



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO AMERICAN BRITISH COWDRAY

**EVALUACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS PARA
DESENLACES DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES
CON HEPATOPATÍA CRÓNICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
LAURA CRESPO ORTEGA

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES):

JOSÉ SALVADOR LÓPEZ GIL



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO
Septiembre 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE:

1.0 GLOSARIO DE ABREVIACIONES.....	2
2.0 DATOS GENERALES.....	3
3.0 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	3
4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
4.1 JUSTIFICACIÓN.....	7
4.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	7
5.0 HIPÓTESIS.....	7
6.0 OBJETIVOS.....	7
6.1 OBJETIVO PRIMARIO.....	7
6.2 OBJETIVO SECUNDARIOS.....	8
7.0 METOLOGÍA.....	8
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	8
7.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	8
7.3 TAMAÑO MUESTRAL.....	9
7.4 ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES.....	9
7.5 TÉCNICA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.....	15
8.0 TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
9.0 ASPECTOS ÉTICOS.....	16
10.0 ORGANIZACIÓN.....	16
11.0 RESULTADOS.....	16
12.0 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	18
13.0 CONCLUSIONES.....	20
14.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
15.0 ANEXOS.....	23

1.0 GLOSARIO DE ABREVIACIONES

ACS	Lesión renal aguda por incremento de la presión intraabdominal	por sus siglas en inglés
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos	por sus siglas en español
AKD	Enfermedad Renal Aguda	por sus siglas en inglés
AKI	Lesión Renal Aguda	por sus siglas en inglés
AVP	Arginina-vasopresina	por sus siglas en español
CA-AKI	Lesión renal aguda adquirida de forma comunitaria	por sus siglas en inglés
CKD	Enfermedad Renal Crónica	por sus siglas en inglés
PAMPs	Patrones moleculares asociados a daño	por sus siglas en inglés
DAMPs	Lesión renal aguda adquirida de forma intrahospitalaria	por sus siglas en inglés
HRS	Síndrome hepatorenal	por sus siglas en inglés
HRS-AKI	Síndrome hepatorenal tipo lesión renal aguda	por sus siglas en inglés
HRS-NAKI	Síndrome hepatorenal tipo no lesión renal aguda	por sus siglas en inglés
KRT	Terapia de reemplazo renal	por sus siglas en inglés
MAKE	Eventos adversos renales mayores	por sus siglas en inglés
NPB	Nefropatía por pigmentos biliares	
NTA	Necrosis tubular aguda	por sus siglas en español
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos	por sus siglas en inglés
PIA	Presión intraabdominal	por sus siglas en español
PRA	Azoemia prerrenal	por sus siglas en inglés
RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterona	por sus siglas en inglés
TeFG	Tasa estimada de filtrado glomerular	por sus siglas en español
VCI	Vena Cava Inferior	

2.0 DATOS GENERALES

AUTORES Y GRADOS

Investigador principal:

- Laura Crespo Ortega
 - Residente de 4o año de Medicina Interna del Centro Médico ABC

Asesor de Tesis:

- José Salvador López Gil
 - Jefe de Unidad de Hemodiálisis del Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
 - Profesor Adjunto de Medicina Interna del Centro Médico ABC
 - Adscrito de Nefrología del Centro Médico ABC

DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES: Departamento de Medicina Interna del Centro Médico ABC

INSTITUCIONES PARTICIPANTES: Centro Médico American British Cowdray

3.0 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Lesión Renal Aguda

La lesión renal aguda es un síndrome complejo caracterizado por la disminución de la función renal que se asocia a desenlaces desfavorables a corto y largo plazo. La AKI es una parte de una variedad de condiciones que alteran la función renal, incluyendo la enfermedad renal aguda y la enfermedad renal crónica¹, cuyas definiciones se pueden observar desglosadas en la Tabla 1. En las Guías de KDIGO del 2012, se define AKI como un incremento de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 veces la creatinina basal en 7 días, un incremento de creatinina sérica mayor o igual a 0.3mg/dL en 48hr ó una disminución del gasto urinario a menos de 0.5mL/kg/hr en 6 horas². A parte de esto en estas guías se actualiza la clasificación de severidad de AKI en KDIGO 1, KDIGO 2 y KDIGO 3, cuyas definiciones también se pueden observar en la **Tabla 1**.

Con relación a la epidemiología de la AKI, la carga global de mortalidad asociada a AKI es significativamente mayor a la de cáncer de mama, falla cardíaca o diabetes³. La lesión renal aguda puede ser adquirida en la comunidad o adquirida de forma intrahospitalaria. En países desarrollados, la AKI es predominantemente HA-AKI, mientras que en países en vías de desarrollo la AKI es predominantemente CA-AKI. En un metanálisis de 154 estudios que definían AKI de acuerdo a las Guías de KDIGO 2012, se reportó CA-AKI en 8.3% pacientes y HA-AKI en 20-31.7% de pacientes en diferentes niveles de cuidados intrahospitalarios. En éste estudio se reportó una mortalidad general de 23%, la cual subía casi hasta 50% en pacientes con requerimientos de terapia de reemplazo renal (KRT).⁴ Otros estudios reportan que 10-15% de los pacientes hospitalizados y 60% de los pacientes en terapia intensiva presentan lesión renal, e independientemente de la gravedad y etiología los pacientes con AKI tiene un mayor riesgo de desarrollar ERC a lo largo de su vida y mayor riesgo de mortalidad.¹

Varios estudios han evaluado la mortalidad en pacientes con lesión renal. En un estudio realizado en Brasil en pacientes con lesión renal que se encontraban en unidad de terapia intensiva, la mortalidad era 26% mayor en pacientes con lesión renal. Con relación a la etiología de la lesión renal, aquellos pacientes con AKI asociada a sepsis presentaron una mortalidad 3 veces mayor.⁵ El otro estudio publicado en el 2020, evaluando la carga que representa la lesión renal a nivel mundial, se reportó una mortalidad a 90 días de 23% en los pacientes que desarrollaron lesión renal, así como un mayor tiempo de estancia hospitalaria y mayor gasto en salud.⁶

Existen una gran variedad de causas de lesión renal aguda, incluyendo AKI hemodinámica, asociada a sepsis, post-quirúrgica, asociada a nefrotóxicos, necrosis tubular aguda y causas intrínsecas de lesión renal, como algunas glomerulopatías.

Cirrosis Hepática

La cirrosis es una enfermedad hepática crónica progresiva caracterizada por la formación de nódulos de regeneración en el parénquima hepático, la cual puede culminar en falla hepática y muerte. Es una enfermedad ampliamente prevalente a nivel mundial, que puede ser consecuencia de una gran variedad de causas incluyendo la enfermedad hepática no alcohólica, la enfermedad hepática alcohólica, infecciones crónicas por virus de la hepatitis B y C y enfermedades autoinmunes entre otras.⁷ La cirrosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en personas con enfermedad hepática crónica a nivel mundial, representando un 2.4% de las muertes a nivel mundial en el 2019.⁸ En México se reportó una mortalidad de 23.21% por cirrosis hepática en el 2020, con 36% en hombres y 11% en mujeres.⁹

La historia natural de la cirrosis es caracterizada por una fase compensada y una fase descompensada, la cual es caracterizada por el desarrollo de complicaciones asociadas a la cirrosis, como ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática, cardiomiopatía cirrótica, síndrome hepatopulmonar, y síndrome hepatorenal, entre otros. Los datos clínicos más frecuentes de cirrosis descompensada son ascitis, ictericia, encefalopatía y sangrado.¹⁰ Aproximadamente 5-7% de los pacientes con cirrosis compensada asintomática progresará anualmente a cirrosis descompensada¹¹ y una vez que los pacientes con cirrosis pasan a la fase descompensada, la cirrosis se torna una enfermedad sistémica con alto riesgo de disfunción multiorgánica.

Las alteraciones hemodinámicas en los pacientes cirróticos son sumamente complejas. La distorsión de la arquitectura del parénquima hepático por la fibrosis y los nódulos de regeneración, en conjunto con la hipertensión portal, causan un incremento de las resistencias intrahepáticas. Como consecuencia, se incrementa la actividad de vasodilatadores en circulación esplácnica, como óxido nítrico, monóxido de carbono, prostaciclina y endocannabinoides.¹² Esta vasodilatación esplácnica genera un estado circulatorio hiperdinámico con incremento compensatorio del gasto cardíaco. Asimismo, por la disminución del volumen arterial efectivo circulante, se activan otros sistemas compensatorios, incluyendo la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema simpático y la arginina-vasopresina. La activación de estos sistemas causa una mayor avidéz por sodio y agua la cual propicia la formación de ascitis y el desarrollo de hiponatremia.¹³ La activación de estos sistemas también causa vasoconstricción renal y disminución del flujo sanguíneo renal. Esta vasoconstricción no logra ser contrarrestada por las prostaglandinas por una disminución en la producción local de las mismas y un incremento local de la producción de endotelina, perpetuando la disminución de la perfusión renal y el daño renal.¹³ Otras manifestaciones de las alteraciones hemodinámicas comentadas incluyen el síndrome hepatopulmonar, mayor susceptibilidad a estados de choque y una respuesta cardiovascular disminuida a los estímulos fisiológicos.¹² Una parte importante de las alteraciones hemodinámicas es la disfunción cardíaca secundaria a cardiomiopatía cirrótica, la cual limita la capacidad de incrementar el gasto cardíaco para poder cumplir con las necesidades de la circulación sistémica y puede contribuir a la disminución de la perfusión orgánica.

Otro mecanismo fisiopatológico importante en la cirrosis es el estado de inflamación crónica, el cual es evidenciado por un incremento en los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias y quimiocinas.¹⁴ Una combinación de disbiosis intestinal, sobrepoblación bacteriana intestinal, alteración de las proteínas de unión y la vasodilatación esplácnica causan un incremento en la translocación bacteriana.¹² Esto resulta en la presencia de bacterias y productos bacterianos en la circulación, causando la activación de PAMPs. Asimismo, la inflamación local causada por necrosis y apoptosis de las células en el hígado cirrótico causan la liberación de DAMPs. Los PAMPs y DAMPs causan la activación de células del sistema inmune que liberan moléculas pro inflamatorias y especies reactivas de oxígeno.^{12, 15} Esta serie de eventos culmina en una mayor disfunción circulatoria que propicia el desarrollo de disfunción y falla multiorgánica.

Cirrosis y Lesión Renal

La lesión renal aguda es una de las complicaciones más severas que se presenta en pacientes con cirrosis. Aproximadamente 20% de los pacientes hospitalizados por cirrosis y 40% de los pacientes con cirrosis y ascitis

desarrollan AKI.¹⁶ Un estudio de 1363 pacientes con falla hepática aguda-sobre-crónica reportó que 31% de los pacientes evaluados desarrollaron AKI. Este mismo estudio desarrolló un modelo (Modelo PIRO) para predecir el riesgo de lesión renal y el riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes. Los factores de riesgo descritos en este modelo son: la edad avanzada, creatinina sérica, urea, bilirrubina total, hipoalbuminemia, prolongación de tiempos de coagulación, trombocitopenia, hiponatremia, uso de diuréticos, infecciones bacterianas, exposición a neurotóxicos, datos de SIRS y número de sistemas con falla orgánica.¹⁷ Otro grupo de investigadores en China realizó un estudio donde se subclasifica la prevalencia de lesión renal aguda en CA-AKI y HA-AKI, reportando que de 574 pacientes estudiados, 37.8% presentaron AKI, 25.8% CA-AKI y 74.2% HA-AKI. Este grupo de investigadores desarrolló un modelo para predecir el riesgo de presentar HA-AKI, llamado KP-AKI, el cual considera la edad, sangrado gastrointestinal, infecciones bacterianas, albúmina, bilirrubina total, BUN y tiempo de protrombina.¹⁸ Llama la atención en éste estudio que aquellos pacientes con CA-AKI presentaron una lesión renal más severa y cursaron con mayor mortalidad que aquellos que presentaron HA-AKI.

