

Asociación de insuficiencia renal aguda con mortalidad y complicaciones en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática

Castro-Serna D¹, Hernández-Sánchez M¹, Zamora-Cervantes L¹, Santamaría-Rodela T², López-Hernández MA²

Resumen

ANTECEDENTES: la insuficiencia renal aguda es una de las complicaciones más severas de la cirrosis y conlleva un pronóstico ominoso. Los estudios que han utilizado definiciones más actuales de daño renal agudo, como AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) o RIFLE (*The Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease criteria*) se enfocan en pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos y no pueden generalizarse a otros pacientes hospitalizados. El Club Internacional de Ascitis (ICA por sus siglas en inglés) recientemente adoptó una definición dinámica de insuficiencia renal crónica en pacientes con cirrosis, definiéndola como el incremento de la creatinina sérica mayor o igual de 0.3 mg/dL en las últimas 48 horas o un incremento de más de 50% de la creatinina basal conocida ocurrida en los últimos siete días, estadificándose de acuerdo con los incrementos de la creatinina.

OBJETIVO: evaluar la repercusión de la severidad de la insuficiencia renal aguda de acuerdo con la clasificación del Club Internacional de Ascitis en la mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados, así como conocer los principales desencadenantes de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados, los patrones de recuperación o progresión de la misma.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio transversal, observacional, no aleatorizado y multicéntrico, en el que se utilizó la definición de insuficiencia renal aguda propuesta por el Club Internacional de Ascitis. Los pacientes se capturaron en un lapso de cuatro meses, del 1 de abril al 31 de julio de 2015, en el Hospital General Ticomán y en el Hospital General de Ecatepec; se solicitó consentimiento informado de los pacientes o en caso pertinente, del familiar responsable del mismo. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, sujetos con insuficiencia hepática aguda y los pacientes con enfermedad renal crónica.

RESULTADOS: se incluyeron 45 pacientes con cirrosis hepática, de los que 36 eran hombres, con edad promedio de 46.2 años. La causa de la cirrosis hepática fue por alcohol en 40 pacientes (89%), viral en 3 (7%) y mixta en 2 (4%); la estadificación de insuficiencia renal aguda inicial fue: estadio 1: 36 (80%), estadio 2: 8 (18%) y estadio 3: 1 (2%). Ocurrieron siete defunciones (15.5%); de éstas, todos los pacientes estaban en la categoría C de la clasificación Child-Pugh, con insuficiencia renal aguda en estadio inicial 1; en 6 (13%) pacientes con progresión a estadio 3 y en estadio inicial 2; en 1 (2%) paciente con progresión a estadio 3. La severidad de la cirrosis en la escala MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) fue de 31.07 ± 8.44 puntos en los pacientes que fallecieron *versus* 22.98 ± 9.64 puntos ($p=1.21$) en los

¹ Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

² Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

Recibido: 23 de septiembre 2016

Aceptado: noviembre 2016

Correspondencia

Dr. Marco Antonio López Hernández
niklaus2003@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Castro-Serna D, Hernández-Sánchez M, Zamora-Cervantes L, Santamaría-Rodela T, López-Hernández MA. Asociación de insuficiencia renal aguda con mortalidad y complicaciones en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):41-47.

supervivientes. El puntaje de Child-Pugh en el grupo de pacientes fallecidos fue de 14.29 ± 0.9 vs 0.29 ± 2.31 en los supervivientes ($p=0.001$).

CONCLUSIONES: la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia renal aguda fue más frecuente en pacientes con progresión al estadio de insuficiencia renal aguda y en sujetos con mayor severidad de la cirrosis hepática, valorada por Child-Pugh o por la escala MELD. Se requieren estudios de cohorte en nuestra población para validar la reciente clasificación del Club Internacional de Ascitis de la insuficiencia renal aguda en cirrosis y para determinar los factores asociados con incremento en la mortalidad en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia renal aguda, cirrosis hepática, clasificación de la insuficiencia renal aguda.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):41-47.

Association of acute renal failure with mortality and complications in hospitalized patients with liver cirrhosis.

