



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

**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**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
NEFROLOGIA**

PRESENTA:

**DRA. MICHELLE ENCARNACIÓN ROJAS RAMIREZ**

DIRECTOR(ES) DE TESIS:

**DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ**

**DRA. LUCIA MONSERRAT PÉREZ NAVARRO**

**DRA. LAURA ELENA ZAMORA CERVATES**

CIUDAD DE MÉXICO - 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. Resumen.....	3
2. Marco teórico / Introducción .....	4
3. Planteamiento del problema .....	19
4. Justificación.....	20
5. Hipótesis.....	21
6. Objetivos.....	22
7. Criterios de inclusión.....	24
8. Descripción de variables.....	25
9. Material y métodos.....	29
10. Análisis estadístico.....	30
11. Resultados.....	31
12. Discusión .....	41
13. Conclusiones .....	42
14. Bibliografía .....	43

## INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) entre individuos con cirrosis es común y ha ocurrido con mayor frecuencia en las últimas dos décadas.<sup>1,2</sup> Esto se ha observado entre pacientes hospitalizados con cirrosis, donde la carga de LRA ha aumentado un 200% y la carga de ERC ha aumentado un 50% desde 2004.<sup>3</sup> Los pacientes con LRA o LRA superpuesta a la ERC tienen una mortalidad aproximadamente tres veces mayor que aquellos con ERC sola o sin disfunción renal.<sup>4, 5</sup>

Los pacientes con cirrosis son vulnerables a las causas tradicionales de LRA, como lesión prerrenal, lesión tubular aguda y nefritis túbulo intersticial. Además, se deben considerar otras etiologías menos comunes de LRA relacionadas específicamente con la enfermedad hepática crónica, como el síndrome compartimental abdominal, los procesos cardiorrenales relacionados con la miocardiopatía cirrótica y la hipertensión portopulmonar y la nefropatía colémica. Además, ciertos tipos de GN pueden causar LRA en la cirrosis, como la nefropatía por IgA o por hepatitis viral. Por lo tanto, se requiere un enfoque de diagnóstico integral para evaluar a los pacientes con cirrosis que presentan LRA.<sup>2</sup>

En 2015 se revisaron los criterios ICA-ADQI nuevamente para eliminar los valores de corte absolutos de creatinina sérica y adoptar definiciones estándar de KDIGO.

No existe un estándar de referencia para discriminar entre diferentes fenotipos de LRA, por lo que se han probado varios biomarcadores. Hasta ahora no se ha establecido un valor de corte claro, así mismo las limitaciones de cada biomarcador altera su rendimiento.

Por otra parte, la identificación temprana entre los distintos fenotipos de LRA mediante métodos más efectivos, como un panel de biomarcadores, es trascendente para iniciar tratamiento oportuno, limitar días estancia intrahospitalaria y complicaciones.

## **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**

La lesión renal aguda (LRA) entre individuos con cirrosis es común y ha ocurrido con mayor frecuencia en las últimas dos décadas.<sup>1,2</sup> Esto se ha observado entre pacientes hospitalizados con cirrosis, donde la carga de LRA ha aumentado un 200% y la carga de ERC ha aumentado un 50% desde 2004.<sup>3</sup> Estas tendencias son preocupantes por que se asocian a malos resultados.<sup>2</sup> Los pacientes con LRA o LRA superpuesta a la ERC tienen una mortalidad aproximadamente tres veces mayor que aquellos con ERC sola o sin disfunción renal.<sup>4, 5</sup>

La incidencia de LRA varía del 20-50% en pacientes con cirrosis hospitalizados.<sup>6</sup> Amplio rango influenciado por la definición de LRA y la población estudiada. Específicamente las personas con cirrosis tienen un riesgo elevado de desarrollar LRA, con una incidencia de 20% entre los pacientes hospitalizados.<sup>7</sup> Los pacientes con cirrosis y ascitis tienen hasta un 40% de probabilidad de desarrollar SHR-LRA en un periodo de 5 años.<sup>8</sup> La supervivencia depende del estadio de LRA y del tipo de LRA.<sup>9</sup>

### **DEFINICION Y CLASIFICACION DE LESION RENAL AGUDA EN PACIENTES CON CIRROSIS**

El 1996, el club internacional de ascitis (ICA) implementó criterios diagnósticos para guiar a los médicos.<sup>10</sup> Esta definición comprendía una lista de criterios mayores y menores. Definió la insuficiencia renal aguda en cirrosis como un aumento de la creatinina sérica de al menos un 50 % desde el inicio hasta una concentración final de al menos 1,5 mg/dL. El síndrome hepatorenal se subclasificó además en dos tipos clínicos: **tipo 1**, definido como una reducción rápida de la función renal al duplicar la creatinina sérica inicial a una concentración de al menos 2,5 mg/dl o una reducción del 50 % en menos de dos semanas en el aclaramiento de creatinina por debajo de 20 ml/min; y el **tipo 2**, en los que la progresión de la insuficiencia renal no cumplía los criterios del tipo 1.<sup>10</sup>

En 2007, dichos criterios fueron revisados y entre otros cambios se eliminaron los criterios menores.<sup>11</sup>

En 2012 KDIGO definió LRA como un aumento de la creatinina sérica de al menos 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) en 48 horas, un aumento de la creatinina sérica de al menos 1,5 veces el valor inicial en los siete días anteriores o un volumen de orina inferior a 0,5 ml /kg/h durante seis horas.<sup>12</sup>

Varios estudios recientes demostraron que el diagnóstico de LRA en pacientes con cirrosis, basado en un aumento absoluto de la creatinina sérica de al menos 0,3 mg/dl o 50 % desde el inicio, conduce a una identificación más temprana de pacientes con mayor riesgo de estancia hospitalaria más prolongada, falla orgánica múltiple, ingreso a cuidados intensivos y mortalidad intrahospitalaria, así como mortalidad a los 90 días.<sup>14, 15, 16, 17, 18, 19</sup>

En 2015 los criterios se revisaron nuevamente para eliminar los valores de corte absolutos de creatinina sérica y adoptar definiciones estándar de KDIGO.<sup>20, 21</sup> Sin embargo, el fenotipo clásico de los pacientes con SHR-LRA implica características como presión arterial en el extremo inferior del rango normal, hiponatremia y oliguria, que no están incluidas en los criterios actuales de la ICA.<sup>21</sup>

EL ICA eliminó la diuresis en la definición revisada de LRA, debido a la menor diuresis esperada al inicio en pacientes con cirrosis debido a la retención ávida de sodio y agua. Sin embargo, un estudio reciente mostró que los pacientes en la unidad de cuidados intensivos con reducción de la producción de orina por debajo de 0,5 ml/kg durante al menos seis horas tenían una mortalidad más alta que aquellos que cumplían solo con los criterios de creatinina para LRA.<sup>22</sup>

La ICA también actualizó la definición de síndrome hepatorenal (HRS) tipo 1, ahora denominado HRS-LRA. El intervalo de dos semanas necesario para duplicar la creatinina sérica en la definición anterior podría retrasar el inicio del tratamiento del síndrome hepatorenal; varios estudios han demostrado que cuanto mayor sea la creatinina al inicio del tratamiento, menor será la probabilidad de reversión del síndrome hepatorenal.<sup>23, 24</sup>

Por lo tanto, no se necesita un valor mínimo de creatinina para el diagnóstico de HRS-LRA según la definición actualizada. Es decir, el HRS-LRA se puede diagnosticar incluso cuando la creatinina sérica está por debajo de 2,5 mg/dl.<sup>13</sup>

La lesión renal funcional en pacientes con cirrosis que no cumple los criterios de HRS-LRA se denomina HRS-NLRA (es decir, no LRA) y se define por la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) en lugar de la creatinina sérica.<sup>25</sup>

N-LRA se divide en HRS-enfermedad renal aguda (HRS-ERA) si el eGFR es inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante menos de tres meses y HRS-enfermedad renal crónica (HRS-ERC) si es inferior a este durante más de tres meses.<sup>13</sup>

### **ETIOLOGIA DE LESION RENAL AGUDA EN PACIENTES CON CIRROSIS**

El síndrome hepatorenal tipo 1 / síndrome hepatorenal-LRA es la etiología más destacada y única. Los pacientes con cirrosis son vulnerables a las causas tradicionales de LRA, como lesión prerrenal, lesión tubular aguda y nefritis túbulo intersticial. Además, se deben considerar otras etiologías menos comunes de LRA relacionadas específicamente con la enfermedad hepática crónica, como el síndrome compartimental abdominal, los procesos cardiorenales relacionados con la miocardiopatía cirrótica y la hipertensión portopulmonar y la nefropatía colémica. Además, ciertos tipos de GN pueden causar LRA en la cirrosis, como la nefropatía por IgA o por hepatitis viral. Por lo tanto, se requiere un enfoque de diagnóstico integral para evaluar a los pacientes con cirrosis que presentan LRA.<sup>2</sup>

La azoemia prerrenal (15-45%) y la lesión tubular aguda (15-60%) representan la mayoría de los casos de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis, en comparación con el SHR que representa 10-40% de los casos.<sup>2, 7</sup> Aunque la presentación clínica y las pruebas de laboratorio deberían apuntar a etiologías específicas, a menudo clínicamente, estas etiologías son difíciles de distinguir y pueden superponerse.<sup>26</sup>

### **LESION RENAL AGUDA PRERENAL Y LESION TUBULAR AGUDA ISQUEMICA:**

Los individuos con cirrosis descompensada son susceptibles a la lesión prerrenal, la cual representa la principal causa de LRA en pacientes con cirrosis (46-66% de todos los casos).<sup>6, 27</sup> Resultante de las pérdidas de líquidos gastrointestinales inducida por laxantes prescritos para la profilaxis de la encefalopatía hepática. Además, debido a las pérdidas urinarias por los diuréticos para la ascitis refractaria o por un gasto deficiente por un síndrome cardiorenal añadido.<sup>1</sup> La lesión tubular aguda isquémica puede resultar de una lesión prerrenal prolongada o de un shock hemorrágico por hemorragia variceal o por infecciones, como peritonitis

bacteriana espontánea (PBE) o shock séptico.<sup>1, 28</sup> La microscopia del sedimento urinario revela la presencia de cilindros granulados "Muddy Brown".<sup>29</sup>

La evaluación intravascular del estado de volumen suele ser compleja en pacientes con cirrosis.<sup>2</sup> Tradicionalmente se ha recomendado un periodo de prueba de 24-48 horas de reanimación con volumen dirigido con albumina.<sup>30, 31</sup> Sin embargo, la administración rutinaria de expansores de volumen sin una comprensión razonable del estado de volumen podría representar un riesgo de edema pulmonar.<sup>2</sup> Una combinación de la historia clínica, examen físico, datos de laboratorio y ecografía en el punto de atención (*Point-Of-Care ultrasound, POCUS*) optimiza la evaluación del estado de volumen.<sup>2</sup>

En un estudio retrospectivo de un solo centro con pacientes diagnosticados con SHR-LRA, la evaluación basada en POCUS condujo a la reclasificación de la etiología de la KRA según el diámetro y la colapsabilidad de la vena cava inferior. Específicamente, el 21% de los pacientes que previamente se consideraban clínicamente euvolémicos tenían hallazgos consistentes con hipervolemia y el 23% exhibió hipovolemia a pesar de la supuesta reanimación con volumen adecuada, lo que sugiere la utilidad de POCUS en este contexto.<sup>32</sup>

### **SINDROME HEPATORRENAL-LRA:**

Es una forma única de LRA en pacientes con cirrosis, hipertensión portal y ascitis.<sup>1</sup>

Es caracterizado por reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtrado glomerular. Se caracteriza por ausencia de daño renal intrínseco (hematuria o proteinuria o ecografía renal anormal). Resulta de cambios funcionales en la circulación renal y es potencialmente reversible con trasplante hepático o vasoconstrictores.<sup>13</sup>

Se reconocen dos formas: síndrome hepatorrenal agudo (SHR-LRA) y crónico (SHR-ERC)

El estado de hipertensión portal, vasodilatación arterial periférica y disminución del volumen circulatorio efectivo se asocia con una sobreactivación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina, así como una marcada vasoconstricción renal.<sup>2</sup>



## *Fisiología del SHR LRA*

### *Disfunción circulatoria en cirrosis:*

Las alteraciones hemodinámicas se dan por el daño continuo de la estructura del parénquima hepático, lo que conlleva a un aumento de la resistencia vascular intrahepática y en consecuencia, de la presión portal. El daño hepático, el aumento de la presión y en consecuencia, el aumento de la tensión de cizallamiento de los vasos portales aumenta la reducción local de varios vasodilatadores que provoca la vasodilatación esplácnica, un componente clave en la progresión de la disfunción circulatoria.