La lesión renal aguda en los pacientes con cirrosis se asocia con un incremento marcado de la morbimortalidad. En el estudio previamente mencionado, se reportó una mortalidad dos veces mayor en pacientes con ACLF y lesión renal que en aquellos sin lesión renal (50% vs 21.6%).¹⁸ Este mismo estudio establece que mortalidad incrementa con la severidad de lesión renal, reportando una mortalidad de 40.0%, 46.6% y 79.5% en AKI KDIGO 1,2 y 3 respectivamente. Se reporta en la literatura médica que entre 25-30% de los pacientes con cirrosis descompensada que desarrollan lesión renal aguda presentan eventos adversos renales mayores.^{19,20}

Parte de la complejidad de manejar pacientes con lesión renal aguda y cirrosis es que existen una gran variedad de causas de lesión renal. Estos pacientes están expuesto a una variedad de insultos renales, incluyendo las alteraciones hemodinámicas de la cirrosis, la hipovolemia (secundaria a diarrea por las medidas antiemético, sangrado de tubo digestivo ó dosis altas de diuréticos), infecciones (peritonitis bacteriana primaria y otras infecciones bacterianas), hiperbilirrubinemia, incremento de la presión intraabdominal, nefrosarca y medicamentos nefrotóxicos (AINEs, antibióticos, etc.).^{12,16} Vélez et al reportan que de los pacientes con cirrosis y lesión renal aguda, 15-60% de los casos son por necrosis tubular aguda, 15-45% son por azotemia prerrenal y 10-40% son por síndrome hepatorenal tipo AKI.¹⁶ A continuación se desglosan cada uno de los principales tipos de lesión renal en el paciente hepatópata: (1) lesión renal hemodinámica, también conocida como azotemia prerrenal, (2) necrosis tubular aguda, incluyendo nefropatía por pigmentos, (3) lesión renal asociada a incremento de la presión intraabdominal y nefrosarca y finalmente (4) el síndrome hepatorenal. Considerando lo previamente comentado, es importante recordar que la lesión renal aguda en pacientes cirróticos con lesión renal aguda puede ser multifactorial y por ende que las causas previamente mencionadas no son mutuamente excluyentes. Esta interrelación entre los diferentes tipos de lesión renal aguda se puede ver esquematizado en la **Figura 1**.¹⁶

Azoemia Prerrenal

La lesión renal hemodinámica, previamente llamada azoemia prerrenal es un trastorno en el que la reducción del flujo sanguíneo renal genera una disminución en la filtración glomerular, causando un incremento en los niveles de creatinina sérica y urea.^{12,21} En los pacientes con cirrosis, la PRA sucede frecuentemente como consecuencia de hipovolemia. Dentro de las causas más frecuentes de hipovolemia se encuentran el uso de diuréticos, diuresis osmótica, sangrado variceal, diarrea asociada al uso de lactulosa y la poca ingesta vía oral.^{16,21} La PRA suele manifestarse con sed, fatiga, astenia, adinamia, hipotensión y disminución del gasto urinario. Estos pacientes responden adecuadamente a la reanimación hídrica y suelen normalizar la función renal al corregir la hipovolemia.

Necrosis Tubular Aguda y Nefropatía por Pigmentos Biliares

La necrosis tubular aguda es un tipo de lesión renal intrínseca que puede ser generada por hipoperfusión marcada, que genere la necrosis de los túbulos renales ó por exposición a toxinas o medicamentos nefrotóxicos que generen

el mismo desenlace. En pacientes con cirrosis la NTA puede ser causada por toxicidad asociada a medicamentos, por hiperbilirrubinemia marcada o por hipoperfusión que cause isquemia tubular.¹²

La nefropatía por pigmentos biliares es una complicación infrecuente en pacientes con cirrosis y lesión renal, que suele presentarse en paciente con niveles de bilirrubina total ≥ 14 mg/dL.²² En esta entidad, los ácidos biliares y los pigmentos biliares superan la capacidad de depuración por la circulación enterohepática y se acaban filtrando a nivel renal, donde generan daño directo a los túbulos, causando inflamación y liberación de especies reactivas de oxígeno.²³ En algunos casos, puede culminar en la necrosis de los túbulos renales. El estándar de oro para el diagnóstico es la biopsia renal percutánea, sin embargo, por el alto riesgo de sangrado de los pacientes con cirrosis, se puede utilizar el sedimento urinario para orientar el diagnóstico.

El tratamiento de estas dos entidades consta de procurar la euvolemia, suspender nefrotóxicos, quelar los pigmentos renales y en algunas ocasiones la terapia de reemplazo renal. En pacientes con nefropatía por pigmentos biliares se puede utilizar también ácido ursodesoxicólico y diálisis con albúmina.^{22,23}

Incremento de presión intra abdominal

La lesión renal por incremento de la presión intraabdominal es una complicación común de los pacientes con cirrosis. La presión intraabdominal normal es entre 5-8 mmHg. A partir de una PIA $> 12-15$ mmHg hay hipertensión intraabdominal y una PIA > 20 mmHg ya es definitoria de un síndrome compartimental abdominal. Ésta se produce cuando el incremento de la presión en la cavidad abdominal— frecuentemente asociado a ascitis refractaria, intratable o a tensión— supera la presión de los vasos sanguíneos renales, comprimiéndolos y reduciendo tanto el flujo plasmático renal como la diferencia arteriovenosa a nivel renal, causando una disminución en la tasa de filtrado glomerular.²⁴ Este tipo de lesión renal también se conoce como síndrome compartimental abdominal. Dentro de las causas de éste tipo de lesión renal se encuentran ascitis a tensión, obstrucción de la vena porta y hernias umbilicales. El tratamiento de este tipo de lesión renal consta de reducir la presión en la cavidad abdominal, por lo que en algunos casos se pueden requerir paracentesis de grandes volúmenes.

Síndrome Hepatorrenal

La definición del síndrome hepatorrenal ha cambiado de forma significativa en los últimos años. En 1990, el Club Internacional de Ascitis la definió como un incremento de la Creatinina sérica de al menos 50% de su basal a un valor ≥ 1.5 mg/dL.²⁵ Posteriormente, en el 2007 se modificó la definición subclasificando la lesión renal en tipo 1 (un deterioro agudo y abrupto de la función renal) y tipo 2 (un deterioro gradual de la función renal).²⁶ Actualmente, el síndrome hepatorrenal se subdivide en síndrome hepatorrenal tipo lesión renal aguda y no lesión renal aguda, los cuales reemplazaron al síndrome hepatorrenal tipo 1 y tipo 2 respectivamente.^{13, 27, 28} En la **Tabla 2** se pueden observar con más detalle las definiciones previamente descritas.

El diagnóstico del síndrome hepatorrenal es complejo, dado que implica excluir otras causas de lesión renal y requiere una evaluación completa del estado de volemia del paciente. Parte de las medidas generales de tratamiento en un paciente en el que se sospecha HRS-AKI, es suspender diuréticos, beta-bloqueadores, vasodilatadores y AINEs. En caso de no presentar mejoría posterior a estas medidas y no tener una causa desencadenante identificada, se recomienda iniciar expansión de volumen con infusión de albúmina 20-25% calculada a 1g/kg/día (sin superar 100 g/día).^{12, 27} De forma simultánea se debe realizar una evaluación extensiva para abordar otras causas de lesión renal.

El pilar del tratamiento farmacológico en el HRS-AKI es el uso de vasoconstrictores en conjunto con albúmina intravenosa. La terlipresina, a pesar de no estar aprobada por la FDA, es el tratamiento de primera elección en las guías de la EASLD. La terlipresina es un análogo sintético de AVP con afinidad principalmente por los receptores V1a y con poca actividad sobre los receptores V1b y V2, logrando la cual vasoconstricción esplácnica así como liberación de ACTH y cortisol para contrarrestar el síndrome hepatoadrenal. La terlipresina tiene una tasa de respuesta de 40-50%.²⁵ La norepinefrina, un vasoconstrictor sistémico potente que logra su

efecto principalmente mediante la activación de receptores alfa-1 en músculo liso, también ha demostrado eficacia en el tratamiento del HRS-AKI, con eficacia reportada de 39-70%.²⁵ Varios estudios han demostrado superioridad de Terlipresina a comparación con Norepinefrina. La combinación de Midodrina y Octreotide es el estándar de tratamiento en los Estados Unidos, sin embargo algunos estudios comparando esta combinación con terlipresina han demostrado ser menos eficaz que la Terlipresina, la cual tiene tasas de respuesta general y de respuesta completas superiores (4.8% vs 55% y 28.6% vs 70.4% respectivamente).²⁵ En pacientes que no presentan mejoría de la función renal a pesar de la terapia con vasoconstrictores y albúmina, otras opciones de tratamiento incluyen la realización de un shunt porto-sistémico transyugular, la terapia de reemplazo renal y el trasplante hepático ó trasplante dual.^{12, 28}

4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El 30-40% de los pacientes con cirrosis descompensada presentan lesión renal aguda, de los cuales aproximadamente 25-30% presentan desenlaces adversos renales. Además la lesión renal aguda en pacientes con ACLF tiene una mortalidad de 40-70%. En la actualidad existen varios tipos de lesión renal aguda en el paciente con cirrosis descompensada.

4.1 JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con cirrosis descompensada y lesión renal aguda presentan una mortalidad >40%. A pesar de qué se han estudiado algunos factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en pacientes con ACLF y lesión renal aguda, no hay estudios explorando si el tipo de lesión renal qué presente el paciente tiene algún valor pronóstico. Por este motivo consideramos primordial evaluar si el tipo de lesión renal juega algún rol pronóstico para predecir los desenlaces, dado qué ésto sería de utilidad en el manejo y toma de decisión de estos pacientes.

4.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tipo de lesión renal aguda que presenten los pacientes con cirrosis descompensada tiene algún valor pronóstico para predecir desenlaces adversos renales?

5.0 HIPÓTESIS

- **Hipótesis:** El tipo de lesión renal aguda si tiene un valor pronóstico significativo para predecir la gravedad de lesión renal requerimiento de terapia de reemplazo renal o mortalidad en pacientes con cirrosis qué presentan lesión renal aguda

6.0 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar correlación entre tipo de lesión renal aguda y desarrollo de MAKE como desenlace compuesto.

