



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna.

**“Características clínicas, bioquímicas y factores asociados para el desarrollo de Síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.**

**Sebastián Saúl Flores Rubio**

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Jaime Antonio Borjas García – Medicina Interna – Nefrología

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Luis Gerardo Chaires Garza – Medicina Interna – Gastroenterología

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Emmanuel Rivera López – Medicina Interna – Endocrinología – Investigación Clínica

Marzo 2025





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna.

**“Características clínicas, bioquímicas y factores asociados para el desarrollo de Síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto”**

**Sebastián Saúl Flores Rubio**

**No. de CVU del CONACYT 967378; Identificador de ORCID: 0000-0003-2043-1361**

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Jaime Antonio Borjas García – Medicina Interna – Nefrología

No. de CVU del CONACYT: 13756; Identificador de ORCID: 0000-0002-1474-0283

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Luis Gerardo Chaires Garza – Medicina Interna – Gastroenterología

No. de CVU del CONACYT: 507444; Identificador de ORCID:

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Emmanuel Rivera López – Medicina Interna – Endocrinología – Investigación Clínica

No. de CVU del CONACYT: 285279 ; Identificador de ORCID: 0000-0001-6787-

Marzo 2025



Características clínicas, bioquímicas y factores asociados para el desarrollo de Síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto © 2025 Por Sebastián Saúl Flores Rubio. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## RESUMEN.

**Introducción:** Actualmente la cirrosis hepática es ampliamente prevalente y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. Existen complicaciones asociadas a insuficiencia hepática e hipertensión portal. Las principales causas de mortalidad en cirrosis hepática descompensada es el desarrollo de complicaciones de hipertensión portal, seguidas de enfermedades cardiovasculares y malignidad; a diferencia de la etapa compensada en que se deben a enfermedades cardiovasculares, neoplasias malignas y enfermedades renales.

**Objetivo principal:** Identificar las características clínicas, bioquímicas y factores asociados para el desarrollo de síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis hepática descompensada hospitalizados en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

**Metodología:** Estudio de casos y controles. Se incluyeron pacientes con cirrosis hepática que desarrollaron síndrome hepatorenal y pacientes con cirrosis hepática sin síndrome hepatorenal atendidos en la unidad hospitalaria, evaluados durante el periodo de enero del 2012 a diciembre del 2022. Se incluyeron 113 pacientes con una relación 1:2.7 para casos y controles. 30 pacientes con síndrome hepatorenal y 83 pacientes con cirrosis sin síndrome hepatorenal.

### **Análisis estadístico:**

Se efectuó el análisis univariado de cada una de las variables predictoras. Para conocer la distribución de las variables continuas se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk cuando las variables tuvieron 50 o menos repeticiones, y la prueba de Kolmogorov-Smirnov cuando las variables tuvieron una n mayor a 50 repeticiones

**Resultados:** Se encontró un predominio de 88 (77.9%) hombres, 81 (71.7%) se conocían con cirrosis, la etiología fue por alcohol en 94 (81.4%) pacientes. 57 (55.3%) y 49 (48.3%) pacientes utilizaban diuréticos y beta bloqueadores a su ingreso respectivamente. Se documentaron asociaciones para el desarrollo de SHR como: antecedente de LRA OR 3.29 (IC 9%, 1.03-10.4,  $p < 0.0401$ ), hepatitis alcohólica OR 3.84 (IC95% 1.24-12.03,  $p < 0.0103$ ), ascitis OR 5.99 (IC95%, 2.05-19.6,  $p < 0.0003$ ), alteración hemodinámica OR 10.4 (IC95% 1.72-112.2,  $p < 0.0035$ ), sepsis OR 5.52 (IC95%, 0.99-38.1,  $p < 0.0256$ ) y factores protectores como; DM OR 0.22 (IC95%, 0.04-0.82,  $p < 0.0158$ ), STDA OR 0.37 (IC95%, 0.14-0.95,  $p < 0.0262$ ) y remisión del motivo de ingreso OR 0.05 (IC95%, 0.01-0.18,  $p < 0.0001$ ). La mortalidad se presentó en 14(48.3%) pacientes.

**Conclusiones:** Existieron factores asociados con el desarrollo de SHR como; sexo masculino, antecedente de lesión renal aguda, hepatitis alcohólica, alteración hemodinámica y presencia de sepsis. Factores asociados a disminución del desarrollo de SHR; DM de 28%, STDA de 63%, la mejoría de la TFGe de 95% y se presentó una mortalidad del 48.3%.

