

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**

**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**LESIÓN RENAL AGUDA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO:  
PROPUESTA DE ALGORITMO DE MANEJO**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología

**DR. KENNETH JOSÉ ERNEST SUÁREZ**

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

## **DEDICATORIA**

A Dios, quien en su infinita gracia y misericordia me permitió alcanzar una meta más. A mis padres, William y Mariel, y a mis hermanas, Katherine y Rachel, quienes han sido testigos y partícipes de todos los esfuerzos realizados y logros durante mi vida.

A María Ángel, quien me ha acompañado a lo largo de este proceso.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis profesores por todas sus enseñanzas, quienes siempre me han estimulado a seguir adelante y me han apoyado en todas las propuestas de crecimiento profesional que les he hecho.

A mis compañeros y amigos residentes con quienes las largas horas de trabajo y estudio se hicieron más llevaderas.

A los pacientes, con quienes día a día aprendemos, compartimos de cerca sus vivencias y nos permiten hacernos preguntas que nos impulsan a buscar su mejor manejo.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología”



---

**Dra. Elizabeth Umaña Solís**  
**Directora de Tesis**



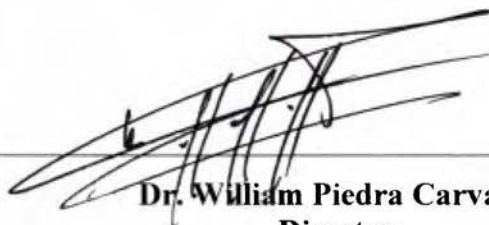
---

**Dra. Marianella Madrigal Borloz**  
**Asesora**



---

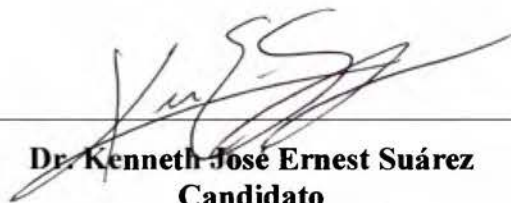
**Dr. Marlon Rojas Alvarado**  
**Asesor**



---

**Dr. William Piedra Carvajal**  
**Director**

**Programa de Posgrado en Gastroenterología**



---

**Dr. Kenneth José Ernest Suárez**  
**Candidato**

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>ii</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>ii</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>ix</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>3</b>
<b>Objetivo general</b> .....	<b>3</b>
<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>3</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>5</b>
<b>CAPÍTULO 1: LESIÓN RENAL AGUDA, SUS DEFINICIONES Y APLICACIONES</b> .....	<b>7</b>
<b>Criterios de RIFLE</b> .....	<b>7</b>
<i>Ventajas de la Clasificación de RIFLE</i> .....	<b>9</b>
<i>Limitaciones de la Clasificación de RIFLE</i> .....	<b>10</b>
<b>Clasificación de Acute Kidney Injury Network (AKIN)</b> .....	<b>11</b>
<i>Ventajas de la clasificación de AKIN</i> .....	<b>13</b>
<i>Limitaciones de la clasificación de AKIN</i> .....	<b>13</b>
<b>Guías Clínicas del Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)</b> .....	<b>14</b>
<b>Cuadro clínico y evaluación inicial</b> .....	<b>14</b>
<b>Etiología</b> .....	<b>15</b>
<i>LRA prerrenal</i> .....	<b>15</b>
<i>LRA posrenal</i> .....	<b>16</b>
<i>LRA intrínseca</i> .....	<b>17</b>
<b>Definiciones de lesión renal aguda y sus aplicaciones en cirrosis</b> .....	<b>18</b>
<b>CAPÍTULO 2: CIRROSIS Y LESIÓN RENAL AGUDA</b> .....	<b>23</b>

Nueva definición de lesión renal aguda en el paciente cirrótico .....	24
Precipitantes de lesión renal aguda en el cirrótico .....	26
Etiología de la lesión renal aguda en el paciente cirrótico.....	27
Fisiopatología de la disfunción renal en el paciente cirrótico.....	28
Retos en el diagnóstico de lesión renal aguda en el paciente cirrótico .....	31
Retos en el diagnóstico diferencial .....	33
Manejo de lesión renal aguda en el paciente cirrótico .....	34
<i>LRA-CIA estadio 1</i> .....	35
<i>LRA-CIA estadios 2 y 3</i> .....	36
<b>CAPÍTULO 3: SÍNDROME HEPATORRENAL .....</b>	<b>39</b>
<b>Definición de síndrome hepatorenal .....</b>	<b>39</b>
<i>Síndrome hepatorenal tipo 1</i> .....	39
<i>Síndrome hepatorenal tipo 2</i> .....	40
<b>Importancia del diagnóstico del síndrome hepatorenal.....</b>	<b>40</b>
<b>Evidencia en el tratamiento del síndrome hepatorenal.....</b>	<b>42</b>
<i>Trasplante hepático</i> .....	43
<i>Vasoconstrictores</i> .....	44
<i>Evidencia del uso de vasoconstrictores en el síndrome hepatorenal</i> .....	47
<i>TIPS</i> .....	61
<i>Diálisis extracorpórea con albúmina</i> .....	63
<b>CAPÍTULO 4: REANIMACIÓN CON ALBÚMINA Y SEGUIMIENTO DE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO .....</b>	<b>64</b>
<b>Albúmina como coloide en la cirrosis .....</b>	<b>64</b>
<b>Medición de la respuesta a la reanimación con volumen en el paciente cirrótico .....</b>	<b>66</b>
<b>CAPÍTULO 5: RECOMENDACIONES DE ABORDAJE Y MANEJO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO QUE DESARROLLA LESIÓN RENAL AGUDA.....</b>	<b>70</b>
<b>Recomendaciones para definir una lesión renal aguda en el paciente cirrótico.....</b>	<b>70</b>
<b>Recomendaciones con respecto a la evaluación de respuesta a la reanimación con volumen del paciente cirrótico .....</b>	<b>71</b>
<b>Recomendaciones con respecto a precipitantes y etiología de la LRA .....</b>	<b>72</b>
<b>Recomendaciones para manejo de lesión renal aguda estadio 1 .....</b>	<b>73</b>
<b>Recomendaciones para el manejo de lesión renal aguda estadio 2 y 3 .....</b>	<b>75</b>
<b>Recomendaciones para el síndrome hepatorenal.....</b>	<b>78</b>

<b>Recomendaciones para el uso de terlipresina en el síndrome hepatorenal .....</b>	<b>80</b>
<b>Recomendaciones para el uso de norepinefrina en el síndrome hepatorenal .....</b>	<b>81</b>
<b>Recomendaciones para la prevención de lesión renal aguda en los pacientes cirróticos .....</b>	<b>82</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>85</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>91</b>

## LISTA DE TABLAS

Número de tabla	Descripción	Página
1	Clasificación de AKIN	12
2	Clasificación de KDIGO	14
3	Clasificación de LRA - CIA	25
4	Criterios diagnósticos del Club Internacional de la Ascitis para síndrome hepatorenal	39

## LISTA DE FIGURAS

Número de figura	Descripción	Página
1	Criterios de RIFLE	8
2	Fórmula de cálculo de la TFG de dieta modificada en enfermedad renal crónica	10
3	Técnica de realización de elevación pasiva de piernas	67
4	Algoritmo de manejo inicial de un paciente cirrótico con alteración de las pruebas de función renal	73
5	Abordaje de lesión renal aguda estadio 1 en el paciente cirrótico	76
6	Abordaje de lesión renal aguda estadio 2 y 3 en el paciente cirrótico	77
7	Algoritmo de manejo del síndrome hepatorenal tipo 1	80
8	Uso de terlipresina en el síndrome hepatorenal	82
9	Recomendaciones para prevención de LRA en el paciente cirrótico	84



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACLF	Falla hepática aguda sobre crónica
ADQI	Acute Dialysis Initiative
AEC	Aclaramiento endógeno de creatinina
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AKIN	Acute Kidney Injury Network
CIA	Club Internacional de la Ascitis
CLIF-SOFA	Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment
EPP	Elevación pasiva de piernas
ERC	Enfermedad renal crónica
FENa	Fracción excretada de sodio
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LRA	Lesión Renal Aguda
MDRD	Dieta modificada en enfermedad renal
MELD	Model of End-stage Liver Disease
NTA	Necrosis tubular aguda
OR	Razón de probabilidad
PAM	Presión arterial media
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
PP	Presión de pulso
PVC	Presión venosa central
RR	Riesgo relativo
SHR	Síndrome hepatorenal
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TIPS	Derivación postsistémica intrahepática transyugular
TFG	Tasa de filtración glomerular
TRR	Terapia de remplazo renal
UNa	Sodio urinario
VCE	Volumen circulante efectivo

## INTRODUCCIÓN

La hepatopatía crónica evolucionada tiene una prevalencia del 0.27 % en la población de los Estados Unidos; las hepatitis virales (predominantemente la hepatitis C), la enfermedad grasa no alcohólica del hígado y el alcohol son las responsables del 53.5 % de la etiología de la cirrosis. La mortalidad a los dos años en la población norteamericana con cirrosis es del 26.4 %, la cual corresponde a la novena causa de muerte y responsable del 1.2 % de la mortalidad en Estados Unidos<sup>1</sup>.

Una de las complicaciones frecuentes en los pacientes con hepatopatía es la lesión renal aguda, cuya prevalencia se encuentra entre el 14 % y 50 % en general en esta población y es mayor al 50 % en pacientes cirróticos con ascitis. Además, se ha reportado que hasta el 20 % de los pacientes que son hospitalizados y asocian cirrosis presentan una lesión renal aguda al momento de su hospitalización o la desarrollan en el transcurso de esta<sup>2</sup>.

Está claro que para este tipo de pacientes, el asociar una lesión renal aguda tiene un incremento inmediato en la morbilidad y que, a su vez, esta aumenta aún más conforme progresa el deterioro de la función renal. La evidencia parece indicar además que un paciente cirrótico que desarrolla un cuadro de lesión renal aguda que resuelve, no vuelve a recuperar en un 100 % su funcionalidad renal, lo cual los hace ser más lábiles a nuevos episodios<sup>3</sup>.

Los cambios fisiopatológicos que presentan los pacientes con hepatopatía crónica durante la evolución natural de su enfermedad incluyen la vasodilatación esplácnica severa, la vasodilatación sistémica secundaria, el agotamiento de la reserva miocárdica y la hiperactivación de los sistemas neurohumorales. Estos cambios los llevan a tener una vasoconstricción renal que aumenta progresivamente y los hace más propensos a presentar el amplio espectro de disfunciones renales del hepatópata, que abarca desde el deterioro leve y transitorio de la función renal y la lesión renal aguda, hasta el síndrome hepatorenal, este último considerado como el peor pronóstico a corto plazo en los pacientes que lo llegan a padecer<sup>4</sup>.

Por la progresión natural de su enfermedad, los cirróticos pueden desarrollar lesión renal aguda de forma espontánea; no obstante, esto es sumamente inusual. Al igual que el resto de la población, no están exentos de causas intrarrenales o posrenales de lesión; sin embargo, la presentación prerrenal es la que tiene mayor preponderancia. Dentro de los desencadenantes principales de esta lesión renal destacan los procesos infecciosos, mayormente la peritonitis bacteriana espontánea, la cual es responsable de hasta el 80 % de los casos; el sangrado digestivo, el mal uso de diuréticos, la paracentesis masiva sin reposición de albúmina intravenosa y la exposición a otros nefrotóxicos<sup>5</sup>.

La definición de lesión renal aguda ha sido un proceso difícil y dinámico, que con el paso del tiempo y la aparición de nueva evidencia en cuanto a evolución y pronóstico ha tenido que variar. Acuñar este término en el contexto de los pacientes cirróticos tampoco ha sido tarea fácil y ha ameritado la reunión de grupos de expertos que establezcan criterios claros para homogenizar la práctica clínica a nivel global.

El objetivo siempre debe ser la identificación de los factores que colocan a los pacientes en una posición de riesgo para así tratar de modificarlos. Si esto no es viable, se debe pretender realizar el diagnóstico de lesión renal aguda en la forma más temprana posible que permita una intervención oportuna y correcta de acuerdo con la presentación del síndrome; el primer paso siempre será buscar reducir la mortalidad y después la morbilidad que esta complicación acarrea.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

1. Realizar una revisión actualizada de la literatura disponible sobre lesión renal aguda en el paciente cirrótico, sus formas de presentación, diagnóstico y tratamiento que permitan proponer un algoritmo de abordaje y manejo de esta entidad en los hospitales costarricenses.

### **Objetivos específicos**

1. Definir adecuadamente el término de lesión renal aguda en la población general y determinar las variantes que definen la entidad en el paciente cirrótico, de acuerdo con la presentación dentro del espectro de disfunción renal del hepatópata.
2. Describir la relación causal y de pronóstico que existe descrita en la literatura entre la cirrosis y la lesión renal aguda.
3. Definir la terapéutica de elección de la lesión renal aguda en el paciente cirrótico.
4. Definir y describir el diagnóstico y tratamiento de elección en el síndrome hepatorenal basado en la evidencia existente en la actualidad.
5. Determinar las posibilidades de seguimiento hemodinámico y reanimación en los pacientes con hepatopatía crónica que presentan lesión renal aguda.

## JUSTIFICACIÓN

Sin lugar a dudas, las hepatopatías crónicas, pese a no existir estadísticas nacionales actualizadas, abarcan gran parte de la consulta de los gastroenterólogos, y son una entidad con múltiples etiologías que aparentan ir en aumento con el paso del tiempo.

Estos pacientes no están libres de presentar complicaciones como parte de la evolución natural de su enfermedad, y es evidente que la lesión renal aguda en el paciente cirrótico ha adquirido una preponderancia mayor en la literatura médica mundial, tanto en la búsqueda del diagnóstico temprano como en la terapia oportuna que evite su progresión e incremente aún más la mortalidad en estos pacientes.

Asimismo, las tendencias en el abordaje de la lesión renal aguda en este contexto han ido evolucionando y se ha incursionado en la utilización de nuevos fármacos y readecuación de medicamentos ya conocidos en el manejo de esta patología.

Si bien es cierto que la inversión de recursos debe hacerse de forma racional en todos los pacientes, es primordial para los médicos mantenerse al día con la última evidencia que les garantice un manejo adecuado de los pacientes, donde no solo se busque un objetivo a corto plazo, como el de mejorar la función renal, sino estar al tanto y conscientes de que la intervención escogida será aquella que procure una disminución de la morbilidad y mortalidad que conlleva la lesión renal aguda en los pacientes cirróticos.

Con este objetivo se realizó una revisión exhaustiva de la literatura médica actual sobre la lesión renal aguda y sus espectros en el paciente cirrótico, su diagnóstico e intervención para generar una propuesta de algoritmo de manejo de esta patología en Costa Rica. El fin es generar una guía que no solo sirva para unificar criterios al respecto entre los gastroenterólogos, sino que sea de apoyo para los especialistas en Nefrología, Medicina Interna, Cuidados Intensivos y Medicina de Emergencias.

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información bibliográfica con respecto a la lesión renal aguda en el paciente cirrótico. Las bases de datos utilizadas fueron las siguientes, todas en su formato electrónico:

- PubMed
- Clinical Key
- MEDLINE
- The Cochrane Library
- AccessMedicine
- EBSCOhost
- OVID
- DynaMed
- Nature
- SpringerLink
- Wiley

Los términos de búsqueda empleados para la bibliografía en inglés fueron los siguientes:

- Acute kidney injury
- Acute renal failure
- Acute kidney injury AND cirrhosis
- Acute kidney injury AND cirrhosis AND prognosis
- Acute kidney injury AND cirrhosis AND mortality
- Acute kidney injury AND liver transplant
- Hepatorenal syndrome
- Type 1 AND hepatorenal syndrome AND treatment
- Type 2 AND hepatorenal syndrome AND treatment
- International club of ascites
- Critically ill cirrhotic
- Vasopressor AND hepatorenal syndrome
- Terlipressin
- Terlipressin AND hepatorenal syndrome
- Norepinephrine
- Norepinephrine AND hepatorenal syndrome
- Midodrine AND hepatorenal syndrome
- Renal replacement therapy AND cirrhosis
- TIPS AND hepatorenal syndrome

- Albumin therapy
- Albumin AND uses AND cirrhosis
- Hepatorenal syndrome AND prevention
- Spontaneous bacterial peritonitis AND prophylaxis
- Spontaneous bacterial peritonitis AND prophylaxis AND rifamximin
- Spontaneous bacterial peritonitis AND prophylaxis AND norfloxacin
- Spontaneous bacterial peritonitis AND prophylaxis AND bacterial resistance

La información recopilada se clasificó y se analizó en el siguiente orden:

1. Metaanálisis y revisiones sistemáticas
2. Estudios aleatorizados controlados con doble ciego
3. Estudios aleatorizados abiertos
4. Estudios observacionales de cohortes prospectivos
5. Estudios observacionales de cohortes retrospectivos
6. Estudios de casos y controles
7. Reportes de casos
8. Artículos de revisión
9. Capítulos de libros de texto

Luego de la revisión bibliográfica, se realizó el algoritmo propuesto de abordaje y manejo del paciente cirrótico que desarrolla lesión renal aguda, basado exclusivamente en la evidencia recopilada.

## **CAPÍTULO 1: LESIÓN RENAL AGUDA, SUS DEFINICIONES Y APLICACIONES**

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome que circunscribe una amplia gama de etiologías relacionadas con una caída súbita de la tasa de filtración glomerular (TFG), que va a producir retención de productos nitrogenados, evidenciado por aumento de creatinina y nitrógeno ureico, así como trastornos hidroelectrolíticos en los pacientes<sup>6</sup>.

Todos estos fenómenos se pueden presentar en el transcurso de horas o hasta de semanas, y es conocido que conforme desciende la función renal aumenta la mortalidad<sup>6</sup>. No obstante, su definición como tal ha sido motivo de debate a lo largo de los años, actualmente con más de 35 conceptos existentes de LRA<sup>7</sup>.

En términos generales, en el contexto clínico se ha considerado que un incremento de la creatinina sérica basal mayor a 0.5 mg/dL, una caída del aclaramiento endógeno de creatinina (AEC) mayor al 50 % o la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) circunscriben la definición de LRA<sup>8</sup>.

En 1918, Macnider utilizó por primera vez el término LRA al describir casos de intoxicación aguda por mercurio<sup>9</sup>; sin embargo, hasta hace poco era común en la práctica clínica utilizar el diagnóstico de insuficiencia renal aguda.

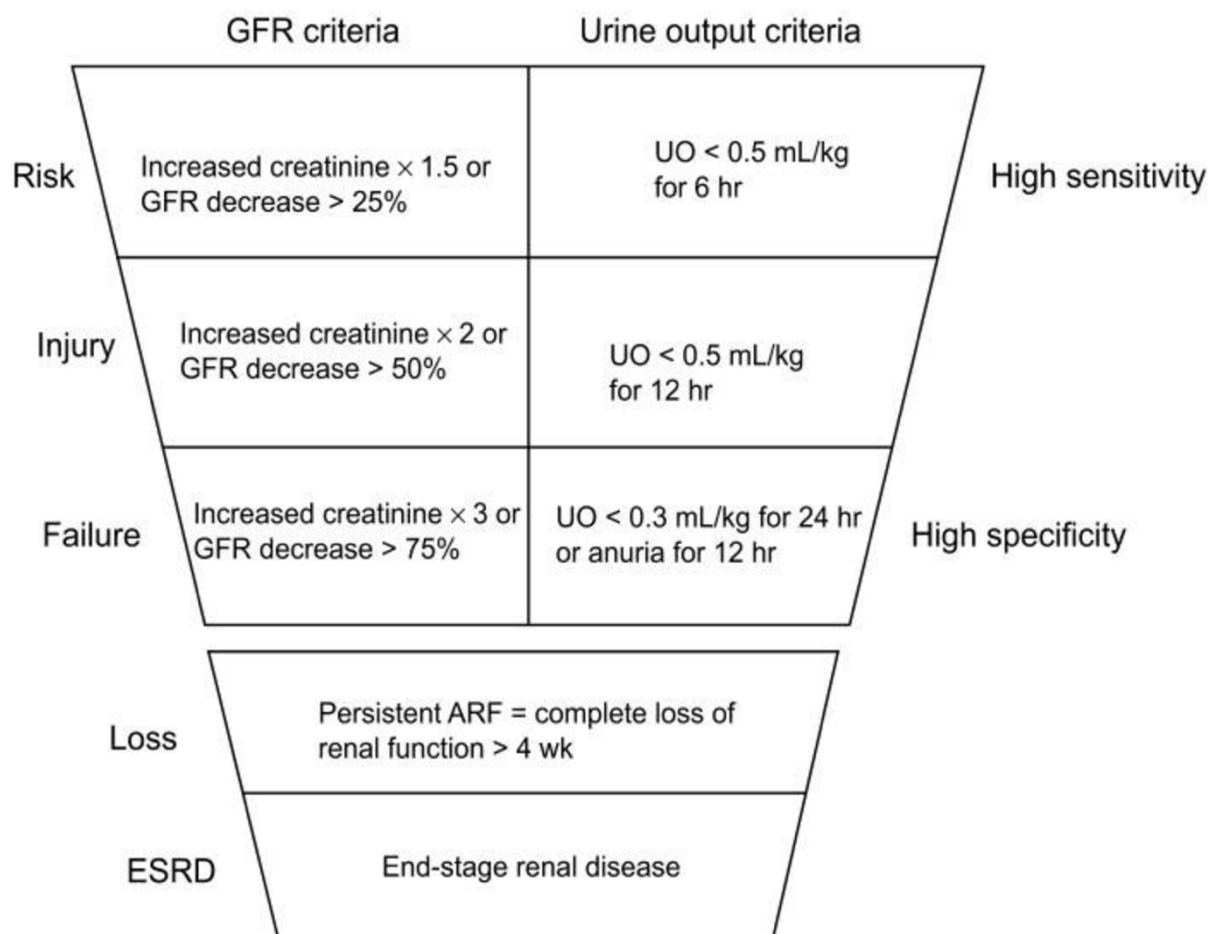
Debido a la inexistencia de una definición clara de LRA, y tomando en cuenta que cambios pequeños en la creatinina basal pueden sobreestimar la TFG de los pacientes<sup>10</sup> y tener un impacto directo e independiente en su morbilidad y mortalidad<sup>11</sup>, fue pertinente realizar un consenso diagnóstico.

### **Criterios de RIFLE**

En el año 2004, el grupo de la Iniciativa de Calidad en Diálisis Aguda (ADQI por sus siglas en inglés), compuesta por nefrólogos e intensivistas, publica los parámetros y estadios de LRA con el fin de unificar criterios diagnósticos; para esto acuñaron el acrónimo inglés



RIFLE (risk, injury, failure, loss of function, end-stage-renal-disease) (ver figura 1), el cual toma en cuenta tanto incrementos de creatinina como descenso de la TFG o descenso del gasto urinario por kilogramo de peso en un periodo de tiempo determinado para definir tres clases de severidad (riesgo, injuria y falla) y dos clases que denotan cronicidad (pérdida de la función y enfermedad renal terminal)<sup>12</sup>.



**Figura 1.** Criterios de RIFLE que incluye las categorías de riesgo, injuria y falla renal, así como dos estadios avanzados: falla y enfermedad renal crónica<sup>13</sup>.

El grupo ADQI buscó establecer una definición que cumpliera con aplicabilidad clínica fácil y permitiera clasificar la LRA de acuerdo con su severidad y tiempo de evolución; además, que considerara la creatinina basal y sus variaciones, así como el concepto de lesión

renal aguda en contexto de pacientes con enfermedad renal crónica de base (lesión renal aguda sobre crónica)<sup>8</sup>.

La clasificación de RIFLE tiene la capacidad de detectar a aquellos pacientes con deterioros leves en su función renal en sus estadios iniciales y, por ende, tener una alta sensibilidad. De igual forma, en sus estadios más avanzados, al tener criterios más estrictos de clasificación para casos severos, posee una alta especificidad, con la salvedad de que hay una disminución en la sensibilidad. Por lo tanto, en estos niveles, algunos pacientes podrían no ser clasificados correctamente; así, la figura de clasificación de RIFLE tiene forma de embudo<sup>12</sup>.

#### *Ventajas de la Clasificación de RIFLE*

Esta clasificación pretende establecer la presencia clínica o no de la LRA en un paciente o situación específica, así como definir la severidad de este síndrome<sup>12,14</sup>. Los diferentes estadios de RIFLE inicialmente no fueron creados para substratificar la probabilidad de mortalidad o bien definir un abordaje terapéutico específico<sup>12</sup>; sin embargo, era lógico asumir que estadios más avanzados se asociaran con peores resultados<sup>14</sup>. Múltiples estudios dieron validez a la utilidad de esta clasificación con respecto a la mortalidad, duración de estancia hospitalaria o necesidad de TRR<sup>15-18</sup>.

En 2008, una revisión sistemática que incluyó 13 estudios con datos sobre mortalidad en 71 000 pacientes hospitalizados diagnosticados con LRA mediante la clasificación de RIFLE demostró la existencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) de un riesgo relativo (RR) de mortalidad en pacientes con este diagnóstico en los estadios ‘riesgo’ (RR= 2.40), ‘injuria’ (RR= 4.15) y ‘falla’ (RR= 6.37), en comparación con pacientes sin LRA. Estos resultados mostraron la utilidad de predicción de mortalidad de la clasificación, inclusive en estadios con pérdida leve de la función renal<sup>19</sup>.

### *Limitaciones de la Clasificación de RIFLE*

Dentro de las limitaciones de la clasificación de RIFLE se encuentra el hecho de que la LRA se define una vez que la TFG ha descendido ya de forma considerable y no tiene ninguna opción para su diagnóstico prematuro. La medición del gasto urinario puede ser inexacta, ya que este se puede afectar con el uso de diuréticos y además su cuantificación es virtualmente factible solo en pacientes con cateterización vesical<sup>14</sup>.

Los cambios de creatinina siempre se hacen comparativamente contra una creatinina basal que tenga el paciente y esto no siempre es posible; en estos casos, la ADQI<sup>12</sup> recomienda calcular la creatinina basal utilizando la fórmula de dieta modificada en enfermedad renal (MDRD) que asume una TFG basal de 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ver figura 2). Utilizar esta fórmula puede conllevar a problemas de estimación en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), ya que al asumir una TFG basal igual que la población sin ERC ha demostrado tener una correlación baja con el valor real de la creatinina de base y, por ende, llevar a una sobreestimación de LRA en estos casos<sup>18</sup>.

$$\begin{aligned} \text{GFR} &= 186 \times (P_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \\ &(\times 0.742 \text{ if female}) \\ &(\times 1.210 \text{ if African-American ethnicity}) \end{aligned}$$

**Figura 2.** Fórmula de cálculo de la TFG de dieta modificada en enfermedad renal (MDRD)<sup>20</sup>.

Otro aspecto importante que se debe considerar en los pacientes con ERC, en comparación con aquellos pacientes con función renal basal conservada, es el hecho de que en ellos se necesita un mayor aumento de creatinina sérica para lograr el incremento porcentual necesario para realizar el diagnóstico de la LRA. Por lo tanto, utilizar únicamente la creatinina sérica como parámetro para el diagnóstico de la LRA en los pacientes con ERC implicaría un diagnóstico más tardío y, por ende, pérdida de la sensibilidad diagnóstica<sup>21</sup>.