La vasodilatación sistémica y la reducción de la resistencia vascular periférica pueden verse facilitadas por un exceso de vasodilatadores como resultado del empeoramiento de la función hepática y la derivación portosistémica. De estos mediadores, el óxido nítrico es de particular interés. La eficacia terapéutica de la albumina intravenosa para prevenir el SHR-LRA podría deberse en parte a su capacidad para reducir los niveles de óxido nítrico, así como niveles de otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral.

### *Vasoconstricción renal:*

La circulación hiperdinámica, la disminución de la resistencia vascular sistémica, la vasodilatación arterial esplácnica mediada por óxido nítrico y la consiguiente acumulación de volumen sanguíneo conducen a una reducción del volumen circulatorio efectivo. Este llenado arterial insuficiente desencadena la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina en un intento de restaurar el volumen circulatorio efectivo.<sup>1</sup>

La liberación de noradrenalina y angiotensina II como resultado de la activación del SNS y el RAS induce una profunda vasoconstricción renal y reducciones en el flujo sanguíneo renal, lo que conduce a una pérdida aguda de la TFG.<sup>1</sup>

A medida que empeora la gravedad de la enfermedad hepática subyacente, la vasodilatación arterial sistémica y esplácnica alcanzan niveles que superan la capacidad compensatoria, lo que conduce a una

reducción de la presión arterial media, lo que puede comprometer la perfusión de los tejidos. <sup>1</sup>

Miocardopatía crónica:

La homeostasis circulatoria en la cirrosis se mantiene mediante una circulación hiperdinámica, con aumento del gasto cardiaco, frecuencia cardiaca y volumen plasmático. Con la progresión de la enfermedad, llegan a un estado de disfunción cardiaca, con relajación diastólica alterada, incompetencia cronotrópica y gasto cardiaco reducido, trastorno denominado miocardopatía cirrótica.<sup>1, 33</sup>

Inflamación:

La cirrosis avanzada se asocia con niveles séricos elevados de citosinas proinflamatorias, como endotoxinas, interleucinas y TNF.<sup>34</sup>

La inflamación en el contexto de cirrosis y/o colestasis podría estar impulsada por la translocación de bacterias del intestino a la circulación y la liberación de endotoxinas.<sup>35</sup> Un estudio de biopsia mostro una sobreexpresión del receptor de endotoxinas, Toll-like receptor (TLR4) en los túbulos renales de pacientes con cirrosis y LRA.<sup>36</sup> Las citosinas proinflamatorias pueden causar disfunción endotelial y lesión tubular.

Los valores o presentaciones clínicas que no se ajustan al tipo de fenotipo clásico de hipotensión, ascitis, oliguria y sedimento urinario blando a menudo hacen que el enfoque diagnóstico sea una tarea desafiante. Además, a menudo estos pacientes tienen varios factores de riesgo para LRA que confunden el cuadro clínico. Esos incluyen complicaciones infecciosas, medicamentos nefrotóxicos, lesión tubular aguda, etc.<sup>2</sup>

Se han identificado varios factores de riesgo como predictores de síndrome hepatorenal tipo LRA<sub>2</sub>:

1) Creatinina: los pacientes con creatinina sérica más alta tienen más probabilidades de desarrollar SHR-LRA y menos probabilidades de revertir la LRA.<sup>37</sup>

2) Presión arterial sistólica: los pacientes con una presión arterial media más baja al inicio del estudio tienen más probabilidades de desarrollar SHR-LRA y menos probabilidades de reversión de la LRA.<sup>16</sup>

3) Alteraciones hepatocardiorenales: el mantenimiento prolongado de un estado hiperdinámico conduce a una menor capacidad de respuesta cardíaca y disfunción diastólica y en última instancia, predispone a disfunción circulatoria y desarrollo de SHR-LRA. <sup>1</sup>

4) Insuficiencia hepática crónica agudizada: desencadenada por varios factores (hemorragia, infecciones, etc.).<sup>38</sup> Ocurre LRA en 50% de los pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada. Específicamente la peritonitis bacteriana espontánea es una causa frecuente de LRA e insuficiencia hepática crónica agudizada. Se ha demostrado que el uso empírico de albumina previene LRA y el SHR-LRA en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.<sup>39</sup>

El tratamiento del SHR-LRA se centra en revertir la hemodinamia, principalmente en la vasoconstricción. Los agentes probados incluyen vasopresina, ornipresina, midodrina/octreotide, terlipresina y norepinefrina.

Hay factores clave en los resultados al tratamiento<sup>2</sup>:

- 1) Etapas más leves de LRA, tienen mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.<sup>37</sup>
- 2) Un aumento de la presión arterial media mayor de 15 mmHg se ha asociado a mejores resultados.<sup>40, 41</sup>
- 3) Un nivel elevado de bilirrubina total es menos probable que responda a la terapia.<sup>1</sup>
- 4) Retiro del factor precipitante (ya sea una infección, hemorragia u otro factor desencadenante).
- 5) Miocardiopatía cirrótica subyacente o hipertensión portopulmonar.

Sobre la evidencia de ensayos clínicos, la norepinefrina y la terlipresina son los agentes más efectivos para tratar el SHR-LRA. El ensayo CONFIRM aleatorizó a 300 pacientes a terlipresina o placebo. Los resultados demostraron una mayor tasa de reversión del SHR-LRA con terlipresina en comparación con grupo placebo (32% vs 17%, p 0.005).<sup>30</sup>

Actualmente la terlipresina no está aprobada por la *Food and Drug Administration / FDA* en Estados Unidos como resultado la noradrenalina es el agente preferido en el tratamiento del SHR-LRA. Sin embargo, la norepinefrina no puede ser administrada en las salas generales. Así, la combinación de midrodina/octreotide

se usa de forma rutinaria para tratar el SHR. El uso de midodrine/octreotide se originó a partir de un estudio controlado que comparo cinco pacientes tratados con esta combinación y ocho pacientes tratados con dopamina. La midodrina/octreotide se titularon para lograr un aumento de la PAM mayor de 15mmHg.<sup>42</sup> El estudio mostró superioridad de midodrine/octreotide y su uso se adoptó ampliamente. Posteriormente la midodrina/octreotide han demostrado ser inferiores tanto a la terlipresina como a la norepinefrina.<sup>43, 44</sup>

### **TUBULOPATIA COLEMICA:**

En pacientes con hiperbilirrubinemia, la nefropatía colémica (nefrosis colémica, nefropatía colémica o nefropatía por cilindros biliares) se refiere a una afección caracterizada por cilindros biliares intratubulares con función renal alterada en el contexto de colestasis.<sup>45</sup> Una mayor gravedad de la hiperbilirrubinemia se ha asociado con una respuesta atenuada a los vasoconstrictores del SHR-LRA.<sup>46</sup> Concentraciones de bilirrubina arriba de 10 mg/dl se han asociado con una menor respuesta a los vasoconstrictores en pacientes con SHR-LRA comparada con pacientes con bilirrubina debajo de 10 mg/dl (13% vs 67%; p=0.001).<sup>46, 47</sup>

### **LRA POR NEFROTOXICOS:**

Los antibióticos pueden ser la causa de LRA ya sea por una reacción alérgica que conduce a la nefritis tubulointersticial o por toxicidad directa de las células tubulares que conduce a una lesión tubular aguda.<sup>2</sup>

**Vancomicina:** causa lesiones tubulares agudas toxicas en la población general.<sup>48</sup> Se ha descrito que las nanoesferas de Vancomicina precipitan la obstrucción intratubular, una entidad denominada nefropatía por cilindros de vancomicina.<sup>49</sup>

**Ciprofloxacino:** han surgido informes de tubulopatía por cristales inducida por ciprofloxacino.<sup>50</sup> Tratamiento habitual de la peritonitis bacteriana espontánea. Se ha descrito nefritis tubulointersticial aguda asociada al su uso.

**Inhibidores de bomba de protones:** son causa frecuente de nefritis tubulointersticial aguda.<sup>51</sup>

## **HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL:**

El aumento de la presión intraabdominal asociado con la ascitis a tensión puede provocar hipertensión intraabdominal, síndrome compartimental abdominal, aumento de la presión de la vena renal y alteración de la función renal.<sup>52</sup>

## **GLOMERULOPATIAS:**

Los pacientes con cirrosis corren un riesgo considerable de adquirir ciertas glomerulopatías.<sup>53</sup> De la necropsia, se informa compromiso glomerular en cirrosis oscila en el 50%, aunque en la mayoría de los casos solo exhiben cambios histológicos menores sin manifestaciones clínicas.

**Nefropatía por IgA:** es la forma secundaria más común y el tipo más común en los pacientes con cirrosis descompensada, representando el 50-90% de los casos.<sup>54</sup> La mayoría asintomáticos, con progresión lenta.<sup>55</sup> Se sugiere que el procesamiento hepático defectuoso de IgA por la reducción del receptor de sialoglicoproteína en los hepatocitos, con la derivación portosistémica puede causar desvío de la captación de la IgA, lo que posteriormente conduce a la deposición de complejos inmunes dentro del mesangio. El manejo está dirigido a estrategias de apoyo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina para el control de la presión arterial y la proteinuria.

**Hepatitis C:** un patrón de lesión glomerular que se encuentra en pacientes con cirrosis debida al virus de la hepatitis C es de la glomerulonefritis membranoproliferativa.<sup>56</sup> La crioglobulinemia a menudo está presente.<sup>56</sup> Los pacientes pueden presentar manifestaciones nefróticas y nefríticas con deterioro de la función renal hasta en 25% de los casos, a menudo con LRA.<sup>53</sup> KDIGO y la asociación americana para el estudio de enfermedades hepáticas recomienda tratamiento antiviral de acción directa como terapia inicial en pacientes con función renal estable y proteinuria subnefrótica. En pacientes que no responden a antivirales, especialmente en aquellos con características crioglobulinémicas, está indicada la adición de inmunosupresores como rituximab, plasmaferesis.

**Hepatitis B:** se han identificado patrones membranosos, membranoproliferativo y por crioglobulinemia (patrón tipo 3).<sup>57, 58</sup> Los

pacientes con replicación (HBeAg positivo y carga viral mayor de 2000UI/ml) deben recibir tratamiento con inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos (lamivudina, entecavir) o nucleótidos (tenofovir y adenofovir).