**Palabras Clave:** Cirrosis hepática, Hepatopatía crónica, Lesión Renal Aguda, Enfermedad Renal Crónica, Síndrome Hepatorrenal.

# Índice

<b>I. Resumen.....</b>	<b>IV</b>
<b>II. Índice.....</b>	<b>VI</b>
<b>III. Lista de figuras.....</b>	<b>VIII</b>
<b>IV. Lista de cuadros y tablas .....</b>	<b>VIII</b>
<b>V. Lista de abreviaturas y símbolos .....</b>	<b>IX</b>
<b>VI. Lista de definiciones.....</b>	<b>X</b>
<b>VII. Dedicatoria y reconocimientos .....</b>	<b>XII</b>
<b>1. Antecedentes.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Justificación. ....</b>	<b>9</b>
<b>3. Pregunta de investigación. ....</b>	<b>11</b>
<b>4. Hipótesis.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>11</b>
OBJETIVO GENERAL .....	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
<b>6. Sujetos y metodos. ....</b>	<b>12</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	12
LUGAR DE REALIZACIÓN .....	12
UNIVERSO DE ESTUDIO.....	12
CRITERIOS DE SELECCIÓN: .....	12
<b>7. Variables.....</b>	<b>13</b>
TIPO DE MUESTREO. ....	16
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	17
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA. ....	17

<b>8. Análisis estadístico.</b>	<b>20</b>
<b>9. Aspectos éticos.</b>	<b>22</b>
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.	23
<b>10. Organización.</b>	<b>23</b>
PLAN DE TRABAJO.	23
RECURSOS HUMANOS:	24
<b>11. Resultados.</b>	<b>26</b>
<b>12. Discusión</b>	<b>37</b>
<b>13. Limitaciones.</b>	<b>44</b>
<b>14. Conclusiones</b>	<b>45</b>
<b>15. Bibliografía.</b>	<b>46</b>
<b>16. Anexos.</b>	<b>53</b>
ANEXO 1. DEFINICIÓN DE SHR	53
ANEXO 2. ESTADIOS DE LRA	54
ANEXO 3. TASA DE FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADA.	55
ANEXO 4 CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA POR KDIGO.	56
ANEXO 5. ÍNDICE DE CHARLSON	57
ANEXO 6. ESCALA DE WEST HAVEN.	58

## Lista de figuras

Figura. 1. Fisiopatología del Síndrome hepatorenal .....	4
Figura. 2. Algoritmo de tratamiento para el Síndrome hepatorenal .....	7
Figura. 3. Diagrama de flujo de selección de expedientes de casos y controles.....	27

## Lista de cuadros y tablas

Cuadro 1. Variables .....	13
Cuadro 2. Pregunta pico .....	17
Cuadro 3. Descriptores .....	18
Tabla 1. Características de la población general .....	28
Tabla 2. Características de complicaciones de cirrosis ...	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 3. Estudios de laboratorio .....	31
Tabla 4. Funcionamiento hepático y coagulación. ....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 5. Examen general de orina .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 6. Características generales de grupos .....	32
Tabla 7. Características de cirrosis.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 8. Estudios bioquímicos .....	34
Tabla 9. Examen general de orina .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 10. Funcionamiento renal.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 11. Características de afección orgánica .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 12. Características de mortalidad y morbilidad .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **HC** - Hospital Central
- **UASLP** - Universidad Autónoma de San Luis Potosí
- **SUAVE** - Sistema Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica
- **SHR** - Síndrome hepatorenal
- **TFG** - Tasa de Filtrado Glomerular
- **NTA** - Necrosis Tubular Aguda
- **Cr** - Creatinina
- **LRA** - Lesión Renal Aguda
- **ERC** - Enfermedad Renal Crónica
- **KDIGO** - Kidney Diseases Improving Global Outcomes
- **OR** - Razón de Probabilidad
- **ON** - Oxido Nítrico
- **RAAS** - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
- **SNC** - Sistema nervioso simpático
- **PBE** - Peritonitis Bacteriana Espontánea
- **ECA** - Estudio Controlado Aleatorizado
- **EASL** - Asociación Europea para el Estudio del Hígado
- **MELD** - Modelo de puntuación para la enfermedad hepática terminal
- **TRR** - Terapia de Reemplazo Renal
- **AASLD** - Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática
- **CKD-EPI** - Colaboración Epidemiológica de Enfermedad Renal Crónica