En general, existen otras limitaciones del uso de la creatinina sérica como marcador determinante de la función renal. Se debe considerar que la producción endógena de creatinina es cambiante y puede estar influenciada por factores como la edad, el sexo, la dieta y la masa muscular<sup>22</sup>. Por otro lado, está descrito que entre un 10 % a 40 % de la creatinina es eliminada durante la secreción tubular<sup>23</sup> y este fenómeno aumenta al disminuir la TFG, lo cual puede llevar a sobreestimar la función renal en pacientes con LRA. El uso de medicamentos concomitantes (por ejemplo trimetoprim o cimetidina) puede inhibir la secreción tubular de creatinina, lo cual puede generar un aumento transitorio de esta<sup>24</sup>. Es idóneo que los cambios en la TFG se realicen con base en su medición directa y no en el uso de la TFG calculada<sup>14</sup>.

Una cohorte prospectivo realizado en el año 2004 demostró en 4118 pacientes sometidos a cirugía cardíaca que aquellos que tuvieron variaciones en la creatinina basal mayores a 0.3 mg/dL tenían mayores tasas de mortalidad a 30 días, en comparación con aquellos con menor variación<sup>11</sup>. Esta evidencia es un indicador de que no todos los casos son contemplados por la clasificación de RIFLE y refuerza el hecho de determinar predictores aún más tempranos de LRA que permitan un abordaje aún más oportuno.

### **Clasificación de Acute Kidney Injury Network (AKIN)**

En el año 2007, la Red de Lesión Renal Aguda (AKIN por sus siglas en inglés) publicó una modificación de los criterios de RIFLE y dio origen a la clasificación de AKIN (ver tabla 1)<sup>14</sup>. Se define la LRA como una reducción abrupta de la función renal reflejada por un aumento mayor o igual a 0.3 mg/dL de la creatinina sérica, un incremento del 50 % de la creatinina sérica basal (más de 1.5 veces del valor basal) o una reducción del gasto urinario a menos de 0.5 mL/Kg/hora por más de seis horas<sup>25</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de AKIN (Traducción)<sup>14</sup>**

Estadio	Criterio de creatinina sérica	Criterio de gasto urinario
<b>1</b>	Incremento de creatinina sérica $\geq 0.3$ mg/dL o incremento 1.5-2.0 veces del basal	$< 0.5$ mL/Kg/h por 6 h
<b>2</b>	Incremento de creatinina sérica $> 2.0$ - $3.0$ veces del basal	$< 0.5$ mL/Kg/h por 12 h
<b>3</b>	Incremento de creatinina sérica $> 3.0$ veces del basal o creatinina sérica $\geq 4.0$ mg/dL con un incremento agudo de por lo menos $0.5$ mg/dL o la necesidad de TRR	$< 0.3$ mL/Kg/h por 24 h o anuria por 12 h o necesidad de TRR

Los aspectos primordiales de esta modificación incluían el reemplazo de las categorías de riesgo, injuria y falla por estadios 1, 2 y 3, respectivamente, y la eliminación de las categorías de pérdida de función y enfermedad renal terminal. La ventaja principal que presenta la clasificación de AKIN es que permite identificar la LRA de forma más temprana al contemplarla con un incremento mínimo de la creatinina basal de  $0.3$  mg/dL, así como el hecho de que la TRR se da en un estadio 3, independientemente de la creatinina sérica o el gasto urinario<sup>25</sup>.

Es esencial destacar que la clasificación de AKIN contempla un periodo de 48 horas para realizar el diagnóstico de la LRA, donde se deben descartar obstrucciones del tracto urinario para estar seguros de que el descenso del gasto urinario no sea a causa de una etiología reversible (permitiendo utilizar este criterio como único determinante de la LRA). Con esta ventana de tiempo es posible reanimar adecuadamente al paciente en caso necesario y así definir si la azoemia presentada es prerrenal y transitoria; esto último representa una ventaja sobre la clasificación de RIFLE, ya que no permite hacer esta salvedad<sup>14,25,26</sup>. Es decir, pese a no contemplar la etiología de la LRA en la clasificación, sí permite manejar algunas causas potencialmente reversibles de lesión renal o bien confirmar la LRA con al menos dos mediciones de creatinina sérica con 48 horas de diferencia<sup>25</sup>.

Como se mencionó previamente, con esta clasificación es posible diagnosticar pacientes con LRA al presentar cambios aún menores en la creatinina sérica y cuya mortalidad es mayor que aquellos casos que no desarrollen LRA. Estudios prospectivos y retrospectivos subsecuentes han demostrado que los diferentes estadios progresivos en la clasificación de

AKIN se han asociado con aumento de mortalidad, estancia hospitalaria y mayor probabilidad de necesitar TRR. Asimismo, un paciente que sobrevive a una LRA tiene una mayor probabilidad de egreso hospitalario y continuar manejo ambulatorio<sup>8,22</sup>.

Comparativamente con la clasificación de RIFLE, desde el punto de vista teórico, la clasificación de AKIN mejora la sensibilidad y especificidad de la primera, aunque en los diferentes estudios que se han hecho la clasificación de AKIN no ha demostrado superioridad en cuanto a predicción de mortalidad intrahospitalaria, pese a un aumento en la tasa de identificación de pacientes con LRA<sup>8,27</sup>.

#### *Ventajas de la clasificación de AKIN*

Esta clasificación está diseñada para evaluar al paciente una vez que tenga una hidratación adecuada; por lo tanto, tiene el beneficio agregado de que aporta información para el diagnóstico diferencial de la LRA. Por otro lado, sus estadios no se basan en la TFG, sino en cambios de la creatinina sérica y de esta no necesita una medición basal para definir la LRA. Cabe recalcar la necesidad de medir en 48 horas al menos dos creatininas séricas para establecer el diagnóstico<sup>8,25</sup>.

#### *Limitaciones de la clasificación de AKIN*

En algunos pacientes la creatinina sérica se puede elevar de forma más lenta, pero progresivamente, y, por ende, una LRA que se instaure en un periodo mayor a 48 horas puede hacer que exista un retraso en su diagnóstico. Otro factor es el hecho de que el estadio 3 de la clasificación de AKIN incluye como uno de sus criterios la necesidad de TRR y este parámetro puede ser laxo según los criterios de inicio de soporte renal de acuerdo con el centro hospitalario y los criterios específicos de los médicos tratantes<sup>8</sup>.

## Guías Clínicas del Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

En el año 2012, la Sociedad Internacional de Nefrología publicó las guías prácticas de manejo de la LRA mediante el KDIGO. En la sección de definición de la LRA, el objetivo principal fue analizar las clasificaciones de RIFLE y AKIN y generar una definición estándar combinada que pudiera utilizarse de forma homogénea en la realización de ensayos clínicos<sup>26</sup>.

De acuerdo con las Guías Clínicas de KDIGO, la LRA se define como un aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dL en un lapso de 48 horas; o bien, un aumento mayor o igual a 1.5 veces del valor de la creatinina sérica basal, que se asume haber ocurrido en un periodo previo no mayor a 7 días. Por último, se considera también un volumen urinario menor a 0.5 mL/Kg/hora por 6 horas. Los estadios de esta definición son muy similares a los de la clasificación de AKIN, con la salvedad de que coloca en el estadio 3 a aquellos pacientes que tienen un incremento de la creatinina sérica con valores mayores o iguales que 4 mg/dL (ver tabla 2)<sup>26, 28</sup>.

**Tabla 2. Clasificación de KDIGO (Traducción)<sup>26</sup>**

Estadio	Criterio de creatinina sérica	Criterio de gasto urinario
1	Incremento de creatinina sérica $\geq 0.3$ mg/dL o incremento 1.5-1.9 veces del basal	$< 0.5$ mL/Kg/h por 6-12 h
2	Incremento de creatinina sérica $> 2.0$ - $2.9$ veces del basal	$< 0.5$ mL/Kg/h $\geq 12$ h
3	Incremento de creatinina sérica $> 3.0$ veces del basal o incremento de creatinina sérica a $\geq 4.0$ mg/dL o la necesidad de TRR o en pacientes $< 18$ años, descenso de la TFG estimada a $< 35$ mL/min/1.73m <sup>3</sup>	$< 0.3$ mL/Kg/h $\geq 24$ h o anuria $\geq 12$ h

### Cuadro clínico y evaluación inicial

Desde el punto de vista clínico, los pacientes pueden presentar signos y síntomas propios de una disminución de la función renal, asociando edema, hipertensión arterial y una baja en el gasto urinario, incluso con la presencia de anuria en casos más severos. No obstante, la

gran mayoría de pacientes no presenta síntomas, sobre todo en etapas incipientes de la LRA<sup>29</sup>.

En el paciente hospitalizado, probablemente sea el contexto clínico más factible para diagnosticar una LRA, ya que se hace usualmente monitoreo rutinario de exámenes de laboratorio. Un diagnóstico temprano de esta entidad se ha asociado a mejores resultados, e inclusive un estudio piloto ha sugerido que la intervención temprana de un nefrólogo en el manejo de los casos hospitalarios de LRA puede tener un impacto positivo en su pronóstico<sup>30</sup>.

## **Etiología**

Muy frecuentemente, la causa de la LRA es multifactorial, pues se encuentra más de un insulto causante. Sin embargo, tradicionalmente la etiología de la LRA se ha clasificado en prerrenal, intrarrenal o posrenal.

### *LRA prerrenal*

Es la causa más común de LRA; ocurre en aproximadamente el 40-55 % de los casos, producto de la hipoperfusión renal debido a una disminución en el volumen circulante efectivo (VCE). Las condiciones que disminuyen el VCE incluyen: sangrado (trauma, gastrointestinal, quirúrgico), pérdidas gastrointestinales (vómitos, diarrea, drenaje por sonda nasogástrica), pérdidas renales (diuresis excesiva, diabetes insípida) y terceros espacios (pancreatitis, insuficiencia cardíaca, hipoalbuminemia)<sup>31-33</sup>.

Adicional a esto, el choque cardiogénico, choque séptico, cirrosis, síndrome nefrótico y choque anafiláctico son condiciones que hacen que haya proporcionalmente una disminución del VCE (pérdida de la relación continente con el contenido) y esto lleva a hipoperfusión renal<sup>29, 34</sup>.



En general, la LRA prerrenal resuelve rápidamente una vez que se restaura el flujo renal adecuado, ya que no hay daño en el parénquima renal. No obstante, si la injuria por hipoperfusión es prolongada, esto podría llevar a necrosis del parénquima, lo cual se conoce como necrosis tubular aguda (NTA)<sup>35</sup>.

Es importante mencionar que los fármacos que reducen directamente la perfusión capilar glomerular, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores del receptor de angiotensina (que vasodilatan la arteriola eferente glomerular) y los antiinflamatorios no esteroideos (que actúan vasodilatando la arteriola aferente glomerular) pueden causar LRA prerrenal<sup>34</sup>.

La azoemia prerrenal se ha dividido es respondedora a volumen y no respondedora a volumen. En la primera, al corregir el déficit de volumen que tiene el paciente, hay una corrección del estado fisiopatológico, mientras que en la segunda, la suplementación con fluidos intravenosos no va a ayudar a revertir el cuadro. Enfermedades como la insuficiencia cardiaca congestiva severa o un choque séptico podrían no responder a terapia con fluidos intravenosos, ya sea por un gasto cardíaco muy bajo o reducción en el tono vascular de las resistencias periféricas<sup>35</sup>.

### *LRA posrenal*

Esta es el tipo menos común de LRA, pues abarca el 5 % de los casos. Puede ocurrir por obstrucción de ambos uréteres o una obstrucción vesical o uretral. Las causas más comunes de obstrucción de uréteres incluyen la litiasis, coágulos, compresiones extrínsecas o cicatrices que reduzcan el lumen. La causa más común de la LRA posrenal es la obstrucción estructural o funcional del cuello vesical, ya sea por condiciones prostáticas, neurológicas o uso crónico de anticolinérgicos<sup>29</sup>.

Clínicamente, el paciente puede presentar dolor y oliguria, aunque estos síntomas no son específicos. El diagnóstico se hace al demostrar ultrasonográficamente la dilatación de la vía

urinaria, aunque en casos muy extremos, con la TFG disminuida y en pacientes deshidratados, esta podría verse normal<sup>35</sup>.

Quitar la obstrucción usualmente permite que la TFG mejore de forma rápida en casos en que el cuadro haya sido por poco tiempo. La velocidad y magnitud de la recuperación funcional dependen de la extensión y duración de la obstrucción<sup>36</sup>.

### *LRA intrínseca*

Este tipo de LRA se puede clasificar de acuerdo con el sitio primario de lesión en el parénquima renal: los túbulos, el intersticio, los vasos sanguíneos o el glomérulo.

El daño tubular abarca el 85 % de la LRA intrínseca y es lo que se conoce como NTA. Las dos causas principales de esta presentación son la isquemia o la exposición a nefrotóxicos. Cuando una de las etiologías de la LRA prerrenal se perpetúa, la irrigación arterial de los túbulos se ve comprometida y esto lleva a producir necrosis y apoptosis<sup>34, 37</sup>.

Los nefrotóxicos exógenos son una causa común de NTA. Se incluyen los aminoglucósidos, anfotericina B, medios de contraste, vancomicina, aciclovir y ciclosporina. En el grupo de nefrotóxicos endógenos se encuentran la mioglobina, la hemoglobina en casos de hemólisis masiva, la hiperuricemia y la proteína de Bence Jones<sup>37, 38</sup>.

Por otro lado, las nefritis intersticiales corresponden al 10-15% de la LRA intrínseca. Fisiopatológicamente, ocurren por un infiltrado intersticial inflamatorio que desencadena una respuesta celular que concluye en daño del parénquima renal<sup>29</sup>.

El 70 % de los casos se debe a fármacos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), rifampicina, fenitoína y alopurinol. Se han descrito casos con inhibidores de la bomba de protones y también con algunas

entidades infecciosas como el citomegalovirus, leptospirosis, infecciones por *Streptococcus*, histoplasmosis o la fiebre parchada de las Montañas Rocallosas<sup>35</sup>.

Las vasculitis renales pueden ocurrir en la micro o macrovasculatura y causan LRA por trombosis de los capilares glomerulares o bien por émbolos aterogénicos. Esta entidad se puede traslapar con las glomerulonefritis, las cuales son mediadas por mecanismos inmunológicos y causadas por inflamación directa de los glomérulos; usualmente cursan con pobre pronóstico desde el punto de vista renal<sup>34</sup>.

### **Definiciones de lesión renal aguda y sus aplicaciones en cirrosis**

Los diferentes criterios y clasificaciones de diagnóstico de LRA también han sido utilizados en el contexto de los pacientes cirróticos. No obstante, aún no se ha logrado una uniformidad de criterios en todos los estudios que permita una consistencia en el tratamiento de esta entidad y que, en consecuencia, posibilite combinar más estudios para realizar discusiones con mayor propiedad al respecto del pronóstico en esta entidad<sup>22</sup>.

Un estudio español evaluó de forma prospectiva la incidencia de la LRA (definida como un aumento en la creatinina sérica mayor que el 50 % de la basal hasta alcanzar un valor mayor que 1.5 mg/dL en un periodo de 7 días) en 175 pacientes cirróticos admitidos por sangrado digestivo alto. Se observó que la LRA se presentó en el 11 % de los pacientes y era más frecuente en los pacientes cirróticos al compararse contra controles no cirróticos admitidos por sangrado digestivo alto ajustados para la edad y severidad de su sangrado<sup>39</sup>.

En este estudio, se identificaron como factores independientes de LRA la presencia de choque hipovolémico, número de unidades de glóbulos rojos empacados transfundidas, puntaje de Child-Pugh al ingreso y conteo plaquetario basal. En cuanto a predictores de mortalidad, se definieron como factores independientes el desarrollo de LRA y la presencia de choque hipovolémico. La tasa de mortalidad fue del 55 % en los pacientes que desarrollaron lesión renal contra un 3 % en aquellos que no la presentaron ( $P < 0.01$ ). Además,

la instauración de una LRA no transitoria se asoció con una mortalidad del 83 % contra un 12 % en aquellos en los cuales fue transitoria ( $P < 0.01$ )<sup>39</sup>.

Un estudio de cohorte retrospectivo evaluó 134 pacientes cirróticos que se admitieron en la Unidad de Terapia Intensiva. Se demostró que un aumento en la clasificación de RIFLE se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria y aquellos pacientes con clasificación RIFLE de ‘riesgo’ tuvieron mejor evolución que los que tenían clasificación de ‘injuria’ o ‘falla’<sup>40</sup>.

Otro estudio de cohorte retrospectivo de 412 pacientes cirróticos admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva, luego de ser agrupados de acuerdo con la clasificación de RIFLE, demostró en el análisis de multivariantes que existía una mortalidad mayor de hasta el 88 % en aquellos pacientes en los estadios de ‘injuria’ y ‘falla’, independientemente de recibir algún tipo de intervención al respecto. Además, esta clasificación demostró que es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes cirróticos (OR: 2.1,  $p < 0.001$ )<sup>41</sup>.

Una cohorte retrospectiva llevada a cabo en Brasil analizó los datos de 198 pacientes cirróticos ingresados a un hospital de tercer nivel; mediante la clasificación de AKIN definió la presencia o no de LRA. El 46 % de los casos presentaba LRA al momento de ser admitidos en el centro médico. La mortalidad hospitalaria total de la muestra fue del 40.4 %; de esta, un 29.9 % fue en pacientes sin LRA y un 52.7 %, en aquellos pacientes con LRA (OR:2.6,  $p=0.001$ )<sup>42</sup>.

Además, al hacer una regresión lineal de los datos, se determinó que la mortalidad intrahospitalaria se asociaba independientemente con la presencia de sepsis, encefalopatía hepática, el puntaje de Child-Pugh y la presencia de LRA. Mediante un análisis de curva de características operativas del receptor (curva ROC), se definió que la variación de la creatinina tal como se propone en la clasificación de AKIN es la que tuvo la mayor sensibilidad y especificidad en cuanto a la predicción de mortalidad intrahospitalaria<sup>42</sup>.

Un estudio diseñado como cohorte observacional prospectivo multicéntrico, realizado por Belcher *et al.*, analizó mediante la clasificación de AKIN los datos de 192 pacientes con cirrosis y diagnóstico de LRA. Se describió que el 44 % de los pacientes incluidos progresó a estadios mayores de LRA de la clasificación. Un 26 % del total de pacientes tuvo LRA AKIN estadio 1; 24 %, estadio 2; y 49 %, estadio 3<sup>43</sup>.

Se vio que conforme mayor era el estadio de LRA de AKIN, los pacientes eran más pronos a fallecer, presentar eventos médicos adversos, por ejemplo bacteriemias, neumonías, infecciones del tracto urinario; o bien, más propensos a presentar complicaciones en relación con la cirrosis (encefalopatía, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea). Se demostró en el análisis de datos ajustados que la LRA se asocia independientemente con la mortalidad (OR: 3.8, 95% CI 1.3-11.1); además, progresar de un estadio AKIN 1 a uno AKIN 3 se asocia con un aumento de la mortalidad de hasta el 50 %. Aquellos pacientes que fallecieron, en comparación con los sobrevivientes, tenían más probabilidad de progresión de su LRA y, en general, presentaron estadios de AKIN mayores ( $p < 0.0001$ )<sup>43</sup>.

Un estudio británico prospectivo, cuyo objetivo principal era evaluar la validez de la clasificación de AKIN en los pacientes cirróticos, incluyó 162 pacientes con cirrosis predominantemente por alcohol (78.4 %), de los cuales en su mayoría eran hombres con LRA (65.4 %). Estos pacientes se compararon con 52 controles sin LRA, cuyos datos se ajustaron para edad, sexo y severidad de enfermedad hepática<sup>44</sup>.

En comparación con los controles, se observó que la mortalidad era mayor en el grupo de LRA (31.8 % contra 3.8 %  $p < 0.001$ ). Además, se vio que la proporción de mortalidad era mayor en los grupos de LRA más avanzada: 13.5 % en estadio 1, 37.8 % en estadio 2 y 43.2 % en estadio 3, con significancia estadística ( $p < 0.001$ ) para esta tendencia observada. De igual forma, en este grupo se describió mayor mortalidad de acuerdo con el puntaje de Child-Pugh: 3.1 % en clase A, 23.6 % en clase B y 32.8 % en clase C ( $p = 0.006$ )<sup>44</sup>.

Además, la presencia de LRA en este tipo de pacientes se asoció con un incremento en el promedio de hospitalización de por lo menos 10 días (6.0 contra 16.0 días,  $p < 0.001$ ). En el

análisis de multivariantes se describe que tanto la presencia de LRA como las clases B y C de la clasificación de Child-Pugh son factores independientes asociados con una mayor mortalidad en los pacientes cirróticos<sup>44</sup>.

Ahora bien, han existido estudios con resultados contradictorios a los previamente expuestos. Piano *et al.* evaluaron por LRA a 322 pacientes cirróticos con ascitis hospitalizados por diferentes causas; utilizaron los criterios de la clasificación de AKIN o bien el criterio clásico de LRA en cirrosis de aumento de la creatinina sérica más del 50 % y que esta sobrepasara un valor mayor que 1.5 mg/dL<sup>45</sup>.

La LRA se diagnosticó en el 26 % de los pacientes mediante los criterios de AKIN y solo en el 12 % de ellos mediante la definición clásica. El 52.5 % de los pacientes con LRA por criterios de AKIN solamente alcanzó el estadio 1, y de estos más del 50 % resolvió su cuadro<sup>45</sup>.

Pese a que los autores no hicieron un reporte global de la mortalidad, sí reportaron que aquellos pacientes con estadio AKIN 1 y una creatinina sérica menor que 1.5 mg/dL tuvieron una mortalidad menor ( $p=0.03$ ), una menor tasa de progresión a estadios más avanzados de LRA ( $p=0.01$ ) y una tasa de reversión de su cuadro mayor ( $p=0.025$ ), al compararse con los pacientes que tenían un estadio AKIN 1 con creatinina sérica mayor o igual que 1.5 mg/dL. Se concluyó que los criterios clásicos de LRA tuvieron una mayor predicción de la mortalidad hospitalaria de los pacientes cirróticos con ascitis<sup>45</sup>.

Un estudio español evaluó de forma prospectiva a 375 pacientes ingresados por complicaciones de cirrosis y evaluados por LRA. Asociado directamente con la sobrevida a tres meses, el 47 % de los pacientes presentó LRA. Al analizar los casos según su estadio de la clasificación de AKIN, no se observó diferencia en la sobrevida entre los estadios 2 y 3<sup>46</sup>.

Se estratificaron los pacientes en tres grupos: pacientes con LRA estadio AKIN 1 y creatinina sérica menor o igual que 1.5 mg/dL; pacientes con LRA estadio AKIN 1 y creatinina sérica mayor que 1.5 mg/dL; y pacientes con LRA estadios AKIN 2 y 3. La

sobrevida a los tres meses en el primer grupo fue de 84 %; en el segundo grupo, del 68 %; y en el tercero, de 36 %. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) y la sobrevida fue independiente de la causa de lesión renal. Estos resultados, al igual que el estudio de Piano *et al.*, sugirieron que una combinación de criterios diagnósticos podrían tener una mayor precisión en cuanto a predicción de sobrevida en los pacientes cirróticos con LRA<sup>46</sup>.

## CAPÍTULO 2: CIRROSIS Y LESIÓN RENAL AGUDA

La definición tradicional de LRA en los pacientes cirróticos se estableció como un incremento de la creatinina sérica mayor a valores de 1.5 mg/dL<sup>47, 48</sup>. Es una entidad muy frecuente en los pacientes cirróticos y puede complicar hasta el 20 % de las hospitalizaciones de estos pacientes<sup>49, 50</sup>. Es ampliamente conocido que la instauración de la LRA en pacientes con hepatopatía crónica se ha relacionado con un peor pronóstico<sup>50</sup>.

La presencia de LRA en un paciente con cirrosis implica un aumento de siete veces el riesgo de mortalidad, incluyendo un 50 % de los pacientes que fallecerán en el mes subsecuente a la instauración del fallo renal<sup>51</sup>. En el año 2006, se realizó una revisión sistemática que incluía 118 estudios que evaluaban predictores de sobrevida en pacientes hepatópatas crónicos; se demostró que tanto los parámetros de disfunción hepática (puntaje de Child-Pugh y sus componentes) así como la elevación de la creatinina y retención de productos nitrogenados se asocian directamente como predictores de mortalidad en pacientes con cirrosis descompensada<sup>52</sup>.

Un estudio alemán evaluó retrospectivamente los casos de 133 pacientes sometidos a trasplante hepático. Se observó que la sobrevida a 12 meses en estos pacientes fue de 81.2 %. El puntaje de MELD promedio previo al trasplante hepático fue de 14.5 puntos; la sobrevida en aquellos pacientes con un MELD mayor a 16 puntos fue de 71.7 %, mientras que en los que tuvieron un MELD menor de 16 puntos fue de 86.2 %. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.041$ )<sup>53</sup>.

El análisis de multivariantes permitió identificar que aquellos pacientes con mayor mortalidad tuvieron una creatinina sérica promedio pretrasplante de 1.81 mg/dL, mientras que en los que tuvieron mayor sobrevida la creatinina sérica promedio fue de 0.87 mg/dL ( $p=0.007$ ). Además, encontraron que diferencias previas al trasplante en cuanto a la edad y los niveles de colinesterasa tuvieron influencia en la sobrevida de la cohorte. Basados en estos datos, los autores pudieron identificar, en un segundo estudio de cohorte de 87 pacientes nuevos sometidos a trasplante hepático, un grupo de alto riesgo, con una sobrevida del



47.4 %, y un grupo de bajo riesgo, con una sobrevida del 91.2 % ( $p < 0.001$ )<sup>53</sup>.

En los pacientes con enfermedad hepática crónica, se estima que al menos dos tercios de los casos de LRA son debido a una falla funcional renal sin un daño estructural establecido, todo esto como consecuencia de los cambios hemodinámicos observados conforme avanza la cirrosis en los pacientes<sup>22</sup>.