### **CONGESTION VENOSA RENAL:**

La congestión de las venas renales como la causa de LRA se puede encontrar debido al síndrome compartimental abdominal (presión abdominal mayor de 12mmHg), causado por la ascitis a tensión o en la insuficiencia cardiaca congestiva (falla ventricular derecha) por miocardiopatía cirrótica e hipertensión portopulmonar. Una paracentesis de gran volumen para descomprimir la congestión de la vena renal aumenta la producción de orina y la TFG en pacientes con cirrosis descompensada.<sup>52, 59, 60, 61</sup>

### **METODOS DIAGNOSTICOS**

No existe una prueba estándar de oro para el diagnóstico definitivo del SHR-LRA.<sup>1</sup> Los pacientes con cirrosis corren el riesgo de LRA debido a una amplia gama de factores. Sin embargo, las herramientas actualmente disponibles para determinar el diagnóstico de LRA y guiar la terapia son subóptimas.

Tradicionalmente se considera que la fisiopatología del SHR-LRA involucra en gran medida factores hemodinámicos. Sin embargo, la creciente evidencia sugiere que factores no hemodinámicos pueden tener un papel, ya sea a través de factores independientes o a través de mecanismos que se superponen con los causados por factores hemodinámicos. La identificación clara de cada uno de estos patógenos sigue siendo una tarea difícil con las herramientas de diagnóstico actualmente disponibles.

### **TASA DE FILTRADO GLOMERULAR**

La estimación de la tasa de filtrado glomerular utilizando formulas basadas en la creatinina es imprecisa en pacientes con cirrosis.<sup>62</sup> La concentración sérica de creatinina en la cirrosis se ve afectada por la disminución de síntesis hepática de creatina y la pérdida de musculo esquelético relacionado con la cirrosis.<sup>62</sup> Estas limitaciones han llevado al desarrollo de dos estimadores específicos de cirrosis: los estimadores del Royal Free Hospital y GFR Assessment in Liver Disease.<sup>63, 64</sup> Los cuales

representan una mejora en la estimación de la TFG, sin embargo, no tienen en cuenta algunas limitaciones de la creatinina sérica.<sup>65</sup> Para abordar estas limitaciones, se ha estudiado la cistatina C, sin la creación de un estimador de TFG específico para la cirrosis. En un metanálisis las ecuaciones que combinan cistatina C y creatinina fueron las menos sesgadas.<sup>65, 66</sup>

## **CREATIINA**

Debemos ser conscientes de las limitaciones de las mediciones de creatinina sérica al evaluar los cambios absolutos o relativos en su valor. La sarcopenia es un fenómeno bien descrito de la cirrosis y comúnmente lleva a subestimar la disminución de la función renal.<sup>67</sup> Además, se ha informado un aumento de la secreción tubular de creatinina en la cirrosis y también puede contribuir a la subestimación de la pérdida de la TFG.<sup>68</sup> Por otra parte, se sabe que la hiperbilirrubinemia interfiere con el ensayo colorimétrico de creatinina.<sup>13, 69</sup>

## **OLIGURIA**

Es otro indicador de disfunción renal que podría ser más sensible que la creatinina sérica en la detección precoz de lesión renal aguda.<sup>22</sup>

## **BIOMARCADORES**

Se entiende como biomarcador a aquella característica biológica, bioquímica, fisiológica, etc., objetivamente medible, capaz de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.<sup>36</sup> El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido, económico y no invasivo.<sup>70</sup>

El campo de los biomarcadores urinarios es prometedor para el diagnóstico más preciso.<sup>1</sup> Durante mucho tiempo se han buscado nuevos biomarcadores urinarios de lesión tubular para diferenciar AKI-HRS y ATN en pacientes con cirrosis. Los biomarcadores candidatos incluyen proteínas tubulares liberadas durante el daño celular (N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidasa,  $\alpha$ -glutatión S-transferasa), proteínas tubulares reguladas al alza por lesión (lesión renal molécula-1, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático), proteínas plasmáticas con reabsorción tubular disminuida ( $\alpha$ -1-

microglobulina,  $\beta$ - 2-microglobulina, proteína fijadora de retinol) y marcadores de inflamación (interleucina-18).<sup>71, 72</sup>

### **N-GAL URINARIO**

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 colector.<sup>73</sup> Es filtrada a través de glomérulo y reabsorbida completamente mediante endocitosis por megalina por las células tubulares proximales, por lo que se puede detectar en plasma y en orina en condiciones normales en concentraciones alrededor de 20ng/ml. Se eleva posterior a 2-4 horas posterior al daño, alcanzando pico a las 6 horas tras daño.

La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) se ha investigado como biomarcador para distinguir entre SHR-LRA de NTA.<sup>7, 74, 75, 76, 77, 78</sup>

NGAL ha sido el biomarcador más estudiado en pacientes con cirrosis y ha mostrado la mayor precisión diagnóstica para diferenciar NTA de AKI-HRS.<sup>7, 74, 76, 77, 78</sup> NGAL urinario parece ser superior a las concentraciones plasmáticas y funciona mejor cuando se mide después de los dos desafío de volumen diario recomendado en el manejo de AKI. El valor de corte de NGAL urinario de 220  $\mu$ g/g de creatinina obtenido después del manejo con líquidos tiene la precisión diagnóstica más alta para NTA (odds ratio 42,9, intervalo de confianza del 95 % 13,9 a 132,3).<sup>78</sup> Además, NGAL urinario es un predictor independiente de mortalidad a corto plazo.

### **CISTATINA C**

Proteína de 13kDa producida por las células nucleadas del organismo, un inhibidor de la cisteína proteinasa. 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 su concentración indicaría daño tubular renal, se puede detectar en orina a las 12-24 horas posterior al daño renal agudo alcanzando un pico a las 48 horas.<sup>79</sup>



Se puede medir de manera sérica, cuyos valores de referencia se encuentran para mujeres entre 0.52-0.90 mg/L (media 0.71 mg/L), para hombres 0.56-0.98 (media 0.77 mg/L). Los valores de referencia urinarios se encuentran entre 0.03-0.18 mg/L.<sup>80</sup>

La cistatina C se correlaciona mejor con el aclaramiento de la inulina que la creatinina y se ha propuesto que es un marcador más preciso de la función renal en la cirrosis.<sup>81, 82, 83</sup>

La incorporación de cistatina C, en las ecuaciones convencionales de tasa de filtración glomerular (TFG) basadas en creatinina da como resultado un mejor rendimiento diagnóstico en comparación con las ecuaciones convencionales solas.<sup>13, 84</sup>

En un estudio con 318 pacientes críticos predijo el desarrollo de lesión renal aguda con un área bajo la curva de 0.8 (IC95 0.71-0.88).<sup>85</sup> Así mismo se ha propuesto como un marcador de recuperación renal, en un estudio retrospectivo al evaluar 232 pacientes de una unidad de cuidados intensivos con lesión renal aguda que requirieron terapia de soporte renal, indicada por criterios de urgencia dialítica, definiendo como recuperación renal a aquellos independientes de terapia, encontró que la cistatina c es un factor independiente de riesgo para recuperación renal con OR de 4.76 (IC95 2.83-8.01), con área bajo la curva de 0.87 (IC95 0.82-0.92), con punto de corte de 2.98mg/l encontró una sensibilidad del 80% y especificidad del 83.5%.<sup>86</sup>

## **INDICES URINARIOS**

### **SODIO URINARIO Y FRACCION EXCRETADA DE SODIO URINARIO**

La concentración de sodio urinario era un criterio menor en la definición original del síndrome hepatorenal del ICA de 1996.<sup>10</sup> A pesar de que se eliminó de la versión del 2007,<sup>11</sup> la evidencia anecdótica sugiere que sigue siendo popular en la evaluación diagnóstica de la LRA en pacientes con cirrosis.

Una fracción excretada de sodio urinario baja (FENa <1%) y sodio urinario bajo (<20mEq/l) están presentes casi universalmente en el SHR LRA, mientras que un FENa >2% o sodio urinario >40 mEq/l son sugestivos de lesión intrínseca (lesión tubular) y son muy inconsistentes con SHR LRA.<sup>87</sup>

Sin embargo, un FENa <1% no estableció con precisión el diagnóstico de SHR LRA en un estudio de 88 pacientes a los que se realizó biopsia renal (11% de los cuales se consideró que tenían SHR LRA).<sup>87</sup>

El FENa parece ofrecer utilidad diagnóstica cuando el límite se reduce a <1%.

### **FRACCION EXCRATADA DE UREA URINARIA**

La Fracción Excretada de Urea (FEUrea) también es valiosa para distinguir entre HRS-1 de NTA, particularmente en presencia de diuréticos.<sup>88</sup> La reabsorción de urea, opuesta al sodio, ocurre en el túbulo proximal y, por lo tanto, no es afectada por diuréticos de asa o que actúen en túbulos distales, como la furosemida o espironolactona respectivamente.<sup>88</sup>

Un pequeño estudio de un solo centro de 2018 afirmó que un FEUrea >28.1% ofrece un valor predictivo positivo del 89% para la exclusión del SHR-LRA (punto de corte 33,4, sensibilidad 85 y especificidad 100; área bajo la curva de 0,96).<sup>89</sup>

Sin embargo, aún existe superposición con NTA, ya que algunos pacientes con NTA pueden presentar FEUrea <28.1%

### **EXAMEN GENERAL DE ORINA Y SEDIMENTO**

La presencia de >50 glóbulos rojos por campo de alta potencia o proteinuria >500 mg por día, podrían sugerir etiología glomerular.<sup>53</sup>

Los pacientes con sonda Foley pueden presentar hematuria traumática y, por tanto, enmascarar el verdadero SHR-LRA.

La cuantificación de proteinuria en un paciente oligúrico con LRA mediante la recolección de orina de 24 horas o una muestra aleatoria proteinuria/creatinuria carece de precisión.<sup>90</sup> Por lo tanto, los médicos pueden confiar en la proteinuria con tira reactiva en este contexto.

El sedimento urinario es una herramienta valiosa para ayudar en el diagnóstico y pronóstico de la LRA.<sup>92, 93</sup> La presencia de cilindros Muddy Brown es altamente sugestiva de NTA. Se ha propuesto un sistema de puntuación basado en la abundancia de cilindros granulares y células epiteliales tubulares como herramienta para confirmar el diagnóstico de NTA.<sup>91</sup>

La coexistencia de nefropatía colémica también podría ser sugerida por cilindros de células epiteliales teñidas por bilirrubina.<sup>94, 95</sup> Mientras que la presencia de

cilindros de leucocitos y cilindros eritrocitarios sugiere enfermedad tubulointersticial o glomerular respectivamente.

## **ECOGRAFIA**

La ecografía renal es la modalidad de elección para descartar anomalías anatómicas como la hidronefrosis. Además, los cambios en la ecogenicidad del parénquima son indicativos de una enfermedad intrínseca, ya sea glomerular, tubular o tubulointersticial. Sin embargo, la presencia de ascitis masiva impide la evaluación óptima de la ecogenicidad del parénquima renal o la diferenciación corticomedular debido al realce acústico producido por la capa líquida.<sup>1</sup>

Un componente crítico de la definición del síndrome hepatorenal LRA es la exclusión de lesión renal aguda prerrenal. Los criterios actuales requieren que los pacientes no mejoren la función renal a pesar de la administración de 1 g/kg de albúmina intravenosa durante 24-48 horas y con suspensión de diuréticos.<sup>21</sup>

Aunque este enfoque es en general razonable y práctico, la magnitud de la expansión de volumen prescrita no se adapta al estado de volumen de cada paciente y no se utiliza ningún parámetro hemodinámico para determinar si el paciente ha alcanzado la expansión de volumen intravenosa óptima.