## LISTA DE DEFINICIONES

- **Cirrosis:** Enfermedad hepática que se caracteriza por una etapa tardía de fibrosis hepática progresiva, histopatológica y clínica, descrita por la alteración de la arquitectura hepática y formación de lesiones características como nódulos regenerativos.<sup>4-5</sup>
- **Lesión Renal Aguda:** Disminución abrupta del funcionamiento renal, expresada por elevación de urea y metabolitos nitrogenados. Se clasifica de acuerdo a los criterios KDIGO por etapa y cronicidad.<sup>60,62</sup>
- **Enfermedad Renal Crónica:** Anomalías de la estructura o función renal, presentes durante 3 meses con implicaciones para la salud de acuerdo a criterios KDIGO.<sup>61</sup>
- **Ascitis:** Presencia y acumulación de líquido en cavidad peritoneal de forma patológica.<sup>22</sup>
- **Encefalopatía Hepática:** Síndrome neurológico reversible y multifactorial, caracterizado por deterioro del funcionamiento neurológico, consecuencia de insuficiencia hepática aguda y/o avanzada.<sup>66</sup>
- **Peritonitis Bacteriana Espontánea:** Infección peritoneal sin presentar una fuente o sitio primario de infección evidente en pacientes con enfermedad hepática.<sup>22</sup>
- **Síndrome Hepatorrenal:** Deterioro agudo y súbito del funcionamiento renal en contexto de pacientes con hepatopatía avanzada, crónica y progresiva, generalmente consecuencia de la disminución de la perfusión renal por daño hepático.<sup>5,34</sup>

- **Albúmina humana sérica:** Principal proteína del plasma de 69kDa, altamente soluble, donde su principal mecanismo es la acción oncótica como expansor de volumen plasmática.<sup>63</sup>
- **Vasopresor:** Hormonas que causan vasoconstricción mediante la activación de receptores norepinefrina, epinefrina, vasopresina, dopamina y angiotensina.<sup>64</sup>
- **Enfermedad Renal Crónica Terminal:** Se considera la etapa de enfermedad renal crónica grado 5 según KDIGO.<sup>61</sup>

## DEDICATORIA Y RECONOCIMIENTOS

Con este trabajo terminan 4 años gloriosos, llenos de aprendizaje, adversidades, alegrías, tristezas entre otras emociones y sentimientos, en donde aprendí y viví la parte más bonita y satisfactoria de la medicina, que es “Medicina Interna”.

Como es en la mayoría de los logros, siempre detrás de uno hay miles de personas que formaron parte del mismo y siempre existen personas que son pilares para llevarlo a cabo, por esto, quiero agradecer principalmente a mis padres, por enseñarme a ser constante, a nunca desistir, al ver las cosas sabiduría y a ser una persona apasionada por lo que hace, gracias por estar siempre atrás de mí, pendientes si en algún momento llego a claudicar, por brindarme su confianza y acompañarme en todo momento poder seguir adelante y sobre todo, por ser un ejemplo a seguir, ideal para motivarme día con día a ser mejor y quizá algún día ser como ellos.

Agradezco a mi novia quien me apoyó tanto mentalmente como académicamente para poder realizar este sueño y siempre me demostró estar presente aún en los momentos más difíciles de mi especialidad y me hizo vivir estos 4 años inmensamente feliz.

Jamás olvidaré al “Hospital Central” que me brindo todo para ser el internista que soy ahora, así como a mis maestros que me acompañaron durante estos 4 años e inconscientemente contagiaron una parte de ellos en mi formación y en mi ser, desde frases, conductas, y ambición por el aprendizaje; en los múltiples escenarios como en el censo, pases de visita y procedimientos, además de mostrarme que aún existen internistas llenos de pasión y de amor por esta bella rama de la medicina y a nunca quedarnos “sin la oportunidad de aprender”.

Agradezco a la vida, al amor y a la pasión, que me llevarán aún más lejos de este camino que apenas inicia.