Un estudio prospectivo dio seguimiento a 90 pacientes cirróticos por un tiempo promedio de 14.05 meses. Se observó que en 49 pacientes se presentaron 82 episodios de LRA, los cuales fueron precipitados principalmente por alteraciones hemodinámicas presentadas. Aunque los autores no pudieron identificar predictores claros precipitantes o de resolución, sí observaron que, pese a la resolución de los cuadros de LRA, los pacientes en promedio quedaban con creatininas séricas basales discretas, pero significativamente mayores que las basales iniciales y, de igual forma, con presiones arteriales medias (PAM) menores. Todo esto se asoció a una sobrevida reducida en comparación con pacientes con cirrosis sin LRA<sup>54</sup>.

En un estudio de casos y controles que incluyó 90 pacientes cirróticos, se describió que el desarrollo de LRA era más probable en aquellos que presentaban ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o habían recibido tratamiento con aminoglucósidos durante la hospitalización. En el análisis de regresión logística de multivariantes se demostró que este último factor de riesgo tenía una fuerte relación con la LRA (OR ajustado= 4.0, 95% CI= 1.41-11), independientemente del estadio de la hepatopatía o de la presencia de peritonitis<sup>55</sup>.

### **Nueva definición de lesión renal aguda en el paciente cirrótico**

La necesidad de uniformar los criterios sobre la definición de LRA en los pacientes cirróticos fue parte de las causas del nacimiento del Club Internacional de la Ascitis (CIA), el cual busca desarrollar terminología precisa en cuanto al diagnóstico, fisiopatología y terapia de la ascitis y sus complicaciones<sup>56</sup>.

Con este objetivo en mente, se han publicado varias versiones de criterios de LRA en el cirrótico que con el paso del tiempo y con nueva evidencia se han modificado. La última publicación de los criterios se hizo en el año 2015. Dentro de las novedades que incluye esta nueva clasificación se destaca el hecho de que se eliminó la necesidad de alcanzar una creatinina sérica igual o mayor que 1.5 mg/dL, con la justificación de que la creatinina sérica no es un buen marcador de lesión renal y en los pacientes cirróticos es aún menos fidedigna<sup>57</sup>.

Además, al examinar la evidencia, se demuestra que aquellos pacientes con aumento en la creatinina sérica de más de 0.3 mg/dL o más del 50 % de la basal se han asociado con mayor probabilidad de traslado a la Unidad de Terapia Intensiva, mayor duración de las hospitalizaciones y un aumento de la mortalidad intrahospitalaria, así como a los 90 días y a mediano plazo. De esta manera, la LRA se definió en el paciente cirrótico como un aumento de la creatinina sérica de 0.3 mg/dL en un periodo de 48 horas o un aumento de más del 50 % en un plazo presumido a no ser mayor a siete días. Con esta definición, el grupo de expertos decidió adoptar los criterios de KDIGO y hacer modificaciones a esta clasificación (ver tabla 3)<sup>57-59</sup>.

**Tabla 3. Clasificación de LRA-CIA (Traducción)<sup>57</sup>**

Estadio	Criterio de creatinina sérica
<b>1</b>	Incremento de creatinina sérica $\geq 0.3$ mg/dL o incremento 1.5-2.0 veces del basal
<b>2</b>	Incremento de creatinina sérica $> 2.0-3.0$ veces del basal
<b>3</b>	Incremento de creatinina sérica $> 3.0$ veces del basal o incremento de creatinina sérica a $\geq 4.0$ mg/dL con un incremento agudo de al menos 0.3 mg/dL o la necesidad de TRR

Una modificación importante es que se decidió eliminar el criterio de gasto urinario para el diagnóstico y clasificación de la LRA, con la justificación de que no se ha investigado adecuadamente en la población cirrótica<sup>57</sup>.

Lo primero para definir si el paciente tiene o no un incremento de la creatinina sérica es establecer cuál es la creatinina basal que permita hacer comparaciones. En la población

general, es válida para considerarse basal una creatinina sérica de los últimos seis meses; sin embargo, en los pacientes cirróticos el deterioro de la función renal es gradual conforme avanzan de un estado compensado a uno descompensado, y empeora rápidamente a medida que el paciente se deteriora. Otro factor importante es el hecho de que los pacientes hepatópatas con ascitis en general usan diuréticos y esto puede influir en la variabilidad transitoria de la función renal<sup>57</sup>.

Con esta información, el CIA define que la creatinina sérica basal idealmente debe ser de un periodo menor a siete días; no obstante, al ser esto poco usual cuando se aborda un paciente con alteraciones en las pruebas de función renal, se acepta como válida una creatinina sérica de los últimos tres meses. Además, se decidió no incluir la fórmula MDRD para el cálculo de la TFG cuando no haya una creatinina sérica basal, ya que esta es inexacta en los cirróticos, en especial en aquellos con ascitis<sup>57</sup>.

En caso de no existir creatinina sérica basal, se asumirá como tal la primera al momento de hospitalización. Si esta es mayor o igual que 1.5 mg/dL, se debe analizar el contexto del paciente, y si se identifica un factor precipitante o un cuadro clínico compatible con LRA, debe abordarse de esta forma<sup>57</sup>.

### **Precipitantes de lesión renal aguda en el cirrótico**

Como se mencionó previamente, el paciente cirrótico tiene un riesgo aumentado de disfunción renal y cuando se expone a precipitantes que agravan la ya pobre hipoperfusión renal, es que desarrollan LRA. En el paciente cirrótico puede ocurrir espontáneamente; sin embargo, los cuadros sépticos de etiología bacteriana, principalmente la PBE, son los principales causantes de LRA<sup>60-63</sup>.

El sangrado gastrointestinal, que es una de las manifestaciones de cirrosis descompensada, es el responsable de hasta el 26 % de los casos de LRA. De igual forma, la realización de paracentesis donde se extraigan más de 5 l del líquido ascítico puede ser un

factor precipitante de LRA. Otro grupo importante de pacientes en riesgo es aquel compuesto por pacientes no hospitalizados, cuyos sistemas autorregulatorios son deficientes para hacer frente a variaciones importantes de su líquido intravascular secundario, al uso de diuréticos o bien a diarrea causada por el uso de lactulosa<sup>60, 64, 65</sup>.

Causas de menor peso epidemiológico que pueden precipitar LRA en los pacientes cirróticos incluyen el uso crónico de AINES, medio de contraste, nefrotóxicos como los aminoglucósidos o bien el uso de otros fármacos no relacionados con la cirrosis que causen mayor vasodilatación sistémica o bien que induzcan vasoconstricción renal<sup>50</sup>.

### **Etiología de la lesión renal aguda en el paciente cirrótico**

El paciente con cirrosis puede presentar cualquiera de los tipos de LRA descritos en el resto de la población. Como se explicó en el capítulo anterior, estos incluyen la LRA prerrenal, debida a hipoperfusión renal sin daño tubular o glomerular; la LRA intrínseca, la cual puede deberse a procesos inflamatorios como la glomerulonefritis, vasculitis o nefritis intersticial, así como producto de lesión isquémica o tóxica; y la LRA posrenal, causada por obstrucción y usualmente se asocia a hidronefrosis. Existe otra entidad de LRA particular en los pacientes cirróticos denominada síndrome hepatorenal, producto de una vasoconstricción renal sostenida secundaria a una vasodilatación sistémica extrema<sup>50,66</sup>.

La LRA prerrenal es la causa más común, presente en aproximadamente el 68 % de los casos. De estos, dos tercios corresponden a LRA prerrenal que responde a volumen; el tercio restante de estas LRA no son respondedoras a volumen y podrían clasificarse como síndrome hepatorenal (SHR) tipo 1 o tipo 2<sup>50,60</sup>.

Ahora bien, la LRA intrarrenal es más común que el SHR en los pacientes con cirrosis, con una incidencia de alrededor del 32 % de las LRA en el cirrótico. La principal causa de aparición de esta entidad se debe a isquemia tubular por hipotensión sostenida secundaria a

sangrado o a sepsis severa. Por otro lado, las causas posrenales de LRA y diagnósticos intrahospitalarios de ERC en pacientes cirróticos corresponde a menos del 1 % de los casos<sup>50</sup>.

Si bien es cierto, la instauración de LRA en un paciente con cirrosis se asocia a un aumento de la mortalidad global; la probabilidad de mortalidad se encuentra estrechamente asociada con la etiología específica de la lesión renal. Un estudio prospectivo analizó los datos de 562 pacientes cirróticos consecutivos admitidos en un hospital español con diagnóstico de LRA en un periodo de seis años. Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos según la etiología de su LRA: asociada a infección bacteriana, asociada a depleción de volumen, SHR y nefropatía parenquimatosa<sup>63</sup>.

Un total de 213 de los pacientes (46 %) fueron clasificados con LRA asociada a infección bacteriana; 32 %, a hipovolemia; 13 %, a SHR; y 9 %, a nefropatía parenquimatosa. La sobrevida a 90 días fue analizada y se demostró una diferencia significativa entre los grupos: 73 % para el grupo de nefropatía parenquimatosa, 46 % en la LRA asociada a hipovolemia, 31% para la asociada a infecciones y 15 % en SHR ( $p < 0.0005$ ). En el análisis de multivariantes se definieron como variables independientes pronósticas de sobrevida el tipo de causa de LRA, así como el puntaje de MELD, el sodio sérico y la presencia de encefalopatía hepática al momento del diagnóstico de LRA<sup>63</sup>.

Es importante mencionar que el establecimiento de la etiología no solo va a aclarar un pronóstico en el paciente, sino que es crítico definirla para así plantear el abordaje terapéutico adecuado, ya que las terapias son diferentes y al usarlas se expone a los pacientes a potenciales efectos adversos, además de ser una inversión de recursos que se debe hacer con conocimiento de causa<sup>60</sup>.

### **Fisiopatología de la disfunción renal en el paciente cirrótico**

El paciente cirrótico tiene un riesgo aumentado de desarrollar LRA, debido a las anomalías hemodinámicas que conlleva la fisiopatología de su enfermedad, la cual gira en

torno a tres ejes: la vasodilatación esplácnica, la vasoconstricción renal y la disfunción miocárdica. El conjunto de disfunciones renales del cirrótico se puede presentar en un amplio espectro, como se mencionó previamente, que abarca desde la LRA hasta el SHR, este último considerado como la entidad de peor pronóstico en estos pacientes<sup>61, 67</sup>.

Un hígado cirrótico, el cual estructuralmente ha perdido su morfología normal y tiene una rigidez aumentada, hace que el flujo venoso portal se vea comprometido al limitarse la velocidad de paso a través de él. Este fenómeno produce hipertensión portal, en la cual las fuerzas de tensión tangencial actúan sobre la pared de la vena porta y producen un aumento de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, monóxido de carbono y sustancias canabinoides endógenas<sup>61</sup>.

Estas sustancias van a tener un efecto directo vasodilatador sobre la circulación esplácnica, lo cual va a aumentar el influjo de sangre hacia la vena porta proveniente del territorio intestinal. A su vez, este aumento del flujo incrementa la presión portal y la fuerza de tensión tangencial que viciosamente inducirá la producción de más sustancias vasodilatadoras y, por consiguiente, mayor vasodilatación. Se ha descrito que este exceso de sustancias en el lecho esplácnico hace que los receptores del músculo liso vascular pierdan sensibilidad a las sustancias vasoconstrictoras<sup>61</sup>.

Por otro lado, como parte de los cambios fisiopatológicos en los pacientes cirróticos, hay una permeabilidad visceral incrementada, sobrecrecimiento bacteriano y alteración de la motilidad intestinal. Esto favorece la migración principalmente de bacterias aerobias del tracto digestivo hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, donde inducen la activación de monocitos con sobreexpresión de receptores de tipo *Toll* y la activación del factor nuclear kappa B. Esto aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias, predominantemente el factor de necrosis tumoral y la interleucina-6, además de inducción de la óxido nítrico sintasa, lo cual va a contribuir al incremento de niveles de óxido nítrico y a aumentar el efecto vasodilatador ya descrito<sup>68</sup>.

El síndrome de secuestro esplácnico ocurre cuando la vasodilatación es excesiva y hay un

aumento del continente vascular sin una pérdida real de sangre del paciente; esto causa que se redistribuya el flujo y haya una disminución en la circulación sistémica, lo cual lleva a una caída de la PAM<sup>61</sup>.

Otro factor de aumento del continente, aparte de la vasodilatación, es la angiogénesis. Este fenómeno ha sido descrito en modelos experimentales e *in vivo*. Se ha propuesto que un incremento de los niveles del factor de crecimiento endotelial y del factor de crecimiento derivado de plaquetas tiene un rol primordial en este proceso. Según reportes experimentales, los pacientes con cirrosis y ascitis son pronos a incrementar los niveles de estos factores; en modelos murinos, en los cuales se han bloqueado los receptores de los factores de crecimiento, se ha observado un retroceso en la hipertensión portal y en la circulación esplácnica hiperdinámica<sup>61, 69, 70</sup>.

El estado de hipertensión portal de los pacientes cirróticos induce a la permeabilización de derivaciones portosistémicas. Este fenómeno lleva parte de la carga de sustancias vasodilatadoras a la circulación sistémica, lo cual produce vasodilatación sistémica, una disminución relativa del volumen circulante efectivo y, por ende, una caída en la PAM<sup>61, 71</sup>.

Toda esta disminución del volumen circulante efectivo lleva al paciente cirrótico a un estado hiperdinámico, producto de la activación de los sistemas neurohumorales, donde se aumenta compensatoriamente el gasto cardíaco como respuesta a los cambios hemodinámicos. Pacientes con enfermedad más avanzada usualmente se presentan con taquicardia, extremidades calientes y presión arterial baja<sup>61</sup>.

Estos pacientes pueden llegar a utilizar toda su reserva miocárdica tratando de compensar los cambios presentados y en caso de que se presente un evento agudo, como por ejemplo un sangrado digestivo, desde el punto de vista de bomba cardíaca no tienen cómo hacer frente a esto. Este fenómeno de incompetencia sistólica, en ausencia de otra causa que explique el fallo de bomba, es conocido como cardiomiopatía cirrótica, y es otro factor que contribuye a la disminución del volumen circulante efectivo. Está descrito que una caída en el gasto cardíaco en este tipo de pacientes asociado a niveles altos de renina es de mal pronóstico; de

igual forma, un bajo índice cardíaco se relaciona con mayor mortalidad<sup>61</sup>.

Fisiológicamente, la autorregulación del flujo renal permite mantener una presión de perfusión renal constante mayor o igual que 60 mmHg. En el paciente cirrótico esta capacidad está alterada una vez que la PAM disminuye a valores inferiores a 65 mmHg<sup>72</sup> y conforme progresa la enfermedad es más difícil de mantener. La vasodilatación esplácnica, la vasodilatación sistémica y la disminución del volumen circulante efectivo van a llevar a una hiperactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático y el eje arginina-vasopresina, los cuales aumentan su actividad conforme progresa la enfermedad. Estos sistemas hiperactivos actúan sobre un riñón con sensibilidad aumentada a sus efectos y van a inducir vasoconstricción<sup>60,61,73</sup>.

Los cambios fisiopatológicos hacen que la curva de flujo renal contra presión de perfusión renal se desvíe hacia la derecha conforme avanza la enfermedad; así, se presentan flujos renales menores para una misma presión de perfusión renal. De hecho, el paciente cirrótico puede desarrollar LRA por la simple razón de tener una enfermedad avanzada y, por supuesto, el flujo renal estará aún más comprometido cuando haya un evento agudo asociado que cause mayor vasoconstricción renal o vasodilatación sistémica con disminución del volumen circulante efectivo arterial. El riñón es incapaz de activar los mecanismos locales efectivos usuales, mediados por prostaglandinas y prostaciclina, para contrarrestar esta vasoconstricción y se ha documentado más bien un incremento de sustancias locales vasoconstrictoras como la endotelina y el tromboxano<sup>60,61</sup>.

La vasoconstricción renal va a implicar una disminución de la TFG, retención de sodio y agua, aumento de la creatinina sérica y aparición de LRA. Si este fenómeno se instaura y no se identifica o no se maneja a tiempo, el paciente puede evolucionar a un SHR<sup>50,61</sup>.

### **Retos en el diagnóstico de lesión renal aguda en el paciente cirrótico**

La medición de la creatinina sérica es el método de diagnóstico más simple y barato para determinar la TFG y es el método más utilizado para la detección de cualquier tipo de LRA;



sin embargo, es un parámetro que también presenta múltiples limitaciones. En primera instancia, no permite diferenciar el tipo de LRA que presenta el paciente; además, su elevación siempre ocurre una vez que ya existe una lesión renal instaurada en el paciente; por lo tanto, es un marcador tardío de LRA<sup>50, 60</sup>.

Por otro lado, una lesión renal severa puede darse en presencia de cambios mínimos de la creatinina sérica por existir aún una reserva renal aceptable o bien una secreción tubular aumentada de esta. Asimismo, la creatinina se ve directamente afectada por factores no renales múltiples como el peso, la raza, la edad, el sexo, el volumen corporal total aumentado, el metabolismo muscular, bajo consumo de proteínas, producción endógena disminuida de creatina y el uso de algunos fármacos concomitantes<sup>22, 50, 74</sup>.

Cabe resaltar que en el paciente cirrótico, particularmente en aquellos con enfermedad avanzada, al disminuir la masa muscular, la creatinina sérica va a ser un marcador aún menos fiable de la función renal real y va a sobreestimar la TFG verdadera. Por lo tanto, pacientes con creatininas séricas normales pueden tener una TFG baja. Además, la hiperbilirrubinemia severa tiene un efecto directo y reduce falsamente la creatinina cuando esta es medida por métodos químicos en vez de métodos enzimáticos<sup>22, 50, 75</sup>.

En cuanto a la estimación de la TFG, las dos ecuaciones más utilizadas son la de Cockcroft-Gault y la MDRD; no obstante, estudios han reportado su limitación en la estimación de la TFG cuando se compara con su medición real<sup>76</sup>. Existe una fórmula más reciente conocida como colaboración epidemiológica de enfermedad renal crónica (CKR-EPI), la cual no ha sido aún validada en la población cirrótica; sin embargo, no parece ser superior a la MDRD<sup>77, 78</sup>.

Como se mencionó anteriormente, la definición de LRA en el paciente cirrótico clásicamente incluye una creatinina sérica mayor que 1.5 mg/dL. Sin embargo, el defecto de esto es que pacientes admitidos con creatininas basales bajas podrían tener cambios en la creatinina sérica sin llegar a este valor definido, pero con una disminución significativa de la TFG, lo cual implicaría una identificación tardía de la LRA y su abordaje inoportuno. Otro

error común es asumir como creatinina sérica basal de un paciente cirrótico la primera medición realizada al momento de hospitalizarse, cuando existen otras mediciones recientes previas; esta situación ya fue contemplada por el CIA, ya que se ha visto que si se compara este valor con la creatinina sérica que mantiene en la consulta externa se podrían infradiagnosticar hasta 40 % de casos de LRA<sup>60</sup>.

### **Retos en el diagnóstico diferencial**

La diferenciación entre los tipos de LRA puede convertirse en un reto diagnóstico en los pacientes con cirrosis, ya que los mecanismos fisiopatológicos que llevan a una LRA prerrenal pueden perpetuarse y producir un SHR, el cual a su vez puede producir una LRA con NTA<sup>50,60</sup>.

La habilidad tubular para reabsorber el sodio y concentrar la orina se mantiene en la azoemia prerrenal y en el SHR, pero se pierde en la NTA. Por lo tanto, tanto la LRA prerrenal como el SHR se describen con sodio urinario (UNa) bajo (típicamente menor a 20 mEq/L), con una fracción excretada de sodio (FENa) menor al 1 % y una osmolalidad urinaria mayor a 500 mOsm/Kg. Por su parte, aquellos pacientes con NTA tienen un UNa mayor que 40 mEq/L, una FENa mayor al 2 % y una osmolalidad urinaria menor que 350 mOsm/Kg. Es importante recalcar que en aquellos pacientes con SHR que tengan dosis altas de diuréticos es esperable tener un UNa mayor que 10 mEq/L. Se han descrito casos en pacientes cirróticos con una NTA que asocian una FENa menor o igual al 1 %<sup>50,60</sup>, ya que esta es una entidad propensa a tener un mal manejo de sodio.

Con estos datos fisiopatológicos se ha considerado que tanto el UNa como la FENa son poco útiles para el diagnóstico diferencial y, por lo tanto, no forman parte del diagnóstico de SHR. Además, el sedimento urinario es poco específico para realizar el diagnóstico diferencial en esta entidad, ya que es común en los pacientes con enfermedad hepática avanzada e ictericia presentar alteraciones en este (incluyendo cilindros epiteliales o bien cilindros granulares teñidos con bilis)<sup>48, 50</sup>. No obstante, ante un cuadro compatible, la

presencia de cilindros granulares y epiteliales son sugestivos de NTA<sup>50</sup>.

La diferenciación entre la LRA prerrenal y el SHR es también difícil, aunque se sabe que la primera va a responder a la reanimación con volumen. No obstante, en un paciente con un sodio corporal total aumentado es difícil determinar el déficit de volumen y no es claro aún cuánto volumen se le debe reponer ni cuál debe ser la respuesta esperada de la creatinina, lo cual puede llevar a respuestas parciales de la creatinina durante la reanimación<sup>50</sup>.

Una forma más empírica sugerida para diferenciar el SHR de la NTA (ambas LRA no respondedoras a volumen) sería dar el beneficio de la duda, abordar al paciente y manejarlo como un SHR con vasopresores y albúmina y así ver la respuesta que tiene ante esta intervención<sup>79</sup>.

Con respecto al uso de biomarcadores en el diagnóstico diferencial de la LRA, la interleucina-18 se ha utilizado como un parámetro urinario que permite diferenciar la NTA de otras etiologías de LRA en pacientes no cirróticos con una exactitud del 95 %. Dichos hallazgos aún no han sido validados en cirróticos<sup>80</sup>. Si bien es cierto, se han estudiado otros marcadores para determinar de forma más temprana la presencia de una lesión renal, como por ejemplo la cistatina C, pero aún faltan estudios que den validez como guías acertadas de TFG y permitan que se conviertan en estándar de oro. Ante esta falta de evidencia, la creatinina sérica sigue siendo el parámetro más fiable para el diagnóstico del LRA en el paciente cirrótico<sup>50, 60, 81, 82</sup>.

### **Manejo de lesión renal aguda en el paciente cirrótico**

Una vez que se aborda un paciente cirrótico con LRA, se debe tener claro cuáles son los parámetros de respuesta esperados después de las intervenciones terapéuticas. El CIA define como una respuesta completa la regresión del valor sérico de creatinina a un rango no mayor que 0.3 mg/dL del valor basal del paciente. Una respuesta parcial se define como una reducción en el valor de la creatinina, pero siempre a un valor mayor o igual que 0.3 mg/dL

de la creatinina sérica basal. Por último, la no respuesta va a ser aquella en la que no hayan datos de regresión de la LRA<sup>57</sup>.

### *LRA-CIA estadio 1*

Un paciente con una LRA-CIA estadio 1 debe abordarse rápidamente. Se debe hacer una revisión exhaustiva de los fármacos que toma, suspender o reducir los diuréticos que tiene y suspender todos los otros potenciales nefrotóxicos asociados (vasodilatadores, AINES). Se debe procurar hacer diagnóstico diferencial del tipo de LRA que presente el paciente, de acuerdo con el cuadro clínico y los exámenes de laboratorio y gabinete complementarios<sup>57</sup>.

En caso de existir una causa clara de hipovolemia y un cuadro clínico compatible, se deben utilizar expansores de volumen (cristaloides o albúmina) o bien hemoderivados en caso de un antecedente de sangrado digestivo (hemoglobina meta ente 7 y 8 g/dL<sup>83</sup>). Es preferible realizar la expansión de volumen con albúmina intravenosa antes que solución salina, ya que la primera implica una carga menor de sodio para el paciente, además de que no empeoraría la retención de líquidos y no causaría tampoco una mejoría solamente por dilución y no real de la creatinina sérica<sup>50, 57</sup>.

También, es importante identificar la presencia de una peritonitis bacteriana espontánea como potencial evento desencadenante y dar tratamiento oportuno en caso necesario agregando albúmina 1.5 g/Kg en el día 1 y 1.0 g/Kg el día 3 de terapia antibiótica<sup>57, 84</sup>.

El paciente que responda por completo a la intervención debe tener un seguimiento durante la hospitalización, con control de la creatinina sérica al menos cada 48 a 96 horas. Una vez que se externe, debe tener seguimiento cada 2 a 4 semanas por al menos 6 meses, con el objetivo de identificar nuevos episodios de LRA<sup>54, 57</sup>.

No existe un consenso claro sobre cuál debe ser el manejo de elección en caso de que un paciente no tenga mejoría ni deterioro de la creatinina sérica o tenga una respuesta parcial a

la intervención. No obstante, los expertos sugieren que en caso de tener una creatinina sérica mayor que 1.5 mg/dL, el paciente debería tratarse como un paciente con LRA-CIA estadios 2 o 3 y, eventualmente, valorar si cumple criterios de SHR que ameriten el uso de terapia vasoconstrictora asociada. Ahora bien, en caso de tener una creatinina menor que 1.5 mg/dL, se sugiere que se individualice cada caso. En este último aspecto, los expertos no tuvieron una posición clara, ya que existe el temor de exponer prematuramente a los pacientes a vasoconstrictores<sup>57</sup>.

### *LRA-CIA estadios 2 y 3*

En caso de que un paciente tenga diagnóstico de estadios 2 o 3, o bien que haya progresado de un estadio 1, se deben suspender por completo todos los diuréticos. Es primordial revisar nuevamente que no existan fármacos nefrotóxicos asociados y revisar los diagnósticos diferenciales de LRA<sup>57</sup>.

Se debe realizar una expansión de volumen con albúmina por 48 horas a una dosis de 1g/Kg/día hasta un máximo de 100 g/día. En caso de existir una respuesta total, se debe dar seguimiento de la función renal cada 48 a 96 horas, y al egreso debe tener el mismo seguimiento estrecho como el de los pacientes con estadio 1 que resolvieron su cuadro<sup>57</sup>.

En caso de no respuesta o una respuesta parcial, se debe evaluar si el paciente cumple criterios de SHR o no. En caso afirmativo, se debe iniciar terapia con vasoconstrictores en conjunto con albúmina. Si el paciente no cumple con criterios de SHR, se deben investigar otras causas de LRA y realizar su abordaje específico<sup>57</sup>.