A la medición de la presión venosa central o el diámetro y la colapsabilidad de la vena cava inferior se utilizan cada vez más para valorar el estado de volumen intravascular.<sup>96, 97</sup>

## **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 prerrenal, 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 parénquimarenal, 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**

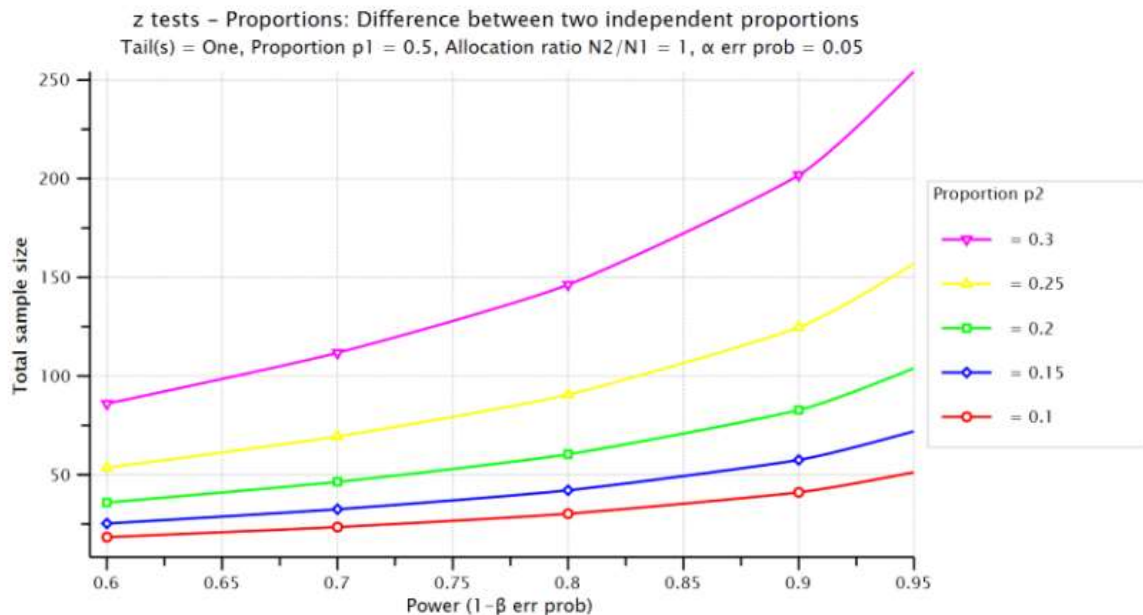
Evaluar la utilidad diagnóstica de NGALu, CysC, sedimento urinario, creatinina y FEU paracaracterizarla lesión renal aguda en pacientes con cirrosis hepática.

### 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.

## 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 INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

### **1. Criterios de inclusión**

- a) Pacientes mayores de 18 años
- b) Diagnóstico de cirrosis hepática
- c) Child A, B y C
- d) 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 LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

VARIABLE/ CATEGORIA	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Lesión renal aguda	Dependiente	Aumento de creatinina sérica $\geq 0.3$ 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,	Cualitativa nominal	Si No

		norepinefrina, octreótide con midodrina)		
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: > 500mg/dl en recolección de orina de 24 horas	Cualitativa nominal	Si No
Lesión renal-obstrucciona	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	Cuantitativa continua	0 a infinito

		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		
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 (FeU)	Independiente	$FEU_{urea} = \left( \frac{U_{urea} \times P_{creatinina}}{P_{urea} \times U_{creatinina}} \right) \times 100\%$ ; 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	Cualitativa ordinal	0 puntos 1 punto 2 puntos

		alícuota se observa en microscopio de luz; se utilizará puntaje de acuerdo con observación de cilindros granulosos y/o células epitelio tubular		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

## 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  $\geq 0.3$  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, llevándose en vaso estéril sellado etiquetado, el cual se centrifugó a 500 gravedades o 2000 revoluciones por minuto por 5 minutos a 24 °C, la alícuota 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 (enzimo inmunoanálisis de adsorción) de NGAL urinario, creatinina y urea en laboratorio central. La muestra sanguínea se destinó para medición de creatinina 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 RPBIs 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:  $FEU = (U_{\text{urinaria}} \times Creatinina_{\text{plasmática}} / U_{\text{plasmática}} \times Creatinina_{\text{urinaria}}) \times 100\%$  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 midodrina, 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 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 T de student para las cuantitativas paramétricas y para las variables cuantitativas no paramétricas U de Mann Whiney. Para evaluar el rendimiento individual de cada biomarcador y como panel se realizó área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa.

Se llevó a cabo regresión logística entre los fenotipos (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

El estudio se llevó a cabo en dos fases, en la primera se reclutaron 52 pacientes, de los cuales se eliminaron a 16 por pérdida del seguimiento, en la segunda fase se reclutaron 30 pacientes, con eliminación de 2, uno por pérdida de seguimiento y el segundo por neoplasia en estudio (criterio de exclusión), reclutando 63 pacientes en total.

Se identificó mayor frecuencia de hombres (n=41, 65%), con edad promedio de 53.7 años (DE  $\pm$  12). Las principales causas de insuficiencia hepática fueron etilismo en 41 pacientes (65%), metabólico en 12 (19%), seguido de causa Dual (metabólico y etilismo) en 4 (6.3%).

En cuanto a la clasificación de Child Pugh Turcotte 48 (76.2%) fueron C. Del total de pacientes 39 (61.9%) se clasificaron como fibrosis severa por APRI y 51 (81%) como fibrosis avanzada por FIB4. Del total de pacientes 39% tenían ascitis grado II. En la Tabla 1 se presentan las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

En 59.3% de los pacientes recibió manejo inicial por parte de Gastroenterología / Urgencias con hidratación intravenosa y reposición de albúmina por 48 horas, sin previa evaluación del estado de volumen mediante POCUS. La mediana de litros infundidos fue 4.75 (0 -11.2 litros) durante los primeros siete días de seguimiento. En la tabla 2 se presentan los tratamientos empleados con mayor frecuencia.



**Tabla 1. Características clínicas y demográficas**

<b>Total de población</b>		<b>63 (100%)</b>
<b>Genero</b>	Mujer	22 (35%)
	Hombre	41 (65%)
<b>Edad</b>		53.73 DE $\pm$ 12
<b>Causa de insuficiencia hepática</b>	Etilismo	41 (65%)
	VHC	3 (4.8%)
	Metabólico	12 (19%)
	Dual (metabólico/etilismo)	4 (6.3%)
	Autoinmune	1 (1.63%)
	Obstruktiva	2 (3.2%)
<b>Child Pugh C</b>	A	3 (4.8%)
	B	12 (19%)
	C	48 (76.2%)
<b>APRI</b>	Fibrosis significativa	10 (15.9%)
	Fibrosis severa	39 (61.9%)
	Cirrosis	14 (22.22%)
<b>FIB4</b>	Leve (0-1)	6 (9.5%)
	Moderada (2-3)	6 (9.5%)
	Avanzada (4-6)	51 (81%)
<b>Grado de Ascitis</b>	I	4 (6.8%)
	II	23 (39%)
	III	15 (25.4%)
<b>Comorbilidades</b>	Diabetes Mellitus tipo 2	14 (23.7%)
	Hipertensión arterial sistémica	15 (25.4%)
	Obesidad	9 (15.3%)
	Autoinmunes	1 (1.7%)
	Tabaquismo	32 (54.2%)
<b>Estado de Choque</b>		17 (28%)
<b>Tipo de Choque</b>	Hipovolémico	13 (76.47%)
	Distributivo	4 (23.53%)

\*\*\* Frecuencia (%) para variables cualitativas

\*\*  $\bar{x} \pm$  DE de variables

cuantitativas

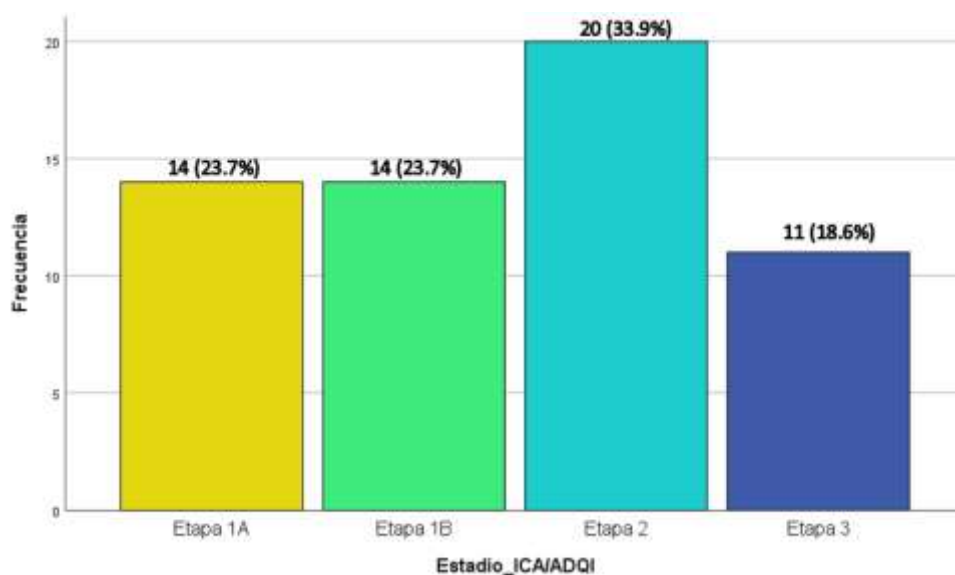
**Tabla 2 Tratamiento en hospitalización**

Tratamiento	
<b>Albumina</b>	35 (59.3%)
<b>Diuréticos</b>	32 (54.2%)
<b>Laxantes</b>	53 (89.8%)
<b>Antibióticos</b>	51 (86.4%)
<b>IECA</b>	5 (8.5%)
<b>Betabloqueador</b>	32 (54.2%)
<b>IBP</b>	27 (45.8%)
<b>Norepinefrina</b>	10 (16.9%)
<b>Octreotide</b>	28 (47.5%)
<b>Terlipresina</b>	7 (11.9%)
<b>Volumen infundido (L)*</b>	4.75 (0-11.2)
<b>Paracentesis (L)*</b>	5 (0-20)

\* Mediana (Ma-Min) \*\*\* Frecuencia (%)

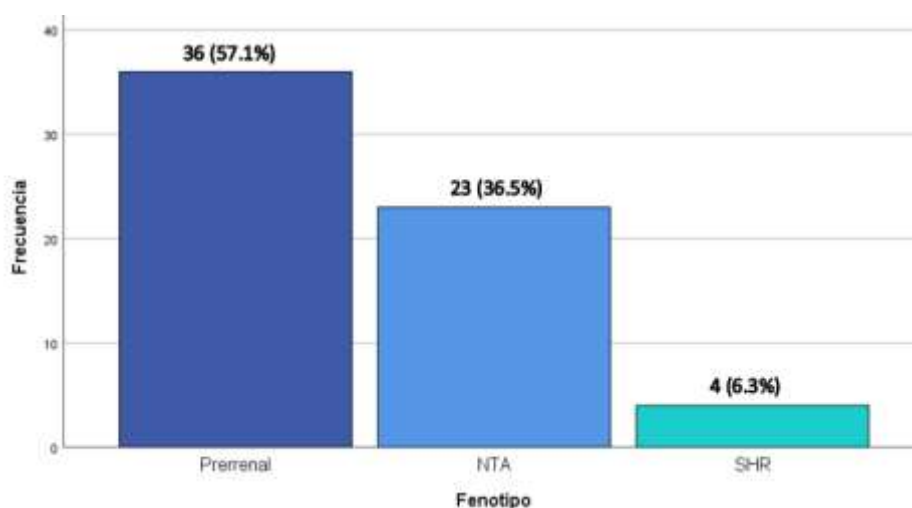
La distribución de los estadios de lesión renal aguda de acuerdo con la clasificación ICA-ADQI identifico mayor proporción de la etapa 2 (33.9%), seguido de las etapas 1A y 1B (23.7%) y en menor proporción la etapa 3 (18.6%). (Figura 1)

**Figura 1 Etapas de lesión renal aguda**



La distribución de los fenotipos de lesión renal aguda se presentan en la figura 2.