Gracias Miles

# 1. ANTECEDENTES.

## Introducción

La cirrosis hepática es ampliamente prevalente tanto en países de bajos y medianos ingresos como en países de altos ingresos y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> En México la incidencia de cirrosis hepática alcohólica es de 3.2 casos por cada 100 mil habitantes, el estado con mayor tasa de incidencia es Chihuahua con 11.1 por cada 100 mil habitantes. El grupo de edad con mayor incidencia fue de 60-64 años, principalmente en hombres, según lo informado en SUAVE 2020.<sup>2</sup>

En México en un estudio de 4,584 pacientes en el 2019 la Enfermedad hepática grasa asociada a metabolismo fue la etiología mas frecuente con 30%, seguida de le enfermedad hepática alcohólica 24% y la infección por Virus de Hepatitis C 23%.<sup>68</sup>

A nivel mundial las enfermedades hepáticas son responsables de más de dos millones entre las principales etiologías esta la cirrosis, hepatitis viral, cáncer de hígado, y representan el 4% de todas las muertes en el mundo. La cirrosis es actualmente la décima causa principal de muerte en África, la novena causa en el sudeste asiático y Europa; y la quinta causa principal de muerte en el Mediterráneo oriental.<sup>67</sup>

## Fisiopatología de cirrosis

La cirrosis es una consecuencia de la inflamación crónica seguida de fibrosis hepática difusa.<sup>3</sup> La inflamación hepática crónica no progresa a cirrosis en todos los pacientes, pero cuando ocurre, la velocidad a la que sucede varía de semanas a décadas dependiendo de la etiología. Se pueden considerar 2 fases: fase asintomática (inicial) de meses a años y fase sintomática habitualmente designada como cirrosis descompensada, se asocia a diversas complicaciones con deterioro de la calidad de vida de pacientes y cuidadores, así como la muerte del paciente en ausencia de trasplante hepático.<sup>3,4</sup>

Existen múltiples complicaciones asociados a daño hepático; como ascitis, hemorragia por várices, encefalopatía hepática o ictericia no obstructiva, lesión hepática

superpuesta (como insuficiencia hepática aguda sobre crónica), infecciones bacterianas que, de manera multifactorial pueden provocar insuficiencia hepática y afección de órganos extrahepáticos. Las muertes durante la etapa compensada se deben en gran parte, a enfermedades cardiovasculares, neoplasias malignas y enfermedades renales.<sup>4</sup>

## 1.1 Síndrome Hepatorrenal

El síndrome hepatorrenal (SHR) es un trastorno caracterizado por un deterioro marcado de la función renal que ocurre en el contexto de una enfermedad hepática crónica grave y progresiva particularmente, aunque también puede ocurrir durante una insuficiencia hepática aguda.<sup>5,6</sup>

En el SHR, existe una estricta reducción en la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumento en los niveles de creatinina sérica, lo que puede resultar en la ausencia de alteraciones sustanciales en la histología renal; esto contrasta con lo que ocurre en otros casos de deterioro de la función renal (por ejemplo, necrosis tubular aguda (NTA)), en los que hay cambios destacables y característicos en la histología renal.<sup>5</sup>

Es importante enfatizar que el SHR es potencialmente reversible, lo que significa que la creatinina sérica y la TFG pueden volver al rango normal. La reversión puede ocurrir después del trasplante hepático, después de terapia farmacológica con vasoconstrictores o espontáneamente. Adicionalmente, la enfermedad hepática grave se asocia frecuentemente con el deterioro de la función de otros órganos ya que además del riñón y el hígado, puede existir afectación del sistema cardiovascular.<sup>5-8</sup>

El pronóstico a corto plazo del SHR suele ser malo y depende de la reversibilidad de la insuficiencia renal y las fallas orgánicas asociadas. Aunado a ello, se suma que hacer el diagnóstico de SHR representa un desafío, ya que no existen marcadores de

diagnóstico específicos. Además, los pacientes con enfermedad hepática pueden desarrollar insuficiencia renal debido a causas distintas al SHR, en particular depleción de volumen, necrosis tubular aguda (NTA), toxicidad por fármacos y enfermedades glomerulointersticiales.<sup>5-8</sup>