### **Prevención de la lesión renal aguda en los pacientes cirróticos**

En los pacientes cirróticos, como forma de prevención de LRA, se debe evitar siempre llegar a estados de depleción de volumen o vasodilatación; si estos casos se presentan, deben

abordarse terapéuticamente de forma oportuna. De igual forma, la NTA se puede evitar no utilizando drogas nefrotóxicas, como los AINES; antibióticos, como los aminoglucósidos, o medio de contraste<sup>50</sup>.

El uso de diuréticos debe hacerse de forma cuidadosa con objetivos de pérdida de peso no mayor a 1 Kg/día en pacientes en fase de compensación por un estado hidrópico. Asimismo, el uso de lactulosa debe ser racional y titulado para evitar que el paciente tenga diarreas que lo lleven a deshidratarse; la meta es de dos a tres deposiciones diarias suaves<sup>50</sup>.

El uso de albúmina suplementaria (de 6 a 8 g/L extraído<sup>85</sup>), luego de realizar una paracentesis con drenaje de gran cantidad de volumen, está indicado para disminuir el riesgo teórico de disfunción circulatoria posparacentesis que puede ocurrir, entidad que ha sido asociada con el desarrollo de disfunción renal y mayor mortalidad<sup>50, 86</sup>.

El uso de albúmina en el contexto de una PBE está asociado a una disminución de la incidencia del SHR en una dosis de 1.5 g/Kg al momento del diagnóstico y otra dosis de 1 g/Kg al día 3 de tratamiento. Esto se basa en un estudio realizado en el año 1999, en el cual se aleatorizaron 126 pacientes con PBE para recibir solamente terapia antibiótica o en combinación con albúmina. Se demostró una disminución del riesgo de SHR en un 66 % en el grupo que recibió albúmina. Se debe recalcar que este beneficio parece ser mayor en aquellos pacientes con creatininas séricas mayores que 1.0 mg/dL, nitrógeno ureico mayor que 30 mg/dL o una bilirrubina sérica total mayor que 4.0 mg/dL<sup>87, 88</sup>.

En cuanto a la profilaxis primaria para prevenir un episodio de PBE, un estudio publicado en el año 2007 incluyó 68 pacientes con un contenido proteico en líquido ascítico bajo (<1.5g/dL) y alguno de los siguientes: un puntaje de Child-Pugh mayor o igual que 9 puntos, algún grado de disfunción renal, definida por una creatinina sérica mayor o igual que 1.2 mg/dL, un nitrógeno ureico mayor o igual que 25 mg/dL o un nivel sérico de sodio menor o igual que 130 mEq/L. Estos pacientes fueron aleatorizados en un grupo placebo y en otro grupo que recibió profilaxis con norfloxacina<sup>89</sup>.

Se demostró una reducción de la incidencia de PBE en el seguimiento de 1 año (7 % vs. 61 %  $p<0.001$ ), así como una disminución de la incidencia de SHR (28 % vs. 41 %  $p=0.02$ ) y una mejoría de la sobrevida a los tres meses (94 % vs. 62 %  $p=0.003$ ), pero sin significancia estadística en la sobrevida a un año (60 % vs. 48 %  $p=0.05$ )<sup>89</sup>.

Si bien es cierto, estos son resultados muy prometedores y sugestivos de prestar más atención a las características de los pacientes cirróticos avanzados. Se debe tomar en cuenta que una exposición crónica a las quinolonas seleccionaría cepas más agresivas en estos pacientes. Actualmente, hay estudios en los que el uso de rifaximina, un antibiótico no absorbible, a dosis de 1200 mg/día o trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg/5 veces por semana, tiene beneficios similares en la población cirrótica de alto riesgo de PBE<sup>85, 90-92</sup>.

Sin duda, la prevención del SHR y la relación directa con disminución en la mortalidad a corto plazo es una evidencia de que la LRA es un determinante primordial en el pronóstico y sobrevida de los pacientes con cirrosis descompensada. Es claro que la prevención y el manejo temprano de la LRA son esenciales.

## CAPÍTULO 3: SÍNDROME HEPATORRENAL

### Definición de síndrome heparorrenal

El Club Internacional de la Ascitis (CIA), como parte de su última modificación de propuesta de criterios diagnósticos de LRA en el paciente cirrótico, también hizo cambios en la definición de SHR (ver tabla 4).

**Tabla 4. Criterios diagnósticos del Club Internacional de la Ascitis para síndrome heparorrenal (Traducción)<sup>93</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnóstico de cirrosis y ascitis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnóstico de LRA de acuerdo con los criterios del CIA (ver tabla 3)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No mejoría de la función renal después de 48 horas luego de suspender los diuréticos, así como expansión de volumen con infusión de albúmina a dosis de 1 g/Kg/día</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausencia de estado de choque hemodinámico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No uso actual o reciente de nefrotóxicos (aminoglucósidos, medio de contraste, antiinflamatorios no esteroideos, etc.)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No datos macroscópicos de daño estructural renal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausencia de proteinuria (&gt;500 mg/día)</li> <li>○ Ausencia de microhematuria (&gt;50 glóbulos rojos por campo de alto poder)</li> <li>○ Ultrasonido renal normal</li> </ul> </li> </ul>
<p>Nota: pacientes con necrosis tubular aguda podrían cumplir estos criterios. Queda pendiente la implementación de biomarcadores urinarios que permitan con mayor facilidad hacer diferencia.</p>

### *Síndrome heparorrenal tipo 1*

Clásicamente, se ha definido como una entidad que progresa de forma rápida, en la que la creatinina progresa hasta doblar su valor a más de 2.5 mg/dL en un periodo no mayor a dos semanas. Es el tipo de SHR con la mortalidad más alta<sup>56</sup>.

Las nuevas recomendaciones del CIA sugieren que, dada la nueva definición de LRA en el paciente cirrótico, no es prudente esperar a que el paciente tenga creatininas séricas superiores a 2.5 mg/dL para considerar el diagnóstico de SHR o que esto sea motivo de atraso



de la terapia con vasoconstrictores, ya que existe evidencia que ha demostrado que aquellos pacientes que inician la terapia vasopresora de forma temprana, aún con creatininas inferiores a 2.5 mg/dL, tienen mayor probabilidad de respuesta, como se describirá más adelante<sup>93-95</sup>.

Por esto, la nueva definición indica que aquel paciente con LRA estadio 1 que progresa pese a reanimación o los pacientes con estadios 2 y 3 que no presentan mejoría y que cumplan con los criterios diagnósticos de SHR en el contexto de una elevación rápida de la creatinina sérica deben ser tratados y abordados como un SHR tipo 1, independientemente del valor de la creatinina sérica<sup>93</sup>.

### *Síndrome hepatorenal tipo 2*

El diagnóstico de SHR tipo 2 no ha variado. De igual forma, impresiona ser una entidad más laxa y menos estudiada desde el punto de vista terapéutico. En general, se define como un incremento progresivo y paulatino de la creatinina sérica. Se presenta en aquellos pacientes cirróticos con ascitis refractaria e hiponatremia. Usualmente, se define una vez que los pacientes superan una creatinina mayor a 1.5 mg/dL. Es considerado como parte de la evolución natural de la enfermedad y sí se ha demostrado que aquellos pacientes que lo presentan tienen mayor morbimortalidad que los que no asocian disfunción renal<sup>56,96</sup>.

### **Importancia del diagnóstico del síndrome hepatorenal**

Las probabilidades de desarrollar SHR en pacientes cirróticos con ascitis son, en promedio, de 20 % y 40 % a 1 año y 5 años, respectivamente, y es mayor en pacientes con evidencia de retención de sodio<sup>50</sup>.

El atraso de la terapia hasta esperar que exista un aumento de la creatinina sérica no es una recomendación, ya que la creatinina basal al momento del diagnóstico del SHR es un predictor de reversibilidad de este. La probabilidad de reversión del SHR disminuye en 39 % por cada 1 mg/dL que aumente la creatinina sérica basal<sup>50,97</sup>.

Como se describió previamente, la vasodilatación progresiva, tanto esplácnica como sistémica, juega un papel primordial en las complicaciones renales que pueden presentar los pacientes cirróticos. Esta vasodilatación conlleva a una disminución del volumen circulante efectivo arterial (hipovolemia relativa); a su vez, esto genera una hiperactivación de los sistemas neurohumorales (predominantemente, el SRAA, el sistema simpático y la liberación no osmótica de ADH)<sup>50, 98</sup>.

La presencia de ascitis es un prerrequisito para la instauración del SHR, porque el mecanismo fisiopatológico que lleva al paciente cirrótico a tener ascitis es el mismo que una vez magnificado puede llevar a estos pacientes al SHR. Esta hipovolemia relativa y los cambios hormonales descritos llevan a una retención de sodio y agua aumentadas, lo cual puede acrecentar el volumen intravascular y además producir ascitis y aumento del gasto cardiaco. Conforme hay progresión de la enfermedad, la vasodilatación se pronuncia aún más, hiperactivando los sistemas neurohumorales, lo cual conlleva a una vasoconstricción renal sostenida y, finalmente, a la instauración del SHR. Es importante recalcar que este aumento del tono vascular renal de forma sostenida puede producir lesión tubular de etiología isquémica en estos pacientes (NTA); por esto, en algunas ocasiones el diagnóstico diferencial entre el SHR y la NTA puede ser un reto<sup>2, 50</sup>.

El establecimiento del SHR como un evento espontáneo es algo inusual y virtualmente en casi todos los casos hay un factor desencadenante. Al igual que la LRA en el paciente cirrótico, dentro de las principales causas se incluyen la presencia de un proceso séptico concomitante que puede evolucionar a choque séptico y predisponer a los pacientes a mayor vasodilatación, o bien a pérdida de volumen intravascular, causada por sangrado digestivo o diarrea de alta tasa<sup>50, 99</sup>.

Garcia-Tsao *et al.* recopilaron datos que incluyen características basales de 509 pacientes con diagnóstico de SHR, de los cuales 95 % corresponde a SHR tipo 1. Dentro de ellos se destaca un puntaje de Child-Pugh promedio de 11.2 puntos, así como una PAM de 74 mm Hg y un sodio promedio de 127 mEq/L. Esto es relevante, ya que dichas características

concuerdan con una enfermedad hepática avanzada, la cual se presenta con retención hídrica y de sodio, produciendo una hiponatremia dilucional con un sodio corporal total aumentado, además de una PAM baja concordante con la vasodilatación. La creatinina promedio de estos pacientes fue de 3.6 mg/dL y un gasto urinario de 600 mL/día<sup>50</sup>.

Es difícil establecer el diagnóstico temprano de SHR en los pacientes cirróticos, lo cual limita un manejo oportuno y, a la vez, ha sido un factor restrictivo para el desarrollo de nuevos fármacos que busquen una terapia específica de la entidad<sup>50</sup>.

### **Evidencia en el tratamiento del síndrome hepatorenal**

Como se definió previamente, el manejo de la LRA en los pacientes cirróticos va a depender de su causa. La LRA prerrenal debe manejarse según la causa que haya generado una depleción del volumen circulante efectivo en el paciente<sup>50</sup>.

El paciente con NTA podría ser candidato a TRR, en particular aquel paciente con sobrecarga de volumen, hipercalemia o acidosis metabólica que no responde a terapia médica. No es clara cuál es la duración o dosis de TRR en los pacientes cirróticos que presenten NTA. Se ha sugerido en un estudio de 2007 que el uso de terlipresina es útil en pacientes cirróticos que desarrollen una NTA<sup>100</sup>.

Cabe recalcar que la literatura médica no es explícita en el manejo específico del SHR tipo 2. En algunos de los ensayos clínicos que se mencionan en esta revisión se incluyeron de forma mezclada, dentro de los grupos de intervención, pacientes con SHR tipo 1 y 2. Por esto, se decidió revisar por tipo de intervención y no por tipo de SHR, ya que se ha sugerido que algunas de las terapias diseñadas para SHR tipo 1 podrían tener algún beneficio en el tipo 2.

### *Trasplante hepático*

El trasplante de hígado ortotrópico continúa siendo la única terapia definitiva para el SHR, ya que es la única intervención que ha demostrado una mejoría en la supervivencia a largo plazo de los pacientes que desarrollan SHR; sin embargo, una mejoría de la función renal previa a un trasplante hepático se asocia con mejor pronóstico postrasplante, incluyendo menor mortalidad y menor enfermedad renal crónica postrasplante hepático. Por lo tanto, lograr la reversión del SHR en los pacientes previo a un trasplante hepático siempre debe ser un objetivo primordial<sup>50, 101-104</sup>.

Los pacientes trasplantados con SHR concomitante tienen más complicaciones y mayor mortalidad intrahospitalaria que aquellos que se trasplantan sin tener SHR. Un estudio de casos y controles hecho por Restuccia *et al.* demostró que aquellos pacientes con SHR que recibieron tratamiento con análogos de vasopresina pretrasplante tuvieron un pronóstico similar a los pacientes que se trasplantaron sin tener SHR asociado<sup>50, 104</sup>.

Es importante recalcar que el uso del puntaje de MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) ha permitido priorizar los pacientes según su necesidad de un trasplante hepático; no obstante, se ha demostrado una correlación de este puntaje solo con el SHR tipo 2<sup>105</sup>. Por lo tanto, se sugiere que un paciente con un SHR tipo 1 debe tener ya una prioridad alta para trasplante hepático, independiente del puntaje de MELD que tenga<sup>50</sup>.

Con respecto al trasplante simultáneo de hígado y riñón, este ha sido considerado en pacientes con disfunción renal crónica en el contexto de la necesidad de un trasplante hepático. Al no existir lineamientos ni recomendaciones claras, en el año 2006 un panel de expertos definió que para poder realizar este tipo de trasplantes simultáneos es necesario tener evidencia de daño estructural renal, idealmente por biopsia, con evidencia de glomeruloesclerosis mayor al 30 % o fibrosis intersticial que justifique el procedimiento, con el fin de colocar injertos en pacientes que realmente lo ameriten. Además, en pacientes con enfermedad renal crónica, se definió que un AEC menor o igual a 30 mL/min es el que indica la necesidad de trasplante renal. En el contexto específico de SHR, se sugiere que los

pacientes con SHR que ameriten TRR por 6 a 8 semanas o tengan creatininas séricas persistentes mayores o iguales a 2.0 mg/dL que no resuelvan su síndrome podrían ser candidatos a trasplante simultáneo<sup>2, 50, 106</sup>.

### *Vasoconstrictores*

El objetivo de utilizar vasoconstrictores en los pacientes con SHR es contrarrestar la vasodilatación exagerada que estos pacientes presentan e incrementar el volumen circulante efectivo, que a su vez garantizaría una mejoría del flujo renal y una reducción en la vasoconstricción renal al disminuir la hiperactivación neurohumoral. Además, se ha demostrado en un metaanálisis que el uso de vasoconstrictores con el objetivo de aumentar la PAM en los pacientes se asocia con una disminución de la creatinina sérica. En promedio, un aumento de 9 mmHg de la PAM reduce en 1.0 mg/dL la creatinina<sup>107</sup>. Los vasoconstrictores se utilizan en forma concomitante con albúmina, con el objetivo de potenciar el incremento del volumen circulante efectivo, ya que a la albúmina, aparte de incrementar la presión oncótica intravascular, se le atribuye la propiedad de ligar sustancias vasodilatadoras<sup>50</sup>.

Dentro de los vasoconstrictores en la terapia del SHR, los más utilizados y estudiados a nivel mundial son los análogos de vasopresina. Estos fármacos tienen un efecto sobre el receptor V1 en el músculo liso vascular, lo cual produce una vasoconstricción esplácnica y también sistémica. Se ha descrito en estudios más antiguos el uso de ornipresina y vasopresina; no obstante, por eventos adversos, predominantemente isquemia cutánea, su uso se ha discontinuado<sup>108</sup>.

Por su parte, la terlipresina es actualmente el análogo de vasopresina más utilizado y el fármaco recomendado como estándar de oro para el tratamiento del SHR. Aparte de las propiedades descritas de este grupo, se señala particularmente que la terlipresina asocia además un efecto vasodilatador intrahepático, lo cual conlleva a una reducción de la resistencia vascular hepática<sup>108, 109</sup>.

En general, la dosis recomendada de terlipresina es de 2 mg y hasta 12 mg al día, distribuidos en 4 o 6 aplicaciones diarias, y siempre se debe aplicar en conjunto con albúmina. La respuesta esperada es una disminución de la creatinina sérica de al menos 25 % de la inicial al día 3 de tratamiento; en caso de no obtenerse el resultado esperado, se debe incrementar la dosis de terlipresina y reevaluar 72 horas después la respuesta. La duración de la terapia reportada es hasta que se alcance un valor de creatinina sérica menor a 1.5 mg/dL o bien luego de un periodo de 15 días. Sin embargo, algunos autores sugieren que, en caso de observarse un descenso paulatino de la creatinina a una velocidad menor, se podría extender por más tiempo hasta lograr reversión del SHR<sup>110-112</sup>.

El otro grupo de fármacos utilizado es el de agonistas alfa-adrenérgicos, particularmente la midodrina y la norepinefrina. Estas drogas tienen un efecto directo sobre el receptor alfa-1-adrenérgico que al ser activado libera una proteína Gq que a su vez activa la fosfolipasa-C y esta induce un aumento de los niveles de inositol trifosfato, el cual lleva a un incremento de los niveles de calcio intracelular, induciendo la contracción del músculo liso. Este efecto se observa en la circulación esplácnica y sistémica. La norepinefrina debe aplicarse en una Unidad de Cuidados Intensivos y la dosificación propuesta es en infusión continua desde 0.5 mg/hora y hasta 3 mg/hora, con el objetivo de incrementar la PAM al menos 10 mmHg<sup>108</sup>.

El octreótido es un análogo de somatostatina, el cual inhibe la liberación de glucagón y otros péptidos vasodilatadores, lo cual se traduce en una vasoconstricción esplácnica y sistémica. Se ha descrito que el octreótido como tal tiene poco efecto en la reducción de la presión portal en los pacientes cirróticos<sup>108</sup>.

Con respecto a la midodrina, esta se aplica vía oral en una dosis inicial de 7.5 mg tres veces al día, incrementada en caso necesario hasta 12.5 mg tres veces al día. Siempre se aplica de forma concomitante con octreótido por vía subcutánea a una dosis inicial de 100 µg tres veces al día hasta una dosis máxima de 200 µg tres veces al día<sup>50</sup>.

El uso de albúmina en conjunto con vasoconstrictores se justifica con base en un estudio observacional del Grupo de Barcelona, del año 2002, donde se comparó en 21 pacientes con SHR el efecto de terapia con terlipresina en conjunto con albúmina contra terlipresina sola. Se concluyó que en aquellos pacientes con terapia doble se alcanzó reversión en 77 % del SHR, en comparación con 25 % en el grupo con solo terlipresina ( $p=0.03$ ), todo esto asociado a una disminución de la creatinina, un aumento de la PAM y una disminución de la actividad del SRAA<sup>113</sup>.

Se ha demostrado en varios estudios con un pequeño número de pacientes que el uso de vasoconstrictores por más de 3 días en pacientes con SHR se asocia con un aumento en la PAM, mejoría en la TFG, el sodio sérico y, a su vez, una reducción de la creatinina sérica y la actividad plasmática de la renina. Como se indicó antes, el vasoconstrictor de elección para el tratamiento del SHR es la terlipresina, el cual tiene una baja tasa de efectos adversos y se permite aplicar en bolos inclusive en las camas de hospitalización general<sup>50,109</sup>.

Tanto el uso de norepinefrina en infusión continua así como el octreótido subcutáneo en conjunto con la midodrina han demostrado producir mejoría en los parámetros hemodinámicos y renales de los pacientes cirróticos con SHR. El octreótido como monoterapia no es superior al placebo en el manejo de esta patología y, en general, los estudios con octreótido han sido con pocos pacientes y con poca fuerza estadística en su diseño<sup>50</sup>.

En 14 estudios no controlados con un total de 258 pacientes con SHR se observó una reversión del SHR y respuesta completa a la terapia en 60 % de los pacientes que recibieron algún tipo de vasopresor, y específicamente una reversión del SHR en 65 % de los pacientes en el análisis de subgrupos tratados con terlipresina. Es importante mencionar que de los pacientes respondedores un 22 % presentó recurrencia del SHR cuando se discontinuó la terapia. Por otro lado, la sobrevida media fue de 41 días en los pacientes tratados con vasopresores, en comparación con 14 días según datos de los estudios de pacientes no tratados<sup>50</sup>.

En datos recopilados por García-Tsao *et al.* de cuatro ensayos clínicos aleatorizados donde se comparó el uso de terlipresina en conjunto con albúmina comparado con albúmina sola en pacientes con SHR, se observó una reversión del síndrome en 46 % de los pacientes tratados con terlipresina y solamente en 11 % de los casos que recibieron albúmina como monoterapia. La definición de reversión del SHR utilizada por todos los estudios fue de reducción de la creatinina sérica a menos de 1.5 mg/dL<sup>50</sup>.

La recomendación general actual es que se debe dar tratamiento vasoconstrictor y en caso de que el paciente no tenga una mejoría a los 7 días, existe una indicación de suspender la terapia y buscar otras opciones. La TRR en pacientes con SHR está indicada en caso de deterioro progresivo de la función renal, hipercalemia severa, acidosis metabólica severa o en caso de sobrecarga de volumen mayor al 10 % del peso corporal total<sup>109</sup>.

#### *Evidencia del uso de vasoconstrictores en el síndrome hepatorenal*

##### Terlipresina

Un estudio controlado aleatorizado publicado en el año 2008 por Sanyal *et al.* incluyó 112 pacientes con SHR tipo 1. Estos pacientes fueron distribuidos en dos grupos, uno que recibió terlipresina a dosis de 1mg cada 6 horas en conjunto con albúmina y otro grupo que recibió solamente albúmina en una intervención máxima de 14 días. El objetivo principal del estudio fue evaluar la tasa de reversión del SHR, definida como una mejoría de la función renal alcanzando una creatinina sérica menor o igual a 1.5 mg/dL al día 14 sin necesidad de TRR o mortalidad<sup>114</sup>.

Al realizar el análisis de datos incluyendo todos los pacientes, no se logró la significancia estadística; no obstante, al hacer el análisis de subgrupos, se demostró que aquellos pacientes que recibieron intervención terapéutica combinada por más de tres días lograron revertir en mayor proporción el SHR de forma exitosa y significativa, en comparación con el grupo que



solo utilizó albúmina. De igual forma, el grupo con terlipresina tuvo una reducción en promedio de 0.7 mg/dL de la creatinina sérica en comparación con ningún cambio en el grupo de placebo<sup>114</sup>.

Este estudio no demostró ninguna diferencia en la mortalidad en ambos grupos seguidos hasta 180 días. Sin embargo, sí se demostró una diferencia significativa al analizar aquellos pacientes que tuvieron reversión del SHR (en su mayoría pacientes del grupo de terlipresina y albúmina)<sup>114</sup>.

Dentro de los efectos adversos reportados, en el grupo de terlipresina se presentaron en 5 % (9 pacientes); estos fueron un infarto agudo al miocardio no fatal, taquicardia supraventricular no sostenida, acidosis respiratoria, fibrilación auricular y lívedo reticularis. En el grupo de placebo no se reportaron eventos adversos<sup>114</sup>.

El Grupo de Barcelona publicó en el año 2008 un estudio controlado aleatorizado de 46 pacientes diagnosticados con SHR tipo 1 y 2, divididos en dos grupos. La intervención se llevó por 15 días; un grupo recibió terlipresina con una dosis entre 1 mg y 2 mg cada cuatro horas en conjunto con albúmina (20-40 g/día), y el otro grupo solamente recibió albúmina. El objetivo principal del estudio incluyó mejoría de la función renal a los 15 días y sobrevida a los tres meses<sup>115</sup>.

Se demostró una reversión del SHR en el grupo de terlipresina del 43.5 %, en comparación con un 8.7 % en el grupo que solamente utilizó albúmina ( $p < 0.05$ ), con una media de mejoría de la función renal a los 11 días de intervención. Al comparar directamente ambas intervenciones con respecto a la mortalidad, no se demostró diferencia; no obstante, al realizar el análisis de sobrevida en pacientes que respondieron a cualquiera de las dos intervenciones, se demostró que aquellos respondedores (predominantemente compuesto por pacientes del grupo de terlipresina) tuvieron una mayor sobrevida a los 90 días ( $p < 0.003$ )<sup>115</sup>.

De igual forma, al estratificar los pacientes de acuerdo con su puntaje de MELD al momento de realizar la intervención, se demostró que aquellos con un puntaje basal menor

o igual a 26 puntos tuvieron una mayor sobrevida a los 90 días, a diferencia de quienes tenían puntajes mayores que este valor<sup>115</sup>.

En esta misma línea, al hacer un análisis de multivariantes, los autores describen como predictores independientes de respuesta al uso de terlipresina a una creatinina no mayor a 2.9 mg/dL, un volumen urinario mayor a 880 mL/día y un conteo leucocitario menor a 6649/mm<sup>3</sup><sup>115</sup>. Todos estos datos sugieren que una identificación temprana del SHR que permita una intervención oportuna aumenta las posibilidades de los pacientes de responder a la terapia.

Los estudios del uso de vasopresores en SHR, en general, no incluyen pacientes con sepsis asociada. Al momento de esta revisión, solo se conoce un estudio prospectivo realizado en el 2014, que incluyó 18 pacientes con diagnóstico de SHR y sepsis en el contexto de una falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés)<sup>95</sup>.

Estos pacientes recibieron dosis de terlipresina iniciales de 1 mg cada cuatro horas y con dosis que se podían incrementar hasta 2 mg cada cuatro horas según la evolución de la función renal. En caso de no lograr una disminución del al menos 25 % de la creatinina sérica en comparación con la basal al día 3, era posible por protocolo incrementar la dosis de la terlipresina. Esta intervención se aplicó en conjunto con albúmina por un máximo de 14 días y se detenía antes en caso de lograr reducir la creatinina sérica a valores menores de 1.5 mg/dL<sup>95</sup>.

Los autores demostraron una reducción estadísticamente significativa de la creatinina sérica en comparación con la creatinina basal ( $p < 0.001$ ), así como un incremento de la TFG basal de 35 mL/min ( $p < 0.001$ ). Desde el punto de vista vascular, se demostró un aumento de la PAM de 11 mmHg ( $p < 0.001$ ) y una reducción significativa de los niveles de actividad plasmática de renina y de los niveles de norepinefrina<sup>95</sup>.