**Figura 2 Fenotipos de lesión renal aguda**



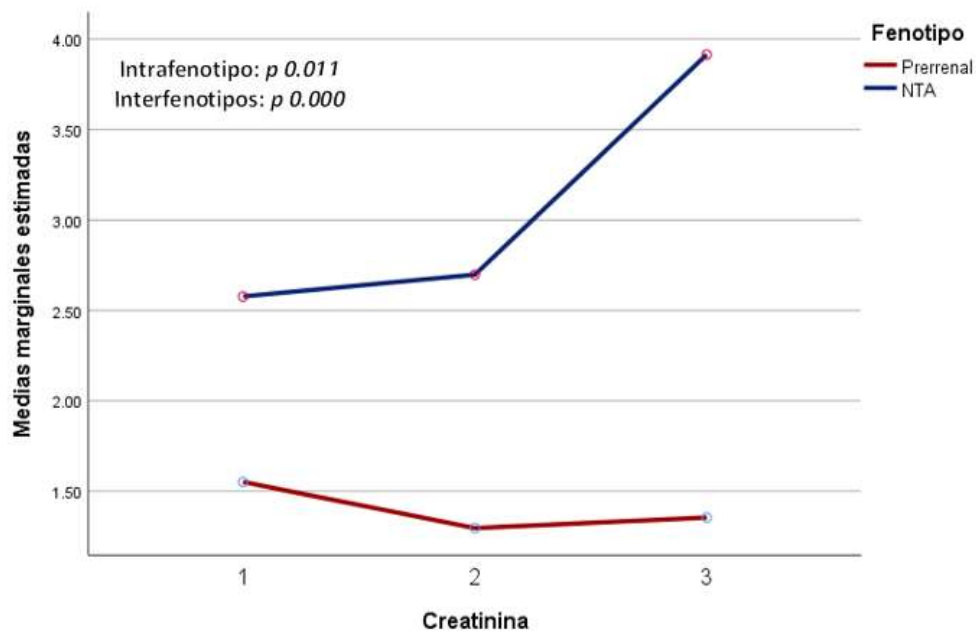
Se dividió la población en 3 grupos de acuerdo a los fenotipos encontrados, sin embargo, al contar solo con 4 casos de síndrome hepatorenal, se decidió comparar únicamente a los pacientes del fenotipo prerrenal y necrosis tubular aguda, en cuanto a las características basales se encontraron diferencias significativas en la bilirrubina total con mayores niveles 8.32 (1.21-34.73) para NTA vs 3.26 (0.53-30.6) para prerrenal; en la bilirrubina directa 3.43 (0.42-17.32) para NTA, vs 1.18(0.07-14.78) para prerrenal; en la bilirrubina indirecta para NTA 4.3 (0.79-18.33), vs 1.73 (0.4-15.82) para prerrenal; sodio y cloro fueron los electrolitos en los que se encontró diferencia estadística significativa; los niveles de procalcitonina tuvieron mayores niveles en el grupo de necrosis tubular aguda 1.27 (0.39-15.48) vs 0.41 (0.08-303) en el grupo prerrenal; se encontró mayor prolongación en los tiempos de coagulación en el grupo de NTA vs el grupo prerrenal. (Tabla 3)

**Tabla 3 Características basales entre los fenotipos**

Variable	Total	NTA	Prerrenal	p
BT	4.98 (0.53-34.73)	8.32 (1.21-34.73)	3.26 (0.53-30.6)	<b>0.002</b>
BD	2.23 (0.7-17.32)	3.43 (0.42-17.32)	1.18 (0.07-14.78)	<b>0.003</b>
BI	2.89 (0.4-18.33)	4.3 (0.79-18.33)	1.73 (0.4-15.82)	<b>0.004</b>
Na	133.47 (105-151)	131 (105-151)	135.97(123-145.81)	<b>0.003</b>
Cl	102 (67-117)	100 (67-110)	106 (91-117)	<b>0.002</b>
Mg	2 (0.9-2.9)	2.1 (1.3-2.9)	1.9 (0.9-2.4)	<b>0.073</b>
Procalcitonina	0.69 (0.08-15.48)	1.27 (0.39-15.48)	0.41 (0.08-3.03)	<b>0.001</b>
TP	18.9 (11.8-43.5)	20.1 (11.8-43.5)	17 (11.8-31.4)	<b>0.008</b>
TTPa	34.3 (24.3-76)	42.65 (25-76)	31.9 (24.3-64)	<b>0.000</b>
INR	1.7 (1.1-4.2)	1.7 (1.2-4.2)	1.6 (1.1-2.9)	<b>0.015</b>

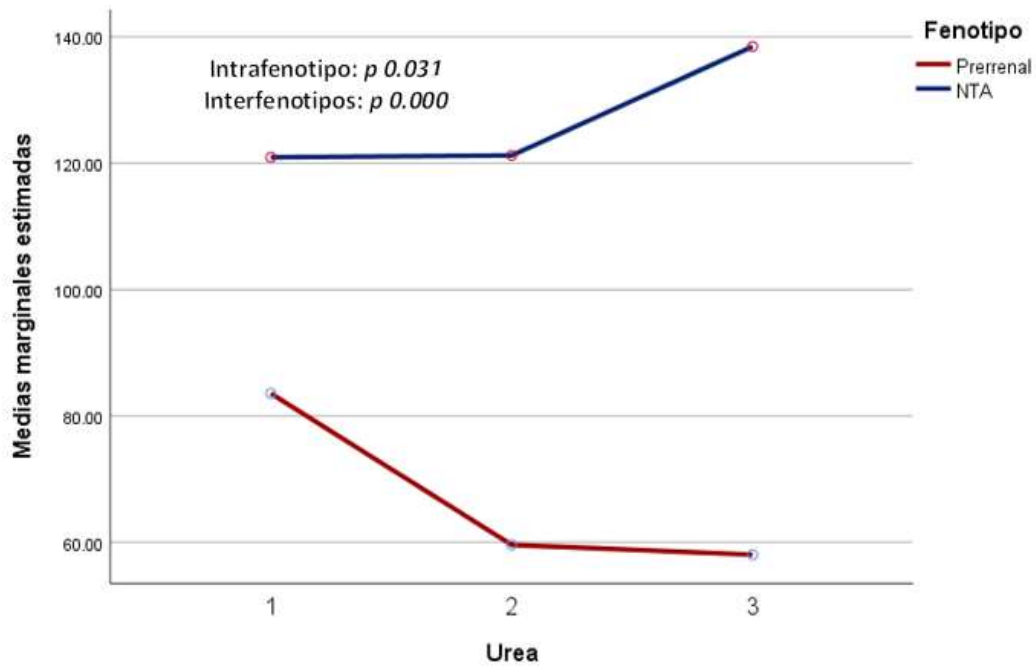
Se compararon las creatininas entre los fenotipos encontrando diferencia estadística significativa entre los grupos  $p < 0.0001$ . Para el día uno con media de  $1.55 \pm 0.53$  para prerrenal y  $2.57 \pm 1.49$  para NTA. En el día 3 con media de  $1.29 \pm 0.48$  para prerrenal y  $2.69 \pm 1.88$  para NTA. En el día 7 media  $1.35 \pm 0.71$  para prerrenal y  $3.91 \pm 3.64$  para NTA. (Figura 3)

**Figura 3 Comparación de creatininas entre los fenotipos**



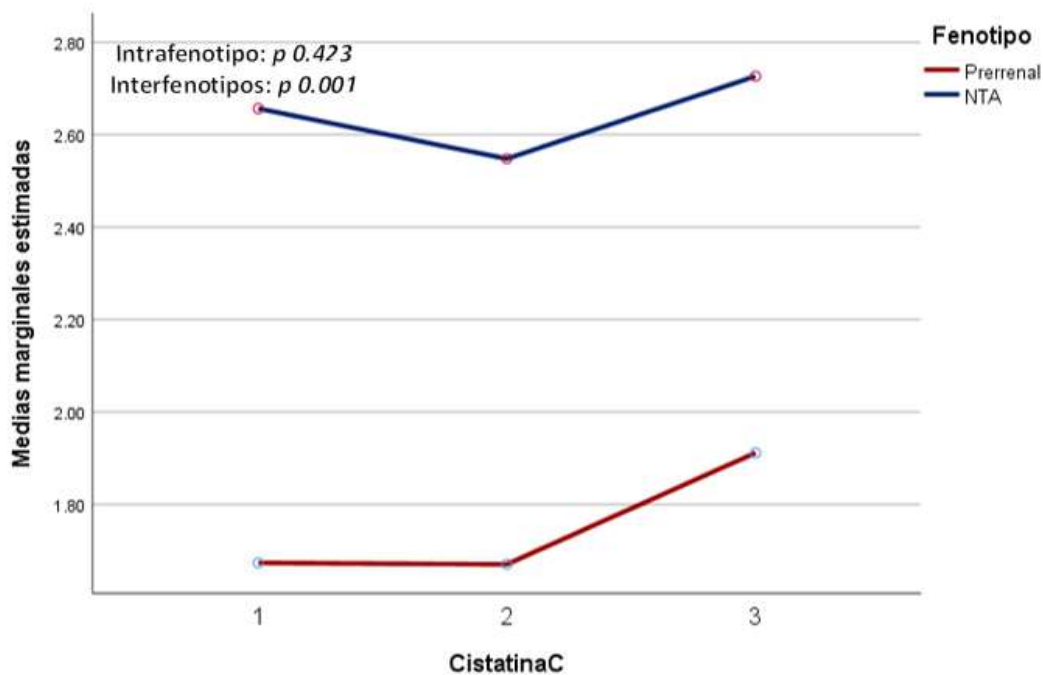
Se compararon los niveles de urea entre los fenotipos encontrando diferencia estadística significativa entre los grupos ( $p < 0.0001$ ). Para el día uno con media de  $83.55 \pm 44$  para prerrenal y  $120.94 \pm 54.9$  para NTA. En el día 3 con media de  $59.56 \pm 33.36$  para prerrenal y  $121.23 \pm 59.51$  para NTA. En el día 7 con media de  $58 \pm 44.56$  para prerrenal y  $138.48 \pm 70.85$  para NTA. Figura 4

