ proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 ([TIMP-2][IGFBP-7])*

Compuesto por 2 biomarcadores urinarios de detención del ciclo celular, TIMP-2 induce la detención en G1 del ciclo celular mediante p27 posterior a isquemia y el IGFBP-7 mediante la expresión de p21 y p53. Pudiendo detectarse a las 12 horas posteriores a la exposición del daño⁷⁰.

Su utilidad en lesión renal aguda se ha demostrado de manera individual⁷⁰ y en conjunto [TIMP-2*IGFBP-7] en el estudio SAPPHIRE, en 544 pacientes de la unidad de cuidados intensivos donde a partir de un punto de corte de 2.0, se asoció con muerte y requerimiento de terapia de soporte a los 9 meses con HR de 2.16 (IC₉₅ 1.32 a 3.53), así como una asociación de 4.1 veces para progresión de LRA KDIGO 2 a 3 con un AUC de 0.8 (IC₉₅ 0.75 a 0.84)⁷¹.

Existe poca evidencia de la utilidad en pacientes con cirrosis hepática, en un estudio de único centro donde se evaluaron 111 pacientes con cirrosis, aunque los niveles de [TIMP-2].[IGFBP7] fueron significativamente mayores en aquellos con LRA, no fue un marcador independiente para predecir LRA ante AUC de 0.53 (IC₉₅ 0.43 a 0.63) con sensibilidad del 37% y especificidad del 85%⁷².

Sedimento urinario

El examen microscópico del sedimento de orina centrifugada realizado por un Nefrólogo experimentado es una prueba complementaria en la evaluación de pacientes con patología renal, puede proporcionar información que no está disponible mediante el análisis de orina automatizado. Consta de observar con precisión la morfología de las células urinarias, identificar cilindros y cristales endógenos⁷³. Es una prueba observador- dependiente, en donde el contexto le permite al observador desarrollar una probabilidad previa a la prueba para un diagnóstico probable.

Los componentes principalmente observados son las CET que pueden ser circulares, ovaladas, poligonales o cilíndricas, con relación entre el diámetro celular y el nucleolar de $7.7 \pm 1.1 \mu\text{m}$, con diámetro total de $13.2 \pm 2.2 \mu\text{m}$, en comparación con otras células epiteliales las urotelio con $31.2 \pm 9 \mu\text{m}$; los neutrófilos, que son los leucocitos más observados en orina, con diámetro de 10 a 15 μm y núcleo multilobulado, pudiendo encontrarse en los pacientes con cirrosis hepática asociada a NTI en alrededor del 80%⁷⁴; los eritrocitos eumórficos tienen un diámetros alrededor de 6 μm , son células sin núcleo, los eritrocitos dismórficos, en cambio tiene un diámetro menor (3 μm) ante la pérdida de membrana y pueden tener

diversas formas (anular, con una o múltiples protuberancias) cuya presencia tiene mayor asociación con patologías glomerulares; dismorfia no acantocítica que varía entre 15 al 80% con OR de 5.2 (IC₉₅ 2.4 a 11.3), dismorfia con acantocitos OR de 17.7 (IC₉₅ 9.6 a 32.5) y cilindros hemáticos OR de 8 (IC₉₅ 3.1 a 20.9)⁷⁵. Los cilindros son estructuras de uromodulina, puede ser acelulares (hialino, proteináceo o granular) o contener varios tipos de células que reflejan el tipo de daño renal (eritrocitos, leucocitos, CET o microorganismos), de distinta longitud dependiendo del diámetro y la longitud del segmento de la nefrona en el que se formaron⁷⁶. (Figura 1)

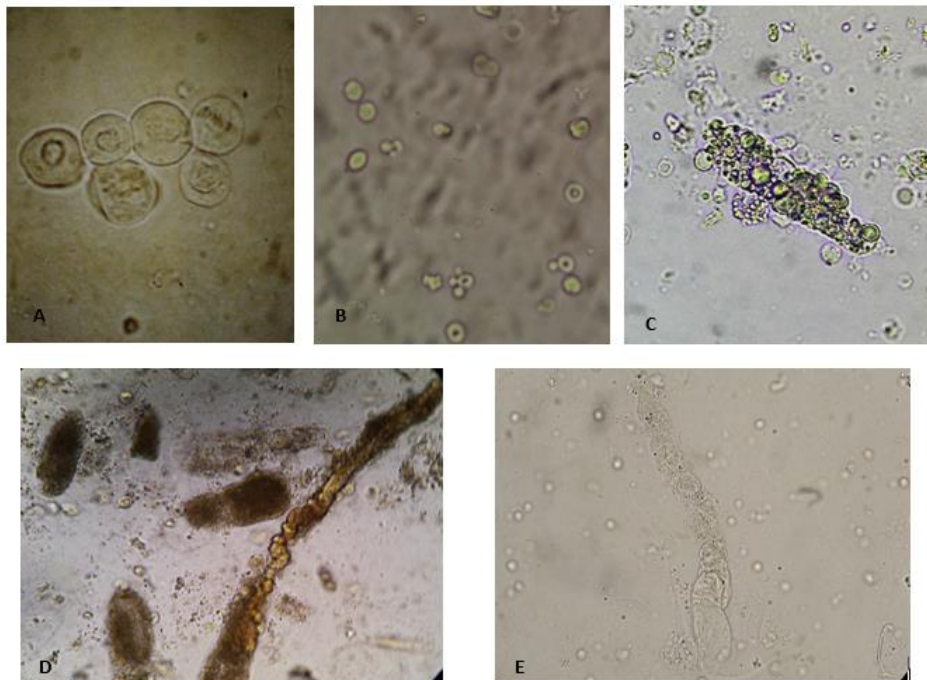


Figura 1. A) Células epiteliales tubulares, B) eritrocitos dismórficos, C) cilindro hemático, D) cilindros granulosos, E) cilindro hialino. Cavanaugh, Perazella. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum. AJKD. 2019; 73 (2): 258- 272.

El sedimento urinario es fundamentalmente útil en la evaluación de la LRA, en el diagnóstico diferencial de etiología prerrenal y NTA, demostrando ser altamente predictivo para el diagnóstico final pudiendo diferenciar entre las entidades clínicas. En 2008, Perazella et al. evaluaron el sedimento urinario en 231

pacientes con LRA intrahospitalaria (125 NTA, 106 prerrenal) a partir de más de 5 cilindros granulosos o células epiteliales tubulares (CET) se obtuvo una razón de verosimilitud de 9.68 y más de 1.97 respectivamente, con lo que propuso una escala (1 con 0 cilindros granulosos y/o CET, 2 de 1 a 5 cilindros y/o CET, 3 de 6 a 10), con mayor asociación para NTA a partir de puntaje de 2 con OR 9.7 (IC₉₅ 5.3 a 18.6) y ≥ 2 un OR 74 (IC₉₅ 16.6 a 329); con desventaja de no realizarse biopsia renal en toda la muestra y el análisis del sedimento se llevó a cabo por diferentes nefrólogos quienes conocían previamente el diagnóstico⁷⁷.

Aún no hay una escala aceptada para pacientes con cirrosis hepática, sin embargo, pueden observarse componentes celulares como CET y cilindros granulosos o hialinos teñidos con color amarillo secundario a bilirrubina, a medida que se resuelve la lesión hepática y se recupera la función renal, la sal biliar tiende a desaparecer⁷⁸.

Dada la presencia de hiperbilirrubinemia asociada a insuficiencia hepática aguda sobre crónica y el daño endotelial asociado a la hiperbilirrubinemia severa (mayor de 10 mg/dl), que representa alteración hemodinámica secundaria a la vasodilatación sistémica y esplácnica, estimula una respuesta inflamatoria con expresión de moléculas de adhesión, contribuye en conjunto con los desechos intraluminales de las células tubulares dañadas por isquemia, a polimerizar las proteínas de Tamm-Horsfall secundario a la disminución en la reabsorción de sodio, formando una sustancia que ocluye el lumen tubular provocando un aumento de la contrapresión y reflujo, y con ello favorece el daño endotelial, así mismo los ácidos biliares se reabsorben en las células tubulares (principalmente proximales) y pueden alterar la función y estructura celular⁷⁹.