6.2 OBJETIVO SECUNDARIOS

- Evaluar si el tipo de lesión renal aguda tiene alguna correlación con:
 - Mortalidad
 - Requerimiento de KRT
 - Incremento de CrS $\geq 50\%$ en 48 hrs
 - Deterioro de la función renal:
 - TeFG $< 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ al egreso
- Describir factores de riesgo para el desarrollo de MAKE en general

7.0 METOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- A) **CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO:** original
- B) **TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Analítica
- C) **CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:**
 - **Finalidad:** Analítico
 - **Dirección:** Prospectivo
 - **Cronología:** Longitudinal
 - **Asignación Experimental:** Observacional
 - **Fuente:** secundaria (expediente clínico electrónico)
- D) **ÁREA DE INVESTIGACIÓN:** Clínica
- E) **LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:** Medicina Interna
- F) **TIPO DE ESTUDIO:** Cohorte prospectiva

7.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

- A) **Población Objetivo:** Pacientes con cirrosis que sean hospitalizados en cualquiera de los dos campus del Centro Médico ABC en los últimos 10 años.
- B) **Población Elegible:**
 - a) **Criterios de Inclusión**
 - i) Mayores de 18 años
 - ii) Con diagnóstico previo o a su ingreso de cirrosis hepática
 - iii) Presenten lesión renal aguda por criterios de CrS durante su hospitalización
 - b) **Criterios de Exclusión**
 - i) Pacientes post-trasplantados: hígado ó riñón
 - ii) Insuficiencia Cardíaca preexistente
 - iii) Pacientes con malignidad de base
 - iv) Pacientes con CKD en terapia de reemplazo renal previo al inicio del estudio (Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal)
- C) **Criterios de Eliminación:**
 - Que se inicien cuidados paliativos ó sedación paliativa al momento del diagnóstico de lesión renal aguda
 - Pérdida de seguimiento

- Que no cuenten con creatinina sérica al menos 48 hr después desarrollo de lesión renal aguda
- Que no cuenten con un examen general de orina en las 24-72 hr antes o después del diagnóstico de lesión renal

7.3 TAMAÑO MUESTRAL

Muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección en el periodo de estudio.

El tamaño de la muestra se determinó utilizando una fórmula de proporción de población única ²⁹. En un estudio realizado por Fagundes et al en publicado en el Journal of Hepatology la proporción de pacientes cirróticos con lesión renal aguda que desarrollaron un MAKE fue del 25%.¹⁹ Considerando un error de muestreo tolerable del 5% y un 95% de nivel de confianza, el tamaño de muestra se determinó de la siguiente manera:

$$n = \frac{(Z\alpha/2)^2 (p) (1-p)}{(D)^2}$$

Donde n = tamaño de muestra, $Z\alpha$ = nivel de confianza al 95% (valor estándar = 1.96), p = proporción de casos de MAKE entre pacientes cirróticos que desarrollan AKI (25%), y D = margen de error al 5% (0.05).

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.25) (1-0.25)}{(0.05)^2} = 288$$

Dado que la muestra se extrajo de una población finita (inferior a 10,000), el tamaño de la muestra se ajustó mediante la fórmula de Cochran para muestras finitas.³⁰

$$n_a = \frac{n}{1 + (n/N)^2}$$

Donde n_a = tamaño de muestra ajustado y N = número total de pacientes disponibles en el periodo de estudio.

$$n_f = \frac{288}{1 + (288/XXXXXXX)^2} = 98$$

Dado que se trata de una cohorte, para minimizar el sesgo de pérdida de información se incrementó un 20% el tamaño de muestra calculado, por lo cual concluimos que el tamaño de muestra necesario para determinar una diferencia de 3-5% entre el riesgo de MAKE en nuestra población es de 117 pacientes.

7.4 ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

Variables Dependientes:

- Desenlaces adversos renales mayores (MAKE)
 - Incremento de $\geq 50\%$ de Creatinina sérica en 48hr
 - Necesidad de terapia de reemplazo renal
 - TeFG < 15mL/min/1.73m² al egreso hospitalario
 - Muerte por cualquier causa

Variables Independientes

En la siguiente tabla se describen las variables que serán evaluadas:

Variable	Definición Operativa	Tipo de Variable	Codificación / Unidades de Medición
Características basales de los pacientes			
Sexo	Sexo biológico perteneciente	Cualitativa nominal	(1) Mujer, (2) Hombre
Fecha de Nacimiento	Fecha calendario de nacimiento	Cualitativa nominal	Día / Mes / Año DD / MM / AAAA
Edad	Número de años vividos	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Antecedentes Personales Patológicos de Relevancia			
Diabetes Mellitus (DM)	Diagnóstico previo de DM2 referido por el paciente a su ingreso por notas previas	Cualitativa nominal	(1) Si, (0) No
Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	Diagnóstico previo de HAS referido por el paciente a su ingreso o por notas previas	Cualitativa nominal	(1) Si, (0) No
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	Diagnóstico previo de ERC referido por el paciente a su ingreso o por notas previas	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Estadio KDIGO de ERC	Estadio de KDIGO de ERC según la definición de las guías de KDIGO de 2012	Cualitativa Ordinal	(0) G1, (1) G2, (2) G3a, (3) G3b, (4) G4, (5) G5
Creatinina basal (Cr-b)	Creatinina sérica basal ó CrS basal estimada utilizando MDRD con una TeFG 75 mL/min/1.73m ²	Cuantitativa continua	1 → ∞
Cirrosis	Diagnóstico previo de Cirrosis referido por el paciente a su ingreso o por notas previas	Cualitativa nominal	(1) Si, (0) No
Clasificación de Child-Turcotte-Pugh	Clase de Child-Turcotte-Pugh obtenida por la suma de los parámetros	Cualitativa Ordinal	(1) A (2) B (3) C
Complicación de cirrosis con Sangrado de Tubo Digestivo Variceal (STDV)	Antecedente referido por el paciente a su ingreso o por notas previas de eventos de STDV	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Complicación de cirrosis con ascitis	Antecedente referido por el paciente a su ingreso o por notas previas de eventos de ascitis	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Complicación de cirrosis con encefalopatía hepática	Antecedente referido por el paciente a su ingreso o por notas previas de eventos de encefalopatía hepática	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Compilación de cirrosis con eventos de peritonitis bacteriana espontánea (PBE)	Antecedente referido por el paciente a su ingreso o por notas previas de eventos de PBE	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Medicación Actual			
Diurético de Asa	Consumo de furosemida, torasemida, bumetanida o ácido etacrínico previo al evento de lesión renal aguda	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Diurético Tiazida	Consumo de hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida previo al evento de lesión renal aguda	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Antagonistas de receptores de mineralocorticoide	Consumo de espironolactona, eplerenona o finerenone, previo al evento de lesión renal aguda	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No

Lactulosa	Consumo de lactulosa (VO ó IR) previo al evento de lesión renal aguda	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
IECAs ó ARA-II	Consumo de cualquier inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina-II previo al evento de lesión renal aguda	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Beta-Bloqueadores	Consumo de beta-bloqueadores previo al evento de lesión renal aguda	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
AINEs	Consumo de AINEs previo al evento de lesión renal aguda	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Contraste IV	Administración de contraste intravenoso previo al evento de lesión renal aguda	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Datos Generales de la Hospitalización del Pacientes			
Motivo de Ingreso	Causa de hospitalización del paciente con cirrosis	Cualitativa Nominal	(1) Infección (2) Sangrado Tubo Digestivo (3) Ascitis (4) Encefalopatía Hepática (5) Hidrotórax Hepático (6) Lesión Renal Aguda (7) ACLF (8) Peritonitis Bacteriana Espontánea (9) Otro
Fecha de Ingreso	Fecha calendario de ingreso al hospital	Cualitativa nominal	Día / Mes /Año DD / MM / AAAA
Fecha de Egreso	Fecha calendario de egreso hospitalario sea por mejoría, alta voluntaria, traslado, o defunción	Cualitativa nominal	Día / Mes /Año DD / MM / AAAA
Días de estancia en piso de hospitalización	Días totales de estancia en piso de hospitalización	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Días de estancia en unidad de cuidados intensivos	Días totales de estancia en piso de unidad de cuidados intensivos	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Exploración Física al Diagnóstico de Lesión Renal Aguda			
Tensión Arterial Sistólica (TAS)	TAS en mmHg capturada en notas de evolución el día en el cual desarrolla lesión renal aguda	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Tensión Arterial Diastólica (TAD)	TAD en mmHg capturada en notas de evolución el día en el cual desarrolla lesión renal aguda	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Frecuencia cardíaca (FC)	FC en latidos por minuto capturada en notas de evolución el día en el cual desarrolla lesión renal aguda	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Frecuencia respiratoria (FR)	FR en respiraciones por minuto capturada en notas de evolución el día en el cual desarrolla de lesión renal aguda	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Talla	Talla en metros del paciente	Cuantitativa continua	1 → ∞
Peso	Peso en kilogramos del paciente	Cuantitativa continua	1 → ∞
Edema	Presencia de edema en extremidades inferiores o zonas de declive capturado en notas de evolución del día en el cual desarrolla lesión renal aguda	Cualitativa Ordinal	(0) No, (1) 1+, (2) 2+, (3) 3+, (4) 4+, (5) anasarca
Ascitis	Presencia de ascitis capturado en notas de evolución el día que desarrolla lesión renal aguda	Cualitativa Ordinal	(0) No, (1) Si (2) A tensión

Ingurgitación Yugular	Presencia de ingurgitación yugular capturado en notas de evolución el día que desarrolla lesión renal aguda	Cualitativa Ordinal	(0) No, (1) G1 (2) G2 (3) G3
Presión Intraabdominal	Presión intraabdominal medida en mmHg capturada en hojas de enfermería 48-72 hr previas al desarrollo de lesión renal aguda	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Laboratorios al Diagnóstico de Lesión Renal Aguda			
Séricos	Hemoglobina, Plaquetas, Creatinina sérica, BUN, Sodio, Potasio, Cloro, CO2 total, AST, ALT, FA, GGT, DHL, BT, BD, Albumina, INR, Fibrinógeno, PCR, PCT	Cuantitativas continuas	0 → ∞
Urinarios	Sodio urinario, potasio urinario, creatinina urinaria y Osmolaridad urinaria	Cuantitativas continuas	0 → ∞
Proteinuria	Proteinuria capturada en Examen General de Orina en mg/dL	Cuantitativas continuas	0 → ∞
Cilindros Urinarios	Reporte de cilindros urinarios en notas o en examen general de orina	Cualitativa Ordinal	(0)= no hay, (1) = Hialinos, (2) Granulosos, (3) Pigmentos Biliares
Estudios de Imagen al Diagnóstico de Lesión Renal Aguda			
Diámetro de Vena Cava Inferior (VCI)	Diámetro de VCI en cm evaluado en ECOTT ó por POCUS en las 24-48 hr antes o después del desarrollo de lesión renal aguda	Cuantitativa continua	1 → ∞
Índice de Colapsabilidad de VCI	Índice de colapsabilidad (%) reportado en ECOTT o por POCUS en las 24-48hr antes o después del desarrollo de lesión renal aguda	Cuantitativa continua	1 → ∞
Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI)	FEVI (%) calculada por método biplanar ó de Simpson reportado en ECOTT que se haya realizado durante la hospitalización	Cuantitativa continua	1 → ∞
Grado de Disfunción Diastólica	Grado de disfunción diastólica reportado por ECOTT que se haya realizado durante la hospitalización	Cualitativa ordinal	(0)= No tiene Disfunción Diastólica , (1) = Grado 1, (2) Grado 2, (3) Grado 3, (4) Grado 4
E/e'	E/e' reportada en ECOTT que se haya realizado durante la hospitalización previo al desarrollo de lesión renal aguda	Cuantitativa continua	1 → ∞
Parámetros de Seguimiento hasta Resolución de Lesión Renal Aguda ó desarrollo de MAKE			
Gasto Urinario	Gasto urinario en 24hr en mL capturado en hojas de enfermería de cada día desde desarrollo de lesión renal aguda	Cuantitativa continua	1 → ∞
Creatinina sérica	Creatinina sérica en mg/dL de cada día desde desarrollo de lesión renal aguda	Cuantitativa continua	1 → ∞
BUN	Nitrógeno de urea en sangre en mg/dL de cada día desde desarrollo de lesión renal aguda	Cuantitativa continua	1 → ∞
Severidad del Paciente al Diagnóstico de Lesión Renal Aguda			
MELD-Na	Puntuación de MELD-Na al del desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
APACHE Score	Puntuación de APACHE al desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞

SOFA Score	Puntuación de SOFA al desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
CLIF-SOFA	Puntuación de CLIF-SOFA al desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Severidad de AKI	Severidad de AKI según clasificación de KDIGO por criterios de Creatinina sérica	Cualitativa Ordinal	(1) KDIGO 1, (2) KDIGO 2, (3) KDIGO 3
Tratamiento del Paciente			
Requirió Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos	Requerimiento de manejo en unidad de cuidados intensivos después del desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Requirió Vasopresores	Requerimiento de vasopresores después del desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Requirió Inotrópicos	Requerimiento de inotrópicos después del desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Requirió Apoyo Ventilatorio	Requerimiento de VMNI ó VMI durante su hospitalización después del desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Requirió Paracentesis	Requerimiento paracentesis durante su hospitalización después del desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Volumen de Paracentesis	Volumen de paracentesis (L) en caso de haberse realizado una después del desarrollo de AKI	Cuantitativa continua	1 → ∞
Requirió infusión de Albumina	Requerimiento de infusión de albumina durante su hospitalización después del desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Días con infusión de Albumina	Días totales con infusión de albumina desde desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Gramos/día de infusión de albumina	Gramos de albumina diarios administrados en promedio	Cuantitativa continua	1 → ∞
Requirió terlipresina	Requerimiento de infusión o bolos de terlipresina durante su hospitalización después de desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(0) No, (1) Si en infusión, (2) Si en bolos
Días con terlipresina	Días totales con administración de terlipresina desde desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Dosis de terlipresina	Dosis máxima diaria de terlipresina administrada desde desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Requirió Norepinefrina	Requerimiento de infusión de Norepinefrina durante su hospitalización después de desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Días con Norepinefrina	Días totales con infusión de norepinefrina desde desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Requirió Midodrine + Octreotide	Requerimiento de infusión de Midodrine +Octreotide durante su hospitalización después de desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Días con Midodrine + Octreotide	Días totales con infusión de Midodrine + Octreotide desde desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Requirió diuréticos de asa	Requerimiento de diuréticos de asa después de desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(0) No, (1) Si en infusión, (2) Si en bolos
Dosis máxima diaria	Dosis máxima diaria en mg de furosemida IV (o su equivalente) después de desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Requirió diurético tiazida	Requerimiento de diurético tiazida después de desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No

Requirió antagonista de receptores de aldosterona	Requerimiento de antagonista de receptores de aldosterona de desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Requirió acetazolamida	Requerimiento de acetazolamida después de desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Requirió iSGLT2	Requerimiento de inhibidor del canal SGLT2 después de desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Recibió Antibióticos	Administración de antibióticos previo al desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Recibió Antifúngicos	Administración de antifúngicos previo al desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Recibió Antivirales	Administración de antivirales previo al desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Recibió UDCA	Administración de ácido ursodeoxicólico después del desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Recibió AINEs	Administración de AINEs previo al desarrollo de AKI	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Desenlaces			
KRT	Requerimiento de KRT después del desarrollo de AKI	Cualitativa Ordinal	(0) No (1) Terapias Lentas (2) Intermitente
Días con KRT	Días totales que el paciente recibió KRT después del desarrollo de AKI	Cuantitativa discreta	1 → ∞
Falleció	Egreso hospitalario del paciente fue por defunción	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
Incremento de CrS ≥ 50% de Creatinina sérica en 48hr	Incremento de Creatinina sérica mayor o igual al 50% en 48hr	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
TeFG < 15mL/min/1.73m ²	Tasa estimada de Filtrado Glomerular calculada con CrS utilizando la fórmula de CKD-EPI < 15mL/min/1.73m ² al egreso hospitalario	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No
TeFG < 30mL/min/1.73m ²	Tasa estimada de Filtrado Glomerular calculada con CrS utilizando la fórmula de CKD-EPI < 30mL/min/1.73m ² al egreso hospitalario	Cualitativa Nominal	(1) Si, (0) No

Definiciones Operacionales de tipos de lesión renal aguda

Azotemia Prerenal	<p>Paciente con cirrosis que presente ↑ de CrS ≥ 0.3mg/dL en 48hr de su basal o ↑ de CrS > 1.5x basal y:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cuento con un antecedente de causa precipitante de hipovolemia: sangrado de tubo digestivo variceal, uso de laxantes logrando >3 evacuaciones al día, uso de diuréticos, diarrea o vómito ● Sedimento urinario con ausencia de cilindros granulosos o de pigmentos biliares ● Cumple 1 de los 2 siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Valoración ultrasonográfica compatible con hipovolemia (VCI con diámetro < 1.3 cm con un Índice de colapsabilidad de VCI ≥ 40%) ○ Valoración clínica sugestiva de depleción de volumen (mucosas secas, ausencia de derrame pleural y/o edema de extremidades inferiores, TAM < 60 mmHg)
Lesión renal aguda por Incremento de PIA	<p>Paciente con cirrosis y ascitis (ascitis palpable ó ascitis a tensión a la exploración física) que presente lesión renal aguda y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PIA > 12mmHg ● Valoración ultrasonográfica compatible con hipertensión intraabdominal (VCI con diámetro > 1.3cm y un Índice de colapsabilidad de VCI < 40%)

Síndrome Hepatorrenal Tipo AKI	<p>Paciente con cirrosis que presente \uparrow de CrS $\geq 0.3\text{mg/dL}$ en 48hr de su basal o \uparrow de CrS $> 1.5\text{x}$ basal y:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datos sugestivos de vasoconstricción renal (FENa $< 0.2\%$) • Falta de mejoría de función renal a pesar de suspender diuréticos y al menos 2 días con Albúmina IV 1g/kg/día <p>Ausencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sedimento urinario con cilindros granulosos • Datos de choque • Evidencia de enfermedad de parénquima renal (proteinuria $> 500\text{ mg/día}$, Microhematuria > 50 eritrocitos/HPF y USG Renal sin alteraciones morfológicas ni datos de obstrucción ureteral)
Necrosis Tubular Aguda	<p>Paciente con cirrosis que presente \uparrow de CrS $\geq 0.3\text{mg/dL}$ en 48hr de su basal o \uparrow de CrS $> 1.5\text{x}$ basal acompañado de oligoanuria (Gasto Urinario $< 0.5\text{mL/kg/hr}$ por al menos 6 hora ó una uresis $< 100\text{ mL}$ en 24 hr) y al menos uno de los 3 siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sedimento urinario con presencia de cilindros granulosos • Antecedente de choque ó exposición a nefrotóxicos clásicamente asociados a necrosis tubular aguda <p>Ó paciente con cirrosis que presente \uparrow de CrS $\geq 0.3\text{mg/dL}$ en 48hr de su basal o \uparrow de CrS $> 1.5\text{x}$ basal acompañado de oligoanuria y biopsia renal percutánea con evidencia de necrosis tubular aguda</p>
Nefropatía por pigmentos biliares	<p>Paciente con cirrosis que presente \uparrow de CrS $\geq 0.3\text{mg/dL}$ en 48hr de su basal o \uparrow de CrS $> 1.5\text{x}$ basal y:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina Total $> 14\text{ mg/dL}$ • Oligoanuria, definido como un gasto urinario $< 0.5\text{mL/kg/hr}$ por al menos 6 horas o una uresis $< 100\text{ mL}$ en 24 hr • Sedimento Urinario con presencia de cilindros de pigmentos biliares <p>Ó paciente con cirrosis que presente \uparrow de CrS $\geq 0.3\text{mg/dL}$ en 48hr de su basal o \uparrow de CrS $> 1.5\text{x}$ basal Biopsia Renal Percutánea con evidencia de cilindros amarillos-verdosos obstruyendo la luz tubular (cilindros de biliverdina y bilirrubina)</p>

7.5 TÉCNICA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Todos los datos fueron recopilados del expediente electrónico y el expediente físico digitalizado en la plataforma OnBase del Centro Médico American British Cowdray. Se evaluaron los expedientes de todos los pacientes con cirrosis que hayan ingresado con ó que hayan desarrollado lesión renal aguda en los últimos 10 años. Los datos crudos fueron capturados por la investigadora principal y por algunos médicos voluntarios en un documento de Excel, el cual fue posteriormente depurado por la investigadora principal.

Entre el 01 de Enero de 2013 y el 31 Julio 2023, 197 pacientes con cirrosis que presentaron lesión renal aguda cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 93 pacientes cumplieron criterios de eliminación, por lo que se incluyeron 104 pacientes en el análisis. En la **Figura 2** se desglosa el proceso de selección de pacientes así como las características de los pacientes que cumplieron criterios de eliminación.

8.0 TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variable y distribución. Se presentan números (con porcentajes) para variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se analizó la distribución de los datos, a través de la prueba de Kolmogorov Smirnov o Shapiro Wilk. Aquellas variables cuantitativas con distribución normal se presentan a través de medias (con desviaciones estándar) y aquellas de libre distribución se presentan con medianas (con rango intercuartílico) Se comparan variables continuas con la prueba de T de student o U de Mann Whitney y las variables categóricas mediante χ^2 cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo al tipo de distribución.

Para el análisis de los factores de riesgo, se realizó un análisis bivariado usando razón de productos cruzados e intervalos de confianza al 95%; de acuerdo con los resultados y a la importancia clínica de las variables se efectuó un análisis de regresión logística binaria múltiple.

El valor de significancia estadística considerado fue de 0.05. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 25 y Rstudio versión 2022.02.0.

9.0 ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio con recopilación de datos retrospectiva que le confiere riesgo inferior al mínimo. El estudio se encuentra de acuerdo a la normativa mexicana y de investigación en seres humanos y a los códigos de ética internacional. Se protegió la confidencialidad de los sujetos.

10.0 ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS: Laura Crespo Ortega, Rodrigo Villaseñor Echavarrí, Laura Rincón, Valeria Liberman, Alistair Jimenez.

RECURSOS MATERIALES: Los propios del investigador.

11.0 RESULTADOS

Características basales

De los 104 pacientes incluidos en el análisis estadístico, 54 pacientes cumplieron criterios de PRA (51.9%), 20 pacientes cumplieron criterios de HRS-AKI (19.2%), 13 pacientes cumplieron criterios para lesión renal por incremento de la PIA (12.5%), 13 pacientes cumplieron criterios para NTA (12.5%) y 4 pacientes cumplieron criterios para NPB (3.8%). Dado que 41 pacientes inicialmente cumplieron criterios para más de 1 tipo de lesión renal aguda, cada paciente se categorizó según el mecanismo principal de lesión renal, a criterio del investigador, tomando en consideración la opinión de los expertos que vieron a estos pacientes durante sus hospitalizaciones respectivas (Nefrólogos y Hepatólogos). La distribución por sexo fue homogénea entre los cinco grupos estudiados. Los pacientes con NPB y ACS fueron significativamente más jóvenes, con medianas de edad de 55 y 62 años respectivamente, a comparación con el resto de los grupos, cuyas medianas de edad están entre 70 y 75 años. Con relación a las comorbilidades de los pacientes en cada grupo, se observó mayor carga de DM en pacientes con PRA, mayor carga de HAS en pacientes con NTA y menor antecedente de CKD en pacientes con HRS-AKI.