## **Clasificación**

Se reconocen dos patrones clínicos diferentes de SHR. En el primero conocido hace algunos años como *SHR tipo 1*, actualmente conocido como LRA-SHR (Lesión renal aguda, síndrome hepatorenal), en donde se produce un deterioro brusco de la función renal como se señaló en el primer “Consenso de diagnóstico y manejo de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis”. Estos pacientes cumplen con los criterios modernos de lesión renal aguda (LRA) descritos por Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) y, por lo tanto este patrón de SHR ahora se conoce como LRA-SHR.<sup>6,7</sup> La LRA en cirrosis actualmente se clasifica en cuatro etapas de gravedad según el grado de alteración de la creatinina sérica con respecto a los valores iniciales. En el segundo cuadro clínico, conocido clásicamente como *SHR tipo 2*, existe deterioro crónico de la función renal y estos pacientes entran en la categoría de enfermedad renal crónica (ERC) debido a una reducción sostenida de la TFG. Por esta razón, este patrón ahora se conoce como ERC-SHR (Enfermedad renal crónica, síndrome hepatorenal). Las diferencias patogénicas entre ambos patrones no son bien conocidas.<sup>5-8</sup>

## **Epidemiología**

La incidencia de LRA varía de 20 a 50% en pacientes con cirrosis hospitalizados.<sup>9</sup> Se ha demostrado que el desarrollo de LRA es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria con un OR 3.8 (95% IC, 1.3-11.1) de acuerdo Justin M. et al.<sup>8-11</sup> En un estudio informado por Allegretti A. et al. La supervivencia sin trasplante a los 90 días para los pacientes con LRA en estadio 1A fue del 84 %, estadio 1B fue del 58 %, estadio 2 fue del 48 % y en estadio 3 fue del 43 %, mientras que en pacientes sin LRA fue del 89%.<sup>13</sup> El peor pronóstico se observa en pacientes con LRA-SHR y NTA, con una mortalidad a 9 días de diagnóstico del 57% y 58% respectivamente, comparado con un 35% en LRA por hipovolemia.<sup>14</sup>

La tasa de incidencia de LRA oscila entre el 27%-53% en pacientes con cirrosis que ingresan en el hospital por complicaciones de la cirrosis.<sup>11-14</sup> Existen pocos estudios epidemiológicos que evalúan la frecuencia de las diferentes causas de LRA, particularmente en SHR en pacientes con cirrosis. El estudio más grande de este grupo se publicó en el año 2011, donde se incluyó a 463 pacientes con LRA y cirrosis de una sola institución en un período de 6 años, la causa más común de LRA fueron las infecciones bacterianas (46%), seguida de hipovolemia (32%), SHR (13%) y otros tipos de nefropatía parenquimatosa (9%).<sup>14</sup>

La causa de la LRA influyó notablemente en el pronóstico y fue un factor predictivo independiente de supervivencia, el peor pronóstico correspondió a SHR e infecciones bacterianas.<sup>10-15</sup> Sin embargo, se destaca que carece de información para lesión renal aguda que sirva como determinante y/o predictor y desenlace en aquellos pacientes con cirrosis hepática que desarrollen síndrome hepatorenal.

## Fisiopatología

La fisiopatología es crucial para comprender el impacto que tienen los factores de riesgo en el desarrollo del síndrome hepatorenal. De manera global, este síndrome se desarrolla principalmente por alteraciones en la circulación arterial, secundaria a la

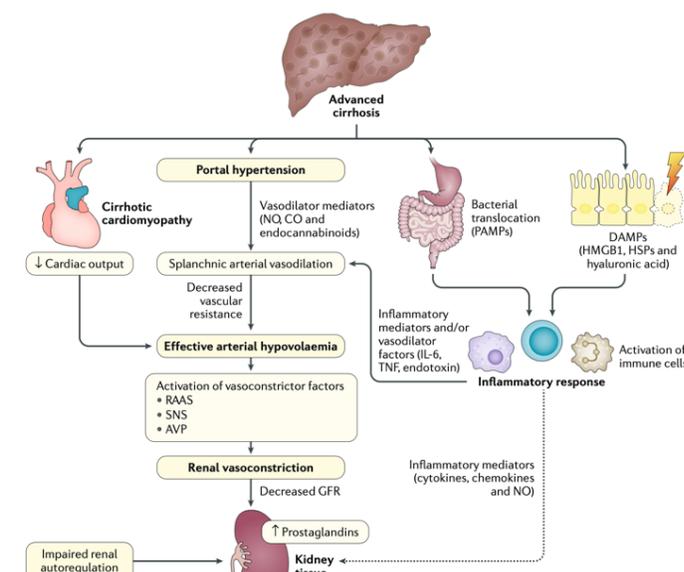


Figura 1. Fisiopatología del Síndrome Hepatorrenal.<sup>5</sup>

existencia de hipertensión portal característica de la cirrosis avanzada, además de un estado inflamatorio sistémico, con aumento en la liberación de mediadores inflamatorios que juega un papel en la disfunción circulatoria y renal observada en el SHR. Ello condiciona una disfunción circulatoria la cual tiene un papel clave en el desarrollo de SHR. En 1988, se propuso la