Poloni et al. 2019 en un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con cirrosis (287 con LRA, 809 sin LRA), mediante la escala propuesta por Perazzella, valoró sedimento urinario y les brindó puntaje de acuerdo con los cilindros granulosos y células epiteliales tubulares encontradas; se observó un puntaje mayor de 2 con mayor frecuencia en pacientes con hiperbilirrubinemia/ hiperbilirrubinuria,

con riesgo relativo de 2.12 (IC₉₅1.42-3.16), 2.67 (IC₉₅1.79-3.98) y 3.61 (IC₉₅ 2.45-5.32) en los grupos 2, 3 y 4 respectivamente⁸⁰. (Figura 2)

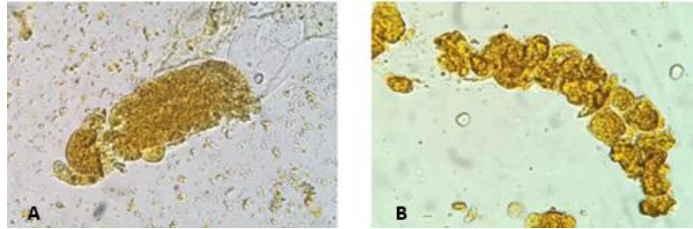


Figura 2. A) Cilindros granulares teñidos con bilirrubina, B) células epiteliales tubulares teñidas con bilirrubina. Velez, et al. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. Nat Rev Nephrol. 2020. 16: 137–155.

Índices urinarios

Consta de la evaluación de la concentración urinaria de electrolitos, es un método fácil dado que requiere de una muestra de orina aislada y otra simultánea de sangre. Su determinación puede ser diagnóstica y permitir la evaluación de LRA, estado de volumen, trastornos hidroelectrolíticos y ácido base, sin embargo, dado a que la tasa de excreción varía de acuerdo con la dieta, producción endógena y no hay cifras fijas, dependen de la situación clínica y se deben calcular cocientes urinarios o índices de excreción⁸¹.

En condiciones normales la excreción de sodio es igual a la ingesta menos la pérdida en heces y sudor, en un rango entre 40 y 220 mEq/día, dependiente de volumen extracelular y respuesta a sistema renina angiotensina aldosterona, así como sistema nervioso simpático, que el paciente con cirrosis se encuentra activado con retención de sodio. Sin embargo, históricamente, la fracción excretada de sodio (FE_{Na}) se ha utilizado para determinar si la etiología de la LRA es prerrenal o secundaria a NTA ante la suposición de que expresa el porcentaje de sodio filtrado excretado en la orina y proporciona una medida de manejo de sodio que es independiente de la concentración urinaria. En el entendido que un FE_{Na} menor de 1% sugiere respuesta a volumen, mientras que en aquellos con pérdida de función evitará una retención máxima de sodio⁸².

$$FE_{Na} = (Na_{\text{urinaria}} \times Creatinina_{\text{plasmática}} / Na_{\text{plasmático}} \times Creatinina_{\text{urinaria}}) \times 100\%$$

Hay condiciones como el uso de diuréticos, donde FE_{Na} puede no reflejar el estado de volumen efectivo, debido a que los diuréticos de Asa y tiazídicos disminuyen la reabsorción de sodio, por lo que puede resultar menor a 1% incluso en NTA⁸³. El uso de la fracción excretada de urea (FE_U) puede ser de mayor utilidad en estos casos. En condiciones de depleción de volumen secundario a reabsorción de agua y urea en el túbulo proximal se obtendrá como resultado a la acción de la vasopresina una FE_U menor del 35%, en cambio cuando existe daño de los vasa recta, ya que la urea se secreta de manera activa en la médula mediante acción de UT-A2, al haber una inhibición de estos se obtendrá una FE_U mayor del 35%. Sin afección de los diuréticos de Asa o tiazídicos ya que estos actúan en porciones distales sin afectar la reabsorción de urea⁸⁴.

$$FE_U = (U_{\text{urinaria}} \times Creatinina_{\text{plasmática}} / U_{\text{plasmático}} \times Creatinina_{\text{urinaria}}) \times 100\%$$

Desde 2002 se estudió también para diferenciar entre causas prerrenal y NTA en la LRA en 50 pacientes con causas prerrenal, 27 con uso de diurético y 50 con NTA, encontrando un AUC del 0.97, sensibilidad 90%, especificidad 96%, valor predictivo positivo (VPP) 99%, valor predictivo negativo (VPN) de 75% con un punto de corte de 35%⁸⁵. Por lo que en cirrosis en el 2018 se estudió su utilidad para el diagnóstico diferencial en LRA en 50 pacientes, con punto de corte de 33.4 se obtuvo un AUC de 0.96 (IC₉₅ 0.9 a 1) con sensibilidad del 100%, especificidad de 85%, VPP 65%, VPN de 100, razón de verosimilitud positiva de 6.5 para NTA; con punto de corte de 28.16 un AUC de 0.87 (0.78 a 0.97) con sensibilidad del 75%, especificidad de 83%, VPP 89%, VPN de 86, razón de verosimilitud positiva de 4.5 para SHR-LRA pero en causa prerrenal con punto de corte de 21.5 una sensibilidad del 91%, especificidad de 61%, VPP 73%, VPN de 85, con razón de verosimilitud positiva de 2.3⁸⁶. Por lo que plantea una herramienta prometedora para el diagnóstico diferencial de LRA en pacientes con cirrosis hepática.

Ninguna prueba estándar de oro está aceptada para el diagnóstico definitivo de los diferentes fenotipos de la LRA en pacientes con cirrosis, implementándose aún diagnósticos basados en criterios clínicos y biomarcadores con limitaciones evidentes como la creatinina. La implementación de biomarcadores urinarios muestra resultados más precisos en determinar el sitio de daño, la magnitud de lesión, incluso en el pronóstico, no obstante, el uso de un biomarcador único es deficiente ante el enmascaro por distintas situaciones tales como sepsis. El uso de un conjunto de biomarcadores como herramienta diagnóstica permitiría la identificación de los fenotipos principales, en el supuesto que cada fenotipo tiene una compromiso hemodinámico y tubular distinto.

Planteamiento del problema

La lesión renal aguda es una complicación común de la cirrosis descompensada, ocurriendo en el alrededor del 15 al 50% de los pacientes con ingreso hospitalario y confiere un factor de riesgo independiente de mortalidad.

La LRA puede ser clasificada clásicamente secundaria a causa prerenal, intrínseca y posrenal, sin embargo, puede presentarse superposición de fenotipos. Se carecen de herramientas de diagnóstico suficientemente robustas y ante la dificultad para realizar biopsia renal, se opta por criterios clínicos y de exclusión. Mientras que, para el diagnóstico bioquímico, aún se encuentran basadas en umbrales de creatinina con las desventajas que este biomarcador representa ante condiciones presentes en la cirrosis llevando a estimaciones equivocadas. Se ha propuesto el uso de distintos biomarcadores, sin embargo, no se ha establecido un valor de corte claro validado, observando tendencia a superposición entre las distintas etiologías, por lo que la búsqueda de mejorar el rendimiento individual de estas herramientas permitiría la identificación temprana entre los distintos fenotipos de la lesión renal aguda para iniciar tratamiento oportuno. No se ha definido la utilidad de dichos biomarcadores como un panel en la definición y superposición de fenotipos en la cirrosis.

Justificación

En el paciente con cirrosis y lesión renal aguda, la hipoperfusión renal es el mecanismo central, si bien se ha observado en mayor frecuencia la etiología prerrenal (15-45%) y necrosis tubular aguda (14-60%), se propone una etiología multifactorial incluso con superposición de los fenotipos. Tradicionalmente el diagnóstico es excluyente. Uno de los retos consiste en diferenciar entre las causas no prerrenales, cuyo retraso en el tratamiento implica mayor tasa de complicaciones, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad.

Los criterios actuales requieren que los pacientes fallen a la administración de 1g/ kg de albúmina intravenosa durante 48 horas y retirada de diuréticos, aunque práctico, la magnitud del volumen prescrito no se adapta al estado del volumen de cada paciente y no se utiliza ningún parámetro hemodinámico para determinar si el paciente ha alcanzado el nivel óptimo de expansión de volumen intravenoso, incluso es posible que empeore la hipervolemia o retrase el inicio de terapia de soporte renal.