Con relación al antecedente de cirrosis, una mayor proporción de pacientes con NPB y de HRS-AKI tenían Cirrosis Child-Pugh C a comparación con los otros grupos. Asimismo, el 85% de pacientes que presentaron ACS y HRS-AKI habían tenido episodios previos de ascitis y una mayor proporción de pacientes con HRS-AKI y NTA había presentado episodios previos de STDV.

El motivo de ingreso más frecuente de los pacientes con HRS-AKI fueron infecciones y episodios de PBE representando el 30% y 25% de motivos de ingreso respectivamente. Los pacientes con NTA se hospitalizaron más frecuentemente por hidrotórax hepático y lesión renal aguda. El 46% de los pacientes con ACS se hospitalizaron por ascitis. Los pacientes con PRA se hospitalizaron más frecuentemente por infecciones y por exacerbación de la encefalopatía hepática.

Con relación a los laboratorios al ingreso, en general los pacientes con NTA se presentaron con niveles de hemoglobina y conteos plaquetarios más bajos que el resto. Los pacientes con NPB se presentaron con CrS más elevadas, sodio sérico más bajos y más acidosis que el resto de los grupos, con medianas de 3.19 mg/dL, 125 mmol/L y 16.8mg/dL respectivamente. Éste grupo de pacientes también se presentó con cifras de Bilirrubina Total y Bilirrubina Directa más elevadas que el resto. Los pacientes que presentaron ACS tenían una relación Na:K urinario más elevadas que el resto de los pacientes. Los pacientes con HRS-AKI y PRA tuvieron fracciones excretadas de sodio más bajas que el resto de los pacientes, con una mediana de 0.26 y 0.16 respectivamente.

Respecto a las escalas de severidad de los pacientes, los pacientes con NPB cursaron con MELD-Na Scores más elevados, mientras los pacientes con NTA y HRS-AKI cursaron con ACLF CLIF-SOFA Scores más elevadas (medianas de 60 puntos en ambos casos) y con SOFA Scores más elevadas. En cuanto a la relación AKI KDIGO 1, 2 y 3, casi 70% de los pacientes con NTA presentaron AKI KDIGO 3, mientras que 85% de los pacientes con ACS y 57% de los pacientes con PRA presentaron AKI KDIGO 1.

Todas las características basales de los pacientes, incluyendo las previamente comentadas se desglosan a detalle en la **Tabla 3**.

Desenlace compuesto de MAKE y desenlaces individuales

Treinta y cuatro por ciento de los pacientes estudiados presentaron el desenlace primario combinado de MAKE. Al momento de realizar el análisis por tipos de lesión renal aguda, 69% de los pacientes con NTA, 50% de los pacientes con HRS-AKI, 50% de los pacientes con NPB, 30% de los pacientes con ACS y 16% de los pacientes con PRA presentaron MAKE. Al realizar la razón de productos cruzados y prueba de hipótesis, se observó que PRA es un factor protector con un OR 0.20 (IC 95% 0.08-0.49) y NTA es factor de riesgo con un OR 5.94 (IC 95% 1.64-21.03) para presentar MAKE. Las razones de momios para HRS-AKI, NPB y ACS no obtuvieron resultados estadísticamente significativos dado que el intervalo de confianza cruza la unidad y el valor de p fue >0.05.

Al momento de analizar los resultados por los desenlaces individuales que componen el desenlace compuesto de MAKE, la relación previamente comentada se mantuvo. Los pacientes con PRA tuvieron menor requerimiento de KRT (7.4%), menor mortalidad (16%), menor frecuencia de incrementos de CrS de $\geq 50\%$ en 48hr (9.3%) y menor frecuencia de TeFG < 15 mL/min/1.73m² al egreso hospitalario (5.6%) a comparación con los otros grupos. Específicamente con relación a la mortalidad, los pacientes con mayor mortalidad fueron aquellos que presentaron NPB (50%), ACS (38%) y HRS-AKI (30%), sin embargo al momento de correr las pruebas estadísticas los resultados no fueron estadísticamente significativos. Ningún paciente en el grupo de ACS requirió KRT, mientras que 50% de los pacientes con NPB y 46% de los pacientes con NTA requirieron KRT. Tener NTA fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para requerimiento de KRT, con un OR de 6.23 (IC 95% 1.76-21.96) con un valor de p = 0.002. La frecuencia de pacientes con TeFG < 15 mL/min/1.73m² al egreso hospitalario fue menor en pacientes con PRA (5.6%) y HRS-AKI (10%), sin embargo, ninguno de los dos fue estadísticamente significativo. Tener ACS fue un factor de riesgo para tener TeFG < 15 mL/min/1.73m² al egreso hospitalario, con un OR 5.16 (IC 95% 1.06-24.9) y una p = 0.026. Estos resultados se presentan con mayor detalle en la **Tabla 4**.

Identificación de Factores de Riesgo para MAKE

Se realizó análisis bivariado para obtener los ORs crudos de diferentes variables para desarrollar MAKE. De todas las variables evaluadas, tener ascitis y/o derrame pleural clínicamente evidentes al momento de diagnóstico de AKI se asociaron con MAKE, con un OR 2.27 (IC 95% 0.87-5.9) y OR 2.92 (IC 95% 1.12-7.59) respectivamente. Asimismo, parece que el conteo plaquetario es un factor protector para MAKE, con un OR 0.99 (IC 95% 0.98-0.99). El resto de resultados del análisis bivariado se presentan en la **Tabla 3**.

Posteriormente se realizó un modelo multivariado, el cual se ajustó para edad, sexo, y grado de KDIGO de la lesión renal aguda, el cual se puede identificar en la **Tabla 4**. En este modelo, se observó que PRA se mantiene siendo un factor de protector para MAKE, con un OR ajustado de 0.20 (IC 95% 0.08-0.45) y $p < 0.001$, mientras que NTA se mantiene como un factor de riesgo para MAKE con un OR 5.94 (IC 95% 1.67-21.03) y $p=0.006$.

12.0 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En esta cohorte retrospectiva, diseñada para identificar si el tipo de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis descompensada tiene algún valor pronóstico para predecir desenlaces adversos renales, se identificó que tener AKI por PRA es un factor protector para MAKE mientras que tener AKI por NTA es un factor de riesgo para MAKE.

En una cohorte retrospectiva realizada por el Dr. Huang y su equipo evaluaron 748 pacientes con ACLF de 3 hospitales de tercer nivel entre Junio 2006 y Mayo 2019 para identificar factores de riesgo de mortalidad y de desenlaces adversos en pacientes con lesión renal aguda. En este estudio se reportó que los tipos de lesión renal aguda asociados con peores desenlaces fueron NTA y HRS-AKI, mientras que PRA se asoció con mejores desenlaces.¹⁸ Esto es consistente con lo identificado en nuestra cohorte retrospectiva, donde PRA se asoció con mejores desenlaces mientras que NTA y HRS-AKI se asocian con peores desenlaces y mayor riesgo de MAKE.

Con relación a la azoemia prerrenal, no solo es factor protector para MAKE como desenlace compuesto, con un OR 0.20 IC 95% (0.08-0.49) y valor $p=0.001$, sino también es protector para requerimiento de KRT y para incremento de CrS $\geq 50\%$ en 48hr con OR 0.22 IC 95% (0.06-0.75) valor $p=0.001$ y OR 0.19 IC 95% (0.06-0.59) valor $p=0.002$ respectivamente. Estos resultados son consistentes con la fisiopatología de PRA, dado que se caracteriza por una disminución del flujo sanguíneo renal que genera disminución de la filtración glomerular, siendo reversible con una adecuada reanimación y expansión de volumen. A parte de esto, el hecho que los pacientes con PRA hayan presentado menor proporción de AKI KDIGO 3 puede ser una explicación de porque tienen menor riesgo de MAKE, puesto que como esta entidad tiene un mecanismo fisiopatológico reversible puede ser un tipo de AKI menos severa. Llama la atención que las escalas de severidad de pacientes con PRA fue similar a la de los pacientes con ACS y NPB. Esto implica que el grupo evaluado tenía una gravedad similar a la de otros grupos, y que a pesar de ello tener PRA fue un factor protector.

La NTA fue un factor de riesgo contundente tanto para el desenlace compuesto de MAKE como para requerimiento de KRT, con un OR 5.94 IC 95% (1.67-21.03) valor $p=0.003$ y un OR 6.23 IC 95%(1.76-21.96) valor $p= 0.002$ respectivamente. El hecho que tener NTA sea factor de riesgo para requerimiento de KRT es congruente con su fisiopatología y lo descrito en la literatura médica, dado que al caracterizarse por oliguria y/o anuria, el manejo de volemia y del estado ácido-base e hidroelectrolítico es sumamente complejo, por lo que en pacientes que no responden a reto diurético suele requerirse KRT. Sin embargo, llama la atención que al

momento de analizar los desenlaces individuales qué conforman MAKE el efecto sobre mortalidad no haya sido estadísticamente significativo. Desconocemos el efecto de NTA sobre el riesgo de tener un TeFG < 15L/hr al egreso porque no se presentaron el número mínimo de observaciones para poder realizar la prueba estadística, por lo qué sugerimos qué se realicen estudios similares con mayor número de pacientes.

El síndrome hepatorenal tipo AKI también parece ser de peor pronóstico para el desarrollo de MAKE, dado qué tiene un OR 2.50 IC 95% (0.92-6.77), lo cual sería consistente con lo reportado en otros estudios y sería congruente biológicamente, dado qué HRS-AKI implica una alteración fisiopatológica más compleja. Los pacientes con HRS-AKI tienen una gran variedad de alteraciones hemodinámicas inducidas por cirrosis –como vasodilatación esplácnica, shunting portosistémico causado por el “*spillover*” de vasodilatadores intrahepáticos, vasoconstricción renal por activación neurohormonal, y alteraciones de la microcirculación renal entre otros– así como alteraciones no hemodinámicas, culminando en lesión renal aguda.^{13,16,19,28} Consideramos qué a pesar de no tener una p estadísticamente significativa, el qué HRS-AKI parezca tener una tendencia a ser factor de mal pronóstico y de mayor riesgo de MAKE es consistente con lo reportado por Subedi et al²⁷ y por Francoz et al²⁸.

Asimismo, la prevalencia y el pronóstico de los pacientes con diferentes tipos de lesión renal aguda observado en nuestro estudio es similar a lo reportado en otros estudios. En nuestro estudio, más del 50% de los pacientes tenían PRA, 12.5% tenían NTA y casi 20% tenían HRS-AKI. En un artículo de revisión publicado por Vélez et al, se reporta qué de los pacientes con AKI y cirrosis descompensada, el 14-45% presentan PRA, 15-60% NTA y 10-40% HRS-AKI.¹⁶ De la misma manera, en las guías de EASL del 2019 se reporta qué más del 50% de los casos de AKI son por PRA y qué aproximadamente 20-30% de los casos de AKI son por HRS-AKI.¹⁰ Con relación a la mortalidad, en nuestro estudio se observó qué la mayor mortalidad fue en pacientes con NPB, y la menor en pacientes con PRA.

Con relación a los factores de riesgo específicos para MAKE, en la cohorte retrospectiva realizada por el equipo del Dr.Huang, se identificaron como factores de riesgo la edad, sangrado de tubo digestivo, infecciones bacterianas, BUN, bilirrubina total y tiempo de protrombina, mientras qué la albúmina fue un factor protector.¹⁸ Con base en estos factores el Dr.Huang y su equipo crearon el Modelo KP-AKI para predecir progresión de AKI a un estadio más avanzado, mayor mortalidad y mayor requerimiento de KRT. Estos resultados difieren significativamente con lo encontrado en nuestro estudio, dado qué ninguno de los parámetros previamente mencionados se asoció con mayor riesgo de MAKE. Sin embargo, en nuestro caso, presentar ascitis y/o derrame pleural al momento del diagnóstico de AKI fueron factores de riesgo.