“teoría de la vasodilatación arterial” como explicación del deterioro circulatorio, asociado a hipertensión portal y miocardiopatía cirrótica, como se explica en la figura 1.<sup>5,15-17</sup>

En la cirrosis hepática existe la vasodilatación, que es causada por una mayor producción y actividad de varios vasodilatadores, entre ellos el óxido nítrico (ON), el monóxido de carbono y los endocannabinoides endógenos, aunque algunos de sus efectos fueron descritos principalmente en roedores de forma experimental.<sup>17-19</sup>

La vasodilatación arterial esplácnica conduce a una disminución de la resistencia vascular y como consecuencia, una reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo y una reducción de la presión arterial. Cuando la cirrosis se encuentra en etapas avanzadas, la vasodilatación arterial esplácnica se vuelve severa y conduce a una marcada disminución de la resistencia vascular sistémica. En este punto, el aumento del gasto cardíaco ya no es capaz de compensar la disminución de la resistencia vascular sistémica y se desarrolla un escenario de hipovolemia arterial efectiva con hipotensión arterial debido a la disparidad entre el volumen intravascular y los lechos arteriales dilatados.<sup>17-20</sup> Posteriormente de forma compensatoria, se produce una activación de factores vasoconstrictores, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), el sistema nervioso simpático (SNS) y en etapas posteriores, la secreción no osmótica de arginina-vasopresina.<sup>17-20</sup>

Estos sistemas ayudan a mantener el volumen sanguíneo arterial efectivo, sin embargo, también tienen efectos perjudiciales sobre la función renal, lo que da como resultado retención renal de sodio, alteración de la excreción de agua libre de solutos y en etapas tardías, una pronunciada vasoconstricción renal con disminución de la TFG lo que provoca SHR.<sup>17-24</sup>

Se ha descrito una relación entre la disminución del gasto cardíaco, el desarrollo de hipoperfusión renal y la aparición de SHR. Los datos de un estudio que investigó la relación entre hemodinámica sistémica y la actividad de los sistemas vasoactivos en pacientes con cirrosis con o sin SHR mostró que el desarrollo de SHR se asoció con una

disminución de la presión arterial media, junto con una reducción del gasto cardíaco y un aumento de la actividad de renina plasmática y concentraciones de noradrenalina.<sup>27,28</sup>

El gasto cardíaco bajo, se asoció con un flujo sanguíneo renal y una tasa de filtración glomerular bajos y niveles elevados de creatinina sérica. De manera interesante, los pacientes con un índice cardíaco bajo ( $<1,5$  l/min/m<sup>2</sup>) tuvieron una mayor probabilidad de desarrollar SHR y supervivencia a los 3 y 12 meses más bajas que aquellos con un índice cardíaco mayor (43% vs 5%,  $p=0.04$ ). De tal forma que el deterioro de la función cardíaca podría ser un factor que contribuye a la disfunción circulatoria y a la reducción de la perfusión renal que conduce al SHR.<sup>27-29</sup>

Otro mecanismo de suma importancia es la vasoconstricción renal en pacientes con SHR, con una reducción de la perfusión cortical renal demostrado por arteriografía renal, la técnica de lavado con Xe, la excreción de ácido paraaminohipúrico y la ecografía Doppler dúplex,<sup>28</sup> hallazgo que no se ha confirmado con estudios recientes.<sup>30-32</sup>