Los distintos biomarcadores hasta ahora descritos incrementan de manera predecible a través de las diferentes causas de lesión renal aguda, en la lesión prerrenal y síndrome hepatorenal, bajo el entendido que hay mínimo o no hay daño del parénquima renal, se esperan niveles bajos; en cambio en el fenotipo renal, representado por la necrosis tubular aguda, existe un daño tubular significativo, con los biomarcadores significativamente elevados.

No existe un estándar de oro para discriminar entre diferentes fenotipos en lesión renal aguda, por lo que se han probado varios biomarcadores, aún sin establecer un valor de corte claro, observando tendencia a superposición entre lesión renal aguda- síndrome hepatorenal y lesión renal aguda-no síndrome hepatorenal (necrosis tubular aguda). Por lo que la identificación temprana entre los distintos fenotipos de la lesión renal aguda mediante métodos más efectivos, es trascendente para iniciar tratamiento oportuno.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la utilidad diagnóstica de un panel de biomarcadores (NGALu, Cys C, sedimento urinario, creatinina y FEU) para caracterizar la lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática?

Hipótesis

Si, el diagnóstico de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática mediante el biomarcador estándar se presenta del 15 al 50% incluso con dificultades en su clasificación, entonces el uso de un panel de biomarcadores en los pacientes con cirrosis hepática del Hospital General de México, permitirá incrementar en un 20% el rendimiento para la identificación y clasificación de la lesión renal aguda.

Objetivos

a. Objetivo general

Evaluar la utilidad diagnóstica de NGALu, Cys C, sedimento urinario, creatinina y FE_U para caracterizar la lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática.

b. Objetivos específicos

1. Analizar el desempeño de cada biomarcador de forma individual y en conjunto.
2. Clasificar la lesión renal aguda basados en un panel de biomarcadores.
3. Determinar los puntos de corte del panel de biomarcadores de acuerdo con los desenlaces de la función renal en pacientes mexicanos con cirrosis hepática.

Material y métodos

Metodología

a. Tipo y diseño de estudio

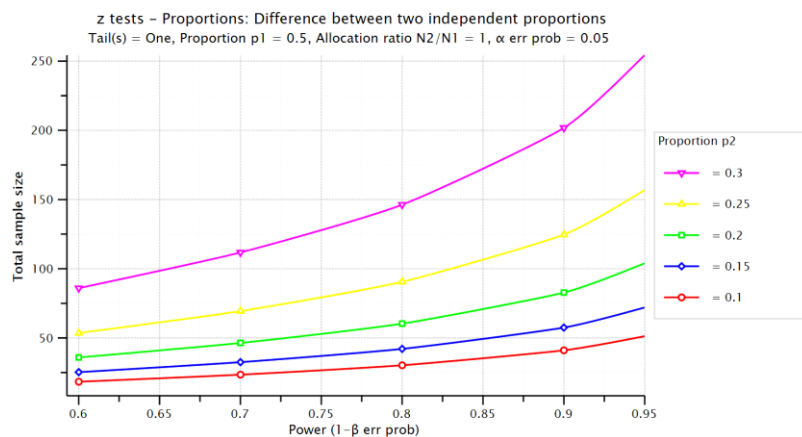
Prueba de concepto.

b. Población de estudio

Se hará reclutamiento de pacientes hospitalizados provenientes del servicio de Urgencias, Clínica del Hígado u Hospitalización de Gastroenterología del Hospital General de México con cirrosis hepática y lesión renal aguda establecida mediante los criterios de ICA/ADQI con aumento de creatinina sérica mayor de 0.3 mg/dl o aumento en la creatinina basal de conocerse mayor de 1.5- 2 veces en 48 horas.

c. Tamaño de muestra

Se utilizó el paquete estadístico G*power 3.1.9.2 empleando un test de la familia de Z para dos proporciones independientes, con una cola, p_2 0.12 y p_1 de 0.5 con probabilidad de error 0.05 y un poder de 0.95, lo cual nos da un tamaño de muestra mínimo de 60 por grupo. Los datos ocupados fueron de la referencia Huelin, P.



Criterios de selección

1. Criterios de inclusión

- a) Pacientes mayores de 18 años
- b) Diagnóstico de cirrosis hepática
- c) Child A, B y C
- c) Lesión renal aguda de cualquier etiología

2. Criterios de exclusión

- a) Cáncer a cualquier nivel
- b) Enfermedad renal crónica
- c) Enfermedad renal aguda
- d) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- e) Trasplante renal y hepático
- f) Fármacos: acetazolamida, manitol

3. Criterios de eliminación

- a) Datos incompletos
- b) Pérdida de seguimiento

Definición de variables

VARIABLE/ CATEGORIA	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Lesión renal aguda	Dependiente	Aumento de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl o aumento en \geq creatinina sérica 1.5- 2 veces de conocerse la basal en 48 horas	Cualitativa ordinal	Etapa 1A Etapa 1B Etapa 2 Etapa 3
Lesión renal- prerenal	Dependiente	LRA secundaria a hipoperfusión renal ante cambios en el volumen de líquido intravascular, con respuesta tras tratamiento de la causa	Cualitativa nominal	Si No
Síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR-LRA)	Dependiente	Definido por el Club internacional de Ascitis (2015): lesión renal aguda más presencia de cirrosis y ascitis, desafío de volumen con albúmina (1g/kg/ 48 horas) y suspensión de diuréticos, ausencia de fármacos nefrotóxicos, choque, hematuria / proteinuria	Cualitativa nominal	Si No
Necrosis tubular aguda	Dependiente	LRA con falta de respuesta a tratamiento hídrico y albúmina intravenosa, así como terapia con vasopresores (terlipresina, norepinefrina, octreótide con midodrina)	Cualitativa nominal	Si No
Nefritis tubulointersticial	Dependiente	elevación de creatinina sérica más Proteinuria, leucocituria, hematuria, asociado a exposición de un agresor	Cualitativa nominal	Si No
Glomerulonefritis	Dependiente	Presencia de hematuria (hematuria: macroscópica de origen glomerular o microscópica: >3 eritrocitos/ campo de alta potencia, $>5\%$ acantocitos, $> 20\%$ dismorfia, cilindros hemáticos en sedimento; proteinuria: > 500 mg/dl en recolección de orina de 24 horas	Cualitativa nominal	Si No
Lesión renal- obstructiva	Dependiente	Obstrucción del tracto urinario en cualquier sector de su longitud confirmado mediante estudio de imagen (ultrasonido o tomografía) secundario a un factor	Cualitativa nominal	Si No
Requerimiento de terapia de soporte renal	Dependiente	Necesidad de terapia de soporte renal en cualquier modalidad (hemodiálisis o diálisis peritoneal)	Cualitativa nominal	Si No
Cistatina C en suero	Independiente	Proteína de 13 kDa, filtrada y reabsorbida en el túbulo proximal, cuyo valor se encuentra elevado a partir de las 12 a 24 horas posterior al daño renal; valores de referencia mujeres 0.52-0.90 mg/L, hombres 0.56-0.98 mg/L	Cuantitativa continua	0 a infinito
NGAL urinario	Independiente	Proteína de 25 kDa, se expresa en niveles muy bajos en diferentes tejidos, como el riñón, tráquea, pulmones, estómago, o el colon, y su expresión aumenta marcadamente en la inflamación. Filtrado y reabsorbe a nivel tubular proximal por endocitosis, en condiciones de daño renal, la expresión de NGAL en el epitelio tubular distal aumenta, particularmente en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo colector desde 1 a 12 horas del daño	Cuantitativa continua	0 a infinito
Fracción excretada de urea (Fe_U)	Independiente	$FE_{Urea} = (U_{Urea} \times PCreatinina / P_{urea} \times UCreatinina) \times 100\%$; determinación de muestra aislada de orina	Cuantitativa discontinua	1 a infinito por ciento
Sedimento urinario	Independiente	Muestra aislada de orina por método espontáneo o sonda, que posterior a centrifugación y decantación, 1cc de alícuota se observa en microscopio de luz; se utilizará puntaje de acuerdo con observación de cilindros granulados y/o células epitelio tubular	Cualitativa ordinal	0 puntos 1 punto 2 puntos 3 puntos
Sexo	Control	Característica genotípica del individuo relativas a su papel reproductivo	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Muerte	Dependiente	Desaparición permanente de todo signo de vida, a partir del ingreso de la hospitalización	Cualitativa nominal	Si No