Limitaciones y Fortalezas

Por el rigor al momento de seleccionar los pacientes qué entrarían a nuestro análisis estadístico, no se logró alcanzar el tamaño de muestra deseado de 117 pacientes. Vale la pena mencionar qué el tamaño de muestra calculado fue incrementado 20% para minimizar el el sesgo de pérdida de información. A parte de esto, de la población analizada, 41 pacientes inicialmente cumplieron criterios para más de 1 tipo de lesión renal aguda, por lo qué se tuvo qué categorizar a cada uno de estos pacientes según el mecanismo principal de lesión renal a criterio del investigador principal tomando en consideración la opinión de los expertos (Nefrólogos y Hepatólogos) qué atendieron a estos pacientes durante su hospitalización. Los diagnósticos qué se encontraban sobrepuestos en la mayoría de los casos fueron PRA+HRS-AKI y ACS+NTA.

Dado qué nuestro estudio es una cohorte retrospectiva, existe el riesgo de sesgo de selección así como de sesgo de pérdida de información. Con relación al sesgo de selección, esto puede afectar principalmente a los pacientes qué fueron categorizados como ACS, puesto qué para establecer el diagnóstico de ACS se requiere medición de la presión intraabdominal y la mayoría de los pacientes en los qué se realizó medición de

PIA fueron pacientes que se encontraban en la unidad de terapia intensiva. Esto puede haber causado que la población diagnosticada con ACS fuera más comórbida o estuviera en un estado más crítico que lo habitual y que eso explique la alta mortalidad que se identificó en nuestra cohorte. Sin embargo, al momento de comparar las escalas de severidad, particularmente en el caso de ACS, éstos pacientes tenían escalas con puntuaciones indicativas de menor severidad a comparación con los otros grupos.

A pesar de que la lesión renal aguda es una complicación severa y prevalente en pacientes con cirrosis descompensada, nuestro estudio es el primero en el que se evalúa y como objetivo principal si el tipo de lesión renal tiene algún rol pronóstico con relación a desenlaces adversos renales mayores. Otros estudios, como el del Dr. Huang y su equipo, han evaluado mortalidad en AKI adquirida en la comunidad versus AKI intrahospitalaria, y posteriormente evaluado si el tipo de AKI se asocia con peores desenlaces. Sin embargo, ninguno de estos estudios desglosa los tipos de lesión renal aguda en las 5 categorías presentadas, dado que la mayoría únicamente evalúan HRS-AKI, NTA y PRA. Al evaluar más tipos de lesión renal aguda, consideramos que nuestro estudio aporta información novedosa que se puede aplicar de forma más específica a los pacientes en la práctica médica. Dado que en nuestro estudio se identifica que PRA es un factor de protector y NTA es un factor de riesgo para MAKE en pacientes con AKI y cirrosis, consideramos que se deberían realizar estudios subsecuentes para identificar de qué forma este conocimiento puede cambiar el manejo de estos pacientes, o si el incremento MAKE tiene algún efecto sobre el tiempo de estancia hospitalaria o los días con KRT.

Otra fortaleza de este estudio es que todos los pacientes incluidos fueron evaluados con CrS, sedimento urinario y gasto urinario, los cuales son elementales para poder establecer el diagnóstico y abordaje de un paciente con lesión renal aguda y cirrosis. Asimismo, en nuestro estudio la volemia de los pacientes no fue evaluado únicamente con parámetros clínicos sino también con parámetros ultrasonográficos, como el diámetro de la VCI y el porcentaje de colapsabilidad, los cuales están cobrando gran importancia en el abordaje de los pacientes con AKI y cirrosis descompensada.³¹

13.0 CONCLUSIONES

En esta cohorte retrospectiva, se evaluaron 104 pacientes con lesión renal aguda y cirrosis descompensada, identificando que el tipo de lesión renal aguda tiene un rol pronóstico importante para predecir desenlaces adversos renales, dado que los pacientes que presentaron lesión renal aguda por azoemia prerrenal tuvieron un mejor pronóstico— siendo protector para MAKE como desenlace compuesto, requerimiento de KRT e incremento de $\geq 50\%$ de Creatinina sérica en 48 horas— mientras que presentar NTA se asoció con peores desenlaces, teniendo mayor riesgo de MAKE y mayor requerimiento de KRT. Se requieren estudios adicionales más grandes para poder obtener resultados concluyentes con relación al rol de NPB, ACS y HRS-AKI. Sin embargo, HRS-AKI parece tener una tendencia a tener un alto riesgo de desenlaces adversos renales.

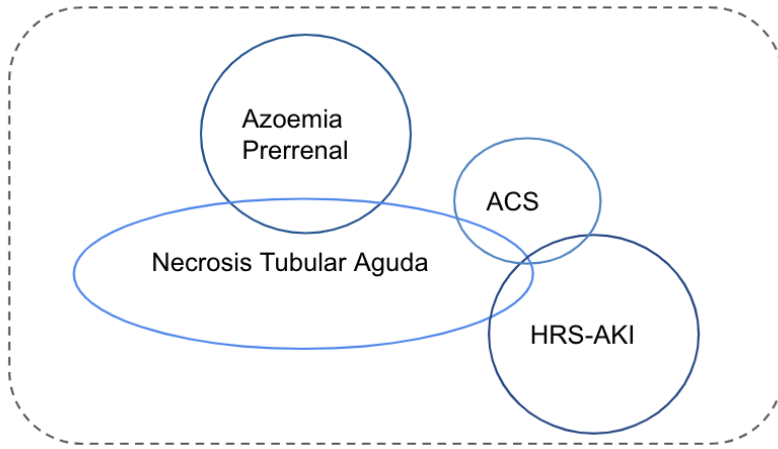
14.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kellum, J.A., Romagnani, P., Ashuntantang, G. *et al.* Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 7, 52 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
2. KDIGO Acute Kidney Injury Work Group. (2012). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1-138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
3. Lewington, A. J., Cerdá, J. & Mehta, R. L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 84, 457–467 (2013)
4. Martin-Cleary, C., Molinero-Casares, L. M., Ortiz, A. & Arce-Obieta, J. M. Development and internal validation of a prediction model for hospital-acquired acute kidney injury. *Clin. Kidney J.* 14, 309–316 (2021)
5. Inda-Filho JA, Siqueira Ribeiro H, Almeida Vieira E, Pimentel Ferrerira A. Epidemiological profile of acute kidney injury in critically ill patients admitted to intensive care units: A prospective Brazilian Cohort. *Braz J Nephrol.* 2021 <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0191>
6. Wiersema, R., Eck, R.J., Haapio, M. *et al.* Burden of acute kidney injury and 90-day mortality in critically ill patients. *BMC Nephrol* 21, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1645-y>
7. Ginès, P., Krag, A., Abraldes, J. G., Solà, E., Fabrellas, N., & Kamath, P. S. (2021). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 398(10308), 1359-1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
8. Huang, D.Q., Terrault, N.A., Tacke, F. *et al.* Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>
9. Dirección General de Información en Salud 2020
10. The European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018. DOI: 10.1016/j.jhep2018.03.024
11. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217-231
12. The European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018. DOI: 10.1016/j.jhep2018.03.024
13. Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2023;388:733-45. DOI 10.1056/NEJMra2215289
14. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M *et al.* Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249-64
15. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Shnabl R, Moreau R, Angeli P. Bacterial infections in cirrhosis: a position paper based on the EASL Special Conference. *J Hepatol* 2013;60:1310-24
16. Vélez, J.C.Q., Therapondos, G. & Juncos, L.A. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 16, 137–155 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0218-4>
17. Maiwall R, Sarin SK, Kumar S, Jain P, Kumar G, Bhadoria AS, Moreau R, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, *et al.* Development of predisposition, injury, response, organ failure model for predicting acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Liver Int.* 2017;37(10):1497–50
18. Huang Y. *et al.* Characteristics of acute kidney injury and its impact on outcome in patients with acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterology.* 2022 22:231. DOI: 10.118/s12876-022-02316-8
19. Fagundes C, *et al.* Acute kidney injury in critically ill cirrhotic patients: Prevalence, predictors and prognostic impact. *Journal of Hepatology.* 2016 Jan;64(1):82-89. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.036.
20. Belcher JM, *et al.* Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology.* 2016 Mar;111(3):406-415. doi: 10.1038/ajg.2015.433.
21. Horvatits, T., Drolz, A., Roedl, K., Rutter, K., Ferlitsch, A., Fauler, G., & Fuhrmann, V. (2014). Pre-renal acute kidney injury in cirrhotic patients. *World Journal of Gastroenterology*, 20(43), 16218-16225. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16218>
22. Somagutta MR, Jain MS, Pormento MKL, Pendyala SK, Bathula NR, Jarapala N, Mahadevaiah A, Sasidharan N, Gad MA, Mahmutaj G Hange N. Bile Cast Nephropathy: A Comprehensive Review. *Cureus* 2022. DOI: 10.7759/cureus.23606
23. Fickert P, Rosekranz AR. Cholemic Nephropathy Reloaded *Semin Liver Dis.* 2020 Feb;40(1):91-100. doi: 10.1055/s-0039-1698826. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31627236.
24. Chaudhary, Priyanka, *et al.* "Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in cirrhosis." *Journal of Hepatology*, vol. 70, no. 4, 2019, pp. 937-947, doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.032.
25. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, *et al.*: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology.* 1996, 23:164-76. 10.1002/hep.510230122

26. 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- 74. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.029
27. Subedi A., Kumar VCS., Subedi AS., Sapkota B., A Review of Hepatorenal Syndrome. *Cureus* 13(7):e1608. DOI: 10.7759/cureus.16084
28. Francoz, C., Durand F., Kahn JA., Genyk YS., Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *CJASN* 14(5):p774-781, May 2019. | DOI: 10.2215/CJN.12451018
29. Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Rahimzadeh M. Sample size calculation in medical studies. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;6(1):14
30. Cochran WG. *Sampling Techniques.* John Wiley & Sons; 2007
31. Velez JCQ, Petkovich B., Karakala N.,Huggins JT. “Point of Care Echocardiography Misclassification of Acute Kidney Injury as Hepatorenal Syndrome” *Am J. Nephrol.* 2019. DOI: 10.1159/000501299

15.0 ANEXOS

Figura 1. Espectro de tipos de lesión renal aguda que se pueden presentar en el paciente con cirrosis (Imagen inspirada en artículo de Velez et al.)