Castro-Serna D¹, Hernández-Sánchez M¹, Zamora-Cervantes L¹, Santamaría-Rodela T², López-Hernández MA²

Abstract

BACKGROUND: Acute renal failure is one of the most severe complications of cirrhosis and entails a bad prognosis. The studies that had used most current definitions of acute kidney injury such as AKIN (Acute Kidney Injury Network) or RIFLE (The Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease criteria) has focused in patients admitted to the critical care units, and thus they can not be generalized to other hospitalized patients. Recently, the International Club of Ascites (ICA) adopted a dynamic definition of acute kidney failure in patient with cirrhosis, defined like increase of the creatinine level ≥ 0.3 mg/dL in the last 48 h; or a increase $\geq 50\%$ from the basal creatinine in the last seven days, staged according the increase of creatinine.

OBJECTIVES: To evaluate the impact of acute kidney injury severity according to the classification of the International Club of Ascites in the mortality of hospitalized patients with liver cirrhosis. To know the main triggers of acute kidney failure in hospitalized patients with liver cirrhosis, and to know the patterns of recovery and progression of renal failure.

PATIENTS AND METHOD: A transversal, observational, no-randomized multicentric study designed. We used the definition of acute kidney failure proposed for the ICA. Patients were included from the

General Hospital Ticoman and the General Hospital of Ecatepec in Mexico, in a four-month-period, from 1st April to 31st July of 2015; informed consent was obtained from the patients or in the pertinent case from the responsible familiar. Patients with less than 18 years old, with acute liver failure or chronic renal failure were excluded.

RESULTS: They were included 45 patients with liver cirrhosis, 36 men, with a mean age of 46.2 years old. The etiology of the liver cirrhosis was alcohol in 40 patients (89%), viral in 3 (7%) and mixed in 2 (4%). The stage of acute liver failure was stage 1: 36 (80%), stage 2: 8 (18%) and stage 3: 1 (2%). Seven deaths occurred (15.5%), from there all the patients were classified in the C stage of the Child-Pugh Classification; death occurred with acute renal failure in initial stage 1; in 6 (13%) with progression to the stage 3 and in initial stage 2 in 1 (2%) with progression to stage 3. The severity of cirrhosis accord to the MELD classification was 31.07 ± 8.44 points in the mortality cases, compared with 22.9 ± 9.64 points ($p=1.21$) in the survivals. Child-Pugh score in the cases of death was $14.29 \pm .9$ vs 0.29 ± 2.31 in survivals ($p=0.001$).

CONCLUSION: Mortality in patients with liver cirrhosis and acute kidney failure was more frequent in patients with progression of the acute kidney failure, and in those with a more severe liver damage in the MELD or Child-Pugh scores. There are necessary cohort studies for the validation of the recent classification of the International Club of Ascites for Acute kidney failure in cirrhosis, and to determine the factors associated to the increase of mortality in this group of patients.

KEYWORDS: acute kidney disease; liver cirrhosis; acute kidney failure classification

¹ Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

² Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

Correspondence

Dr. Marco Antonio López Hernández
niklaus2003@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

La insuficiencia renal aguda es una de las complicaciones más severas de la cirrosis y conlleva un pronóstico ominoso.¹ La evolución de la insuficiencia renal aguda a menudo está asociada con las complicaciones de la cirrosis hepática, como sangrado variceal, peritonitis bacteriana espontánea y ocurre en 19% de los pacientes hospitalizados con cirrosis.²

El reconocimiento del daño general asociado con insuficiencia renal aguda en cirrosis recientemente llevó a la incorporación de la creatinina sérica como una de las tres variables del modelo de enfermedad hepática en estadio terminal, MELD

(*Model for End-Stage Liver Disease*). Este modelo ha demostrado gran éxito en la predicción de la mortalidad a tres meses y se utiliza para determinar la prioridad de trasplante hepático.³⁻⁸

Aunque el reconocimiento de la importancia de la insuficiencia renal aguda en el pronóstico de pacientes con cirrosis ha sido un gran avance, los estudios que permiten cuantificar el daño atribuible a la insuficiencia renal son limitados. De manera significativa, los estudios acerca de insuficiencia renal aguda en cirrosis carecen de estandarización en la definición de la insuficiencia renal aguda.⁹⁻¹²

Los estudios que han usado definiciones más actuales de daño renal agudo, como AKIN

(*Acute Kidney Injury Network*) o RIFLE (*The Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease criteria*) se han enfocado en pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos; por lo que no pueden generalizarse a otros pacientes hospitalizados.^{13,14}

El Club Internacional de Ascitis recientemente adoptó una definición dinámica de insuficiencia renal crónica en pacientes con cirrosis, definiéndola como el incremento de la creatinina sérica igual o mayor de 0.3 mg/dL en las últimas 48 horas; o incremento de más de 50% de la creatinina basal conocida, ocurrida en los últimos siete días, estadificándose de acuerdo con los incrementos de la creatinina.¹⁵