Al realizar el análisis estadístico comparando aquellos pacientes respondedores *versus* los no respondedores, se observó de forma muy significativa ( $p < 0.0001$ ) que aquellos pacientes

que respondieron tuvieron un puntaje CLIF-SOFA (*Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment*) promedio de 8, mientras que los que no respondieron tenían una puntuación promedio de 14. De igual forma, al dividir los pacientes de acuerdo con su CLIF-SOFA según el grado de ACLF que tuvieran, se demostró que la mayor proporción de los pacientes respondedores se encontraban en el estadio I y que ninguno de los respondedores tenía un estadio III. Los autores también realizaron una comparación de supervivencia a los 90 días y se demostró que fue mayor en el grupo respondedor ( $p=0.03$ )<sup>95</sup>.

Consecuentemente con estos datos, es esperable que aquellos pacientes no respondedores fueran quienes presentaban una mayor cantidad de sistemas comprometidos en su cuadro. De este análisis se concluyó que un CLIF-SOFA mayor o igual a 11 puntos tiene una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 100 % para predecir no respuesta a la terapia con terlipresina en los pacientes con SHR en contexto de sepsis<sup>95</sup>.

### Norepinefrina

En el año 2002 se publicó un estudio de cohorte prospectivo piloto de 12 pacientes con diagnóstico de SHR tipo 1 y 2, los cuales recibieron terapia con infusión de norepinefrina en una dosis entre 0.5 mg y 3 mg por hora en conjunto con albúmina y furosemida en un promedio de 10 días. Esta intervención demostró una mejoría significativa de la creatinina sérica (reducción de 1mg/dL), así como una mejoría en el AEC y en el gasto urinario. Además, los pacientes tuvieron un incremento de la PAM en promedio de 10 mmHg y asociaron una disminución de la actividad plasmática de la renina, así como los niveles de aldosterona<sup>116</sup>.

En 10 de los 12 pacientes se observó una reversión del SHR a los 7 días de terapia, en promedio. Los efectos adversos fueron solo reportados en dos pacientes y se describió la presencia de dolor torácico que desapareció al suspender la terapia por 24 horas sin recurrencia al ser reiniciada. Algo que llama la atención de este estudio es que 5 pacientes fallecieron en promedio a los 3 días de finalizada la intervención con norepinefrina. Los

autores describen que estas muertes ocurrieron en pacientes con función renal adecuada y las asociaron a la enfermedad hepática crónica que padecían<sup>116</sup>.

Al momento de esta revisión, se desconoce de la existencia de algún estudio aleatorizado y controlado que compare la norepinefrina contra placebo o albúmina en el manejo de síndrome hepatorenal<sup>109</sup>.

### Norepinefrina comparada contra terlipresina

En el año 2008 se realizó un estudio abierto comparativo en el que 40 pacientes con diagnóstico de SHR tipo 1 se aleatorizaron en dos grupos. Un grupo recibió terapia con norepinefrina a dosis entre 0.5 mg y 3 mg por hora en conjunto con albúmina, mientras que el otro recibió tratamiento con terlipresina a dosis en bolos entre 0.5 mg y 2 mg cada seis horas junto a albúmina<sup>117</sup>.

En ambos grupos se alcanzó de forma significativa, en comparación con el estado basal de los pacientes, una disminución en la creatinina sérica, una mejoría progresiva de la TFG así como un aumento de la PAM y el gasto urinario. Un 50 % de los pacientes en ambos grupos alcanzó el objetivo principal: la reversión del SHR. Al comparar los resultados entre ambos grupos, no se observó diferencia entre las intervenciones, e inclusive la sobrevida fue del 55 % en los dos grupos a los 15 días<sup>117</sup>.

En el análisis de multivariantes se observó que la creatinina basal, la PAM y la actividad plasmática de renina eran todos factores independientes predictores de respuesta a la terapia revirtiendo el SHR. Por otro lado, los autores analizaron el descenso en la creatinina al día 4 de la intervención y, mediante la determinación del área bajo una curva de características operativas del receptor (curva ROC), definieron que un descenso igual o mayor a 0.15 mg/dL/día en la creatinina sérica era un predictor de respuesta adecuada a la terapia con una sensibilidad del 90 %, una especificidad del 75 %, un valor predictivo positivo del 78 % y un valor predictivo negativo del 88 %<sup>117</sup>.

Con respecto a los efectos adversos, en total un paciente de cada grupo presentó un episodio de dolor torácico e isquemia cardíaca que fue reversible al suspender el fármaco respectivo<sup>117</sup>.

Otro estudio piloto abierto realizado en el año 2007 incluyó 22 pacientes con diagnóstico de SHR tipo 1 y 2, donde los pacientes se aleatorizaron en dos grupos. Un grupo recibió terlipresina en dosis entre 1 mg y 2 mg cada cuatro horas y el otro, norepinefrina a una dosis entre 0.1 y 0.7  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ , ambos en conjunto con albúmina. La duración de la terapia fue hasta la reversión del SHR o un periodo no mayor a 15 días<sup>118</sup>.

El porcentaje de reversión del SHR fue de un 83 % en el grupo de terlipresina contra un 70 % en aquellos en los que se utilizó noradrenalina, sin alcanzar significancia estadística. De igual forma, al comparar los pacientes respondedores y no respondedores a la terapia, se observó una probabilidad de supervivencia mayor en aquellos que sí respondieron a alguna de las dos intervenciones<sup>118</sup>.

Sí se evidenció una mejoría significativa en ambos grupos en el aumento del AEC, gasto urinario, sodio sérico y PAM, y un descenso de la creatinina sérica con respecto a las características basales de los pacientes. La terlipresina fue la única droga que de forma estadísticamente significativa disminuyó los niveles de actividad plasmática de la renina, así como el puntaje de Child-Pugh y el puntaje MELD en los pacientes<sup>118</sup>.

Con respecto a efectos adversos, no se reportó ninguno de tipo cardiovascular; solamente se describen episodios de dolor abdominal aislados y diarrea acuosa en algunos de los pacientes que utilizaron terlipresina durante la aplicación de las primeras dosis<sup>118</sup>.

Por otro lado, los autores reportan un costo de hasta 10 veces mayor en el grupo de terlipresina en comparación con la norepinefrina, haciendo la salvedad de que solamente analizaron el valor del fármaco sin tomar en cuenta el manejo integral del paciente durante su estancia hospitalaria (albúmina, otros fármacos, salarios del personal, etcétera)<sup>118</sup>.

Singh *et al.* publicaron en el 2012 un estudio donde 46 pacientes con diagnóstico de SHR tipo 1 se dividieron en dos grupos. En conjunto con albúmina, ambos grupos recibieron terlipresina desde 0.5 mg y hasta cada 2 mg cada seis horas o bien norepinefrina desde 0.5 mg y hasta 3 mg por hora. La duración de la intervención fue hasta un máximo de 15 días y se dio un seguimiento de 30 días<sup>119</sup>.

Los autores reprodujeron resultados similares a estudios previos, donde se observó una tasa de reversión del SHR del 39.1 % en el grupo de terlipresina, contra un 43.4 % en el grupo de norepinefrina sin lograr diferencia estadística. Además, al comparar ambas intervenciones a los 30 días, no se observó diferencia estadística en la sobrevida de los grupos<sup>119</sup>.

De igual forma, asociado a la intervención, los pacientes presentaron un incremento significativo de la PAM y del gasto urinario, así como una disminución de la creatinina, los niveles de actividad plasmática de renina y niveles plasmáticos de aldosterona. Los autores reportan un costo mayor y significativo en el uso de la terlipresina<sup>119</sup>.

Al realizar el análisis entre pacientes respondedores y no respondedores a las intervenciones, se observó que aquellos no respondedores no tuvieron un aumento significativo de la PAM, del gasto urinario o la excreción de sodio urinario<sup>119</sup>.

Por otro lado, realizando un análisis univariable, se observó que la albúmina sérica, el puntaje de Child-Pugh, el puntaje de MELD, el gasto urinario y la PAM eran factores independientes asociados con la predicción de una respuesta a la intervención con vasopresores. Pero al realizar un análisis de multivariantes, se observó significancia estadística solamente en el puntaje de Child-Pugh<sup>119</sup>.

Los autores analizaron el puntaje de Child-Pugh como predictor de no respuesta al tratamiento vasopresor mediante la realización de una curva ROC. Al estudiar el área bajo esta curva, definieron que un puntaje mayor o igual a 10 puntos como predictor de no

respuesta tiene una sensibilidad del 85.18 %, una especificidad del 68.42 %, un valor predictivo positivo del 79.31 % y un valor predictivo negativo del 76.47 %<sup>119</sup>.

En cuanto a los efectos adversos, el grupo que utilizó terlipresina reportó dolor abdominal y aumento en la frecuencia de deposiciones en cuatro pacientes y solo un paciente desarrolló un evento de extrasístoles ventriculares, todos autolimitados. Dos de los pacientes que recibieron norepinefrina presentaron dolor torácico sin cambios electrocardiográficos ni elevación de marcadores cardíacos<sup>119</sup>.

Ghosh *et al.* publicaron un estudio piloto aleatorizado en el cual se comparó, en dos grupos de 23 pacientes cada uno, el uso de terlipresina contra la norepinefrina en SHR tipo 2, con un diseño y dosificación de los fármacos igual que en el estudio previo de SHR tipo 1. Los pacientes tuvieron una intervención de 15 días y un seguimiento posterior de hasta tres meses<sup>120</sup>.

Ambos tuvieron una tasa de respuesta idéntica de reversión del SHR de 73.9 %, sin diferencia en la sobrevida a los 90 días de seguimiento; además, hubo mejoría significativa con respecto al estado basal en los parámetros usuales determinados en este tipo de estudios (creatinina sérica, PAM, gasto urinario, actividad plasmática de renina, niveles de aldosterona). Al igual que en el estudio Singh *et al.*, los autores reportaron un costo mayor en el uso de terlipresina<sup>120</sup>.

De igual forma, aquellos pacientes respondedores a cualquiera de las dos intervenciones tuvieron un descenso significativo de los marcadores neurohumorales, así como de la creatinina y un mayor gasto urinario y excreción urinaria de sodio. En el análisis de multivariantes, solamente la creatinina basal, el gasto urinario y el sodio urinario se asociaron de forma independiente con la respuesta a la terapia<sup>120</sup>.

## Metaanálisis y revisiones sistemáticas

En 2009, Fabrizi *et al.* publicaron un metaanálisis de cinco estudios aleatorizados donde se comparó el uso de terlipresina contra placebo y cuyo objetivo principal era estudiar la capacidad de reversión del SHR. Cabe resaltar que la evaluación de heterogeneidad para los estudios usados tanto para el objetivo principal como para los objetivos secundarios no fue significativa<sup>121</sup>.

Los estudios incluían un total de 243 pacientes; al combinar los resultados, se observó un aumento significativo en la tasa de reversión del SHR en quienes se utilizó terlipresina, con una razón de probabilidad (OR) combinada de 8.09 (95 % CI, 3.521; 18.59;  $p=0.0001$ )<sup>121</sup>.

Era de esperar que, al tratarse de estudios contra placebo, la tasa de eventos isquémicos fuera mayor en los pacientes expuestos a terlipresina (OR=2.907; 95 % CI, 1.094; 7.723;  $p=0.032$ ). No obstante, cabe mencionar que en el análisis de este aspecto solamente se utilizó información de tres de los cinco estudios incluidos en el metaanálisis, ya que dos de ellos no reportaban específicamente los eventos adversos presentados<sup>121</sup>.

En este metaanálisis no se logró demostrar significancia estadística en la supervivencia de los pacientes en los cuales se utilizó la terlipresina; sin embargo, sí hay una tendencia que apunta hacia una mejoría en esta (OR=2.064; 95 % CI, 0.939; 4.538;  $p=0.07$ )<sup>121</sup>.

Una revisión sistemática publicada por Gluud *et al.* en el 2010 evaluó el efecto de los fármacos vasoconstrictores en SHR e incluyó 10 estudios aleatorizados en los que se había evaluado la efectividad de terlipresina con y sin albúmina, así como octreótido más albúmina y norepinefrina más albúmina para un total de 376 pacientes con diagnóstico de SHR (tipo 1 en mayor proporción). El objetivo principal de la revisión sistemática fue la evaluación de la mortalidad en las intervenciones<sup>122</sup>.

De los estudios que compararon drogas vasoconstrictoras con o sin albúmina con albúmina o ninguna intervención adicional, solamente seis tenían reporte de mortalidad. Los



resultados combinados del metaanálisis de estos datos demostraron una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad del 28 % (RR 0.82, 95 % CI, 0.70-0.96;  $I^2$  0%)<sup>122</sup>.

Por otro lado, solamente cuatro estudios reportaron el número de pacientes con reversión del SHR y estos estudios eran todos de terlipresina más albúmina comparada contra placebo o solamente albúmina. Se demostró en los datos combinados que el uso de terlipresina aumenta la probabilidad de reversión del SHR en un 276 % (RR 3.76, 95 % CI, 2.21-6.39) y de mejoría de la función renal de hasta un 100 % (RR 2.00, 95 % CI, 1.11-3.62). Cabe mencionar que para este subanálisis de estudios en la revisión sistemática, la prueba de heterogeneidad de los datos fue elevada<sup>122</sup>.

En los pacientes en los que se usó vasoconstrictores se observó un riesgo aumentado de eventos adversos cardiovasculares que incluían arritmias, infarto agudo al miocardio, sospecha de isquemia periférica e hipertensión arterial (RR 9.00, 95 % CI, 2.14-37.85,  $I^2$  0 %). Además, en los estudios de terlipresina se reportó que hasta un 21 % de los pacientes presentó episodios de dolor abdominal y diarrea autolimitados durante las primeras infusiones del fármaco (RR 6.82, 95 % CI, 0.79-59.15,  $I^2$  0 %). No se reportaron diferencias comparativas entre los vasoconstrictores y el placebo en otros efectos adversos, como encefalopatía hepática, infecciones bacterianas, sobrecarga de volumen, sangrado digestivo, distress respiratorio, dolor torácico o lívedo reticularis<sup>122</sup>.

Al realizar análisis de los subgrupos para el objetivo primario, se observó que el uso de terlipresina en conjunto con albúmina era efectivo reduciendo la mortalidad hasta en un 20 % en comparación con el placebo (RR 0.80, 95 % CI, 0.66-0.97). Esta disminución significativa de la mortalidad no fue alcanzada con ninguna de las otras drogas utilizadas en los estudios incluidos<sup>122</sup>.

Al analizar los datos por el tipo de SHR, tres estudios incluyeron exclusivamente pacientes con SHR tipo 1. El metaanálisis de los datos combinados demostró que el uso de fármacos vasoconstrictores en conjunto con albúmina reducen la mortalidad (RR 0.77, 95 %

CI, 0.61-0.98,  $I^2$  18 %). Por otro lado, aquellos estudios que incluyeron los dos tipos de SHR mostraron una tendencia hacia la reducción de la mortalidad; sin embargo, esta fue no significativa<sup>122</sup>.

Los dos estudios con norepinefrina comparada contra terlipresina tuvieron que ser analizados como un subgrupo aparte, ya que su diseño de estudio es diferente. El metaanálisis no demostró diferencia entre ambas drogas con respecto a mortalidad (RR 0.98, 95 % CI, 0.54-1.78,  $I^2$  0 %), reversión del SHR (RR 1.25, 95 % CI, 0.63-2.5) o mejoría de la función renal (RR 0.90, 95 % CI, 0.63-1.30,  $I^2$  0 %)<sup>122</sup>.

Es importante recalcar que los autores indican que estos dos estudios con noradrenalina tienen muy pocos pacientes y que ninguno de ellos fue metodológicamente hecho con el objetivo de demostrar equivalencia o no inferioridad comparados contra la terlipresina. Por lo tanto, no fue posible incluirlos en el análisis de datos combinados ni en el análisis de subgrupos por tipo de vasoconstrictor. Por esto, pese al aparente menor costo de la norepinefrina y al ser una opción útil en el manejo del SHR, al tener un mecanismo farmacológico diferente es primordial realizar estudios de equivalencia o no inferioridad con cálculos de tamaños de muestra adecuados que respalden su uso, situación que a la fecha no ha ocurrido<sup>122</sup>.

El mismo grupo de autores publicó una revisión sistemática en *Cochrane Database of Systematic Reviews* sobre el uso de terlipresina para el manejo del SHR tipo 1 y 2 e incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados para un total de 466 pacientes. Los datos combinados en metaanálisis demostraron una reducción de la mortalidad del 25 % (RR 0.75, 95 % CI, 0.59-0.97,  $I^2$  39 %) en pacientes con SHR al utilizar terlipresina con o sin albúmina en comparación con ninguna intervención. Además, al realizar el metaanálisis con los estudios que solo incluyeron SHR tipo 1, también se observó una disminución de la mortalidad significativa del 29 % (RR 0.71, 95 % CI, 0.51-0.98,  $I^2$  48 %)<sup>123</sup>.

De igual forma, hubo reducción significativa de la mortalidad en los datos combinados del metaanálisis, incluyendo solo estudios que estrictamente usaron terlipresina junto con

albúmina (RR 0.77, 95 % CI, 0.61-0.97,  $I^2$  37 %) y al analizar solo aquellos estudios con bajo riesgo de sesgos de selección (RR 0.77, 95 % CI, 0.61-0.97,  $I^2$  37 %)<sup>123</sup>.

La utilización de terlipresina en el SHR también se asoció a una probabilidad 276 % mayor de reversión del SHR, en comparación con no intervención o utilización solamente de albúmina (RR 3.76, 95 % CI, 2.21-6.39,  $I^2$  0.0 %)<sup>123</sup>.

En cuanto a los efectos adversos, se reportó una incidencia significativa en los eventos cardiovasculares al compararse con albúmina o no intervención; no obstante, es un hallazgo esperable en el grupo de fármacos vasopresores (RR 7.26, 95 % CI, 1.70-31.05,  $I^2$  0 %). No se encontró significancia estadística para dolor abdominal, diarrea, infecciones bacterianas, dolor torácico, sobrecarga circulatoria, sangrado gastrointestinal, lívedo reticularis, distress respiratorio o acidosis entre los grupos de terlipresina y control<sup>123</sup>.

Otro metaanálisis publicado en 2014 analizó los cuatro estudios de norepinefrina contra terlipresina ya descritos en esta revisión para completar un total de 154 pacientes. Todos los estudios fueron considerados con un alto riesgo de sesgos por no haber utilizado la técnica de ciegos en ninguno de los ensayos, aumentando las probabilidades de que la asignación de terapias pudo haber estado influida por conveniencia del objetivo que querían probar los investigadores<sup>124</sup>.

El objetivo principal del estudio fue determinar la reversión del SHR en estos pacientes; se demostró que no existió diferencia entre las terapias (RR 0.97, 95 % CI, 0.76-1.23,  $p=0.800$ ,  $I^2$  0 %). De estos pacientes, 95 presentaron SHR tipo 1 y en el subanálisis de datos no se observó diferencia en la tasa de reversión de acuerdo con las terapias (RR 1.01, 95 % CI, 0.69-1.49,  $p=0.943$ ,  $I^2$  0 %). La misma situación ocurrió en 45 pacientes con SHR tipo 2 incluidos en dos de los estudios (RR 0.95, 95 % CI, 0.70-1.28,  $p=0.717$ ,  $I^2$  0 %)<sup>124</sup>.

La mortalidad a 30 días se analizó como un objetivo secundario y los datos combinados no demostraron diferencia entre terlipresina y norepinefrina (RR 0.89, 95 % CI, 0.68-1.17,  $p=0.404$ ,  $I^2$  0 %). De igual forma tampoco hubo diferencia en los subgrupos de SHR tipo 1

(RR 0.88, 95 % CI, 0.66-1.15,  $p=0.345$ ,  $I^2$  0 %) y tipo 2 (RR 1.12, 95 % CI, 0.44-2.83,  $p=0.808$ ,  $I^2$  0 %) <sup>124</sup>.

Otro aspecto evaluado fue la tasa de recurrencia del SHR una vez finalizadas las terapias y no se observó tampoco diferencia entre estas (RR 0.72, 95 % CI, 0.36-1.15,  $p=0.357$ ,  $I^2$  0 %). Al analizar los subgrupos de SHR tipo 1 y 2, tampoco se determinó diferencia con los fármacos <sup>124</sup>.

Es importante mencionar el hecho de que el metaanálisis de datos combinados de efectos adversos demostró ser mayor en el grupo de terlipresina (OR 0.36, 95 % CI, 0.15-0.83,  $p=0.017$ ,  $I^2$  0 %). No obstante, los autores reportan que esta diferencia se debe a una mayor cantidad de cuadros de dolor abdominal y diarrea autolimitados y transitorios en el grupo de terlipresina (un total de 17 casos), con algunos eventos cardiovasculares no fatales en ambos grupos, lo cual evidencia que se dio una mezcla de diferentes niveles de importancia en la jerarquía de eventos adversos en el análisis para producir un resultado único <sup>124</sup>.

Por lo tanto, estos datos deben interpretarse con cautela y no generalizarlos, ya que se obtienen de la sumatoria de eventos adversos en diferentes sistemas y esto puede llevar a un pensamiento errado que limite la utilización de la terlipresina. Además, los autores hacen hincapié en que, desde el punto de vista cardiovascular, ambas drogas tienen un perfil de uso seguro <sup>124</sup>.

Por otro lado, de Mattos *et al.* realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar la efectividad y el costo del uso de terlipresina y norepinefrina en el tratamiento del SHR y analizarlo desde la perspectiva del sistema de salud de Brasil y el ámbito de seguros privados. Se incluyeron cuatro estudios para un total de 154 pacientes <sup>125</sup>.

El metaanálisis de datos combinados no demostró diferencias en la supervivencia a 30 días en los pacientes que utilizaron terlipresina en comparación con norepinefrina (RR 1.04, 95 % CI, 0.84-1.30,  $p=0.70$ ). De igual forma, no existieron diferencias estadísticas en la tasa de reversión del SHR entre ambas drogas (RR 1.03, 95 % CI, 0.81-1.31,  $p=0.80$ ). Es importante

mencionar que para este metaanálisis no hubo suficientes estudios para poder realizar un análisis de sensibilidad o una evaluación de sesgos de publicación<sup>125</sup>.

Para la evaluación económica los autores escogieron realizar una estrategia de minimización de costos, tomando en cuenta no solo los valores de fármacos, sino los insumos y el costo del personal en el sistema de salud pública de Brasil y en el sistema de salud privado. Se decidió no tomar en cuenta los costos indirectos ni los costos no médicos asumiendo ser similares y no tener un peso significativo entre la diferencia de precios<sup>125</sup>.

La estimación de los costos se hizo basada en una hospitalización hipotética de un paciente promedio ingresado por SHR en un hospital de tercer nivel en Brasil. Se realizaron prescripciones médicas asumiendo que el SHR era la única descompensación que el paciente presentaba. Utilizando datos sobre dosis, frecuencia y duración de la terlipresina y norepinefrina en los estudios incluidos en el metaanálisis y mediante análisis de sensibilidad probabilística, se crearon más de cien mil simulaciones de segundo orden de Monte Carlo del cuadro clínico potencial del caso para generar un intervalo de costo en cada una de las dos estrategias terapéuticas propuestas<sup>125</sup>.

La dosis estimada promedio de terlipresina fue de 3.92 mg/día y la de norepinefrina fue de 0.74 mg/hora, con una duración máxima promedio de 8.18 días de terapia para los pacientes en los que se utilizó terlipresina y de 8.46 días para la norepinefrina. Con base en estos datos se estimó el costo total de la intervención en el sistema público de salud: con terlipresina fue de \$7437.04, mientras que para el grupo de norepinefrina fue de \$8406.4. El análisis de sensibilidad probabilística definió el rango de costo de la terlipresina entre \$2875.16 y \$16 736.02, y el de norepinefrina entre \$6583.85 y \$10 324.22. Por su parte, en el sector privado el costo de intervención con terlipresina estimado fue de \$13 484.57 (rango de \$1479.50-\$26 291.30) y para norepinefrina fue de \$15 061.01 (rango de \$11 644.72-\$18 241.61)<sup>125</sup>.

Estas observaciones son interesantes, ya que en estudios previos solo se han hecho comparaciones exclusivamente del costo de los fármacos<sup>125</sup>. En el estudio de Alessandria *et*

*al.*<sup>118</sup> se reporta menor costo en el grupo en el que se utilizó norepinefrina; no obstante, como se mencionó previamente, no se toman en cuenta ni siquiera los costos de albúmina, cuya dosis fue mayor en este grupo, ya que aquellos pacientes que utilizaron terlipresina ocuparon una menor dosis de albúmina. Situaciones similares ocurren en los estudios ya descritos de Ghosh *et al.* y Singh *et al.*<sup>119, 120</sup>.

Los autores indican que ese precio elevado en el uso de norepinefrina no es producto de la droga per se, sino de la necesidad de utilizar la Unidad de Terapia Intensiva para aplicar de manera segura este fármaco, lo cual aumenta los costos; por lo tanto, su precio está más asociado a la duración del tratamiento y no tanto a la dosis. Por otro lado, la terlipresina sí varía su costo por dosis y duración de la terapia, pero al ser un fármaco que se puede aplicar en las camas de hospitalización general disminuye la sumatoria total de la intervención. Ahora bien, es probable que en un paciente con SHR que amerite ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva por otra causa el uso de norepinefrina sea más económico<sup>125</sup>.

### *TIPS*

Basado en la fisiopatología del SHR, realizar una derivación postsistémica intrahepática transyugular (TIPS, por sus siglas en inglés) tiene sentido para lograr disminuir la presión sinusoidal portal. Además, esta estrategia ayuda a que parte del volumen esplácnico secuestrado sea devuelto a la circulación sistémica, mejorando así el volumen circulante efectivo, el flujo renal y, por ende, una mejoría en la función renal<sup>61</sup>.

Los estudios que existen sobre el uso de TIPS son pequeños, prospectivos y no controlados. Estos demostraron reducción de la creatinina sérica en los pacientes con SHR, aunque a una velocidad menor en comparación con lo reportado en estudios con terlipresina y albúmina. Una vez que se ha logrado resolver el SHR mediante esta técnica, la recurrencia parece ser muy rara, siempre y cuando la derivación se mantenga permeable; no obstante, la encefalopatía hepática es una complicación frecuente en estos pacientes<sup>50, 126</sup>.

El estudio más grande hasta la fecha publicado sobre TIPS en SHR es uno de cohorte prospectivo que incluyó 41 pacientes (21 con SHR tipo 1 y 20 con SHR tipo 2). De estos, se pudo realizar TIPS en 31 de los casos y se les dio seguimiento a 24 meses<sup>127</sup>.

Se demostró una reducción significativa de la presión portal con respecto a la basal ( $p < 0.001$ ). La función renal mejoró en promedio a las dos semanas después del TIPS, con una TFG promedio de 18 ml/min que incrementó a 48 ml/min. De igual forma, la excreción de sodio mejoró<sup>127</sup>.