### **Otros mecanismos propuestos para el desarrollo de SHR**

Existen otros factores que contribuyen al desarrollo del SHR; Infecciones principalmente peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (SHR-LRA se desarrollan en el 30 % de los pacientes con PBE y se asocia con peores resultados),<sup>35</sup> hiponatremia, renina plasmática elevada, tamaño del hígado y la gravedad de la ascitis, son predictores de SHR-LRA.<sup>33</sup> El uso a largo plazo de albúmina semanal en pacientes con cirrosis descompensada aún es controversial, por ensayos con resultados opuestos a su beneficio en prevención del SHR,<sup>36</sup> se encuentra en desarrollo un estudio de gran alcance nombrado Pilot-PRECIOSA, que busca resolver este conflicto, debido a que entidad difícil de caracterizar por el involucro de factores, y por las determinaciones existentes en medios convencionales para LRA en cirróticos, y se han propuesto múltiples marcadores de metabolómica con moléculas de NGAL, KIM1, IL18, LFBP, como marcadores que ayuden a la diferenciación temprana de pacientes con desarrollo y presentación de SHR LRA, para optimización de tratamiento.

## Diagnóstico

### Manejo del SHR

Los criterios de diagnóstico actualizados nos permiten un diagnóstico y tratamiento más tempranos.<sup>37</sup> Es probable que esto resulte en tasas de reversión más altas y mejores resultados. No obstante, la LRA en estadio 1A (creatinina sérica <1,5 g/dl) es a menudo secundaria a hipovolemia y se resuelve en más del 90 %, por lo tanto, las guías de la Asociación Europea para el estudio del hígado (EASL) recomiendan reservar el uso de vasoconstrictores para pacientes con SHR–LRA estadio 1B o mayor.<sup>34-</sup>

39

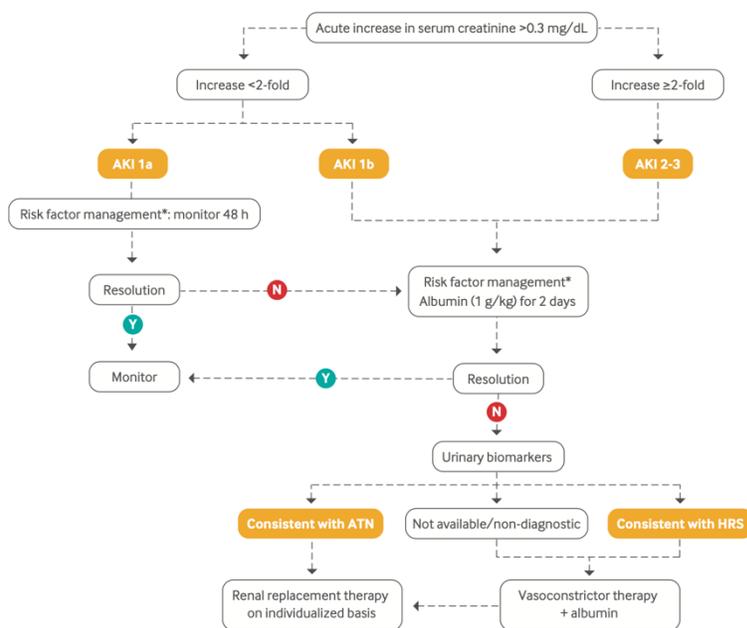


Figura 2. Algoritmo de tratamiento para el Síndrome Hepatorrenal.<sup>34</sup>

Una vez que se realiza el diagnóstico de LRA, el tratamiento del síndrome hepatorenal comienza con una prueba de líquidos y el uso de vasoconstrictores en combinación con albúmina intravenosa al 20-25% en dosis de 1g/kg/día durante dos días y la suspensión de los diuréticos, beta-bloqueadores y así como descartar un proceso infeccioso concomitante, como se muestra en la figura 2.<sup>33,34</sup> Diversos estudios controlados aleatorizados (ECA) han confirmado la eficacia de los vasoconstrictores, que representan el tratamiento principal de SHR-LRA.<sup>40</sup> Entre las opciones disponibles se incluyen terlipresina, noradrenalina y la combinación de midodrina más octreotida.<sup>41,42</sup>

La terlipresina un análogo sintético de la vasopresina con un efecto predominante de vasoconstrictor esplácnico en el receptor de la vasopresina 1A y estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrófica y cortisol, lo que podría contrarrestar el efecto de la

insuficiencia suprarrenal relativa en los receptores de la vasopresina 1B.<sup>42-44</sup> La eficacia de terlipresina junto con albúmina para lograr la reversión completa del síndrome hepatorenal, definido como una reducción de al menos el 50 % en la creatinina sérica hasta un valor final por debajo de 1,5 mg/dl, oscila entre un 19-56% en comparación con un 3-14 % cuando se emplea albúmina sola.<sup>34,45-48</sup>