MELD Na	Independiente	Acrónimo en inglés de Model for End-stage Liver Disease que cataloga en 5 estadios de acuerdo con valores de bilirrubina, creatinina sérica, cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina y sodio para estimar mortalidad a 3 meses	Cuantitativa discontinua	0 a 40
Edad	Control	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta la fecha del estudio	Cuantitativa discontinua	Años cumplidos
Cirrosis hepática	Control	Insuficiencia hepática crónica de cualquier etiología diagnosticada por parámetros clínicos que involucren pruebas de laboratorio, evidencia endoscópica o radiológica de cirrosis, antecedentes de descompensación (encefalopatía hepática, ascitis, hemorragia por varices, ictericia), y biopsia de hígado si está disponible	Cualitativa nominal	Sí No
Creatinina sérica	Independiente	Producto derivado del metabolismo de la creatina, libremente filtrada, no reabsorbida, rango depende del sexo, edad, raza, masa muscular, tipo dieta, fármacos; se estima en mujeres del 0.6 a 1.1mg/dl, en hombres del 0.8al 1.3mg/dl	Cuantitativa continua	0 al infinito
*CLIF SOFA	Independiente	Acrónimo en inglés de Sequential Organ Failure Assessment que utiliza seis puntuaciones para medir diferentes sistemas críticos del paciente: respiratorio, cardiovascular, hepático, coagulación, renal y neurológico	Cuantitativa discontinua	0 a 24

Procedimiento

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática mayores de 18 años provenientes del servicio de Urgencias, de la consulta externa u hospitalización del servicio de Gastroenterología que presenten lesión renal aguda mediante los criterios de ICA/ADQI con aumento de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl o aumento en \geq de la creatinina sérica 1.5- 2 veces de conocerse la basal en 48 horas. Se tomará muestra urinaria y sanguínea para determinación de panel de biomarcadores en el día de ingreso, a las 48 horas y 7 días (día 0,2 y 7). La orina fresca obtenida por onda urinaria o por método espontáneo se destinó a cuantificar urea y creatinina urinaria; 10cc que se utilizó para realizar sedimento urinario, llevando en vaso estéril sellado etiquetado, el cual se centrifugó a 500 gravedades o 2000 revoluciones por minuto por 5 minutos a 24 °C, la alicuota obtenidas de 1cc se consignó para observación mediante microscopio de luz de sedimento urinario en el servicio de Nefrología, el resto se destinó para medición mediante ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) de NGAL urinario, creatinina y urea en laboratorio central. La muestra sanguínea se destinó para medición de cistatina C plasmática, urea y creatinina, cabe mencionar que los estudios con parte de la rutina de pacientes con cirrosis hepática que cursan con lesión renal aguda, que se llevaron a cabo en el laboratorio central bajo los estándares de calidad desde el procesamiento de muestra, equipo hasta el correcto desecho de los RPBI's generados.

Con el uso del valor obtenido de urea y creatinina urinaria, urea y creatinina plasmática de las muestras aleatorias de orinas, se calculó FEU mediante la siguiente fórmula:

$$\text{FEU} = \left(\frac{\text{U urinaria} \times \text{Creatinina plasmática}}{\text{U plasmático} \times \text{Creatinina urinaria}} \right) \times 100\%$$

La causa de LRA prerrenal se registrará mediante la evidencia del uso de diurético, sangrado gastrointestinal, pérdidas gastrointestinales, con respuesta al mejorar

cifras de biomarcador estándar (creatinina) una vez instaurada terapia de reanimación con cristaloides, hemoderivado y/o infusión de albúmina. Así mismo con el objetivo de determinar SHR-LRA y descartar enfermedad renal crónica, se realizó ultrasonido renal; si se encuentra respuesta al uso de midrina, octreótide, norepinefrina o terlipresina, una vez descartado las otras causas de LRA (incluirán glomerulonefritis, nefritis tubulointersticial, obstructiva), se registrará como síndrome hepatorenal- lesión renal aguda. Finalmente, si hay nula respuesta a terapia con vasopresores, se registrará como necrosis tubular aguda.

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva para las características basales se expresaron en frecuencias y proporciones para variables cualitativas, en mediana y rangos para las variables cuantitativas no paramétricas. Para determinar la asociación entre los desenlaces de la función renal (variables dependientes) en pacientes con cirrosis y los componentes del panel (variables independientes) se llevaron a cabo ANOVA para las cuantitativas y para las variables cualitativas Kruskal-Wallis para no paramétricas.

Para evaluar el rendimiento individual de cada biomarcador y como panel se realizó área bajo la curva, índice de Youden, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa. Se llevó a cabo regresión logística entre necrosis tubular aguda (variable dependiente) y los componentes del panel (variables independientes).

Todos los cálculos se realizaron por medio del paquete estadístico SPSS edición 20 en español, con un valor de significancia del 95% y poder estadístico de 80%.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes con cirrosis hepática y lesión renal aguda, excluyéndose 5 pacientes. Los principales factores precipitantes para descompensación fueron sangrado de tubo digestivo (59.1%), peritonitis bacteriana espontánea (45.5%), peritonitis indeterminada (9.1%), encefalopatía (9%), infección en otro nivel (4.5%) y hepatitis alcohólica (4.5%).

Total de población		40 (100)
Mujeres	n (%)	18 (45)
Hombres		22 (55)
Edad	¹ ±	54 (32-76)
Child Pugh %	A	0
	B	10 (22.7)
	C	30 (77.3)
MELD-Na	¹ ±	31 (15-39)
Etiología cirrosis	alcohol (%)	25.44 (63.6)
	otras* (%)	14.57 (36.4)
Consumo de alcohol actual	n (%)	20 (50)
Fármacos n (%)	Diurético+ β bloqueador	13 (34.8)
	Doble diurético	8 (21.7)
	Sólo β bloq o diurético	6 (17.4)
	Lactulosa	21 (67.7)
Uso de vasopresor	n (%)	14 (34.8)
Infusión de albúmina	n (%)	23 (56.5)
Hospitalizaciones previas	n (%)	32. 72(81.8)
Días de estancia hospitalaria	¹ ±	8 (2-58)
Causa de egreso	mejoría n (%)	27 (67.7)
	defunción n (%)	6 (15)

Tabla 1. Características demográficas.

¹ Mediana de variables cuantitativas (mínimo-máximo), porcentaje para variables cualitativas. *Otras etiologías otras etiologías consideradas (infección por virus de Hepatitis C, obstructivas y enfermedad del hígado graso no alcohólico o NALFLD).

La distribución de los fenotipos de lesión renal aguda con mayor proporción fue el prerrenal con 45.4%, seguido de necrosis tubular aguda con 41.9% y en menor proporción síndrome hepatorenal con 12.9%. (Figura 4)

Con base en creatinina, la progresión de lesión renal en la población durante el estudio fue del 45.2%, el 22% se mantuvo estable y el 32% tuvo regresión a la creatinina basal. Posterior al tratamiento, aquellos que se mantuvieron estables con base en creatinina, el 100% se encontraba en estadio 1A, 60% tuvo respuesta completa y 27.7% respuesta parcial, el resto de los que presentaron respuesta parcial se encontraban el 45.5% en estadio 1B y el 27.7% en estadio 2; aquellos que tuvieron progresión de la lesión renal aguda, el 46% se encontraba en estadio 3, el 38% en 2 y el 15% en estadio 1B.