La tasa de supervivencia en el grupo de pacientes de TIPS a los 18 meses fue del 35 % en comparación con 29 % en un grupo control ajustado que no recibió TIPS. La supervivencia en el grupo con SHR tipo 2 sometida a TIPS fue significativamente mayor ( $p = 0.025$ ) al compararse con el grupo con SHR tipo 1 a las 104 semanas<sup>127</sup>.

Otro estudio de 15 pacientes con SHR tratados con octreótido junto a midodrina y albúmina en promedio por 14 días evaluó a los que fueron respondedores a la terapia médica, que no tuvieran contraindicaciones y fueron sometidos a TIPS (cinco en total). Todos los pacientes a los 12 meses pos-TIPS lograron mejorar de forma estadísticamente significativa su AEC, normalizar la excreción urinaria de sodio ( $p < 0.01$ ) en un contexto de normalización de los niveles de renina y aldosterona, y la eliminación de la ascitis<sup>128</sup>.

En caso de existir recurrencia del SHR, debe reiniciarse la terapia vasoconstrictora de la misma forma, y una vez que la creatinina se normaliza, se debe considerar realizar un procedimiento de TIPS en estos pacientes, en especial en aquellos en los que no se cuente con una opción de trasplante hepático en un corto plazo<sup>50</sup>.

Aunque parece una buena opción terapéutica, la evidencia no es tan sólida como para recomendar contundentemente el uso de TIPS de forma rutinaria. Lo que sí es cierto es que los pacientes que serán sometidos a un procedimiento de este tipo deben elegirse de manera adecuada. En muchas ocasiones, cuando falla la terapia médica los pacientes ya se encuentran muy deteriorados desde el punto de vista hepático, lo cual contraindica esta

intervención<sup>61</sup>.

### *Diálisis extracorpórea con albúmina*

Existe un ensayo clínico pequeño aleatorizado donde se usó un sistema recirculante adsorbente molecular, el cual utiliza líquido de diálisis con albúmina extracorpórea; este estudio demostró mejoría en la mortalidad a los 30 días en 8 pacientes, con 5 de los cuales recibieron hemofiltración intermitente venovenosa. No obstante, dentro de las limitaciones de este estudio se encontraba el hecho de que la mejoría de la creatinina pudo obedecer propiamente al efecto de la diálisis como tal y no a la mejoría real en la TFG (medido por el aclaramiento endógeno de inulina). Sí se evidenció una mejoría en la PAM de los pacientes, además de mejoría de encefalopatía hepática en aquellos que la presentaban. No obstante, aún faltan estudios que refuercen su efectividad y no se puede recomendar como terapia de rutina en el tratamiento del SHR tipo 1. A la fecha no hay evidencia sólida para recomendar su uso en el manejo del síndrome hepatorenal<sup>50, 61, 129</sup>.



## CAPÍTULO 4: REANIMACIÓN CON ALBÚMINA Y SEGUIMIENTO DE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

### Albúmina como coloide en la cirrosis

La albúmina es una proteína plasmática con peso molecular promedio de 66 000 kDa; es multifuncional, no glicosilada y cargada negativamente. En el adulto sano, aproximadamente el 30-40 % de la albúmina sintetizada es retenida en el plasma y es la encargada de alrededor del 80 % de la presión oncótica de este; además, mediante el efecto Gibbs-Donnan se potencia su efecto oncótico, al atraer iones positivos activos que retienen agua. También, la albúmina es el principal antioxidante extracelular en el plasma humano y tiene funciones como proteína transportadora<sup>130, 131</sup>.

Las presentaciones actuales en el mercado de albúmina disponible son al 4 % (ligeramente hipooncótica), al 5 % (isooncótica) y al 20-25 % (hiperoncótica), conocida también como albúmina concentrada. Cuando un paciente adecuadamente hidratado recibe una infusión de albúmina al 4-5 %, su plasma se expandirá alrededor del mismo volumen infundido; no obstante, al recibir albúmina concentrada el plasma se expandirá entre cuatro y cinco veces el volumen infundido<sup>130</sup>.

En el año 2012, una publicación de Woodcock *et al.* hizo una revisión de la ecuación de Starling, donde se define que la expansión del fluido no se hace bajo la creencia clásica por extracción directa del líquido intersticial hacia el compartimiento intravascular, sino por arrastre de fluido de una capa superficial en el endotelio llamada glicocálix. El efecto de la albúmina y principalmente la albúmina concentrada se asocia con una deshidratación de este glicocálix<sup>130, 132</sup>.

Con esta evidencia se puede sugerir que la albúmina concentrada no debería aplicarse en bolos, sino en infusión continua. Como dato adicional que respalda esta teoría, está el hecho de que aproximadamente el 60 % de la albúmina aplicada se mantiene en el compartimiento intravascular hasta dos horas después de la infusión y en estados de enfermedad;

particularmente, en aquellos estados inflamatorios se presume que la duración es aún menor<sup>130, 132</sup>.

Además, parece ser que la albúmina juega un papel estabilizador del glicocálix del endotelio; por lo tanto, su uso parece estar justificado en las situaciones en que haya disrupción de este; por ejemplo, un proceso séptico, trauma o quemaduras<sup>130</sup>.

Con esta evidencia junta, los expertos recomiendan que la albúmina al 5 % se pase en una infusión de al menos tres horas para lograr la máxima expansión plasmática posible y que la albúmina concentrada se pase en infusión continua a una velocidad de 10-15 mL/hora. No obstante, sí es claro que aún faltan más estudios que respalden esta dosificación o propongan nuevas formas de infusión de albúmina<sup>130</sup>.

La cirrosis y sus complicaciones son de las entidades donde la evidencia del uso de albúmina como expansor de volumen está indicada en pacientes hipotensos o hipoperfundidos. Ha demostrado beneficio en la PBE, el SHR y posterior a una paracentesis con amplia extracción de volumen<sup>87, 130, 133</sup>.

Como se describió previamente, en el caso específico de la PBE donde el uso de albúmina está indicado como profilaxis de LRA, existen dosis calculadas en el día inicial de 1.5 g/Kg y al día 3 de 1.0 g/Kg. Estas dosis deben aplicarse en forma de infusión continua a las velocidades indicadas hasta completarlas<sup>87, 130, 131</sup>.

El uso de albúmina en la reanimación inicial de un paciente con LRA está indicado a una dosis de 1 g/Kg hasta un máximo de 100 g/día por 48 horas, en espera de mejoría de la función renal. Además, la albúmina siempre debe utilizarse en conjunto con vasopresores en el manejo del SHR. La dosis recomendada en general y la más utilizada en los estudios es una dosis de carga el día 1 de terapia de 1 g/Kg hasta un máximo de 100 g y luego una dosis diaria entre 20 y 40 g/día<sup>48, 57, 131, 134</sup>.

La evidencia en cuanto a la dosificación de la albúmina y la cantidad de días de infusión en general es escasa, y es sumamente variable entre los ensayos clínicos en los que se ha utilizado albúmina y según el uso que se le esté indicado (PBE, SHR, sangrado digestivo, etc.). Los expertos en Cuidados Intensivos recomiendan una infusión inicial de albúmina al 4-5 % (alrededor de tres horas de infusión para un volumen aproximado de 500 a 1000 mL) y en caso necesario continuar con infusión de albúmina al 20-25 % a una velocidad de 10-15 ml/hora, o bien aplicar toda la albúmina concentrada a la velocidad de infusión indicada<sup>130</sup>.

### **Medición de la respuesta a la reanimación con volumen en el paciente cirrótico**

Algunos estudios de SHR han dosificado la albúmina de acuerdo con la respuesta hemodinámica de los pacientes, con el objetivo de no sobrecargarlos de volumen. Si un paciente no ha respondido a la reanimación y mediante algún parámetro objetivo se puede definir que no tiene depleción del intravascular, entonces se puede inferir que la persistencia de la LRA después de una reanimación óptima no es secundaria a depleción de volumen. Para esto han utilizado la presión venosa central (PVC) y se ha considerado como reanimación óptima cuando su medición se encuentra entre 10 y 15 cmH<sub>2</sub>O en unos estudios y en otros con valores mayores a 18 cmH<sub>2</sub>O<sup>50, 95, 115, 118, 119, 135</sup>.

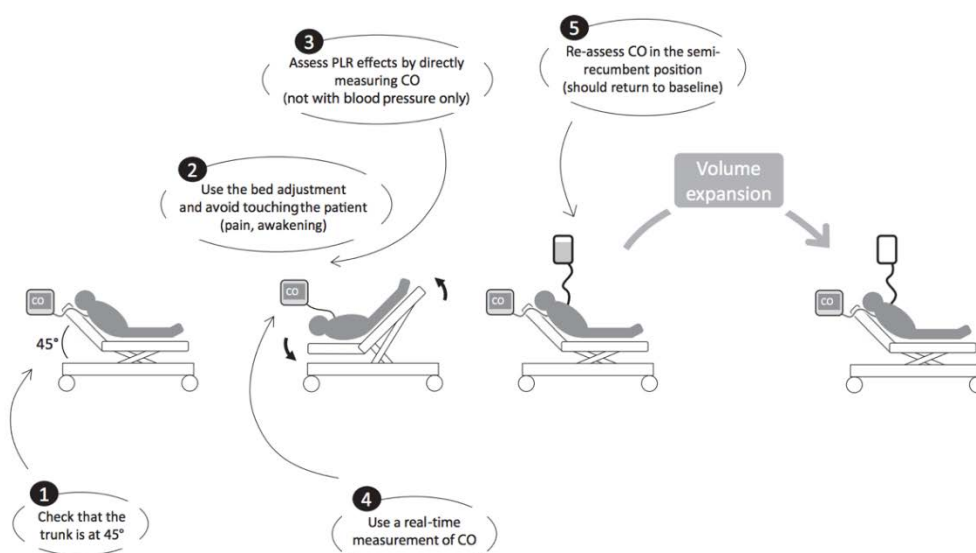
No obstante, se ha demostrado que en general la PVC no es un buen parámetro de seguimiento para valorar la respuesta a la expansión de volumen, ya que tiene una sensibilidad muy baja, de alrededor de 50 %, aparte de ser un procedimiento que amerita la colocación de un catéter venoso central y, en caso de no tener otra indicación de tener el catéter, se convierte en un procedimiento muy invasivo para el paciente<sup>130, 136</sup>.

Se han descrito varias técnicas para valorar la respuesta a la reanimación con volumen en el paciente crítico. Dentro de los parámetros de presión y volumen estático se encuentran la PVC, la presión de oclusión de la arteria pulmonar, el diámetro de las venas cava superior e inferior, el volumen al final de la diástole del ventrículo derecho, el volumen del final de la

diástole del ventrículo izquierdo y la variabilidad de las venas cava superior e inferior durante la ventilación mecánica. Todas las técnicas anteriores han demostrado tener una sensibilidad entre el 50 % y no mayor al 60 %<sup>130</sup>.

Otro de los grupos incluye técnicas dinámicas de medición basadas en la interacción corazón-pulmón; estas incluyen la variación de la presión de pulso, la variación del volumen sistólico y el flujo aórtico, con una sensibilidad descrita entre el 70-80 %. Finalmente, un tercer grupo incluye técnicas basadas en retos reales o virtuales con volumen, dentro de las cuales destacan la elevación pasiva de piernas (EPP) y el reto rápido con fluido (alrededor de 200-300 mL). La sensibilidad para estas dos técnicas supera el 90 %; por lo tanto, podrían ser las más fiables en los pacientes cirróticos, pese a no existir estudios específicamente dirigidos a esta población<sup>130</sup>.

La EPP se hace con el paciente colocado inicialmente con la cabecera elevada a 45° y las piernas en relación con el abdomen en un ángulo de 135° (ver figura 3). Luego de dos minutos en esta posición, la cabecera del paciente se baja hasta 0° y las piernas se elevan a un ángulo de 45° por al menos dos minutos. En este estado se deben hacer las determinaciones de los parámetros hemodinámicos y posteriormente el paciente se devuelve a la posición basal. Esta técnica debe realizarse movilizándolo la cama del paciente y no elevando las piernas de forma manual<sup>130, 137</sup>.



**Figura 3.** Técnica de realización de elevación pasiva de piernas<sup>138</sup>.

Esta técnica hace una transferencia gravitacional de la sangre en las extremidades inferiores hacia el compartimento torácico de un volumen aproximado entre 250 y 350 mL, lo cual permite evaluar la respuesta cardiaca al aumentar la precarga, con la ventaja de que al descender las extremidades el volumen se redistribuye nuevamente, y es un procedimiento sin eventos adversos<sup>130, 139</sup>.

Para lograr que la EPP sea lo más precisa y confiable posible debe procurarse siempre iniciar con la posición basal descrita, ya que si se inicia con el tronco del paciente a 0° parte del volumen sanguíneo abdominal no se moverá hacia la cavidad torácica, minimizará el efecto en la precarga y disminuirá la sensibilidad de la evaluación<sup>138</sup>.

En condiciones ideales, la medición de los parámetros hemodinámicos no debe limitarse a una medición de la presión arterial, sino que debe hacerse medición del gasto cardiaco, ya que sí está descrito que la confiabilidad de la EPP es menor al utilizar solo la presión arterial. Esto es posible en pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde el acceso a la monitorización invasiva es fácil<sup>137, 138</sup>.

La medición ideal debe realizarse rápidamente mientras las piernas están elevadas en un periodo no mayor a dos minutos, ya que los cambios que se detecten pueden ser sutiles y transitorios. Además, la medición del gasto cardiaco y otros parámetros hemodinámicos deben realizarse al final cuando el paciente vuelve a la posición basal, para así confirmar la medición de los datos previos a la realización de la prueba, ya que en pacientes hemodinámicamente inestables la variabilidad de los parámetros pueden deberse a la enfermedad de fondo y no tanto a cambios en la precarga cardiaca<sup>138</sup>.

La EPP debe realizarse tomando en cuenta que no se debe causar dolor o incomodidad al paciente, ya que esto podría provocar una descarga adrenérgica que influya en el gasto cardiaco y los demás parámetros hemodinámicos, lo que podría generar confusiones. Se debe procurar que las secreciones bronquiales del paciente sean aspiradas previamente y, en caso de estar despierto, explicarle con claridad en qué consiste el examen<sup>138</sup>.

Un metaanálisis que incluyó 17 estudios donde se evaluó la capacidad diagnóstica de la EPP no encontró diferencias en la sensibilidad de la prueba, independientemente de si el paciente estaba o no bajo ventilación mecánica<sup>139</sup>. Además, se ha sugerido que en casos de pacientes con hipertensión intraabdominal (mayor a 16 cmH<sub>2</sub>O) la EPP es más inexacta, ya que podría disminuir la capacidad de retorno sanguíneo durante la prueba por compresión de la vena cava inferior; sin embargo, solo un estudio ha investigado este problema y no se pudo confirmar la hipótesis<sup>140-142</sup>.

En pacientes de hospitalización regular, pese a no ser la opción ideal por tener una sensibilidad menor, se podría utilizar la presión de pulso (PP) como parámetro subrogado evaluando la EPP, ya que la PP está positivamente relacionada con el volumen sistólico. Los ensayos clínicos que han estudiado y validado la efectividad de la EPP han demostrado en sus análisis de subgrupos que un aumento en el 15 % de la PP luego de realizar la prueba de EPP es un resultado positivo significativo, indicador de la necesidad de realizar reanimación con volumen<sup>137,139,143-145</sup>.

Con respecto al monitoreo hemodinámico de respuesta al volumen en los pacientes cirróticos, es clara la necesidad de realizar estudios que validen algún método que sea fiable, con una sensibilidad adecuada y precisión diagnóstica, ya que la gran mayoría de estudios que se han hecho al respecto incluyen pacientes críticos, pero no han sido orientados a la población cirrótica, donde los cambios circulatorios son particulares y, en consecuencia, hacen difícil el seguimiento desde este punto de vista<sup>136</sup>.

## **CAPÍTULO 5: RECOMENDACIONES DE ABORDAJE Y MANEJO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO QUE DESARROLLA LESIÓN RENAL AGUDA**

Estas recomendaciones de abordaje se fundamentan en toda la información previa y tienen como objetivo ofrecer una sugerencia de manejo con respaldo bibliográfico para brindar al paciente cirrótico que desarrolle LRA. El orden de elección de las terapias se basa en aquellas que garanticen la mayor reducción de la mortalidad y morbilidad en los pacientes a corto, mediano y largo plazo.

La lesión renal debe ser una entidad que se sospeche y se busque de forma proactiva en el paciente hepatópata, ya que su diagnóstico temprano y su intervención oportuna han demostrado una mejoría en las complicaciones asociadas y en la sobrevida de este tipo de paciente. Es importante recalcar que aquel paciente en el que se atrase el manejo adecuado de esta intervención tendrá menor probabilidad de revertirla.

### **Recomendaciones para definir una lesión renal aguda en el paciente cirrótico (ver figura 4)**

- Se debe considerar el diagnóstico de LRA en un paciente cirrótico con una elevación mayor o igual que 0.3 mg/dL en la creatinina sérica en un periodo de 48 horas, o un aumento de la basal mayor al 50 % en un lapso presumido no mayor a siete días.
- La clasificación del estadio de LRA que presenta el paciente cirrótico se debe hacer de acuerdo con la última definición propuesta por el Club Internacional de la Ascitis (ver tabla 3).
- La creatinina basal se define como una creatinina sérica medida previamente en consulta externa en los últimos tres meses. En caso de no existir esta medición, se debe tomar como basal aquella creatinina de ingreso; si esta es mayor o igual que 1.5 mg/d y el paciente tiene un cuadro compatible con LRA, se debe abordar como tal.

- En caso de que el paciente tenga una creatinina sérica elevada que no cumpla con criterios de LRA, se debe descartar que el cuadro no corresponda a un SHR tipo 2 o a una enfermedad renal crónica causada por otra etiología asociada.
- Una respuesta completa a la terapia se define como disminución de la creatinina sérica a un valor no mayor que 0.3 mg/dL sobre la creatinina sérica basal.
- Una respuesta parcial es definida como una disminución de la creatinina sérica, pero a un valor siempre mayor que 0.3 mg/dL sobre la creatinina sérica basal.
- La persistencia del mismo valor de la creatinina sérica o el aumento de esta se considerará no respuesta.

#### **Recomendaciones con respecto a la evaluación de respuesta a la reanimación con volumen del paciente cirrótico**

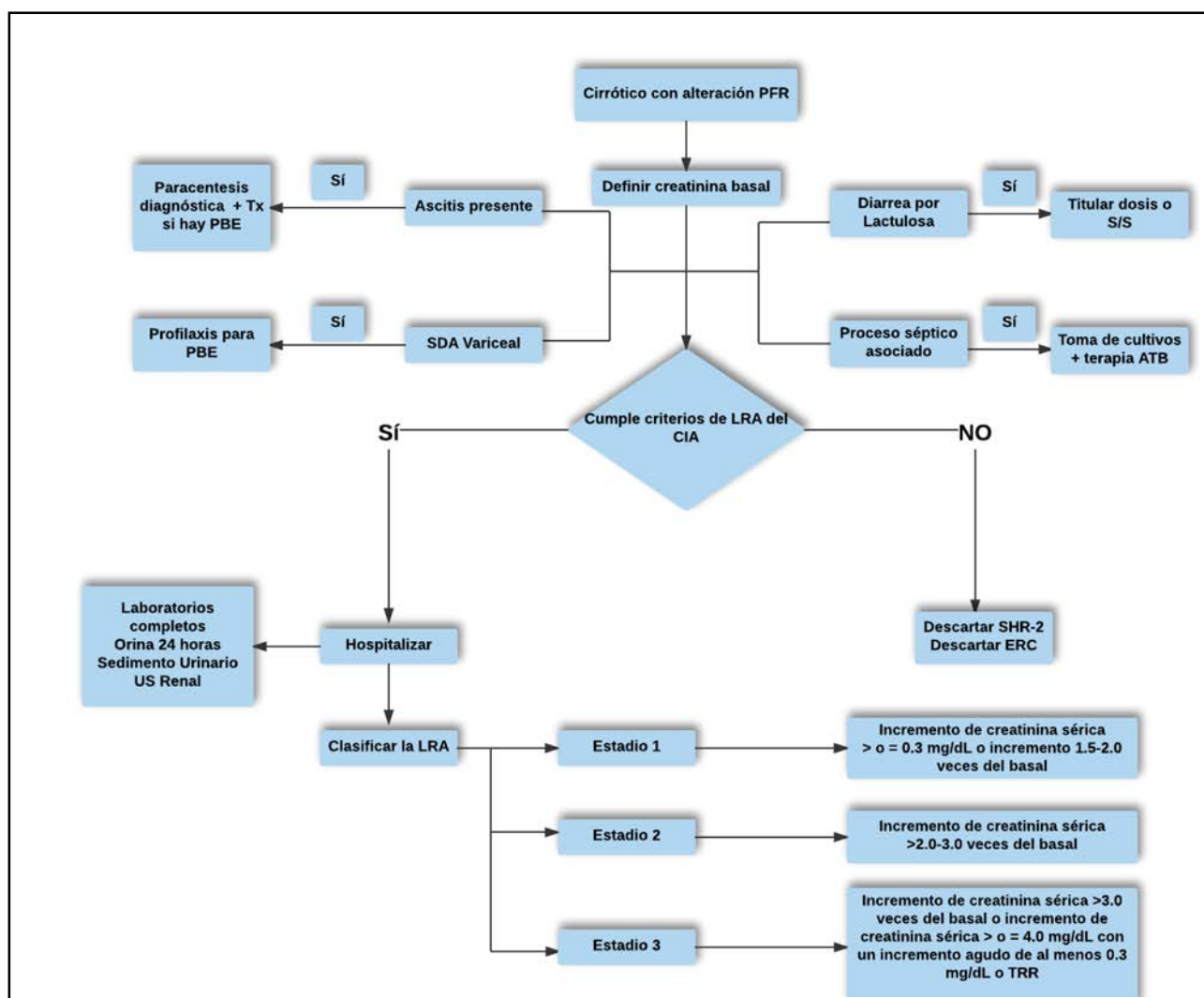
- Como medición objetiva de depleción de volumen intravascular en el paciente cirrótico, se recomienda realizar la técnica de elevación pasiva de piernas (ver figura 3).
- En caso de que un paciente no se encuentre en una Unidad de Cuidados Intensivos y no se pueda tener una medición en tiempo real del gasto cardiaco, se recomienda utilizar el cambio en la presión de pulso como marcador subrogado de depleción de volumen.
- Una prueba de elevación pasiva de piernas se considerará positiva si hay un incremento de la presión de pulso mayor o igual que 15 % sobre la presión de pulso basal.
- Al utilizar un marcador subrogado evaluando la elevación pasiva de piernas, y por ende tener una sensibilidad diagnóstica menor, siempre se debe interpretar el resultado de la prueba en el contexto clínico del paciente.



**Recomendaciones con respecto a precipitantes y etiología de la LRA (ver figura 4)**

- Todo paciente cirrótico con diagnóstico de LRA debe hospitalizarse para su adecuada reanimación y determinación de la etiología de su cuadro.
- A todo paciente cirrótico con datos de disfunción renal y que asocie ascitis se le debe realizar una paracentesis diagnóstica donde se cuantifique la celularidad y proteínas, aparte de realizar un frotis y cultivo del líquido peritoneal. En caso de confirmar una peritonitis bacteriana espontánea, debe recibir terapia antibiótica en conjunto con albúmina.
- Si el paciente asocia un sangrado digestivo variceal, se debe dar profilaxis antibiótica para prevención de peritonitis bacteriana espontánea.
- Se debe descartar en la historia clínica el uso reciente o actual de sustancias nefrotóxicas causantes de LRA intrarrenal (aminoglucósidos, AINES, medio de contraste, anfotericina B, vancomicina, aciclovir, rifampicina, alopurinol, inhibidores de la bomba de protones) y suspenderlas en caso necesario.
- La lactulosa se debe suspender en caso de que el paciente asocie deshidratación por diarrea secundaria a esta.
- El manejo de los diuréticos será definido de acuerdo con el estadio de LRA en el que se clasifique al paciente.
- Los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete están indicados en estos pacientes: glucemia, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, hemograma completo, pruebas de coagulación, deshidrogenasa láctica, electrolitos completos, albúmina, proteína C reactiva, procalcitonina, velocidad de eritrosedimentación, paracentesis diagnóstica, sedimento urinario, orina 24 horas (aclaramiento endógeno de creatinina y proteinuria 24 horas), ultrasonido de riñones y vías urinarias.

- En caso de asociar un proceso séptico en otro sitio, se deben tomar hemocultivos.



**Figura 4.** Algoritmo de manejo inicial de un paciente cirrótico con alteración de las pruebas de función renal. ATB, antibiótica; CIA, Club Internacional de la Ascitis; ERC, enfermedad renal crónica; LRA, lesión renal aguda; PFR, pruebas de función renal; PBE, peritonitis espontánea; SDA, sangrado digestivo alto; SHR-2, síndrome hepatorenal tipo 2; S/S, suspender; Tx, tratamiento; US, ultrasonido.

### Recomendaciones para manejo de lesión renal aguda estadio 1 (Ver figura 5)

- Se deben seguir todas las recomendaciones generales descritas previamente. Según cada caso individual, se debe reducir la dosis de los diuréticos que tenga el paciente o bien suspenderlos por completo.