**Figura 4 Comparación de urea entre los fenotipos**



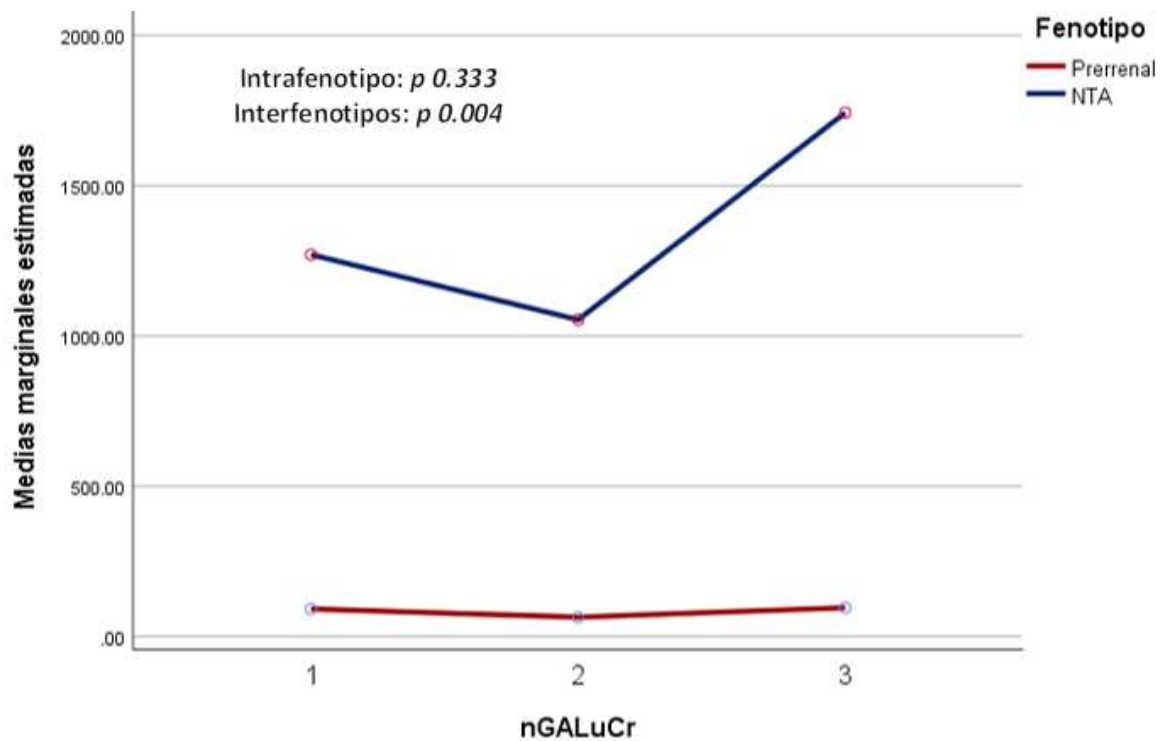
Se compararon los niveles de Cistatina C entre los fenotipos encontrando diferencia estadística significativa entre los grupos ( $p < 0.001$ ). Para el día uno con media de  $1.67 \pm 0.52$  para prerrenal y  $2.65 \pm 0.83$  para NTA. En el día 3 con media de  $1.67 \pm 0.8$  para prerrenal y  $2.54 \pm 0.94$  para NTA. En el día 7 con media de  $1.91 \pm 0.74$  para prerrenal y  $2.72 \pm 0.72$  para NTA. Figura 5

**Figura 5 Comparación de Cistatina C entre los fenotipos**



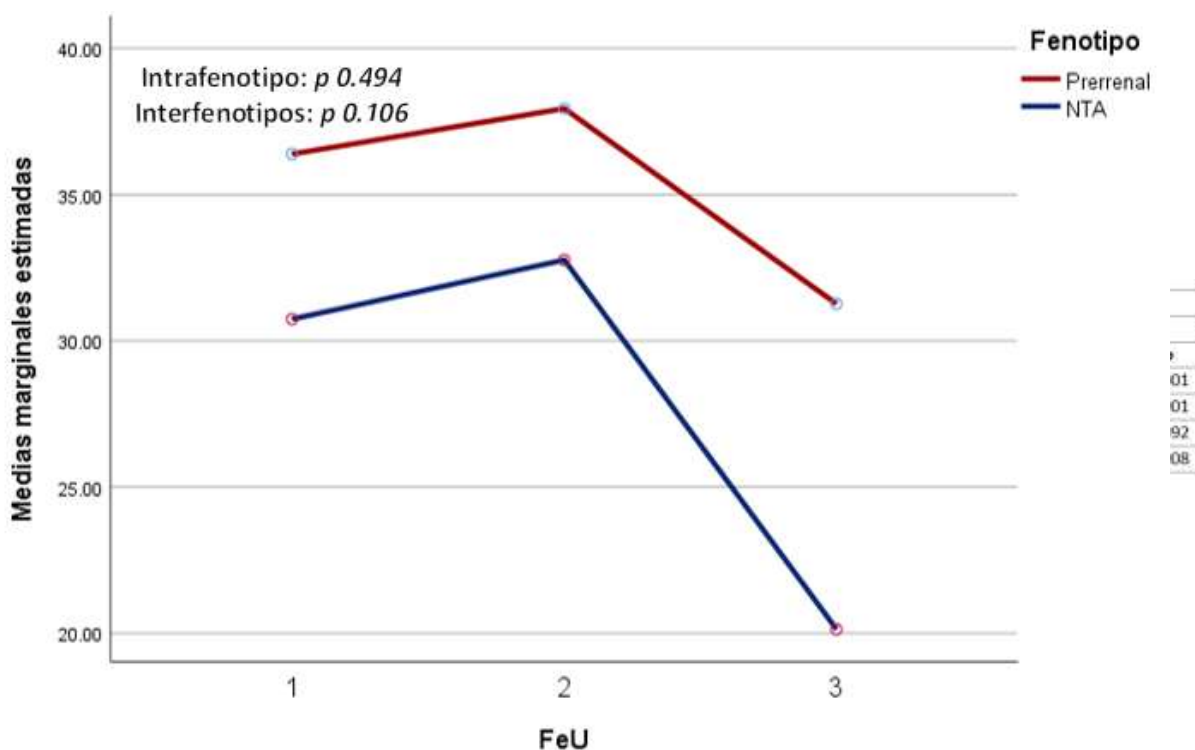
Se compararon los niveles de nGALu entre los fenotipos encontrando diferencia estadística significativa entre los grupos ( $p < 0.004$ ). Para el día uno con media de  $92.24 \pm 166.37$  para prerrenal y  $1270 \pm 2032.67$  para NTA. En el día 3 con media de  $64.72 \pm 78.95$  para prerrenal y  $1054 \pm 1359$  para NTA. En el día 7 con media de  $96 \pm 185$  para prerrenal y  $1742 \pm 2550$  para NTA. Figura 6

**Figura 6 Comparación de nGALu/uCr entre los fenotipos**



Se compararon los niveles de la Fracción excretada de urea entre los fenotipos sin encontrar diferencia estadística significativa entre los grupos, ( $p=0.106$ ). Para el día uno con media de 36.38 (DE 8.99) para prerrenal y 30.73 (DE 15.57) para NTA. En el día 3 con media de 37.94 (DE 10.7) para prerrenal y 32.76 (DE 21.48) para NTA. En el día 7 con media de 31.26 (DE 25.1) para prerrenal y 20.13 (DE 20.58) para NTA. Figura 7.

**Figura 7 Comparación de nGALu/uCr entre los fenotipos**



Se encontraron como factores asociados con Necrosis tubular aguda a la creatinina OR= 8.82 ( $p=0.001$ , IC<sub>95</sub> 2.5-31), urea con OR= 8.82 ( $p=0.001$ , IC<sub>95</sub> 2.5-31), Cistatina C con OR = 17.57 ( $p=0.000$ , IC<sub>95</sub> 4.3-71.1) y al radio de nGALu/creatinina con OR = 14.25 ( $p=0.000$ , IC<sub>95</sub> 3.9-51.98), todos ellos en el día 1. Tabla 4.

**Tabla 4 Factores asociados a Necrosis tubular aguda**

	Día 1			NTA			Día 7				
	OR	(IC)	p	OR	(IC)	p	OR	(IC)	p		
Cr 1.54	8.82	(2.5-31)	0.001	Cr 1.26	17.5	(3.58-85.4)	0.000	Cr 1.75	11.11	(2.8-43.8)	0.001
Urea 72.9	8.82	(2.5-31)	0.001	Urea 83.3	37.7	(8.49-167.9)	0.000	Urea 80.7	11.11	(2.8-43.8)	0.001
CistC 1.98	17.57	(4.3-71.1)	0.000	Cist C 1.93	4.29	(1.23-14.9)	0.022	Cist C 2.03	3.89	(0.79-19.8)	0.092
nGALu 117.74	14.25	(3.9-51.98)	0.000	nGALu 115.97	8.14	(2-31.87)	0.003	nGALu 203.35	8.59	(1.77-41.64)	0.008



Se encontró como factor asociado con lesión renal aguda prerrenal a la fracción excretada de urea OR= 4.26 (p=0.020, IC<sub>95</sub> 1.26-14.39) únicamente en el día 3.

Tabla 5.

**Tabla 5 Factores asociados a Necrosis tubular aguda**

	Prerrenal										
	Día 1			Día 3			Día 7				
	OR	(IC)	p	OR	(IC)	p	OR	(IC)	p		
<b>FeUrea 21.02</b>	3.1	(0.89-10.69)	0.073	<b>FeUrea 24.34</b>	4.26	(1.26-14.39)	0.020	<b>FeUrea 9.3</b>	1.29	(0.31-6.14)	0.663

Los componentes del panel (creatinina, Urea, Cistatina c y al ratio de nGALu/CrU) presentaron adecuada precisión para diferenciar necrosis tubular aguda de otros fenotipos, con AUC 0.801, 0.783, 0.889 y 0.895, respectivamente para el día 1. Se obtuvieron los puntos de corte de 1.54 mg/dl para la creatinina, de 72.9 para la Urea, de 1.98 para Cistatina C y de 117.74 para el ratio de nGALu/CrU. Con sensibilidad de 82% y especificidad de 63% para la creatinina; sensibilidad de 82% y especificidad de 66% para Urea; sensibilidad de 86% y especificidad de 75%; y sensibilidad de 82% y especificidad de 75% para nGALu/CrU.

Para el día 3, se identificó un AUC de .0836 para creatinina, 0.889 para urea, 0.801 para Cistatina C, 0.992 para nGALu; con sensibilidad de 91% y especificidad de 61% para creatinina, sensibilidad de 86% y especificidad de 86% para la Urea, sensibilidad de 82% y especificidad de 47% para la Cistatina C y sensibilidad de 86% y especificidad de 55% para el ratio de nGALu/CrU. Tabla 6.

**Tabla 6 Características basales entre los fenotipos**

	NTA										
	Día 1			Día 3			Día 7				
	ABC	Sensibilidad	Especificidad	ABC	Sensibilidad	Especificidad	ABC	Sensibilidad	Especificidad		
<b>Cr 1.54</b>	0.801	82%	63%	<b>Cr 1.26</b>	0.836	91%	61%	<b>Cr 1.75</b>	0.864	86%	63%
<b>Urea 72.9</b>	0.783	82%	66%	<b>Urea 83.3</b>	0.889	86%	86%	<b>Urea 80.7</b>	0.906	86%	63%
<b>Cist C 1.98</b>	0.889	86%	75%	<b>Cist C 1.93</b>	0.801	82%	47%	<b>Cist C 2.03</b>	0.786	91%	27%
<b>nGALu 117.74</b>	0.895	82%	75%	<b>nGALu 115.97</b>	0.992	86%	55%	<b>nGALu 203.35</b>	0.995	91%	48%

	Prerrenal										
	Día 1			Día 3			Día 7				
	ABC	Sensibilidad	Especificidad	ABC	Sensibilidad	Especificidad	ABC	Sensibilidad	Especificidad		
<b>FeUrea 21.02</b>	0.674	86%	39%	<b>FeUrea 24.34</b>	0.638	86%	47%	<b>FeUrea 9.3</b>	0.679	88%	14%
	p0.035				p0.121				p0.08		

## DISCUSIÓN

La lesión renal aguda es una complicación común en los pacientes con cirrosis, su incidencia ha incrementado desde el 2004 incluso duplicándose, con incremento de la mortalidad asociada a este binomio. Los criterios diagnósticos actuales de lesión renal aguda en el paciente con cirrosis según la clasificación ICA-ADQI está basada en cambios relativos y pequeños de creatinina, con todos los bemoles que dicho biomarcador conlleva. Con dicho biomarcador contemplado en la clasificación se vuelve imposible distinguir entre los fenotipos de lesión renal aguda en el paciente con cirrosis. Se requiere la identificación de lesión renal aguda, así como la caracterización de los distintos fenotipos para iniciar un manejo oportuno.