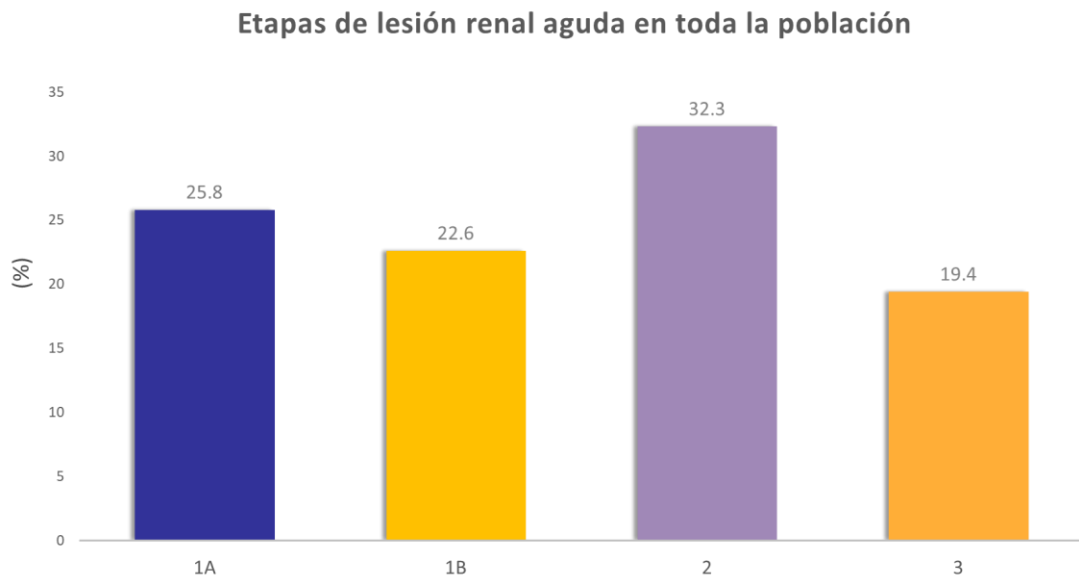


Figura 3. Porcentaje de la población según etapas de lesión renal aguda, medidas cualitativas.

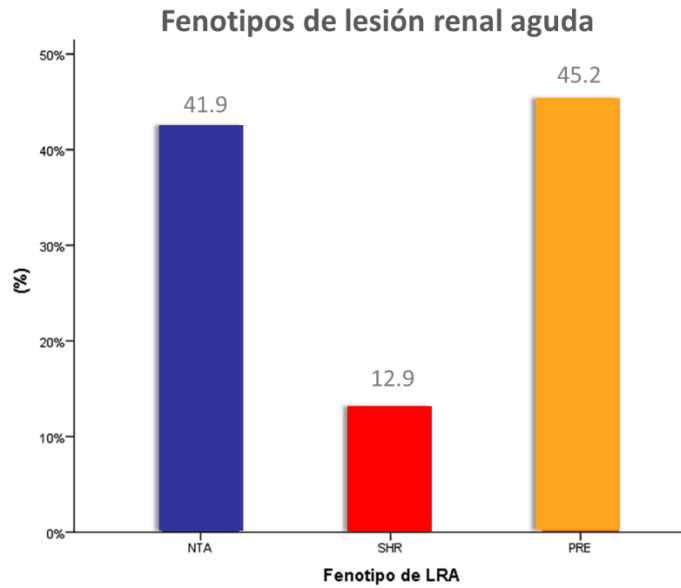


Figura 4. Porcentaje de los fenotipos de lesión renal aguda en la población. Abreviaturas: SHR síndrome hepatorenal, NTA necrosis tubular aguda, PRE prerenal

Se dividió la población en 3 grupos de acuerdo a los fenotipos encontrados, en las características basales, no hubo diferencias estadísticamente significativas encontradas, aunque se observa tendencia en el grupo de necrosis tubular aguda con mayor bilirrubina total 12.05 (1.2-27), aspartato aminotransferasa de 93 (36-237), menor sodio de 126 (105-133), además ameritaron mayor volumen en paracentesis considerada con volumen mayor de 5 litros (8) y ameritaron terapia de soporte renal (5 pacientes) que fueron aquellos que fallecieron. (Tabla 2)

Tabla 2. Características basales entre fenotipos de lesión renal aguda

Variable	Total*	NTA ¹	SHR ¹	Prerrenal	p ³
TAM ¹ (mmHg)	70 (47-109)	63 (47-109)	69 (61-72)	75(71-78)	0.29
Hemoglobina (g/dl)	10.6 (5.7-17.1)	11 (9.3-15.4)	9.2 (6.8-13)	10.6 (6.9-12.2)	0.25
Albúmina (g/dl)	2.4 (1.8-3.5)	2.23 (1.8-2.6)	2.58 (1.8-3.2)	2.6(2.2-2.9)	0.26
Bilirrubina (mg/dl)	8.1 (0.79-27)	12.05 (1.2-27)	7.43(1.5-18)	5.12 (0.79-25)	0.21
AST (U/L)	64.5 (22-533)	93 (36-237)	32 (26-115)	58 (42-101)	0.15
ALT (U/L)	30.5 (9-359)	43.5(26-84)	16 (16-115)	58 (42-101)	0.28
Sodio (mEq/L)	130 (105-145)	126 (105-133)	130(125-133)	135 (123-145)	0.08
Paracentesis >5L ²	19	8	5	6	0.97
Creatinina basal (mg/dl)	0.9 (0.4-4.5)	1.39 (0.4-3)	1.44 (0.4-4.5)	0.88 (0.4-1.2)	0.4
Urea (mg/dl)	108.6 (82-135)	125.5 (68-183)	81.7 (36-127)	108 (60.7-156)	0.46
Terapia de soporte renal	5	5	--	--	--

Mediana de variables cuantitativas (mínimo-máximo)

¹NTA necrosis tubular aguda, SHR síndrome hepatorenal, TAM tensión arterial media, NGALu lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria, FeU fracción excretada de urea, Score NTA score para necrosis tubular aguda en sedimento urinario, creatinina basal (estable por 3 meses u hospitalaria)

² Kruskal-Wallis para proporciones

³ ANOVA de un factor

Las creatininas durante el seguimiento de los pacientes fueron diferentes entre el grupo de necrosis tubular aguda desde el día 1 con mediana de 2.68 (1.28-4.1) comparada con el grupo prerrenal y síndrome hepatorenal de 1.7 (0.64- 4.5), la cual se mantuvo hasta el día 7 con p de 0.018.

No hubo diferencias estadísticas entre los componentes del panel y los fenotipos en el día 1, en el grupo de necrosis tubular aguda el ratio de NGAL/ creatinina la mediana fue de 358.38 mcg/g (57-799), de 66.54 (0.47-138) para síndrome hepatorenal y 130 (38.5-329) para el fenotipo prerrenal aunque con superposición entre fenotipos, hay clara diferencia como se apreció en la gráfica de caja de bigotes (Figura 6). En el día 1, la cistatina C resultó en 2.42 mg/L (1.4-3.4), 1.92 (1.1-3.3) y 1.5 (1.1-1.9) para necrosis tubular aguda, hepatorenal y prerrenal respectivamente, y de la misma manera que en NGAL/ creatinina, en la gráfica de bigotes se observó superposición entre los fenotipos pero con diferencia entre

necrosis tubular aguda. (Figura 7) La escala para sedimento urinario mayor a 2 resultó en 11 pacientes con necrosis tubular aguda, 7 con fenotipo prerrenal y 1 con síndrome heptorrenal. En el día 3 tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los componentes del panel, observando tendencia a valores mayores en el grupo de necrosis tubular aguda con una mediana de 753 mcg/g (70-2897) para el ratio de NGAL/creatinina, 2.5 mg/L (1.7-5.2) para cistatina C y 6 pacientes con escala de sedimento urinario mayor a 2 puntos.

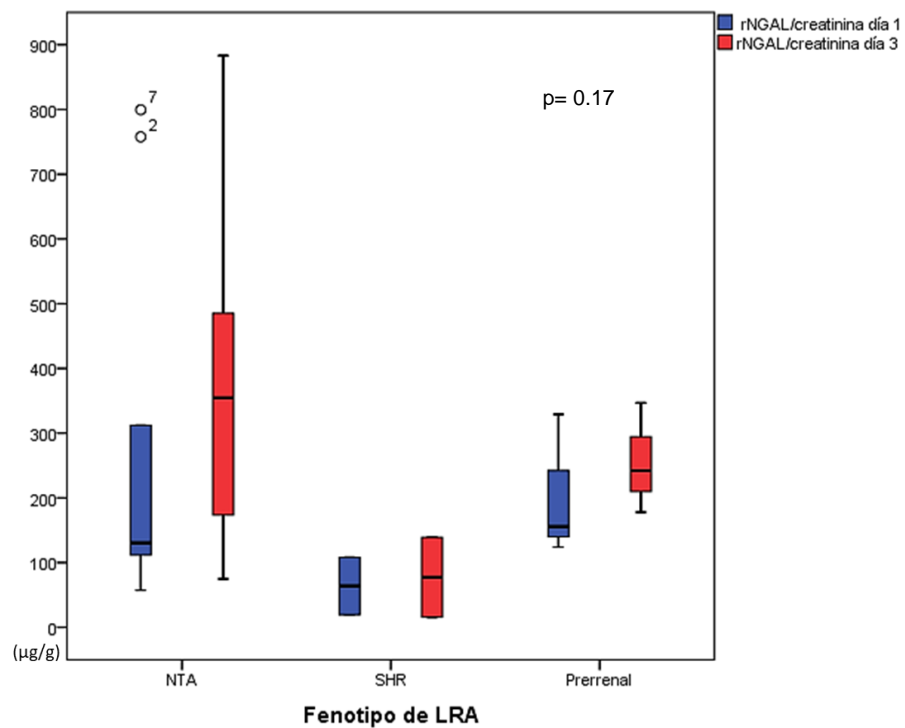


Figura 6. Gráfica de cistatina C en día 1 y 3 de los fenotipos de lesión renal aguda en la población. Abreviaturas: NTA, necrosis tubular aguda; SHR, síndrome heptorrenal.