El reconocimiento y tratamiento temprano de la insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis hepática puede contribuir a mejorar la evolución de este grupo de pacientes. En nuestro medio, no se conoce la mortalidad asociada con insuficiencia renal aguda, de acuerdo con los nuevos criterios de diagnóstico y clasificación del Club Internacional de Ascitis.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la repercusión de la severidad de la insuficiencia renal aguda de acuerdo con la clasificación del Club Internacional de Ascitis en la mortalidad de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática; además de conocer los principales desencadenantes de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática, los patrones de recuperación o la progresión de la misma.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de cohorte, prospectivo, observacional y multicéntrico, en el que se incluyeron todos los pacientes con cirrosis hepática, independientemente de su causa, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán, en la Ciudad de México, y en el Hospital

General de Ecatepec, en el Estado de México, del 1 de abril al 31 de julio de 2015, donde se aprobó su participación por el comité de ética e investigación correspondiente. Los pacientes contaban con todos los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado, ya sea por ellos mismos o por la persona responsable, en el caso de que el paciente estuviera imposibilitado para ello.

Población de estudio: pacientes ingresados a hospitalización del servicio de Medicina Interna de los centros de salud mencionados, con diagnóstico de cirrosis hepática, independientemente de la causa de internamiento.

Criterios de inclusión: pacientes con insuficiencia hepática crónica, documentada por hallazgos clínicos característicos, ultrasonografía hepática y determinaciones de estudios de laboratorio.

Criterios de exclusión: pacientes menores de 18 años, con insuficiencia hepática aguda, con tratamiento sustitutivo de la función renal de manera previa, con trasplante previo de hígado o de riñón, con embarazo o con expectativa de supervivencia menor a 72 horas.

Variables independientes

Cirrosis: diagnóstico de la enfermedad obtenido de los registros médicos, que pudo estar basado en biopsia, cuando fue disponible, o en la combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos, ultrasonográficos y endoscópicos.

Insuficiencia renal aguda: incremento de la creatinina sérica de más de 0.3 mg/dL o incremento de la creatinina basal de 0.5 a 2 veces, en un lapso de 48 horas.

Creatinina basal: definida como la medición más reciente de creatinina sérica previa a la hospitali-

zación; cuando no se dispuso de valores previos de creatinina sérica, la creatinina determinada al ingreso del paciente se consideró la basal.

Otras variables

Filtrado glomerular: determinado mediante la fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), usando el valor de la creatinina basal.

Peritonitis bacteriana espontánea: definida como el conteo de leucocitos polimorfonucleares ≥ 250 células/mm³ en el líquido de ascitis.

Encefalopatía hepática: determinada por diagnóstico clínico reflejado en el expediente de los pacientes.

Severidad de la enfermedad hepática crónica: determinada por las escalas de Child-Pugh y MELD al ingreso de los pacientes.

Neumonía: documentada por datos radiológicos y clínicos compatibles.

Se determinaron las concentraciones de creatinina sérica al ingreso de todos los pacientes con cirrosis, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, lo que se consideró concentración basal. En caso de existir determinaciones de creatinina sérica previas a la hospitalización del paciente, se consideraron concentraciones basales si estaban determinadas en los últimos tres meses. De no existir determinaciones previas de creatinina sérica, se consideró el valor de creatinina obtenido al ingreso. Todos los pacientes se estadiaron de acuerdo con la insuficiencia renal, según los criterios del Club Internacional de Ascitis, como se muestra en el Cuadro 1.

Se determinó daño estructural renal mediante ultrasonografía, existencia de proteinuria mayor de 500 mg/día o más de 50 eritrocitos por

Cuadro 1. Clasificación de la insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis del Club Internacional de Ascitis

Etapas

Etapas 1
Incremento de creatinina sérica de más de 0.3 mg/dL o incremento de la creatinina 0.5 a 2 veces la basal

Etapas 2

Incremento de creatinina sérica 2 a 3 veces la basal

Etapas 3

Incremento de la creatinina sérica mayor de tres veces la basal o mayor de 4 mg/dL con incremento agudo mayor de 0.3 mg/dL, o inicio de la terapia de sustitución de la función renal

campo de alto poder. También se determinó la existencia de síndrome hepatorenal tipo 1, en etapas 2 y 3, de acuerdo con los criterios del Club Internacional de Ascitis:

Criterios de síndrome hepatorenal: diagnósticos de cirrosis y ascitis y de insuficiencia renal aguda, ausencia de respuesta luego de dos días consecutivos del retiro de diuréticos y expansión del volumen plasmático con albúmina a dosis de 1g/kg, ausencia de estado de choque, de administración de fármacos nefrotóxicos, de signos macroscópicos de daño renal, así como ausencia de proteinuria (>500 mg/día), de microhematuria (>50 células rojas por campo) y hallazgos normales en la ultrasonografía renal.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan en porcentajes y se compararon mediante χ^2 y prueba exacta de Fisher. Las variables continuas con distribución normal o cuasi normal se reportaron en promedios con desviación estándar y se compararon con prueba t de Student. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo en todas las pruebas.

RESULTADOS

Se incluyeron 45 pacientes con cirrosis hepática, de los que 36 eran hombres, con edad promedio de 46.2 años. La causa de la cirrosis hepática

fue por alcohol en 40 pacientes (89%), viral en 3 (7%) y mixta en 2 (4%, Figura 1). La estadificación de insuficiencia renal aguda inicial fue estadio 1: 36 pacientes (80%), estadio 2: 8 (18%) y estadio 3: 1 paciente (2%, Figura 2).

De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, se reportaron en estadio A, 2 pacientes (4%), en estadio B, 12 sujetos (26.5%) y en estadio C, 31 pacientes (69%). Distribuidos de acuerdo con la severidad de la cirrosis, se reportaron en estadio A: en etapa 1, 2 pacientes (4%), sin sujetos en etapas 2 y 3; en estadio B: en etapa 1, 10 pacientes (22%); en etapa 2, 2 sujetos (4%), sin reportarse pacientes en etapa 3; y en estadio C: en etapa 1, 24 pacientes (53%); en etapa 2, 6 sujetos (13%) y en etapa 3, 1 paciente (2%). Cuadro 2

Ocurrió progresión de la insuficiencia renal en 36 pacientes: de estadio 1 al 2 en 10 sujetos (28%); del estadio 1 al 3 en 18 pacientes (50%) y del estadio 2 al 3 en 8 sujetos (22%). Ocurrieron siete defunciones (15.5%) y de éstas,

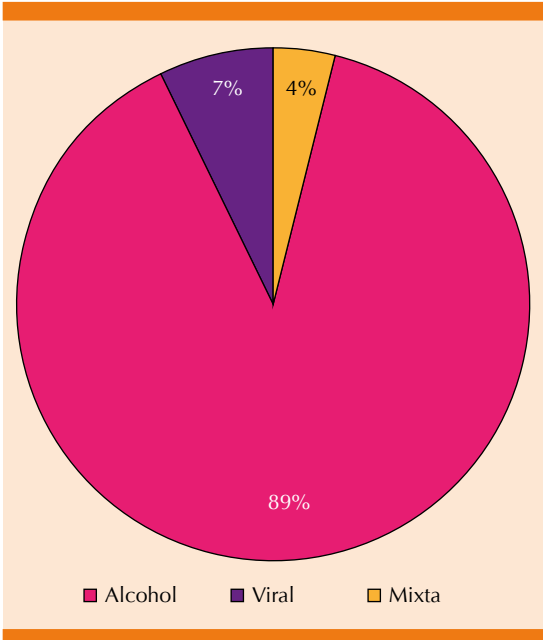


Figura 1. Causa de la cirrosis hepática.

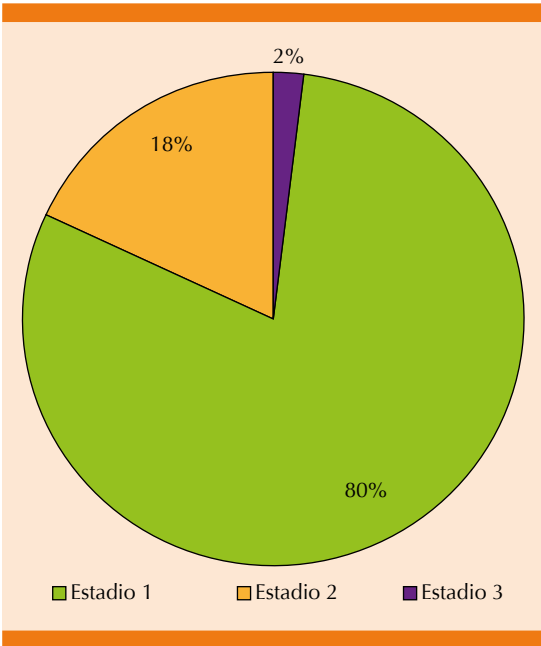


Figura 2. Estadio inicial de la insuficiencia renal aguda.