ABREVIACIONES: ACS- Lesión renal aguda por incremento de la presión intraabdominal / HRS-AKI: Síndrome hepatorenal tipo lesión renal aguda

Figura 2. Características de población estudiada y proceso de selección

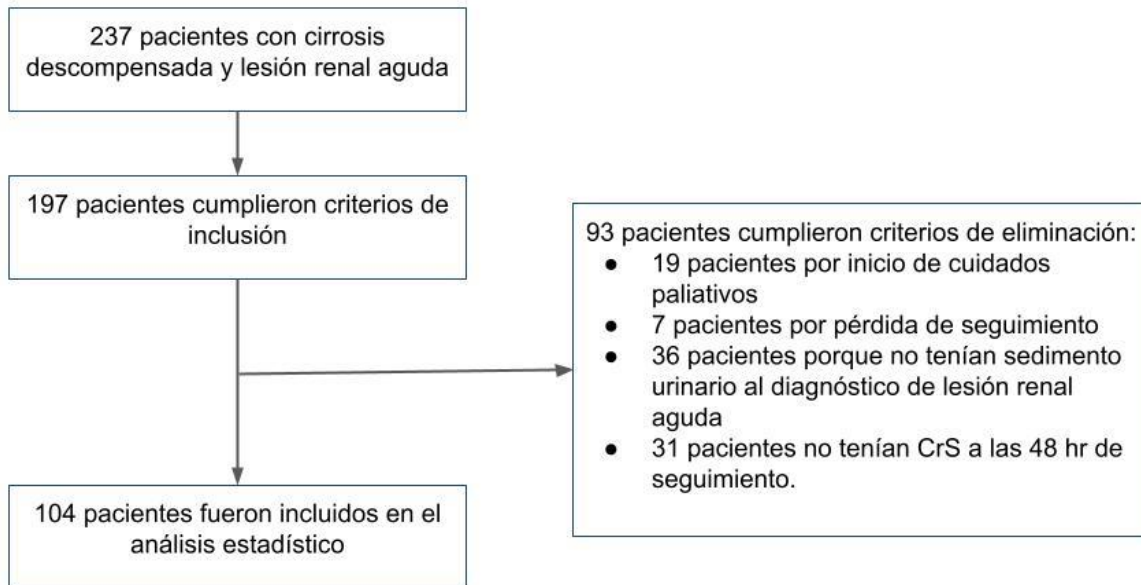
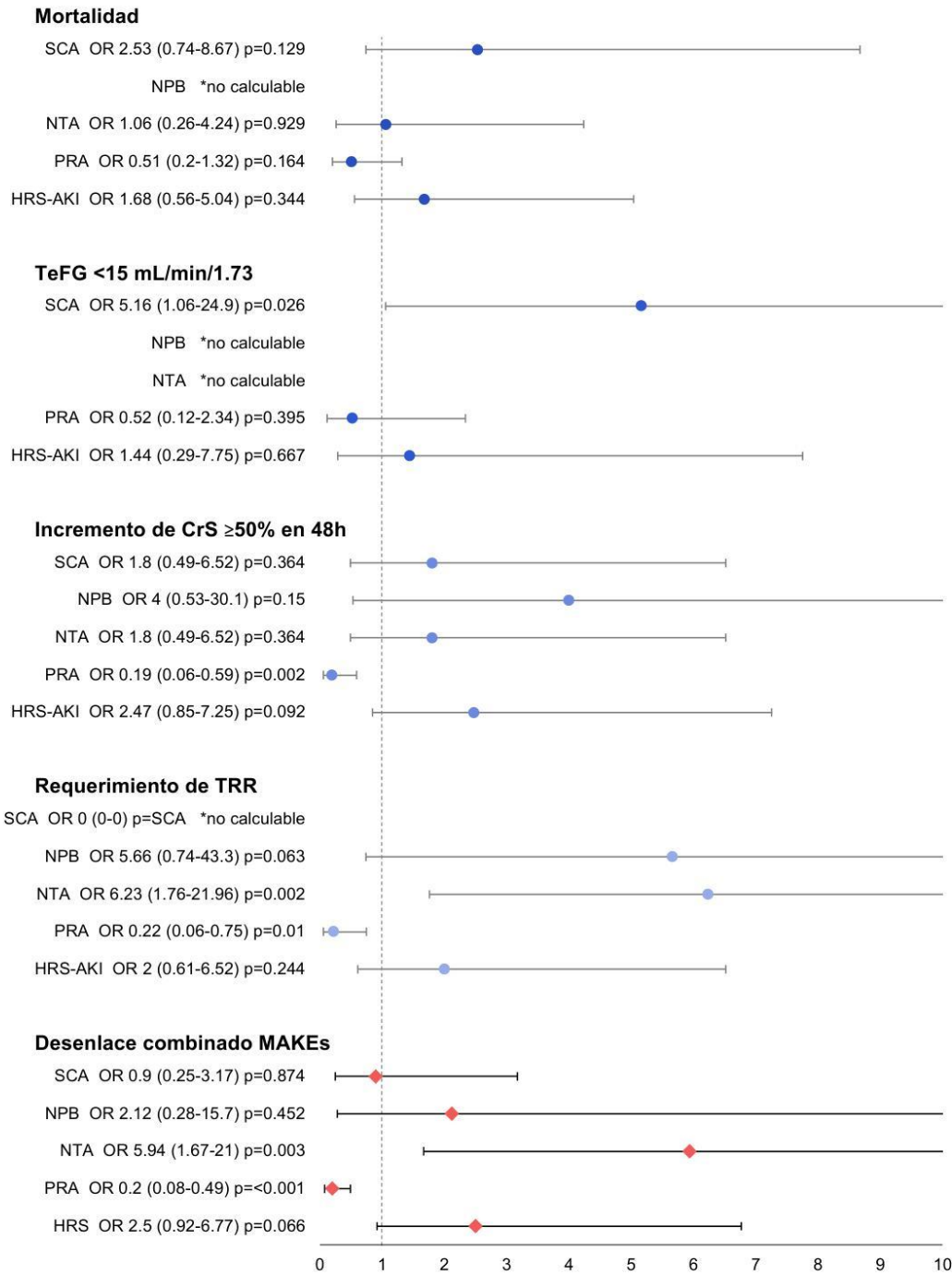


Figura 3. Desenlaces adversos renales en pacientes con diferentes tipos de lesión renal aguda



ABREVIACIONES: SCA- Lesión renal aguda por incremento de la presión intraabdominal / NPB- Nefropatía por pigmentos biliares / NTA: Necrosis Tubular Aguda / PRA: Azoemia prerrenal/ HRS-AKI: Síndrome hepatorenal tipo lesión renal aguda

Tabla 1. Definición de Lesión Renal Aguda, Enfermedad Renal Aguda y Enfermedad Renal Crónica

AKI	7 días	↑ CrS ≥ 1.5x basal o Δ ≥ 0.3 en 48 hr ó Gasto Urinario < 0.5mL/kg/hr en 6hr	
	KDIGO 1	↑ CrS ≥ 1.5x basal o Δ ≥ 0.3 en 48 hr	Gasto Urinario < 0.5mL/kg/hr x > 6 hr
	KDIGO 2	↑ CrS ≥ 2.0x basal	Gasto Urinario < 0.5mL/kg/hr x ≥ 12 hr
	KDIGO3	↑ CrS ≥3.0x basal ó CrS > 4.0mg/dL Requerimiento agudo de diálisis	Gasto Urinario ≤ 0.3mL/kg/hr x ≥ 24 hr Anuria
AKD	7-90 días	TeFG < 90 mL con biomarcadores de daño (+) TeFG < 60mL/min/1.73m2	
CKD	> 90 días	TeFG < 90 mL con biomarcadores de daño (+) TeFG < 60mL/min/1.73m2 Evidencia de daño estructural HP ó por imagen	

ABREVIACIONES: AKI- Lesión renal aguda; AKD: Enfermedad renal aguda; CKD: Enfermedad renal crónica, TeFG: Tasa estimada de filtrado glomerular, CrS- Creatinina sérica

Tabla 2. Definiciones Históricas del Síndrome Hepatorrenal

	Definición	Criterios de Respuesta
IAC 1990	↑ CrS al menos 50% su valor basal a un valor ≥ 1.5mg/dL	-
IAC 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis con ascitis • CrS ≥ 1.5 mg/dL sin mejoría después de ≥2 días de suspender diuréticos + expansión de volumen con Albúmina IV (1g/kg/día, máximo 100 g/día) • Ausencia de choque • Ausencia de tratamiento recurrente ó reciente con nefrotóxicos • Ausencia de enfermedad parénquima renal evidenciado por: <ul style="list-style-type: none"> ○ Proteinuria > 500 mg/día ○ Microhematuria > 50 eritrocitos/HPF ○ USG renal anormal 	<p>Respuesta Completa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓CrS a < 1.5mg/dL <p>Respuesta Parcial</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓CrS ≥50% pre tratamiento sin lograr CrS < 1.5mg/dL <p>No Respuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de ↓CrS de Cr S ó ↓ CrS < 50% • CrS final > 1.5mg/dL <p>Recaída</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑CrS > 1.5mg/dL después de suspender tratamiento
	HRS tipo 1: Falla renal rápida, progresiva definida por ↑2x de Cr basal a un nivel ≥ 2.5mg/dL en < 2 semanas	
	HRS tipo 2: ↑ de CrS de 1.5-2.5mg/dL de forma progresiva y paulatina típicamente asociado a ascitis refractaria	
Angeli et al. 2019	↑ CrS ≥0.3mg/dL en 48hr de su basal ó ↑ CrS > 1.5x su basal o gasto urinario < 0.5mL/kg/hr en 6 horas	<p>Respuesta Completa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regreso de CrS a nivel ±0.3mg/dL de su basal <p>Respuesta Parcial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regresión de estadio de AKI con reducción de CrS ≥ 0.3mg/dL sobre su basal <p>No Respuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falta de regresión de aKI
	HRS-AKI:	
	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ CrS ≥0.3mg/dL en 48hr de su basal ó ↑ CrS > 1.5x su basal • Gasto Urinario < 0.5mL/kg/hr en 6 horas • Estadios de AKI KDIGO 1-2-3 	
	HRS-AKD:	
<ul style="list-style-type: none"> • TeFG < 60mL/min/1.73m³ por < 3m en ausencia de causas estructurales • ↑ CrS < 50% a comparación con su basal en los últimos 3 meses 		
HRS-CKD:		
TeFG < 60mL/min/1.73m ³ por ≥ 3m en ausencia de otras causas estructurales		

ABREVIACIONES: CrS- creatinina sérica, HRS- síndrome hepatorrenal, HRS-AKI- síndrome hepatorrenal tipo lesión renal aguda; HRS-AKD: síndrome hepatorrenal tipo enfermedad renal aguda; HRS-CKD: síndrome hepatorrenal tipo enfermedad renal crónica, TeFG: Tasa estimada de filtrado glomerular, CrS- Creatinina sérica