Los biomarcadores estudiados hasta el momento se elevan significativamente en aquellos con necrosis tubular aguda en comparación con fenotipo prerrenal o síndrome hepatorenal, 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 tercer día, de acuerdo con Huelin et al.

En nuestra población los componentes del panel (creatinina, Urea, Cistatina c y al ratio de nGALu/CrU) presentaron adecuada precisión para diferenciar necrosis tubular aguda de otros fenotipos, con AUC 0.0801, 0.783, 0.889 y 0.895, respectivamente para el día 1. Se obtuvieron los puntos de corte de 1.54 mg/dl para la creatinina, de 72.9 para la Urea, de 1.98 para Cistatina C y de 117.74 para el ratio de nGALu/CrU. Con sensibilidad de 82% y especificidad de 63% para la creatinina; sensibilidad de 82% y especificidad de 66% para Urea; sensibilidad de 86% y especificidad de 75%; y sensibilidad de 82% y especificidad de 75% para nGALu/CrU.

Para el día 3, se identificó un AUC de .0836 para creatinina, 0.889 para urea, 0.801 para Cistatina C, 0.992 para nGALu; con sensibilidad de 91% y especificidad de 61% para creatinina, sensibilidad de 86% y especificidad de 86% para la Urea, sensibilidad de 82% y especificidad de 47% para la Cistatina C y sensibilidad de 86% y especificidad de 55% para el ratio de nGALu/CrU.

## **CONCLUSIONES**

El panel de biomarcadores demostró buen desempeño diagnóstico en la diferenciación de necrosis tubular aguda en comparación con prerrenal, con puntos de corte de 1.54 mg/dl para la creatinina, de 72.9 para la Urea, de 1.98 para Cistatina C y de 117.74 para el ratio de nGALu/CrU; confiriéndole un área bajo la curva mayor de AUC 0.0801, 0.783, 0.889 y 0.895, respectivamente para el día 1.

Se requiere mayor número de muestra para la identificación de síndrome hepatorenal y su caracterización.

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 de lesión renal aguda.

## **Referencias**

1. Velez, J. C. Q., Therapondos, G., & Juncos, L. A. (2020). Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nature Reviews Nephrology*, 16(3), 137-155.
2. Cullaro, G., Kanduri, S. R., & Velez, J. C. Q. (2022). Acute Kidney Injury in Patients with Liver Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.
3. Desai, A. P., Knapp, S. M., Orman, E. S., Ghabril, M. S., Nephew, L. D., Anderson, M., ... & Patidar, K. R. (2020). Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis—a US population-based study. *Journal of hepatology*, 73(5), 1092-1099.
4. Cullaro, G., Rubin, J. B., Fortune, B. E., Crawford, C. V., Verna, E. C., Hsu, C. Y., ... & Rosenblatt, R. (2022). Association between kidney dysfunction types and mortality among hospitalized patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 67(7), 3426-3435.
5. Cullaro, G., Verna, E. C., & Lai, J. C. (2019). Association between renal function pattern and mortality in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(11), 2364-2370.
6. Garcia-Tsao, G., Parikh, C. R., & Viola, A. (2008). Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*, 48(6), 2064-2077.
7. Belcher, J. M., Sanyal, A. J., Peixoto, A. J., Perazella, M. A., Lim, J., Thiessen-Philbrook, H., ... & TRIBE-AKI Consortium. (2014). Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*, 60(2), 622-632.
8. Ginès, A., Escorsell, A., Ginès, P., Saló, J., Jiménez, W., Inglada, L., ... & Rodés, J. (1993). Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*, 105(1), 229-236.
9. Ginès, P., Solà, E., Angeli, P., Wong, F., Nadim, M. K., & Kamath, P. S. (2018). Hepatorenal syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-17.
10. Arroyo, V., Gines, P., Gerbes, A. L., Dudley, F. J., Gentilini, P., Laffi, G., ... & Schölmerich, J. (1996). Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 23(1), 164-176.

11. Salerno, F., Gerbes, A., Ginès, P., Wong, F., & Arroyo, V. (2007). Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*, *56*(9), 1310-1318.
12. Workgroup, K. A. K. I. (2012). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*, *2*(1), 1-138.
13. Simonetto, D. A., Gines, P., & Kamath, P. S. (2020). Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *bmj*, *370*.
14. Fagundes, C., Barreto, R., Guevara, M., Garcia, E., Solà, E., Rodríguez, E., ... & Ginès, P. (2013). A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *Journal of hepatology*, *59*(3), 474-481.
15. Belcher, J. M., Garcia-Tsao, G., Sanyal, A. J., Bhogal, H., Lim, J. K., Ansari, N., ... & TRIBE-AKI Consortium. (2013). Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*, *57*(2), 753-762.
16. Tsien, C. D., Rabie, R., & Wong, F. (2013). Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut*, *62*(1), 131-137.
17. de Carvalho, J. R., Villela-Nogueira, C. A., Luiz, R. R., Guzzo, P. L., da Silva Rosa, J. M., Rocha, E., ... & de Mello Perez, R. (2012). Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *Journal of clinical gastroenterology*, *46*(3), e21-e26.
18. Wong, F., O'Leary, J. G., Reddy, K. R., Patton, H., Kamath, P. S., Fallon, M. B., ... & for the Study, N. A. C. (2013). New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology*, *145*(6), 1280-1288.
19. Altamirano, J., Fagundes, C., Dominguez, M., García, E., Michelena, J., Cárdenas, A., ... & Bataller, R. (2012). Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *10*(1), 65-71.
20. Wong, F., & Angeli, P. (2017). New diagnostic criteria and management of acute kidney injury. *J Hepatol*, *66*(4), 860-861.

21. Angeli, P., Ginès, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T. D., Gerbes, A., ... & Garcia-Tsao, G. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*, 64(4), 531-537
22. Amathieu, R., Al-Khafaji, A., Sileanu, F. E., Foldes, E., DeSensi, R., Hilmi, I., & Kellum, J. A. (2017). Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology*, 66(5), 1592-1600.
23. Boyer, T. D., Sanyal, A. J., Garcia-Tsao, G., Blei, A., Carl, D., Bexon, A. S., ... & Terlipressin Study Group. (2011). Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *Journal of hepatology*, 55(2), 315-321.
24. Martín-Llahí, M., Pépin, M. N., Guevara, M., Díaz, F., Torre, A., Monescillo, A., ... & TAHRS Investigators. (2008). Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*, 134(5), 1352-1359.
25. Levey, A. S., Coresh, J., Bolton, K., Culleton, B., Harvey, K. S., Ikizler, T. A., ... & Briggs, J. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2 SUPPL. 1), i-ii+.
26. Velez, J. C. Q. (2022). Hepatorenal Syndrome Type 1: From Diagnosis Ascertainment to Goal-Oriented Pharmacologic Therapy. *Kidney360*, 3(2), 382.
27. Huelin, P., Piano, S., Solà, E., Stanco, M., Solé, C., Moreira, R., ... & Ginès, P. (2017). 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*, 15(3), 438-445.
28. Bonnel, A. R., Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2011). Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 9(9), 727-738.
29. Varghese, V., Rivera, M. S., Alalwan, A., Alghamdi, A. M., Ramanand, A., Khan, S. M., ... & Velez, J. C. Q. (2022). Concomitant Identification of Muddy

- Brown Granular Casts and Low Fractional Excretion of Urinary Sodium in AKI. *Kidney360*, 3(4), 627-635.
30. Wong, F., Pappas, S. C., Curry, M. P., Reddy, K. R., Rubin, R. A., Porayko, M. K., ... & Jamil, K. (2021). Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *New England Journal of Medicine*, 384(9), 818-828.
  31. China, L., Freemantle, N., Forrest, E., Kallis, Y., Ryder, S. D., Wright, G., ... & O'Brien, A. (2021). A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 384(9), 808-817.
  32. Velez, J. C. Q., Petkovich, B., Karakala, N., & Huggins, J. T. (2019). Point-of-care echocardiography unveils misclassification of acute kidney injury as hepatorenal syndrome. *American Journal of Nephrology*, 50(3), 204-211.
  33. Krag, A., Bendtsen, F., Henriksen, J. H., & Møller, S. (2010). Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*, 59(01), 105-110.
  34. Adebayo, D., Morabito, V., Davenport, A., & Jalan, R. (2015). Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney international*, 87(3), 509-515.
  35. Wilkinson, S. P., Moodie, H., Stamatakis, J. D., Kakkar, V. V., & Williams, R. (1976). Endotoxaemia and renal failure in cirrhosis and obstructive jaundice. *Br Med J*, 2(6049), 1415-1418.
  36. Shah, N., Mohamed, F. E., Jover-Cobos, M., Macnaughtan, J., Davies, N., Moreau, R., ... & Jalan, R. (2013). Increased renal expression and urinary excretion of TLR 4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver International*, 33(3), 398-409.
  37. Wong, F., O'leary, J. G., Reddy, K. R., Garcia-Tsao, G., Fallon, M. B., Biggins, S. W., ... & Bajaj, J. S. (2017). Acute kidney injury in cirrhosis: baseline serum creatinine predicts patient outcomes. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 112(7), 1103-1110.
  38. Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R., & Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*, 66(3), 541-553.
  39. Sort, P., Navasa, M., Arroyo, V., Aldeguer, X., Planas, R., Ruiz-del-Arbol, L., ... & Rodés, J. (1999). Effect of intravenous albumin on renal impairment and

- mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*, 341, 403-409.
40. Velez, J. C. Q., Kadian, M., Taburyanskaya, M., Bohm, N. M., Delay, T. A., Karakala, N., ... & Whelan, T. P. (2015). Hepatorenal acute kidney injury and the importance of raising mean arterial pressure. *Nephron*, 131(3), 191-201.
  41. Velez, J. C. Q., & Nietert, P. J. (2011). Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *American journal of kidney diseases*, 58(6), 928-938.
  42. Angeli, P., Volpin, R., Gerunda, G., Craighero, R., Roner, P., Merenda, R., ... & Gatta, A. (1999). Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*, 29(6), 1690-1697.
  43. Cavallin, M., Kamath, P. S., Merli, M., Fasolato, S., Toniutto, P., Salerno, F., ... & Italian Association for the Study of the Liver Study Group on Hepatorenal Syndrome. (2015). Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. *Hepatology*, 62(2), 567-574.
  44. El-Desoki Mahmoud, E. I., Abdelaziz, D. H., Abd-Elsalam, S., & Mansour, N. O. (2021). Norepinephrine is more effective than midodrine/octreotide in patients with hepatorenal syndrome-acute kidney injury: A randomized controlled trial. *Frontiers in pharmacology*, 12, 675948.
  45. Van Slambrouck, C. M., Salem, F., Meehan, S. M., & Chang, A. (2013). Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney international*, 84(1), 192-197.
  46. Nazar, A., Pereira, G. H., Guevara, M., Martín-Llahi, M., Pepin, M. N., Marinelli, M., ... & Ginès, P. (2010). Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 51(1), 219-226.
  47. Barreto, R., Fagundes, C., Guevara, M., Sola, E., Pereira, G., Rodríguez, E., ... & Ginès, P. (2014). Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology*, 59(4), 1505-1513.