Cuadro 2. Estadio de la insuficiencia renal aguda de acuerdo con la severidad de la cirrosis hepática

Severidad de la cirrosis	Estadio de la insuficiencia renal aguda		
Child-Pugh	E1	E2	E3
A	2 (4%)	0	0
B	10 (22%)	2 (4%)	
C	24 (53%)	6 (13%)	1 (2%)
Total	36 (80%)	8 (18%)	1 (2%)

todos los pacientes estaban en la categoría C de Child-Pugh, con insuficiencia renal aguda en estadio inicial 1; en 6 (13%) pacientes, con progresión a estadio 3 y en estadio inicial 2; en 1 (2%) paciente con progresión a estadio 3. En la progresión del estadio de la insuficiencia renal aguda, la severidad de la cirrosis por escala MELD fue de 31.07±8.44 puntos en los pacientes que fallecieron *versus* 22.98±9.64 puntos (p=1.21) en los supervivientes. El puntaje de Child-Pugh en el grupo de pacientes

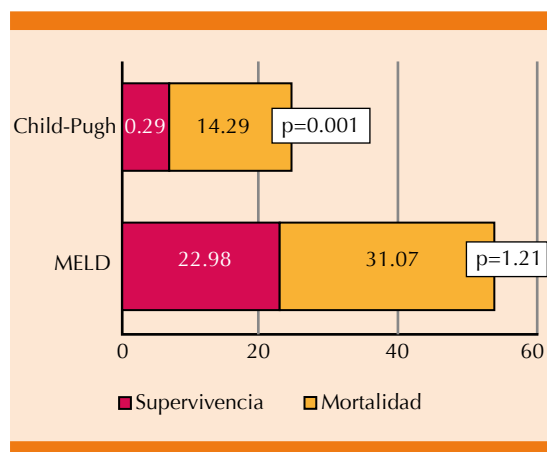


Figura 3. Mortalidad de acuerdo con la severidad de la cirrosis.

fallecidos fue de 14.29 ± 0.9 vs 0.29 ± 2.31 en los supervivientes ($p=0.001$). Figura 3.

CONCLUSIONES

La mortalidad en pacientes con cirrosis hepática que tienen insuficiencia renal aguda fue más frecuente en los sujetos que tenían progresión del estadio de la insuficiencia renal aguda y en los pacientes con mayor severidad de cirrosis hepática, valorada por las escalas Child-Pugh y MELD. La severidad de la cirrosis hepática por clasificación de Child-Pugh se asoció de manera significativa, desde el punto de vista estadístico, con mayor mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal aguda, no así la estadificación del daño hepático por la escala MELD. Se requieren estudios de cohorte en nuestra población para validar la reciente clasificación del Club Internacional de Ascitis y para determinar los factores asociados con el incremento de la mortalidad en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Du Cheyron D, Boucher B, Perienti JJ, Ramakers M, Charbonneau P. The attributable mortality of acute renal failure

in critical ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 2005;31:1693-1699.

2. García-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
3. Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of the MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci* 2001;56:977-987.
4. Gonwa TA. Combined kidney liver transplant in the MELD era: where are we going? *Liver Transpl* 2005;11:1022-1025.
5. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:741-747.
6. 2000 Annual Report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: transplant data 1990-1999. Rockville: Department of Health and Human Services, 2000.
7. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Renal function outcomes following liver transplantation and combined liver-kidney transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:507-514.
8. Machicao VI, Srinivas TR, Hemming AW, et al. Impact of implementation of the MELD scoring system on the prevalence and incidence of chronic renal disease following liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:754-761.
9. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-176.
10. Chen YC, Tasi MH, Ho YP, Hsu CW, et al. Comparison of the severity of illness scoring systems for critically ill cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 2004;61:111-118.
11. Fang TJ, Tsai MH, Tian YC, Jenq CC, et al. Outcome predictors and new score for critical ill cirrhotic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1961-1969.
12. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Besa X, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671-176.
13. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Lin CY, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1921-1930.
14. Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, Patch D, et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1639-1647.
15. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968-974.