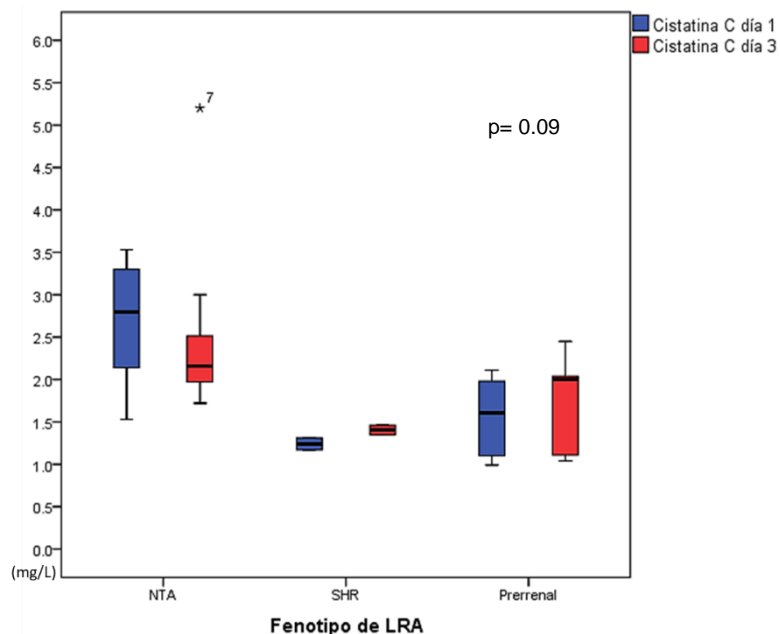


Figura 7. Gráfica de cistatina C en día 1 y 3 de los fenotipos de lesión renal aguda en la población. Abreviaturas: NTA, necrosis tubular aguda; SHR, síndrome hepatorenal.

La fracción excretada de urea se tampoco demostró diferencias estadísticas entre los fenotipos, sin embargo mostró tendencia a incremento en los días 1 y 3 en el grupo de síndrome hepatorenal con mediana de 34.6 (26-42) y 31.3 (28.8-33.7) respectivamente.

Se encontraron como factores asociados con necrosis tubular aguda al ratio de NGAL/ creatinina con razón de momios (OR) de 11.2 (p 0.03, IC₉₅ 1.64-76.84), a cistatina C con OR de 22.5 (p 0.02, IC₉₅ 2.1- 240), al sedimento urinario con OR de 6.8 (p 0.03, IC₉₅ 1.1-40) y a la escala de MELD- Na con OR 8.5 (p 0.01, IC₉₅ 1.43-5) tras realizar regresión logística.

Los componentes del panel (ratio de NGAL/creatinina, cistatina C y sedimento urinario) tuvieron buena precisión para diferenciar necrosis tubular aguda de otros fenotipos, con áreas bajo la curva de 0.80, 0.92 y 0.71, respectivamente para el día 1. Se obtuvieron los puntos de corte de 110 mcg/g para el ratio de

NGAL/creatinina, de 1.7mg/L para cistatina C y 2 o más puntos para sedimento urinario, con sensibilidad de 0.81, especificidad de 0.72 para el radio de NGAL/creatinina; sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.72 para cistatina C; sensibilidad de 0.84 y especificidad de 0.55 para el sedimento urinario. (Tabla 3)

	rNGAL/crea*	CystC*	Sedimento urinario §
Punto de corte	110	1.7	≥ 2
Área bajo la curva	0.80	0.92	0.71
Sensibilidad	0.81	0.90	0.84
Especificidad	0.72	0.72	0.55
Valor predictivo positivo	0.69	0.69	0.57
Valor predictivo negativo	0.83	0.90	0.83
Razón de verosimilitud positiva	2.89	3.21	1.9
Razón de verosimilitud negativa	-0.1	0.1	0.27

Tabla 3. Puntos de corte determinados por índices de Youden. Abreviaturas: *rNGAL/crea, radio NGAL/ creatinina (mcg/g); Cyst C, cistatina C (mg/L); § Puntaje de sedimento urinario por Bagshaw

El área bajo la curva obtenida para diferenciar el síndrome hepatorenal con la fracción excretada urea fue de 0.80 con un punto de corte de 32 se obtuvo sensibilidad de 0.75, especificidad de 0.74, valor predictivo positivo de 0.3, negativo de 0.95, razón de verosimilitud positiva de 2.78 y negativa de 0.34.

La precisión diagnóstica como panel, con más de 2 biomarcadores mejoró, con un área bajo la curva de 0.82 (p 0.008, IC₉₅ 0.64-1), la sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.77.

Se realizó el análisis para el día 3, con área bajo la curva de 0.75 para el radio de NGAL/creatinina, 0.77 para cistatina C y 0.64 para sedimento urinario, sin mejoría en el rendimiento con sensibilidad de 0.81, 0.90 y 0.66, especificidad de 0.55, 0.43 y 0.62 respectivamente. (Tabla 4)

	rNGAL/crea*	CystC*	Sedimento urinario §
Punto de corte	110	1.7	>2
Área bajo la curva	0.75	0.77	0.64
Sensibilidad	0.81	0.90	0.66
Especificidad	0.55	0.43	0.62
Valor predictivo positivo	0.69	0.78	0.66
Valor predictivo negativo	0.71	0.90	0.63
Razón de verosimilitud positiva	1.84	1.75	1.77
Razón de verosimilitud negativa	0.32	0.13	0.53

Tabla 4. Puntos de corte determinados por índices de Youden. Abreviaturas: *rNGAL/crea, ratio NGAL/ creatinina (mcg/g); Cyst C, cistatina C (mg/L); § Puntaje de sedimento urinario por Bagshaw

Discusión

La lesión renal aguda es una complicación común y potencialmente mortal en la cirrosis hepática, aunque la definición actual está basada en cambios relativos y pequeños de creatinina, es un biomarcador inestable que puede modificarse por distintos factores confusores a los que se exponen los pacientes con cirrosis; tales como ingesta de diuréticos, sobrecarga hídrica, sepsis o descompensación de cirrosis. Así mismo, el ICA/ ADQI⁹ sugiere el uso de creatinina basal para su definición ya que precisa un valor estable por 3 meses, pero su disponibilidad es escasa en los centros. Tampoco permite la posibilidad de distinguir entre las distintas causas de lesión renal aguda; además la creatinina es insensible a la detección de daño parenquimatoso temprano, dado el lento aumento cinético en ésta (8 a 12 horas), tal como se aprecia en el estudio de Huelin, et al. en 2019 ⁶² en donde la creatinina en los pacientes que tuvieron progresión en la lesión, presentó mayor nivel, sin embargo la diferencia es significativa posterior al día 7 así mismo, en nuestra población la diferencia de creatinina entre necrosis tubular aguda y los otros fenotipos fue significativa posterior al día 4, lo que puede provocar retrasos en el diagnóstico.

No solo se requiere del reconocimiento de lesión renal aguda, sino también que sea preciso para un manejo óptimo; biomarcadores distintos a creatinina tienen potencial para detectar brechas en torno a dicha lesión, sin embargo algunos autores como García-Tsao, et al.2008 sugieren no medir biomarcadores en etapas tempranas (etapa 1A) ante su resolución cercana al 95%¹, incluso mantener seguimiento por 48 horas sin dar tratamiento³³, no obstante en nuestra población observamos que incluso en etapa 1A, cerca del 30% presentó respuesta parcial, lo que pudiera conferir riesgo para progresión a enfermedad renal aguda, crónica o recaída.