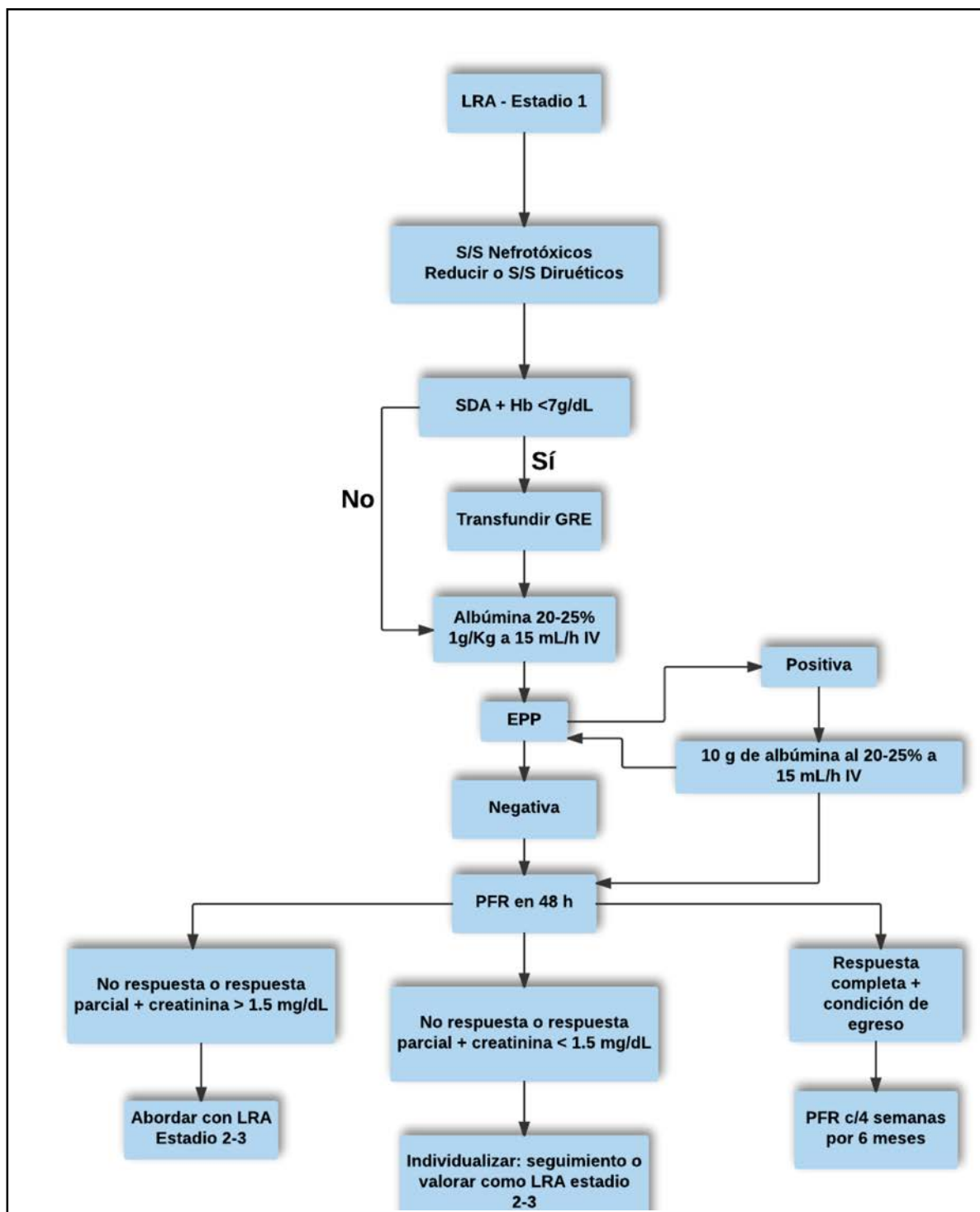
- En caso de sangrado digestivo, se debe mantener una hemoglobina meta entre 7 y 8 g/dL y transfundir glóbulos rojos empacados en caso necesario.
- Se recomienda hacer una prueba de expansión de volumen plasmático con albúmina al 20-25 % a una dosis de 1g/Kg a una velocidad de infusión de 15 mL/hora, independientemente de la etiología de la LRA.
- Al finalizar la infusión de albúmina, se debe realizar la prueba de elevación pasiva de piernas para valorar la respuesta hemodinámica a la expansión. En caso de que esta sea positiva, se debe agregar una nueva infusión de 10 g de albúmina a 15 mL/hora y evaluar nuevamente al finalizar la infusión.
- Se debe realizar diariamente la prueba de elevación pasiva de piernas para valorar el estado del intravascular del paciente; en caso de ser positiva, se debe realizar expansión de volumen con 10 g de albúmina a 15 mL/hora, repitiendo la elevación pasiva de piernas al final de cada infusión.
- Se debe hacer control de la función renal al menos cada 48 horas durante la hospitalización.
- El paciente puede tener soluciones cristaloides asociadas con volúmenes fijos que garanticen tener balances neutros en los pacientes. En caso de usarse, estas deben ser bajas en sodio y cloruro y deben ser colocadas como soluciones de mantenimiento.
- En caso de no respuesta o respuesta parcial a la terapia y tener una creatinina sérica mayor que 1.5 mg/dL, el paciente debe ser abordado de acuerdo con las recomendaciones para los estadios de LRA 2 y 3; además, definir si no tiene un SHR asociado y, en caso necesario, iniciar terapia con vasoconstrictores.

- Si el paciente tiene una respuesta parcial o no respuesta a la expansión de volumen, pero su creatinina sérica es menor que 1.5 mg/dL, se debe individualizar el caso si amerita mayor reanimación y valorar la necesidad del abordaje como SHR, de acuerdo con el contexto clínico del paciente.
- Con una respuesta completa y una vez en condición de egreso, el paciente debe recibir un seguimiento cada cuatro semanas en consulta externa con pruebas de función renal por un periodo mínimo de seis meses, con el fin de detectar recaídas de la LRA.

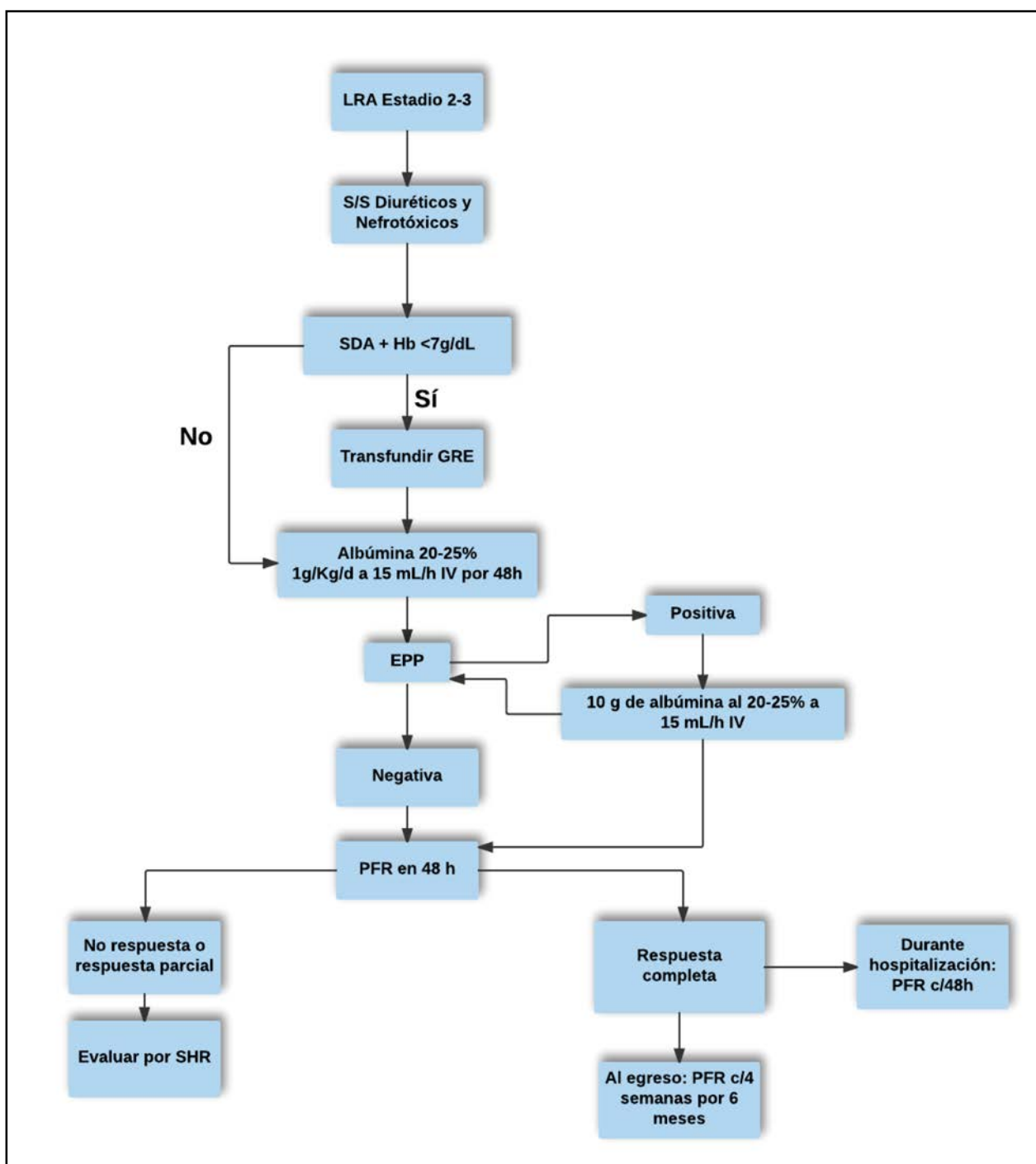
### **Recomendaciones para el manejo de lesión renal aguda estadio 2 y 3 (ver figura 6)**

- Todos estos pacientes tienen indicación de suspender la terapia diurética.
- Se debe realizar por 48 horas una expansión de volumen con albúmina concentrada al 20-25 %, a una dosis de 1g/Kg/día a una velocidad de infusión de 15 mL/hora.
- Después de las 48 horas de infusión, se debe realizar una elevación pasiva de piernas; en caso de ser positiva, se debe realizar expansión de volumen con 10 g de albúmina a 15 mL/hora, repitiendo la elevación pasiva de piernas al final de cada infusión.
- En caso de haber una respuesta completa a la reanimación, se debe seguir la función renal con controles cada 48 horas durante la hospitalización.
- Al egreso, un paciente con una respuesta total debe tener seguimiento en consulta externa para control de función renal cada cuatro semanas, por al menos seis meses.

- En caso de una respuesta parcial o no respuesta, el paciente debe evaluarse por síndrome hepatorenal u otras etiologías.



**Figura 5.** Abordaje de lesión renal aguda estadio 1 en el paciente cirrótico. EPP, elevación pasiva de piernas; Hb, hemoglobina; GRE, glóbulos rojos empacados; LRA, lesión renal aguda; PFR, pruebas de función renal; SDA, sangrado digestivo alto; S/S, suspender.



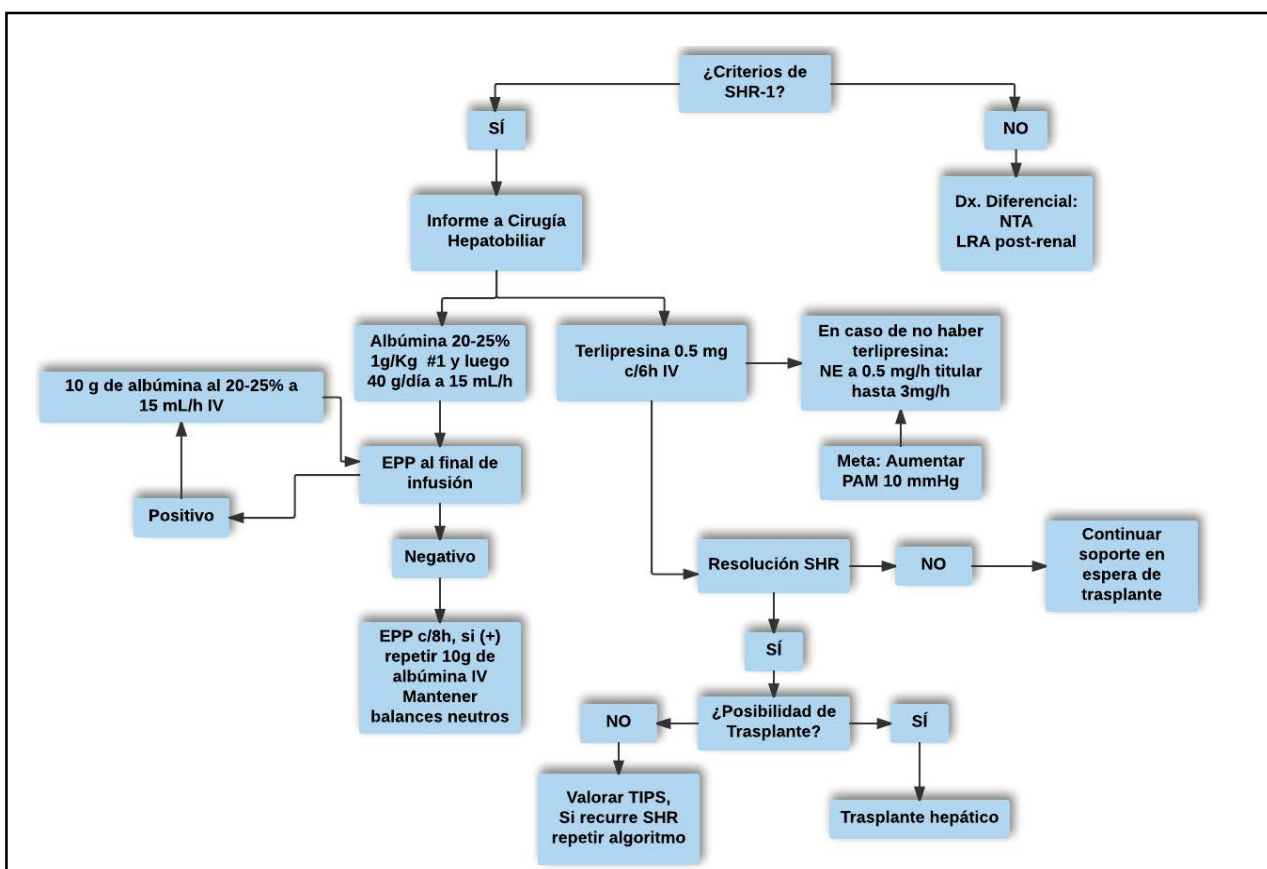
**Figura 6.** Abordaje de lesión renal aguda estadio 2 y 3 en el paciente cirrótico. EPP, elevación pasiva de piernas; Hb, hemoglobina; GRE, glóbulos rojos empacado; LRA, lesión renal aguda; PFR, pruebas de función renal; SDA, sangrado digestivo alto; SHR, síndrome hepatorenal; S/S, suspender.

**Recomendaciones para el síndrome hepatorenal (ver figura 7)**

- El paciente con SHR tipo 1 debe cumplir con los criterios diagnósticos del Club Internacional de la Ascitis (ver tabla 4).
- Todo paciente con diagnóstico de SHR debe ser valorado por el servicio de Trasplante Hepático para que se conozca su condición y se priorice lo más posible en la lista de espera de trasplante hepático.
- El tratamiento definitivo para revertir el SHR es el trasplante ortotrópico de hígado.
- La terapia médica para el SHR consiste en la utilización de vasopresores siempre en conjunto con albúmina.
- La dosis de albúmina recomendada es de 1g/Kg en infusión de albúmina concentrada al 20-25 %, a una velocidad de 15 mL/hora en día 1 y subsecuentemente una dosis de 40 g/día a la misma velocidad de infusión.
- Se recomienda realizar la prueba de elevación pasiva de piernas al finalizar cada infusión de albúmina y, en caso de ser positiva, se debe realizar expansión de volumen con 10 g de albúmina a 15 mL/hora, repitiendo la elevación pasiva de piernas al final de cada infusión
- La elevación pasiva de piernas se debe realizar de forma rutinaria, al menos cada ocho horas en los pacientes con SHR.
- Se debe individualizar la decisión de inicio de terapia con vasopresores y albúmina en aquellos pacientes con criterios diagnósticos de SHR y creatinina sérica menor que 1.5 mg/dL.

- Los pacientes con SHR tipo 2 podrían tener algún beneficio de utilizar vasopresores en conjunto con albúmina. Se debe individualizar cada caso y considerar su uso.
- La colocación de TIPS podría estar indicada en pacientes con SHR tipo 1 que respondieron a la terapia médica o como opción de primera línea en pacientes con SHR tipo 2 para el manejo de la ascitis refractaria. Se deben escoger pacientes tempranamente que sean candidatos a esta intervención.
- La reversión del SHR se define cuando se cumplen los mismos criterios designados por el Club Internacional de la Ascitis como respuesta completa a la terapia de la LRA.
- La terapia de reemplazo renal está indicada en caso de hipercalemia severa, acidosis metabólica severa o sobrecarga de volumen mayor al 10 %.





**Figura 7.** Algoritmo de manejo del síndrome hepatorenal tipo 1. Dx, diagnóstico; EPP, elevación pasiva de piernas; LRA, lesión renal aguda; NTA, necrosis tubular aguda; NE, norepinefrina; PAM, presión arterial media; SHR-1, síndrome hepatorenal tipo 1; TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*.

### Recomendaciones para el uso de terlipresina en el síndrome hepatorenal (ver figura 8)

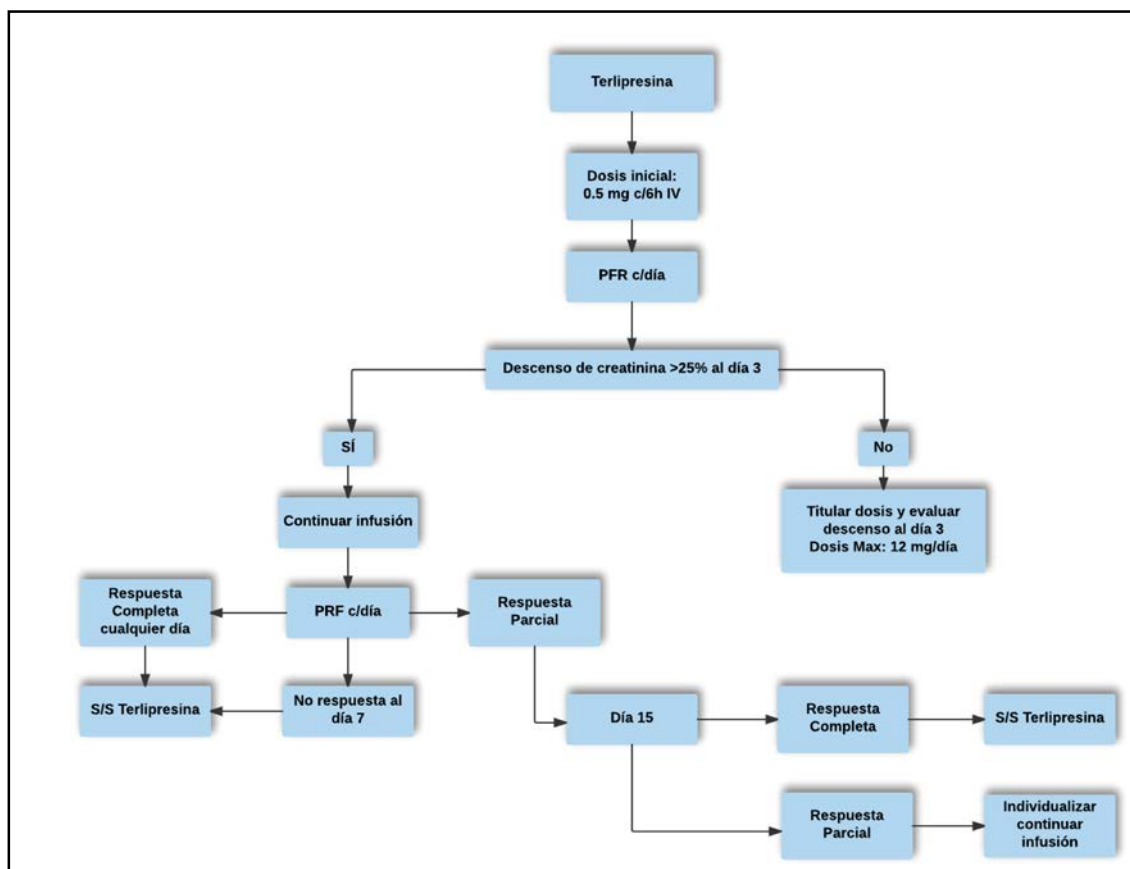
- La terlipresina es el fármaco de primera elección en el manejo médico del síndrome hepatorenal.
- La terlipresina es el único fármaco indicado en pacientes con SHR y un proceso séptico asociado.
- La dosis recomendada es de 0.5 mg cada seis horas en bolos y se puede incrementar hasta una dosis máxima de 12 mg/día.

- Si al día 3 de terapia la creatinina sérica no disminuye al menos 25 % en comparación con la inicial al momento del diagnóstico del SHR, es una indicación para incrementar la dosis de terlipresina.
- Si a los siete días de terapia no hay una variación de la creatinina en comparación con la inicial, se considera falla terapéutica y se debe suspender el tratamiento con terlipresina.
- La duración máxima indicada para el uso de terlipresina es de hasta 15 días.
- Se podría prolongar su uso en aquellos casos en que el paciente tenga una evidencia clara de mejoría de la función renal sin haber alcanzado aún el criterio de respuesta completa; no obstante, esto se debe individualizar en cada caso.

### **Recomendaciones para el uso de norepinefrina en el síndrome hepatorenal**

- Se debe utilizar norepinefrina en SHR en caso de no haber terlipresina disponible.
- La aplicación de la norepinefrina se hace exclusivamente en la Unidad de Cuidados Intensivos bajo monitoreo continuo.
- La dosis de infusión continua de norepinefrina es de 0.5 mg/hora y se puede incrementar hasta 3 mg/hora.
- El incremento de norepinefrina está indicado hasta que se alcance un aumento en la PAM del paciente mayor o igual que 10 mmHg con respecto a la inicial.
- La duración máxima de la terapia está indicada hasta por 15 días.

- Se podría prolongar su uso en aquellos casos en que el paciente tenga una evidencia clara de mejoría de la función renal sin haber alcanzado aún el criterio de respuesta completa; no obstante, esto se debe individualizar en cada caso.



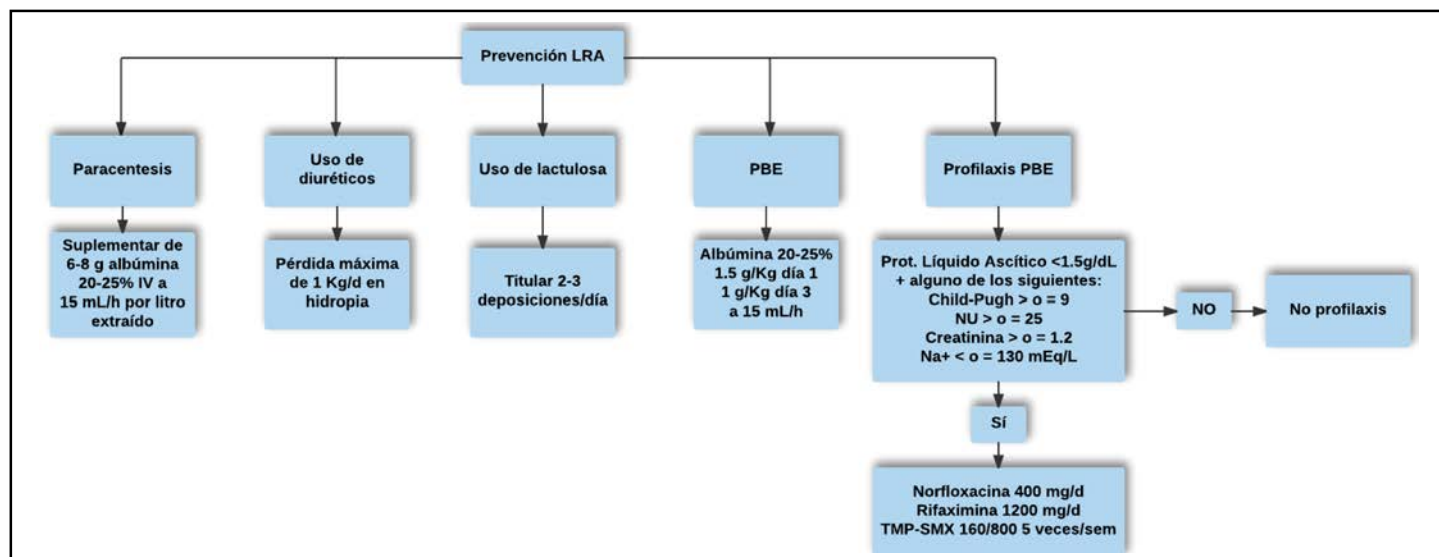
**Figura 8.** Uso de terlipresina en el síndrome hepatorenal. Max, máxima; PFR, pruebas de función renal; S/S suspender.

### Recomendaciones para la prevención de lesión renal aguda en los pacientes cirróticos (ver figura 9)

- El uso de diuréticos debe hacerse de forma objetiva con una pérdida de peso no mayor a 1 Kg/día en estados hidrónicos.
- La dosis de lactulosa debe ser titulada para lograr dos o tres deposiciones diarias.
- En todo paciente que se realice una paracentesis, independientemente del volumen extraído, se recomienda suplementar con albúmina a dosis de 6 g a 8 g por litro de

ascitis extraído, a una velocidad de infusión de 15 mL/hora para albúmina al 20-25 %.

- Los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea deben recibir albúmina a una dosis de 1.5 g/Kg al momento del diagnóstico y de 1 g/Kg en el día 3 de tratamiento como profilaxis de lesión renal aguda. La dosis de infusión para la albúmina concentrada debe ser de 10 mL/hora.
  
- Pacientes de alto riesgo de realizar peritonitis bacteriana espontánea (con proteínas en líquido peritoneal menor que 1.5 g/dL en conjunto con alguna de las siguientes: puntaje de Child-Pugh mayor o igual que 9 puntos, creatinina sérica mayor que 1.2 mg/dL, nitrógeno uréico mayor o igual que 25 mg/dL o sodio sérico menor que 130 mEq/L) tienen indicación de profilaxis primaria antibiótica con norfloxacin 400 mg/día, trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg/5 veces por semana o rifaximina 1200 mg/día .



**Figura 9.** Recomendaciones para prevención de LRA en el paciente cirrótico. LRA, lesión renal aguda; Na<sup>+</sup>, sodio; NU, nitrógeno ureico; PBE, peritonitis bacteriana espontánea; Prot, proteínas; TMP-SMX, trimetoprim sulfametoxazol.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Los criterios diagnósticos propuestos por el Club Internacional de la Ascitis en el año 2015 de lesión renal aguda y síndrome hepatorenal en el paciente cirrótico deben adoptarse y utilizarse por todos los gastroenterólogos, nefrólogos, internistas, intensivistas, emergenciólogos y cirujanos hepatobiliares, con el objetivo de unificar términos, homogenizar indicaciones de terapia y valorar desde una misma perspectiva la respuesta a las intervenciones.
2. El gasto urinario no debe usarse como único parámetro de seguimiento que determine la función renal en los pacientes cirróticos, ya que por la fisiopatología de la enfermedad y el uso de diuréticos este puede ser inexacto sin correlacionar adecuadamente con la tasa de filtración glomerular de los pacientes.
3. En la reanimación y expansión de volumen de los pacientes en general, y en específico de los cirróticos, se deben tratar de utilizar parámetros que objetiven las intervenciones realizadas. La evidencia actual indica que la elevación pasiva de piernas es la prueba más sensible para valorar déficit de volumen intravascular en los pacientes. Si bien es cierto los estudios han validado su uso en pacientes críticos con medición invasiva del gasto cardiaco, la utilización de la variación de la presión de pulso como marcador subrogado parece ser una herramienta útil para emplear en los pacientes cirróticos que no se encuentran ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva.
4. Es clara la necesidad de realizar estudios en la población cirrótica que brinden mayor validez a algún método de monitoreo hemodinámico que sea fiable, idealmente no invasivo, con una sensibilidad y precisión diagnóstica adecuadas, ya que la gran mayoría de estudios que se han hecho al respecto incluyen pacientes críticos no cirróticos.