Tabla 3. Características basales de la población estudiada

Características clínicas y demográficas en pacientes con cirrosis y lesión renal aguda							
	TODOS (N=104)	PRA (n=54)	HRS-AKI (n=20)	ACS (n=13)	NTA (n=13)	NPB (n=4)	Valor p
Características Basales - No (%)							
Sexo (hombre)	56 (54)	31 (57)	11 (55)	6 (46)	6 (46)	2 (50)	0.920
Edad (años) - Mediana (RIQ)	70 (17)	71 (14)	75 (11)	62 (21)	72 (18)	55 (9)	0.015
IMC - Mediana (RIQ)	25.5 (5.1)	25.3 (4.7)	26.4 (7.8)	24.6 (7.5)	23.1 (7.7)	25.9 (6.6)	0.634
Estadificación de Cirrosis - No (%)							
Child-Pugh A	13 (13)	8 (15)	1 (05)	0 (00)	4 (31)	0 (00)	0.104
Child-Pugh B	50 (48)	30 (56)	8 (40)	7 (54)	4 (31)	1 (25)	0.365
Child-Pugh C	41 (39)	16 (30)	11 (55)	6 (46)	5 (38)	3 (75)	0.160
Complicaciones de Cirrosis - No (%)							
Sangrado de Tubo Digestivo Variceal	51 (49)	24 (44)	12 (60)	7 (54)	7 (54)	1 (25)	0.630
Ascitis	71 (68)	34 (63)	17 (85)	11 (85)	6 (46)	3 (75)	0.095
Encefalopatía hepática	56 (54)	28 (52)	12 (60)	8 (62)	6 (46)	2 (50)	0.905
Peritonitis Bacteriana Espontánea	17 (16)	5 (09)	6 (30)	2 (15)	3 (23)	1 (25)	0.252
Comorbilidad - No (%)							
Diabetes Mellitus	40 (38)	27 (50)	7 (35)	4 (31)	2 (15)	0 (00)	0.064
Hipertensión Arterial	43 (41)	28 (52)	4 (20)	4 (31)	7 (54)	0 (00)	0.033
Enfermedad Renal Crónica	25 (24)	15 (28)	1 (5)	5 (38)	3 (23)	1 (25)	0.209
Motivo de Ingreso - No (%)							
Infección	25 (24)	15 (28)	6 (30)	2 (15)	1 (08)	1 (25)	0.518
Sangrado de Tubo Digestivo Variceal	16 (15)	9 (17)	2 (10)	1 (08)	4 (31)	0 (00)	0.380
Ascitis	15 (14)	6 (11)	3 (15)	6 (46)	0 (00)	0 (00)	0.007
Encefalopatía Hepática	18 (17)	13 (24)	2 (10)	1 (08)	1 (08)	1 (25)	0.365
Hidrotórax Hepático	3 (03)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	3 (23)	0 (00)	<0.001
Lesión Renal Aguda	9 (09)	2 (04)	2 (10)	2 (15)	2 (15)	1 (25)	0.335
ACLF	2 (02)	2 (04)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0.756
Peritonitis Bacteriana Espontánea	10 (10)	4 (07)	5 (25)	0 (00)	1 (08)	0 (00)	0.107
Otro	6 (06)	3 (06)	0 (00)	1 (08)	1 (08)	1 (25)	0.389
Parámetros de Ingreso - Mediana (RIQ)							
Hemoglobina (g/dL)	10.6 (2.8)	10.6 (2.7)	11.4 (3)	10.1 (3.1)	9.7 (6.3)	11.9 (5.4)	0.296
Plaquetas (10 ³ /μL)	112 (74)	133 (60.5)	109.5 (90.3)	110.5 (73.3)	93 (100.5)	139.5 (283)	0.577
Creatinina sérica (mg/dL)	1.9 (1.1)	2.03 (1.13)	1.9 (0.83)	1.8 (0.65)	1.87 (4.14)	3.19 (3.55)	0.862
Nitrogeno ureico en sangre (mg/dL)	48 (38.2)	51.5 (42.3)	44.5 (32.5)	45 (54.2)	60.3 (49.3)	59.4 (21.7)	0.382
Sodio sérico (mmol/L)	133 (75)	134.0 (8.7)	133.6 (4.8)	129.7 (24.2)	130.2 (25.6)	125.2 (5.6)	0.070
Potasio sérico (mmol/L)	4.7 (1.4)	4.8 (1.3)	4.5 (1.5)	4.6 (1.7)	5.0 (1.7)	4.3 (1.2)	0.809
Cloro sérico (mmol/L)	100 (11)	102 (12.0)	98.2 (9.2)	99 (8.3)	100 (6.9)	95 (3.0)	0.108
Dioxido de carbono total (mmol/L)	18.6 (5.7)	19 (5.4)	19.1 (7.1)	18.6 (5.1)	17.9 (10.1)	16.8 (3.7)	0.746
Aspartato aminotransferasa (U/L)	73.5 (284)	40.0 (29.4)	42.9 (49.1)	42 (21)	77.4 (228.2)	180 (126)	0.013
Alanino aminotransferasa (U/L)	55 (105)	30 (25.5)	26.5 (41.8)	30 (19)	66 (125.5)	130 (196.3)	0.121
Fosfatasa Alcalina (U/L)	118 (245)	150 (78)	119 (163)	116 (92)	122 (144)	164.5 (353)	0.616
Gama-glutamyl transferasa (U/L)	54.5 (322)	104 (135)	77 (175)	37.5 (70)	83.5 (271)	92.5 (258)	0.278
Deshidrogenasa láctica (U/L)	354(361)	173 (53)	259.5 (258)	206 (101)	233 (368)	-	0.011
Bilirrubina total (mg/dL)	1.9 (5.8)	2.3 (2.9)	4.6 (5.1)	1.6 (2.2)	2.8 (3.1)	28 (21.3)	0.002
Bilirrubina directa (mg/dL)	1.3 (3.4)	1.2 (1.8)	2.5 (2.9)	0.9 (1.4)	1.4 (2.5)	20.6 (24.3)	0.003
Albumina sérica (g/dL)	2.9 (0.9)	3.0 (0.9)	2.9 (0.6)	2.6 (1.1)	2.7 (1.3)	2.5 (0.8)	0.077
NTproBNP (pg/mL)	1535 (4149)	256 (1636)	3041 (5453)	-	1041 (990)	-	0.085
INR	1.6 (0.8)	1.2 (0.3)	1.6 (0.5)	1.5 (1.2)	1.6 (1.1)	-	0.002
Fibrinógeno (mg/dL)	279 (181)	233 (180)	181 (139)	257 (156)	127 (157)	210 (-)	0.047
Proteína C Reactiva Ultrasensible (mg/dL)	9.8 (18)	1.4 (3.0)	5.5 (6.0)	2.3 (14)	3.6 (5)	4.5 (-)	0.076
Procalcitonina (ng/dL)	2.3 (14)	0.5 (0.6)	1.2 (12.9)	0.2 (1.3)	0.9 (3.6)	2.3 (0.2)	0.415
Sodio urinario (mmol/L)	21.5 (29.8)	20 (-)	20.5 (-)	59 (-)	23.4 (-)	-	0.924
Relación Sodio:Potasio Urinario	0.58 (2.0)	0.57 (-)	0.82 (-)	4.8 (-)	0.53 (-)	-	0.074
Fracción Excretada de Sodio (%)	0.32 (10.3)	0.16	0.26	3.4	0.4	-	0.179
Sedimento Urinario al Ingreso* - No (%)							
Cilindros Hialinos	24 (23)	10 (19)	7 (35)	6 (46)	1 (08)	-	0.059
Cilindros Granulosos	7 (07)	-	-	-	7 (54)	-	<0.001
Cilindros de Pigmentos Biliares	6 (06)	-	1 (05)	-	1 (08)	4 (00)	<0.001
Clasificación de Lesión Renal Aguda - No (%)							
KDIGO 1	52 (50)	31 (57)	6 (30)	11 (85)	3 (23)	1 (25)	0.004
KDIGO 2	29 (28)	17 (31)	10 (50)	0 (00)	1 (08)	1 (25)	0.012
KDIGO 3	23 (22)	6 (11)	4 (20)	2 (15)	9 (69)	2 (50)	<0.001
Escala de Severidad al diagnóstico - Mediana (RIQ)							
MELD- Na	27 (13)	25.5 (14)	27 (10)	27 (15)	23 (18)	40 (-)	0.400
APACHE-II	22 (12)	22 (7)	23 (14)	16 (8)	28 (19)	21 (-)	0.145
SOFA Score	9 (6)	7 (3)	12 (5)	6 (6)	14 (8)	10 (-)	0.003
CLIF-SOFA	53 (15)	54.5 (14)	60 (23)	51 (15)	60 (15)	54 (-)	0.307

* No se muestran los datos de aquellos pacientes que no tenían cilindros ni alteraciones del sedimento urinario

ABREVIACIONES: ACLF- Falla Hepática Crónica Agudizada; ACS- lesión renal aguda por incremento de la presión intrabdominal; HRS-AKI- síndrome hepatorenal tipo lesión renal aguda; IMC- Índice de Masa Corporal; NPB- Nefropatía por pigmentos biliares; NTA- Necrosis tubular aguda; PRA- Azoemia prerrenal; RIQ- Rango intercuartilico.

Tabla 4. Desenlaces adversos renales en pacientes con diferentes tipos de lesión renal aguda

Desenlaces en pacientes con cirrosis y lesión renal aguda																
	TODOS (N=104)	PRA (n= 54)			HRS - AKI (n= 20)			ACS (n= 13)			NTA (n= 13)			NPB (n= 4)		
	No. (%)	No. (%)	OR (IC 95%)	Valor p	No. (%)	OR (IC 95%)	Valor p	No. (%)	OR (IC 95%)	Valor p	No. (%)	OR (IC 95%)	Valor p	No. (%)	OR (IC 95%)	Valor p
Requerimiento de KRT	17 (16)	4 (7.4)	0.22 (0.06-0.75)	0.01	5 (25)	2.00 (0.61-6.52)	0.244	0 (0)	-	-	6 (46)	6.23 (1.76-21.96)	0.002	2 (50)	5.66 (0.74-43.37)	0.063
Incremento de CrS ≥ 50% en 48hr	22 (21)	5 (9.3)	0.19 (0.06-0.59)	0.002	7 (35)	2.47 (0.85-7.25)	0.092	4 (30)	1.80 (0.49-6.52)	0.364	4 (30)	1.80 (0.49-6.52)	0.364	2 (50)	4.00 (0.53-30.1)	0.15
TeFG < 15mL/min/1.73	8 (7.7)	3 (5.6)	0.52 (0.12-2.34)	0.395	2 (10)	1.44 (0.29-7.75)	0.667	3 (23)	5.16 (1.06-24.9)	0.026	2 (15)	-	-	1 (25)	-	-
Muerte	23 (22)	9 (16)	0.51 (0.20-1.32)	0.164	6 (30)	1.68 (0.56-5.04)	0.344	5 (38)	2.53 (0.74-8.67)	0.129	3 (23)	1.06 (0.26-4.24)	0.929	2 (50)	-	-
Desenlace combinado - MAKEs	34 (32)	9 (16)	0.20 (0.08-0.49)	<0.001	10 (50)	2.50 (0.92-6.77)	0.066	4 (30)	0.90 (0.25-3.17)	0.874	9 (69)	5.94 (1.67-21.03)	0.003	2 (50)	2.12 (0.28-15.77)	0.452

ABREVIACIONES: ACS- lesión renal aguda por incremento de la presión intrabdominal; HRS-AKI- síndrome hepatorenal tipo lesión renal aguda; IMC- Índice de Masa Corporal; KRT- Terapia de Reemplazo Renal; MAKE- Desenlaces adversos renales mayores; NPB- Nefropatía por pigmentos biliares; NTA- Necrosis tubular aguda; PRA- Azoemia prerenal; TeFG- Tasa estimada de filtrado glomerular

Tabla 5: Análisis Multivariado para riesgo de MAKE

Análisis Bi y Multivariado para obtener el riesgo de MAKE						
Variable	OR Crudo	IC 95%	Valor p	OR Ajustado	IC 95%	Valor p
Edad	1.05	0.46-2.40	0.897			
Sexo (Hombre)	0.99	0.95-1.03	0.772			
Diabetes Mellitus	1.47	0.62-3.5	0.373			
Enfermedad Renal Crónica	1.01	0.44-2.32	0.980			
Plaquetas	2.32	0.78-6.84	0.127	0.99	0.98-1.00	0.057
Ascitis*	2.27	0.87-5.96	0.093	1.46	0.46-4.63	0.511
Derrame Pleural**	2.92	1.12-7.59	0.027	1.25	0.37-4.21	0.719
Albumina	0.99	0.56-1.76	0.995			
Bilirrubina Total	1.00	0.95-1.05	0.974			
Azoemia prerenal	0.20	0.08-0.45	<0.001	0.227	0.08-0.63	0.005

*Ascitis definida como variable dicotómica: 1= ascitis clínicamente evidente

**Derrame Pleural definido como variable dicotómica: 1= derrame pleural clínicamente evidente