Los biomarcadores estudiados hasta el momento aumentan significativamente en aquellos con necrosis tubular aguda en comparación con fenotipo prerrenal o síndrome hepatorenal, no obstante en NGAL ha sido el biomarcador más alentador, con precisión más alta en comparación con otros biomarcadores con punto de corte de 220 mcg/g al segundo día, de acuerdo con Huelin et al. 2019⁶², de 344 mcg/g al día 5 de acuerdo con Allegretti et al. 2021⁸⁸ , en cambio en nuestra población desde el día 1 con un punto de corte de 110 mcg/g, se obtuvo un área bajo la curva equivalente (AUC 0.80), sin embargo al realizar el panel de biomarcadores el rendimiento incrementa al mismo día con un AUC de 0.82.

Conclusiones

El panel de biomarcadores demostró buen desempeño diagnóstico en la diferenciación de necrosis tubular aguda en comparación con otros fenotipos, con los puntos de corte de 110mcg/g para rNGAL/ creatinina, de 1.7mg/L para cistatina C y mayor de 2 puntos para sedimento urinario con mejor precisión predictiva, confiriéndole un área bajo la curva mayor de 0.82, incluso desde el día 1.

Aunque es posible incrementar la precisión predictiva del panel en los días posteriores de la evolución como se realizó en el día 3, se requiere mayor número de muestra pudiendo incrementar especificidad, sin embargo al tratarse de una patología cuya identificación temprana es de máxima relevancia clínica y pronóstica ante el riesgo de progresión, el estudio apoya la utilidad de un panel de biomarcadores en conjunto con creatinina como parte de un algoritmo diagnóstico inicial en lesión renal aguda para la diferenciación temprana de necrosis tubular aguda y otros fenotipos. Así mismo, se sugiere la medición de los biomarcadores en todas las etapas de lesión renal aguda, ante el riesgo de progresión a etapas más avanzadas.

Aunque no se encontró asociación entre la fracción excretada de urea con la necrosis tubular aguda, ésta pudiera diferenciar el fenotipo de síndrome hepatorenal, dándole potencial al panel de biomarcadores de reconocimiento temprano del síndrome hepatorenal para el inicio temprano de tratamiento previo a 48 horas, lo que pudiera aumentar la probabilidad de resolución.

Finalmente ante los resultados obtenidos, se propone un algoritmo diagnóstico para lesión renal aguda en pacientes con cirrosis inicial y para evaluar progresión. (Figura 8)

Algoritmo propuesto para diagnóstico temprano de lesión renal aguda en cirrosis

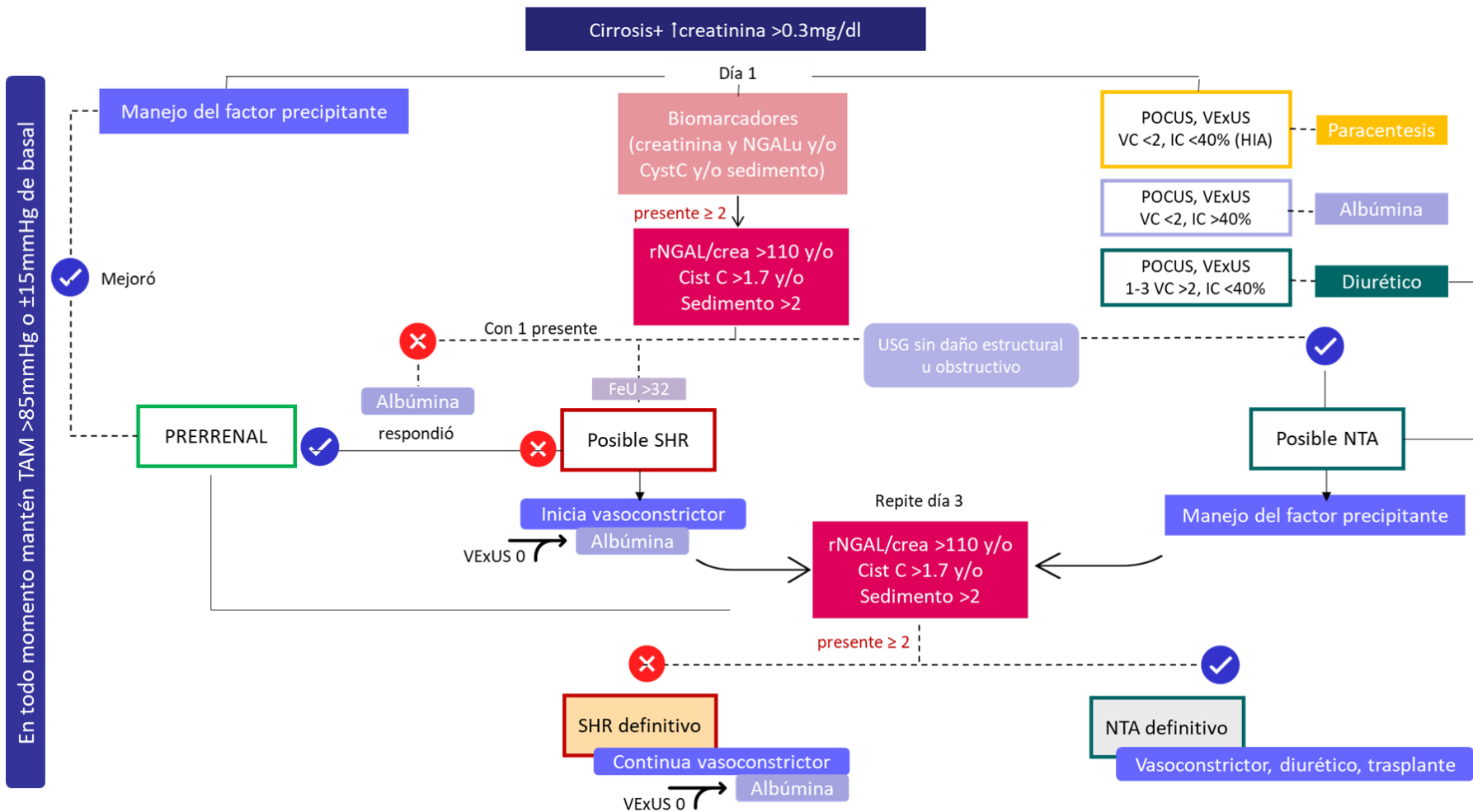


Figura 8. Considerar abordaje incluso en LRA etapa 1A; tomar puntaje de sedimento urinario mediante escala de Bagshaw (más de 5 cilindros granulosos o células de epitelio tubular renal); considerar añadir a escala de sedimento si existen pigmentos de ácidos biliares; el valor de NGAL deberá considerarse con el radio de NGAL/creatinina urinaria (mcg/g) para evitar variabilidad.

Referencias

- ¹ Garcia-Tsao, G., Parikh, C, Viola, A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008; 48: 2064–2077.
- ² Belcher, J. M. et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2013; 57: 753–762.
- ³ Velez, Therapondos, Juncos. eappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol*. 2020 (3);16(3):186.
- ⁴ Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013; 59: 482-
- ⁵ Scott RA, et al. Acute kidney injury is independently associated with death in patients with cirrhosis. *Frontline Gastroenterology*. 2013; 4:191–197.
- ⁶ PT Murray et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney International*. 2014; 85: 513–521.
- ⁷ Moore P, Hsu R, Liu K. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *AJKD*. 2018; 72 (1): 136-148.
- ⁸ Rosi, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? *Liver Int*. 2015; 35: 2108–2114.
- ⁹ Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015; 62: 968-974.
- ¹⁰ Huelin, Piano, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 15: 438–445.
- ¹¹ Amathieu, et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 2017 (5); 66:1592-160.
- ¹² Weichselbaum L, Gustot T. The Organs in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis*. 2016; 36: 174- 180.
- ¹³ R. Moreau, R. Jalan, P. Gines, M. Pavesi, P. Angeli, J. Cordoba, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426-1437.
- ¹⁴ Lee CH on. Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(2):185–91.
- ¹⁵ Patel, Connor. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: an underappreciated cause of acute kidney injury. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2016; 23: 160–166.
- ¹⁶ Mucino. Mechanisms of kidney dysfunction in the cirrhotic patient_ non-hepatorenal acute on chronic kidney damage considerations. *Annals of Hepatologu*. 2020 ; 19: 145- 152.
- ¹⁷ Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 3035-49.
- ¹⁸ Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 2064–2077.