5. La albúmina no debe ser un fármaco restringido para los gastroenterólogos en la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social, sino que, como parte de un plan de abordaje temprano en los pacientes cirróticos, debe permitirse su uso como expansor de volumen de acuerdo con las indicaciones expuestas en esta revisión.
6. Dada la nueva evidencia del efecto de la albúmina sobre el glicocáliz de la superficie endotelial y, en general, la farmacodinámica que esta tiene, se debe perder la práctica de aplicar la albúmina en bolos; más bien, las dosis deben administrarse en infusiones no mayores a 15 mL/hora de albúmina al 20-25 % para lograr un efecto de expansión de volumen mayor.
7. Según la evidencia, el éxito de predicción de respuesta del síndrome hepatorenal a la terapia farmacológica está estrechamente relacionado con una intervención temprana y mayor probabilidad de supervivencia, en comparación con los no respondedores.
8. Pacientes con MELD menor, Child-Pugh menor, creatinina menor y mayor gasto urinario tienen mejor respuesta a la terapia médica; por eso, en estos casos es importante la intervención temprana y agresiva con vasopresores.
9. La necrosis tubular aguda continúa siendo la causa de lesión renal aguda más difícil de diferenciar con el síndrome hepatorenal. Hasta que no existan biomarcadores validados que permitan hacer esta diferenciación, se recomienda abordar y manejar como tal a todo paciente que cumpla criterios de síndrome hepatorenal, pero siempre tomando en cuenta que la evidencia de una no respuesta podría sugerir la presencia de esta entidad.
10. Los nuevos estudios sobre síndrome hepatorenal deberán modificar sus criterios de resolución del cuadro y adoptar los propuestos por el Club Internacional de la Ascitis como parámetros de reversión de lesión renal aguda, pues sería erróneo asumir una

resolución del síndrome al alcanzar creatininas séricas por debajo de 1.5 mg/dL, ya que según la creatinina basal del paciente esto no precisamente implicaría una resolución de la lesión renal aguda.

11. El síndrome hepatorenal tipo 2 no está claramente contemplado en la nueva definición del Club Internacional de la Ascitis, ya que la velocidad de elevación de la creatinina se hace de forma más paulatina en esta entidad que la descrita para cumplir criterios de lesión renal aguda.
12. El manejo del síndrome hepatorenal tipo 2 no es claro ni protocolizado en la literatura médica actual. Se necesitan más estudios donde se incluya solamente este tipo de pacientes para lograr establecer recomendaciones específicas de tratamiento y seguimiento.
13. La colocación de TIPS podría estar indicada en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 luego de que este resuelva, o bien en pacientes con tipo 2. Sin embargo, faltan estudios controlados aleatorizados que validen su utilidad.
14. El paciente que recibirá un TIPS debe seleccionarse adecuadamente y verificar que no existan contraindicaciones para el procedimiento. Por eso, en la literatura se sugiere considerar de forma temprana a los pacientes candidatos a TIPS, antes de que su condición evolucionada les impida beneficiarse de esta terapia.
15. La terlipresina en conjunto con albúmina continúa siendo el estándar de oro en el tratamiento médico del síndrome hepatorenal. Es el único fármaco que ha demostrado disminuir la mortalidad libre de trasplante en los pacientes con esta patología.
16. Pese a que la terapia con vasopresores continúa siendo una intervención puente en los pacientes con síndrome hepatorenal en espera de un trasplante hepático, es importante tomar en cuenta los datos que han demostrado reducción de la mortalidad



con terlipresina. Esta información es de alta relevancia en un país como Costa Rica, donde la escasa disponibilidad de órganos para realizar trasplantes ortotrópicos obliga a que el paciente reciba la mejor terapia disponible que le permita optar por un trasplante a un mediano plazo. Claramente, en países de primer mundo esta realidad es diferente, ya que los trasplantes hepáticos se pueden realizar en lapsos de días en pacientes con síndrome hepatorenal.

17. La terlipresina es el único fármaco que se ha estudiado en pacientes con síndrome hepatorenal y un proceso séptico asociado, lo que demuestra su efectividad en estos casos.
18. Al utilizar terapia vasopresora en síndrome hepatorenal, un descenso de la creatinina mayor o igual que 0.15 mg/dL/día se podría utilizar como marcador subrogado de seguimiento, ya que tiene una sensibilidad del 90 % como indicador de respuesta a la terapia.
19. Los estudios de norepinefrina, comparados con los de terlipresina, son todos con un diseño abierto y con poca cantidad de individuos (grupos de no más de 20 pacientes). No hay una explicación metodológica clara que indique la forma en que se calculó la muestra de estos.
20. No hay estudios de norepinefrina contra placebo que sean aleatorizados y controlados, que evalúen efectividad y mortalidad en síndrome hepatorenal.
21. No hay estudios comparativos entre norepinefrina y terlipresina en síndrome hepatorenal que sean de no inferioridad o de equivalencia y que cuenten con diseños adecuados para hacer conclusiones con mayor precisión y solidez en cuanto a mortalidad y efectividad. Al ser la norepinefrina una opción en el manejo del SHR y al tener un mecanismo farmacológico diferente, es primordial realizar estudios de este tipo que respalden su uso.

22. Es errado asumir con la evidencia actual que la norepinefrina reduce la mortalidad en pacientes con síndrome hepatorenal; de ninguna forma se puede aceptar transitividad en los ensayos clínicos.
23. La terlipresina se puede aplicar por vía periférica al administrarse en bolos; esto permite que se pueda colocar con los pacientes en las camas de hospitalización general. Al aplicarse en infusión continua, la norepinefrina tiene como requisito que se aplique a pacientes con monitorización, idóneamente en una Unidad de Cuidados Intensivos. Para fines prácticos, un paciente manejado con terlipresina en camas de hospitalización general sin otro criterio de ingreso a cuidado intensivo evita acaparar una cama en esta unidad que se puede utilizar en otros pacientes.
24. Pese a que la norepinefrina por precio unitario es menos costosa en comparación con la terlipresina, es fundamental proponer la realización de un estudio de minimización de costos en Costa Rica, donde se tome no solo el valor de los fármacos, sino el costo total de un internamiento en un paciente por síndrome hepatorenal. Así, se podrá definir de forma objetiva cuál de los dos fármacos en realidad representa una inversión mayor para la seguridad social.
25. La evidencia que sustenta que los eventos adversos son mayores con terlipresina en comparación con norepinefrina se publicó en un metaanálisis que incluyó estudios cuyo análisis de sesgos se reportaba como de alto riesgo. Estos datos deben analizarse con cautela, sobre todo porque la diferencia estadística se alcanzó por un número mayor de casos de dolor abdominal en el grupo de terlipresina, pero todos fueron reportados como eventos adversos menores.
26. La terlipresina y norepinefrina son fármacos con un perfil de seguridad cardiovascular adecuado. Si bien es cierto ambas pueden producir eventos adversos, estos en general han sido reportados como mínimos, no fatales y autolimitados. De ninguna manera, con la evidencia actual, se debe prohibir su uso en síndrome hepatorenal basado en efectos adversos.

27. No hay una indicación clara de continuar la terapia con vasopresores en pacientes con síndrome hepatorenal por más de 15 días; no obstante, en pacientes con respuestas parciales podría indicarse su extensión. Faltan estudios que confirmen esta indicación.
28. Un paciente que asocie una recaída de síndrome hepatorenal tiene indicación de manejo nuevamente con vasopresores y albúmina.
29. La aplicación de albúmina en el día 1 y día 3 durante el tratamiento de las peritonitis bacterianas espontáneas debe ser una norma que adopten todos los gastroenterólogos, internistas y emergenciólogos en Costa Rica, ya que la evidencia es indiscutible en la disminución de incidencia de lesión renal y mortalidad en los pacientes cirróticos.
30. Todo paciente cirrótico sometido a una paracentesis evacuativa debería recibir un aporte de albúmina intravenoso independientemente del volumen extraído. Pese a que en la literatura se recomienda solamente en casos cuando se extraigan volúmenes mayores que 5 litros, se deben considerar aquellos casos en que se hacen extracciones menores que 5 litros, pero en forma repetida, pues esto puede llevar al paciente a desarrollar una lesión renal aguda.
31. Deben identificarse activamente aquellos pacientes cirróticos con ascitis que tengan parámetros bioquímicos de alto riesgo para presentar peritonitis bacterianas espontáneas y darles profilaxis antibiótica.

**REFERENCIAS**

1. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(8):690-696. doi:10.1097/MCG.000000000000208.
2. Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(3):195-204. doi:10.14218/JCTH.2015.00015.
3. du Cheyron D, Bouchet B, Parienti J-J, Ramakers M, Charbonneau P. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med*. 2005;31(12):1693-1699. doi:10.1007/s00134-005-2842-7.
4. Rognant N. Acute kidney injury in patients with chronic liver disease. *World J Hepatol*. 2015;7(7):993-1000. doi:10.4254/wjh.v7.i7.993.
5. Low G, Alexander GJM, Lomas DJ. Hepatorenal syndrome: Aetiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/207012.
6. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):209-217. doi:10.1038/nrneph.2011.13.
7. Kellum J a, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(6):509-514. doi:10.1097/00075198-200212000-00005.
8. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013;6(1):8-14. doi:10.1093/ckj/sfs160.
9. Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Nat Publ Gr*. 2015;12(12):1-9. doi:10.1038/nrgastro.2015.174.
10. Erley CM, Bader BD, Berger ED, et al. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1544-1550.
11. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597-1605.

- doi:10.1097/01.ASN.0000130340.93930.DD.
12. Bellomo R, Ronco C, Kellum J a, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-R212. doi:10.1186/cc2872.
  13. Park WY, Hwang EA, Jang MH, Park SB, Kim HC. The risk factors and outcome of acute kidney injury in the intensive care units. *Korean J Intern Med*. 2010;25(2):181-187. doi:10.3904/kjim.2010.25.2.181.
  14. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):201-208. doi:10.1038/nrneph.2011.14.
  15. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1913-1917. doi:10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F.
  16. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73. doi:10.1186/cc4915.
  17. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1837-1843; quiz 1852. doi:10.1097/01.CCM.0000277041.13090.0A.
  18. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-1574. doi:10.1093/ndt/gfn009.
  19. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(5):538-546. doi:10.1038/sj.ki.5002743.
  20. Balogun SA, Balogun RA, Evans J. Age-related differences in renal function at onset of renal replacement therapy in chronic kidney disease stage 5 patients. *QJM*. 2006;99(9):595-599. doi:10.1093/qjmed/hcl075.
  21. Waikar SS, Bonventre J V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:672-679. doi:10.1681/ASN.2008070669.

22. Wong F. Definition and Diagnosis of Acute Kidney Injury in Cirrhosis. *Dig Dis*. 2015;33(4):539-547. doi:10.1159/000375345.
23. Lepist EI, Zhang X, Hao J, et al. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int*. 2014;86(2):350-357. doi:10.1038/ki.2014.66.
24. Andreev E, Koopman MG, Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: Which drugs can be responsible? *J Intern Med*. 1999;246(3):247-252. doi:10.1046/j.1365-2796.1999.00515.x.
25. Mehta RL, Kellum J a, Shah S V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):1-8. doi:10.1186/cc5713.
26. Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.7.
27. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*. 2008;12(4):R110. doi:10.1186/cc6997.
28. Roy AK, McGorrian C, Nashat H, et al. Comparison of traditional and novel definitions of acute kidney injury for the prediction of outcomes in acute decompensated heart failure. *Ir J Med Sci*. 2011;180:S392-S393.  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71331490>  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11845-011-0752-y>  
<http://hz9pj6fe4t.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=00211265&id=doi:10.1007/s11845-011-0752-y&atitle=Comparison+of+t>
29. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*.; 2015. doi:0.1036/007149619X.
30. Balasubramanian G, Al-Aly Z, Moiz A, et al. Early nephrologist involvement in Hospital-acquired acute kidney injury: A pilot study. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):228-234. doi:10.1053/j.ajkd.2010.08.026.
31. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*.

- 1996;50(3):811-818.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1996280473>\n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8872955>.
32. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-936. doi:10.1053/ajkd.2002.32766.
  33. Sesso R, Roque A, Vicioso B, Stella S. Prognosis of ARF in hospitalized elderly patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(3):410-419. doi:10.1053/j.ajkd.2004.05.022.
  34. Goldman L, I.Schafer A. Goldman-Cecil Medicine. In: *Goldman's Cecil Medicine*. Vol ; 2016:247-262. doi:10.1016/B978-1-4377-1604-7.00600-X.
  35. Yeun JY, Ornt DB, Depner TA. *Brenner and Rector's The Kidney.*; 2012. doi:10.1016/B978-1-4160-6193-9.10064-8.
  36. Mustonen S, Ala-Houhala IO, Tammela TL. Long-term renal dysfunction in patients with acute urinary retention. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35(1):44-48.  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L32210073>\n<http://dx.doi.org/10.1080/00365590151030804>.
  37. Kinsey GR, Okusa MD. Pathogenesis of acute kidney injury: foundation for clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(2):291-301. doi:10.1053/j.ajkd.2011.02.385.
  38. Okusa MD, Davenport A. Reading between the (guide)lines - the KDIGO practice guideline on acute kidney injury in the individual patient. *Kidney Int*. 2014;85(1):1-19. doi:10.1038/ki.2013.378.Reading.
  39. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34(4 I):671-676. doi:10.1053/jhep.2001.27830.
  40. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1921-1930. doi:10.1007/s00134-007-0760-6.
  41. Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(10):1639-1647. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05908.x.
  42. de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Luiz RR, et al. Acute kidney injury network

- criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(3):e21-e26. doi:10.1097/MCG.0b013e31822e8e12.
43. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI With mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2013;57(2):753-762. doi:10.1002/hep.25735.
  44. Scott RA, Austin AS, Kolhe N V, McIntyre CW, Selby NM. Acute kidney injury is independently associated with death in patients with cirrhosis. *Frontline Gastroenterol*. 2013;4(3):191-197. doi:10.1136/flgastro-2012-100291.
  45. Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013;59(3):482-489. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.039.
  46. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(3):474-481. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.036.
  47. Chen YC, Tsai MH, Ho YP, et al. Comparison of the severity of illness scoring systems for critically ill cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol*. 2004;61(2):111-118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989630>.
  48. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1310-1318. doi:10.1136/gut.2006.107789.
  49. Wu C-C, Yeung L-K, Tsai W-S, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol*. 2006;65(1):28-33.
  50. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-2077. doi:10.1002/hep.22605.
  51. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol*. 2012;56(4):810-818. doi:10.1016/j.jhep.2011.10.016.
  52. 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(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013.
  53. Weismuller TJ, Prokein J, Becker T, et al. Prediction of survival after liver



- transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(6):736-746. doi:10.1080/00365520801932944.
54. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut*. 2012;131-137. doi:10.1136/gutjnl-2011-301255.
55. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2206-2210. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03958.x.
56. Angeli P, Gadano A, Krag A, Sanyal AJ. International Club of Ascites. 2015.
57. Angeli P, Gines 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(4):968-974. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.029.
58. Angeli P, Rodríguez E, Piano S, et al. Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gut*. 2014;1-7. doi:10.1136/gutjnl-2014-307526.
59. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(1):65-71 e3. doi:10.1016/j.cgh.2011.09.011.
60. Belcher JM, Parikh CR, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Perils and promise. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1550-1558. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.018.
61. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(7):382-391. doi:10.1038/nrgastro.2012.96.
62. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45(1):223-229. doi:10.1002/hep.21443.
63. Martnllah M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140(2):488-496. doi:10.1053/j.gastro.2010.07.043.
64. Fallatah HI, Al Nahdi H, Al Khatabi MA, et al. Variceal hemorrhage: Saudi tertiary center experience of clinical presentations, complications and mortality. *World J Hepatol*. 2012;4(9):268-273. doi:10.4254/wjh.v4.i9.268.

65. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo a, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*. 1996;111:1002-1010. doi:10.1016/S0016-5085(96)70068-9.
66. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(2 SUPPL. 1). doi:10.1002/hep.20993.
67. Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2012;18(24):3035-3049. doi:10.3748/wjg.v18.i24.3035.
68. Gines P, Schrier RWDA-S 24 DO-361/13/1279 [pii] 10. 1056/NEJMra080913. ET-2009/09/25, Ginès P. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1279-1290 ST - Renal failure in cirrhosis. doi:10.1056/NEJMra0809139.
69. Cejudo-Martin P, Ros J, Navasa M, et al. Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2001;34(3):487-493. doi:10.1053/jhep.2001.27093.
70. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*. 2007;46(4):1208-1217. doi:10.1002/hep.21785.
71. Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, Alonso-López S, Fernández-Rodríguez CM. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12125-12140. doi:10.3748/wjg.v21.i42.12125.
72. Cupples W a, Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(4):F1105-F1123. doi:10.1152/ajprenal.00194.2006.
73. Stadlbauer VP, Wright GAK, Banaji M, et al. Relationship Between Activation of the Sympathetic Nervous System and Renal Blood Flow Autoregulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2008;134(1):111-119. doi:10.1053/j.gastro.2007.10.055.
74. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients:

- Problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):269-278.  
doi:10.1053/ajkd.2003.50035.
75. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1994;154(2):201-205. doi:10.1001/archinte.1994.00420020117013.
76. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006;21(3):660-664. doi:10.1093/ndt/gfi305.
77. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
78. Chen YW, Chen HH, Wang TE, Chang CW, Chang CW, Wu CJ. Difference between CKD-EPI and MDRD equations in calculating glomerular filtration rate in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(40):4532-4538.  
doi:10.3748/wjg.v17.i40.4532.
79. Moreau R, Lebrec D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pr Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(1):111-123.  
doi:10.1016/j.bpg.2006.10.004.
80. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary Interleukin-18 Is a Marker of Human Acute Tubular Necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):405-414.  
doi:10.1053/j.ajkd.2003.10.040.
81. Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, et al. Review article: Renal function assessment in cirrhosis - Difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(7):969-978. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03443.x.
82. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Urinary biomarkers and progression of AKI in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;9(11):1857-1867.  
doi:10.2215/CJN.09430913/-/DCSupplemental.
83. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(1):11-21.  
doi:10.1056/NEJMoa1211801.

84. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(2):123-130 e1. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.007.
85. Runyon B a. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651-1653. doi:10.1002/hep.00000.
86. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: Mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113(2):579-586. doi:10.1053/gast.1997.v113.pm9247479.
87. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-409. doi:10.1056/NEJM199908053410603.
88. Terg R, Gadano A, Cartier M, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int*. 2009;29(3):415-419. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01877.x.
89. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis Delays Hepatorenal Syndrome and Improves Survival in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(3):818-824. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.065.
90. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Tsianos E V. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(14):1700-1702. doi:10.3748/wjg.v18.i14.1700.
91. Assem M, Elsabaawy M, Abdelrashed M, et al. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepatol Int*. 2016;10(2):377-385. doi:10.1007/s12072-015-9688-z.
92. Alvarez RF, De Mattos AA, Corrêa EBD, Cotrim HP, Nascimento TVSB.

- Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(4):256-262. doi:S0004-28032005000400012 [pii]r/S0004-28032005000400012.
93. 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(4):968-974. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.029.
  94. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: Relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol*. 2011;55(2):315-321. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.020.
  95. Rodríguez E, Elia C, Solà E, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol*. 2014;60(5):955-961. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.032.
  96. 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(1):164-176. doi:10.1053/jhep.1996.v23.ajhep0230164.
  97. Sanyal AJ, Boyer TD, Teube P. Prognostic factors for hepatorenal syndrome (HRS) in patients with type 1 HRS enrolled in a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2007;46:564A.
  98. Mohanty A, Garcia-Tsao G. Hyponatremia and hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;11(4):220-229.
  99. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):81-95. doi:10.1055/s-2008-1040323.
  100. Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2007;46(6):1863-1871. doi:10.1002/hep.21901.
  101. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35(5):1179-1185. doi:10.1053/jhep.2002.33160.
  102. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant

- (OLTX) in the US: Where will MELD lead us? *Am J Transplant*. 2006;6(11):2651-2659. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01526.x.
103. Davis CL. Impact of pretransplant renal failure: When is listing for kidney-liver indicated? *Liver Transplant*. 2005;11(11 SUPPL. 2). doi:10.1002/lt.20617.
104. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40(1):140-146. doi:10.1016/j.jhep.2003.09.019.
105. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(6):1282-1289. doi:10.1002/hep.20687.
106. Davis CL, Feng S, Sung R, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation: Evaluation to decision making. In: *American Journal of Transplantation*. Vol 7. ; 2007:1702-1709. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01856.x.
107. Velez JCQ, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: A pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(6):928-938. doi:10.1053/j.ajkd.2011.07.017.
108. Leung W, Wong F. Hepatorenal Syndrome: Do the Vasoconstrictors Work? *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(3):581-598. doi:10.1016/j.gtc.2011.06.011.
109. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016;64(3):717-735. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.019.
110. Angeli P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: Novel strategies and future perspectives. In: *Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment*. Vol ; 2011:189-197. doi:http://dx.doi.org/10.1159/000319000.
111. Sarwar S, Khan AA. Hepatorenal syndrome: Response to terlipressin and albumin and its determinants. *Pakistan J Med Sci*. 2016;32(2):274-278. doi:10.12669/pjms.322.9315.
112. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42(2):439-447. doi:10.1002/hep.20766.
113. Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for

- patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36(4 I):941-948. doi:10.1016/S0270-9139(02)00101-5.
114. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Terlipressin for Type 1 Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1360-1368. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.014.
  115. Martín-Llahí M, P??pin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1352-1359. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.024.
  116. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36(2):374-380. doi:10.1053/jhep.2002.34343.
  117. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1689-1697. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01828.x.
  118. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: A prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol*. 2007;47(4):499-505. doi:10.1016/j.jhep.2007.04.010.
  119. Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized study. *J Hepatol*. 2012;56(6):1293-1298. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.012.
  120. Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int*. 2013;33(8):1187-1193. doi:10.1111/liv.12179.
  121. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Artif Organs*. 2009;32:133-140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440988>.
  122. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(2):576-584. doi:10.1002/hep.23286.
  123. Gluud LL, Kjaer MS, Taastroem A, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal

- syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD005162.  
doi:10.1002/14651858.CD005162.pub3.www.cochranelibrary.com.
124. Nassar Junior AP, Farias AQ, D'Albuquerque LAC, Carrilho FJ, Malbouisson LMS. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):1-7.  
doi:10.1371/journal.pone.0107466.
125. de Mattos ÂZ, de Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015.  
doi:10.1097/MEG.0000000000000537.
126. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut.* 2010;59(7):988-1000.  
doi:10.1136/gut.2009.193227.
127. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut.* 2000;47(2):288-295. doi:10.1136/gut.47.2.288.
128. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2004;40(1):55-64. doi:10.1002/hep.20262.
129. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplant.* 2000;6(3):277-286.  
doi:10.1053/lv.2000.6355.
130. Marik PE. *Evidence-Based Critical Care, Third Edition.*; 2015. doi:10.1007/978-3-319-11020-2.
131. Garcovich M, Zocco MA, Gasbarrini A. Clinical use of albumin in hepatology. *Blood Transfus.* 2009;7(4):268-277. doi:10.2450/2008.0080-08.
132. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):384-394. doi:10.1093/bja/aer515.
133. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study



- comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2005;42(3):627-634. doi:10.1002/hep.20829.
134. Boldt J. Use of albumin: An update. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):276-284. doi:10.1093/bja/aep393.
135. Alessandria C, Debernardi-Venon W, Carello M, Ceretto S, Rizzetto M, Marzano A. Midodrine in the prevention of hepatorenal syndrome type 2 recurrence: A case-control study. *Dig Liver Dis*. 2009;41(4):298-302. doi:10.1016/j.dld.2008.09.014.
136. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the Critically Ill Patient with Cirrhosis: A Multidisciplinary Perspective. *J Hepatol*. 2015;xxx. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.019.
137. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1402-1407. doi:10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06.
138. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015;19(1):18. doi:10.1186/s13054-014-0708-5.
139. Cherpanath TG V., Hirsch A, Geerts BF, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med*. 2016;44(5):981-991. doi:10.1097/CCM.0000000000001556.
140. Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, et al. The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1824-1829. doi:10.1097/CCM.0b013e3181eb3c21.
141. Malbrain ML. Assessing fluid responsiveness with the passive leg raising maneuver in patients with increased intra-abdominal pressure: Be aware that not all blood returns! *Crit Care Med*. 2010;38(9):1904. doi:10.1097/CCM.0b013e3181ee4039.
142. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1475-1483. doi:10.1007/978-3-642-28270-6.
143. Dong Z-Z, Fang Q, Zheng X, Shi H. Passive leg raising as an indicator of fluid responsiveness in patients with severe sepsis. *World J Emerg Med World J Emerg*

*Med World J Emerg Med.* 2012;33(3):191-196. doi:10.5847/.

144. Fischer M, Lemetayer C, Gérard J et al. Passive leg raising induced-changes in blood pressure predict fluid responsiveness following cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31:59.  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71638023>\n<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=02650215&id=doi:&atitle=Passive+leg+raising+induced-changes+in+blood+pressure+predict+fluid+responsiveness+following+cardi>.
145. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine.* 2016:1-13.

Alajuela. 5 de julio de 2016

**Señores**  
**Posgrado en Gastroenterología**  
**Universidad de Costa Rica**

Estimados señores:

De la manera más atenta, les comunico que leí el documento *Lesión renal aguda en el paciente cirrótico: propuesta de algoritmo de manejo*, elaborado por el estudiante Kenneth Ernest Suárez, cédula 2-0640-0707.

Revisé el texto en lo relativo a la ortografía y **puntuación, riqueza, propiedad** y precisión léxicas, adecuación morfosintáctica, construcción de los párrafos, uso de conectores, cohesión, estructuración de gráficos. En este sentido, una vez incorporadas las recomendaciones efectuadas en el escrito, el documento está listo para su presentación ante las autoridades pertinentes.

De ustedes, cordialmente,

Atentamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'A. Valverde Alfaro', written over a faint circular stamp.

Bach. Alejandra Valverde Alfaro

Cédula 1-1289-0157

Colegiada 0068, Asociación Costarricense de Filólogos, ACFIL

Teléfono 8836-8534

[lacoma.cr@gmail.com](mailto:lacoma.cr@gmail.com)