48. Velez, J. C. Q., Obadan, N. O., Kaushal, A., Alzubaidi, M., Bhasin, B., Sachdev, S. H., ... & Phadke, G. M. (2018). Vancomycin-associated acute kidney injury with a steep rise in serum creatinine. *Nephron*, 139(2), 131-142.
49. Luque, Y., Louis, K., Jouanneau, C., Placier, S., Esteve, E., Bazin, D., ... & Mesnard, L. (2017). Vancomycin-associated cast nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(6), 1723-1728.
50. Goli, R., Mukku, K. K., Raju, S. B., & Uppin, M. S. (2017). Acute ciprofloxacin-induced crystal nephropathy with granulomatous interstitial nephritis. *Indian Journal of Nephrology*, 27(3), 231.
51. Mahmud, N., Serper, M., Taddei, T. H., & Kaplan, D. E. (2022). The association between proton pump inhibitor exposure and key liver-related outcomes in patients with cirrhosis: a Veterans Affairs cohort study. *Gastroenterology*.
52. Patel, D. M., & Connor Jr, M. J. (2016). Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: an underappreciated cause of acute kidney injury. *Advances in chronic kidney disease*, 23(3), 160-166.
53. Newell, G. C. (1987). Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *American Journal of Kidney Diseases*, 9(3), 183-190.
54. Pouria, S., & Feehally, J. (1999). Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14(10), 2279-2282.
55. Nakamoto, Y., Iida, H., Kobayashi, K., Dohi, K., Kida, H., Hattori, N., & Takeuchi, J. (1981). Hepatic glomerulonephritis. *Virchows Archiv A*, 392(1), 45-54.
56. Sise, M. E., Bloom, A. K., Wisocky, J., Lin, M. V., Gustafson, J. L., Lundquist, A. L., ... & Chung, R. T. (2016). Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*, 63(2), 408-417.
57. Li, S. J., Xu, S. T., Chen, H. P., Zhang, M. C., Xu, F., Cheng, S. Q., & Liu, Z. H. (2017). Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with HBV-associated cryoglobulinaemia. *Nephrology*, 22(6), 449-455.
58. Kupin, W. L. (2017). Viral-associated GN: hepatitis B and other viral infections. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(9), 1529-1533.

59. Wiese, S., Hove, J. D., Bendtsen, F., & Møller, S. (relevance. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 11(3), 177-186.2014). Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical
60. Umgeltinger, A., Reindl, W., Wagner, K. S., Franzen, M., Stock, K., Schmid, R. M., & Huber, W. (2008). Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Critical care*, 12(1), 1-9.
61. Kazory, A., & Ronco, C. (2019). Hepatorenal syndrome or hepatocardiorenal syndrome: revisiting basic concepts in view of emerging data. *Cardiorenal Medicine*, 9(1), 1-7.
62. Caregaro, L., Menon, F., Angeli, P., Amodio, P., Merkel, C., Bortoluzzi, A., ... & Gatta, A. (1994). Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Archives of internal medicine*, 154(2), 201-205.
63. Kalafateli, M., Wickham, F., Burniston, M., Cholongitas, E., Theocharidou, E., Garcovich, M., ... & Tsochatzis, E. A. (2017). Development and validation of a mathematical equation to estimate glomerular filtration rate in cirrhosis: the royal free hospital cirrhosis glomerular filtration rate. *Hepatology*, 65(2), 582-591.
64. Asrani, S. K., Jennings, L. W., Trotter, J. F., Levitsky, J., Nadim, M. K., Kim, W. R., ... & Klintmalm, G. (2019). A model for glomerular filtration rate assessment in liver disease (GRAIL) in the presence of renal dysfunction. *Hepatology*, 69(3), 1219-1230.
65. Hsu, C. Y., Yang, W., Parikh, R. V., Anderson, A. H., Chen, T. K., Cohen, D. L., ... & Go, A. S. (2021). Race, genetic ancestry, and estimating kidney function in CKD. *New England Journal of Medicine*, 385(19), 1750-1760.
66. Singapura, P., Ma, T. W., Sarmast, N., Gonzalez, S. A., Durand, F., Maiwall, R., ... & Asrani, S. K. (2021). Estimating glomerular filtration rate in cirrhosis using creatinine-based and cystatin C-based equations: systematic review and meta-analysis. *Liver Transplantation*, 27(11), 1538-1552.

67. Montano-Loza, A. J., Duarte-Rojo, A., Meza-Junco, J., Baracos, V. E., Sawyer, M. B., Pang, J. X., ... & Myers, R. P. (2015). Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. *Clinical and translational gastroenterology*, 6(7), e102.
68. Sansoè, G., Ferrari, A., Castellana, C. N., Bonardi, L., Villa, E., & Manenti, F. (2002). Cimetidine administration and tubular creatinine secretion in patients with compensated cirrhosis. *Clinical Science*, 102(1), 91-98.
69. Daugherty, N. A., Hammond, K. B., & Osberg, I. M. (1978). Bilirubin interference with the kinetic Jaffé method for serum creatinine. *Clinical chemistry*, 24(2), 392-393.
70. Iqbal, N., Alim, K. S., Aramin, H., Iqbal, F., Green, E., Higginbotham, E., & Maisel, A. S. (2013). Novel biomarkers for heart failure. *Expert review of cardiovascular therapy*, 11(9), 1155-1169.
71. Francoz, C., Nadim, M. K., & Durand, F. (2016). Kidney biomarkers in cirrhosis. *Journal of hepatology*, 65(4), 809-824
72. Allegretti, A. S., Solà, E., & Ginès, P. (2020). Clinical application of kidney biomarkers in cirrhosis. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(5), 710-719.
73. Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., ... & Devarajan, P. (2003). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(10), 2534-2543.
74. Hamdy, H. S., El-Ray, A., Salaheldin, M., Lasheen, M., Aboul-Ezz, M., Abdel-Moaty, A. S., & Abdel-Rahim, A. (2018). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cirrhotic patients with acute kidney injury. *Annals of hepatology*, 17(4), 624-630.
75. Puthumana, J., Ariza, X., Belcher, J. M., Graupera, I., Ginès, P., & Parikh, C. R. (2017). Urine interleukin 18 and lipocalin 2 are biomarkers of acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(7), 1003-1013.
76. Fagundes, C., Pépin, M. N., Guevara, M., Barreto, R., Casals, G., Solà, E., ... & Ginès, P. (2012). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as

- biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *Journal of hepatology*, 57(2), 267-273.
77. Verna, E. C., Brown, R. S., Farrand, E., Pichardo, E. M., Forster, C. S., Valle, S. D., ... & Nickolas, T. L. (2012). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*, 57(9), 2362-2370.
78. Huelin, P., Solà, E., Elia, C., Solé, C., Riso, A., Moreira, R., ... & Ginès, P. (2019). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*, 70(1), 319-333.
79. Snoeijs, M. G., van Bijnen, A., Swennen, E., Haenen, G. R., L Jackson Roberts, I. I., Christiaans, M. H., ... & van Heurn, L. E. (2011). Tubular epithelial injury and inflammation after ischemia and reperfusion in human kidney transplantation. *Annals of surgery*, 253(3), 598-604.
80. Markwardt, D., Holdt, L., Steib, C., Benesic, A., Bendtsen, F., Bernardi, M., ... & Gerbes, A. L. (2017). Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology*, 66(4), 1232-1241.
81. Gomaa, S. H., Shamseya, M. M., & Madkour, M. A. (2019). Clinical utility of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C in a cohort of liver cirrhosis patients with renal dysfunction: a challenge in the diagnosis of hepatorenal syndrome. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 31(6), 692-702.
82. Woitas, R. P., Stoffel-Wagner, B., Flommersfeld, S., Poege, U., Schiedermaier, P., Klehr, H. U., ... & Sauerbruch, T. (2000). Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clinical chemistry*, 46(5), 712-715.
83. Ahn, H. S., Kim, Y. S., Kim, S. G., Kim, H. K., Min, S. K., Jeong, S. W., ... & Park, J. M. (2012). Cystatin C is a good predictor of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis who have normal serum creatinine levels. *Hepato-gastroenterology*, 59(116), 1168-1173.
84. Mindikoglu, A. L., Dowling, T. C., Weir, M. R., Seliger, S. L., Christenson, R. H., & Magder, L. S. (2014). Performance of chronic kidney disease epidemiology

- collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology*, 59(4), 1532-1542.
85. Nejat, M., Pickering, J. W., Walker, R. J., & Endre, Z. H. (2010). Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(10), 3283-3289.
86. Zhang, Z., Xu, X., Ni, H., & Jin, N. (2012). Serum cystatin C is associated with renal function recovery in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Nephron Clinical Practice*, 122(3-4), 86-92.
87. Alsaad, A. A., & Wadei, H. M. (2016). Fractional excretion of sodium in hepatorenal syndrome: Clinical and pathological correlation. *World Journal of Hepatology*, 8(34), 1497.
88. Carvounis, C. P., Nisar, S., & Guro-Razuman, S. (2002). Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney International*, 62(6), 2223-2229.
89. Patidar, K. R., Kang, L., Bajaj, J. S., Carl, D., & Sanyal, A. J. (2018). Fractional excretion of urea: a simple tool for the differential diagnosis of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*, 68(1), 224-233.
90. Nguyen, M. T., Maynard, S. E., & Kimmel, P. L. (2009). Misapplications of commonly used kidney equations: renal physiology in practice. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(3), 528-534.
91. Perazella, M. A., Coca, S. G., Kanbay, M., Brewster, U. C., & Parikh, C. R. (2008). Diagnostic value of urine microscopy for differential diagnosis of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(6), 1615-1619.
92. Chawla, L. S., Domm, A., Berger, A., Shih, S., & Patel, S. S. (2008). Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. *Nephron Clinical Practice*, 110(3), c145-c150.
93. Perazella, M. A., Coca, S. G., Hall, I. E., Iyanam, U., Koraihy, M., & Parikh, C. R. (2010). Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(3), 402-408.

94. Luciano, R. L., Castano, E., Moeckel, G., & Perazella, M. A. (2014). Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(3), 473-476.
95. ELSOM, K. A. (1937). Renal function in obstructive jaundice. *Archives of Internal Medicine*, 60(6), 1028-1033.
96. Wilson, J. G., & Breyer, K. E. (2016). Critical care ultrasound: a review for practicing nephrologists. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 23(3), 141-145.
97. Prekker, M. E., Scott, N. L., Hart, D., Sprenkle, M. D., & Leatherman, J. W. (2013). Point-of-care ultrasound to estimate central venous pressure: a comparison of three techniques. *Critical care medicine*, 41(3), 833-841.
98. Watt, K., Uhanova, J., & Minuk, G. Y. (2002). Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features, and outcome in a tertiary care center. *The American journal of gastroenterology*, 97(8), 2046-2050.
99. Sherman, D. S., Fish, D. N., & Teitelbaum, I. (2003). Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *American journal of kidney diseases*, 41(2), 269-278.