- ¹⁹ Prakash J, Mahapatra AK, Ghosh B, Arora P, Jain AK. Clinical spectrum of renal disorders in patients with cirrhosis of liver. *Ren Fail* 2011; 33: 40–46.
- ²⁰ Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46:927.
- ²¹ De las Heras D, Fernández J, Ginès P, Cárdenas A, Ortega R, Navasa M, et al. Increased carbon monoxide production in patients with cirrhosis with and without spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003; 38: 452-9.
- ²² Fukazawa K, Lee HT. Updates on Hepato-Renal Syndrome. *J Anesth Clin*. 2013 (4); 9: 2-8.
- ²³ Rivolta R, Maggi A, Castagnone D, et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed by doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*. 1998. 28 (5): 1235-1240.
- ²⁴ Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Messenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15492–15498.
- ²⁵ Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11 (03): 177–186.
- ²⁶ Moller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int*. 2018; 38: 570–580.
- ²⁷ Carvalho, Kroll. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019; 52(2): 1-9.
- ²⁸ Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2017; 66: 849- 859.
- ²⁹ Park JS, Svetkauskaite D, He Q, Kim JY, Strassheim D, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem*. 2004; 279: 7370-7377.
- ³⁰ Salerno F, et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis a consensus workshop of the International Ascites Club. *Gut* 2007;56:1310–1318.
- ³¹ George CRP. The Rise and Fall of Acute Tubular Necrosis - An exercise in medical semiotics. *G Ital Nefrol*. 2018 Feb;35(Suppl 70):138-142.
- ³² Kummar. Cellular and molecular pathways of renal repair after acute kidney injury. *Kidney International* (2018) 93, 27–40.
- ³³ Russ, Stevens. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2015; 3: 195–204.
- ³⁴ Daugherty N, Hammond K, Osberg I. Bilirubin interference with the kinetic Jaffe method for serum creatinine. *Clin. Chem*. 1978; 24; 392–393.
- ³⁵ Carrier P, Debette-Gratien, Loustaud-Ratti. Serum creatinine in cirrhotic patients: a cornerstone. *AME Med J*. 2018; 3: 109.
- ³⁶ Richards AM. New biomarkers in heart failure: applications in diagnosis, prognosis and guidance of therapy. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 635-639.
- ³⁷ Iqbal N, Alim KS, Aramin H, Iqbal F, Green E, Higginbotham E, et al. Novel biomarkers for heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 1155-1169.
- ³⁸ Vishal, et al. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48: 463-493.

- ³⁹ Mehta RL. Biomarker explorations in acute kidney injury: the journey continues. *Kidney Int.* 2011; 80: 332–334.
- ⁴⁰ Murray, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney International.* 2014; 85: 513–521.
- ⁴¹ Coca, Yalavarthy, et. al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: Systematic review. *Kidney Int.* 2008; 73: 1008-1016.
- ⁴² Alge et al. Mechanistic Implications of AKI Biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10: 147–155.
- ⁴³ Snoeijs, et al. Tubular epithelial injury and inflammation after ischemia and reperfusion in human kidney transplantation. *Ann Surg.* 2011; 253: 598-604.
- ⁴⁴ M. Conti, Moutereau, Zater et al., Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2006; 44 (3): 288–291.
- ⁴⁵ M. Nejat, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010; 25: 3283–3289.
- ⁴⁶ Zhang, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2011; 58: 356–365.
- ⁴⁷ Zhang, Xu, Ni, Jin. Serum Cystatin C is Associated with Renal Function Recovery in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Nephron Clin Pract.* 2012; 122: 86-92.
- ⁴⁸ Markwardt et al. Plasma Cystatin C is a predictor of renal dysfunction, ACLF and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology.* 2017;66 (4):1232-1241.
- ⁴⁹ Mindikoglu, et al. Performance of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology.* 2014; 59(4):1532-1542.
- ⁵⁰ Pöge U et al. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006. 21: 660–664.
- ⁵¹ Torre, et al. Creatinine Versus Cystatin C for Estimating GFR in Patients With Liver Cirrhosis. 2016; 67 (2): 342-344.
- ⁵² Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 1301–11.
- ⁵³ Ichimura, et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 286: F552–F563.
- ⁵⁴ Han, Bailly, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237–244.
- ⁵⁵ Liangos et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 904–912.
- ⁵⁶ Vaidya et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Trans Sci.* 2008; 1: 200–208.
- ⁵⁷ Ariza, et al. Analysis of a Urinary Biomarker Panel for Clinical Outcomes Assessment in Cirrhosis. *PLoS ONE* 10. 2015 (6): e0128145.

- ⁵⁸ Mishra, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003. 14: 2534–2543.
- ⁵⁹ Fagundes, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012; 57(2): 267-273.
- ⁶⁰ Siew, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009. 20: 1823–1832.
- ⁶¹ Aghel, Shrestha, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010. 16: 49–54.
- ⁶² Huelin, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019; 70 (1): 319-333.
- ⁶³ Xu, et al. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2015; xxx–xxx.
- ⁶⁴ Noiri, et al. Urinary fatty acid-binding protein 1: An early predictive biomarker of kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 296: F669–F679.
- ⁶⁵ Kwiecien, et al. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress-induced gastric injury. *J Physiol Pharmacol*. 2014; 65(5): 613-22.
- ⁶⁶ Yamamoto, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2894–2902.
- ⁶⁷ Doi, et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med*. 2011; 39: 2464–2469.
- ⁶⁸ Wu, et al. IL-18 contributes to renal damage after ischemiareperfusion. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 2331–2341.
- ⁶⁹ Melnikov, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest*. 2001; 107: 1145–1152.
- ⁷⁰ Puthumana, Ariza, Belcher. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 July ; 15(7): 1003–1013.
- ⁷¹ Kashani, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013; 17: R25.
- ⁷² Koyner, Shaw, Chawla, et al; Sapphire Investigators: Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2 (TIMP-2) and IGF-Binding Protein-7 (IGFBP7) Levels Are Associated with Adverse Long-Term Outcomes in Patients with AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26: 1747–1754.
- ⁷³ Kyung, et al. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. *Nature research*. 2019; 9:14508.
- ⁷⁴ Fogazzi, Garigali. The clinical art and science of urine microscopy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003; 12(6): 625-632.
- ⁷⁵ Perazella, Markowitz. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat. Rev. Nephrol*. 2010; doi:10.1038/nrneph.2010.71
- ⁷⁶ Daza, et al. Role of Urinary Dysmorphic Red Blood Cells In Glomerular Disease. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2016; 36 (4): 229-34.

- ⁷⁷ Cavanaugh, Perazella. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum. *AJKD*. 2019; 73 (2): 258- 272.
- ⁷⁸ Perazella, et al. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. 3: 1615–1619.
- ⁷⁹ Elías, et al. Possible mechanism of un-conjugated bilirubin toxicity on renal tissue. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol*. 1987; 87: 1003-1007.
- ⁸⁰ Betjes, Bajema. The pathology of jaundice-related renal insufficiency: cholemic nephrosis revisited. *J Nephrol*. 2006; 19: 229-233.
- ⁸¹ Poloni, et al. Utility of a urine sediment score in hyperbilirubinemia/hyperbilirubinuria. *Clin Nephrol*. 2019; 92: 141-150.
- ⁸² Palmer, Joy. The Use of Selected Urine Chemistries in the Diagnosis of Kidney Disorders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019. 14: 306–316.
- ⁸³ Miller, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. *Ann Intern Med*. 1978. 89: 47–50.
- ⁸⁴ Palmer. Pathogenesis of ascites and renal salt retention in cirrhosis. *J Investig Med*. 1999. 47: 183–202.
- ⁸⁵ Bankir, Yang. New insights into renal urea and glucose handling. *Kidney International*. 2012. 81; 1179- 1198.
- ⁸⁶ Carvounis, Nisar, Guro-Razuman. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney International*. 2002; 62: 2223–2229.
- ⁸⁷ Patidar, et al. Fractional Excretion Of Urea: A Simple Tool For The Differential Diagnosis Of Acute Kidney Injury In Cirrhosis. *Hepatology*. 2018; 68(1): 224–233.
- ⁸⁸ Allegretti, Vela, Endres, et al. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2021;12: 1-10.