Existen algunos factores que pudieran predecir la respuesta al tratamiento farmacológico, incluido; el modelo para la puntuación de la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD), los niveles de creatinina sérica, la presencia de sepsis, insuficiencia orgánica extrahepática, inflamación sistémica y niveles de bilirrubina sérica total. Estos hallazgos sugieren la presencia de daño renal estructural.<sup>24,34,49</sup>

Una opción de manejo importante, es la terapia de reemplazo renal (TRR) la que puede estar indicada para pacientes con SHR-LRA que no responden al tratamiento farmacológico y que cursan con sobrecarga de volumen, uremia o trastornos electrolíticos. Sin embargo, la TRR no mejora la supervivencia en el síndrome hepatorenal y debe reservarse como terapia puente al trasplante, cuando existe la posibilidad del trasplante renal.<sup>50</sup> La búsqueda intencionada de factores de riesgo que se pudieran evitar y/o tratar, se debe a que la mortalidad a corto plazo en pacientes con cirrosis y LRA que no son elegibles para trasplante, se acerca al 90% independientemente de la causa de la LRA.<sup>51-53</sup> Es por ello que se busca identificar los determinantes que condicionan progresión de la enfermedad.<sup>49,52-54</sup>

## 2. JUSTIFICACIÓN.

En la actualidad, la cirrosis hepática en nuestro país representa un problema de salud pública destacable, la incidencia por cualquier causa es de 3 a 11 por cada 100 000 habitantes en México y una de sus complicaciones es el SHR, su incidencia de pacientes hospitalizados es hasta un 50% y cuando se presenta, alcanza una mortalidad de hasta el 90%. Teniendo repercusión importante en gasto en salud y atención que involucra en estos pacientes, por el uso de medicamentos, hospitalización prolongada y corrección de alteraciones concomitantes y patología de base. En los EE. UU. En el 2016 el gasto relacionado con enfermedades hepáticas fue de \$32,5 mil millones y dos tercios de estos costos se atribuyen a la atención hospitalaria o en el departamento de emergencias.<sup>67</sup>

La búsqueda intencionada de escalas que estimen el desarrollo de SHR, la fiabilidad y la correlación de los factores de riesgo previamente descritos con el pronóstico de la enfermedad, no se ha investigado de manera detallada.

Existen limitaciones económicas y epidemiológicas que nos permitan ver un panorama actual de la prevalencia en México de esta enfermedad y el impacto que representa a nivel socio-económico. Por lo anterior, surge la necesidad de identificar y correlacionar los factores de potencial riesgo que contribuyen al desarrollo de la patología, de forma específica en el Hospital Regional de alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

La presente investigación, nace con el objetivo de analizar las características clínicas, bioquímicas y las escalas ya existentes en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática que desarrollaron síndrome hepatorenal, que se correlacionan como factores de riesgo y factores predictores para el desarrollo de la misma.

Se propone que este trabajo permita resolver dichas interrogantes, con datos sólidos y concluyentes que ayuden a esclarecer el conocimiento, así como la necesidad de una

intervención temprana y como consecuencia, modificar el pobre pronóstico que el SHR conlleva. Además, la investigación contribuye a puntualizar datos epidemiológicos locales, de los que hasta el momento no se cuentan. Del mismo modo, dar a conocer la mortalidad y comparar los datos de manera internacional para analizar las posibles variables y resultados.

La investigación se considera factible ya que se dispone de la información y recursos necesarios para identificar las variables requeridas, además de que se cuenta con el número de pacientes necesarios para analizar la incidencia.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Qué factores clínicos y bioquímicos están asociados con el desarrollo de síndrome hepatorenal en pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada?

### **4. HIPÓTESIS.**

Existen características clínicas y bioquímicas asociadas al incremento y disminución de la incidencia del síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

### **5. OBJETIVOS.**

#### **Objetivo general**

Identificar los factores de riesgo en pacientes hospitalizados por cirrosis hepática en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” asociados con el desarrollo de síndrome hepatorenal.

#### **Objetivos específicos**

- Compendiar los expedientes de los pacientes hospitalizados durante el periodo de enero 2012 a diciembre 2022 con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada con y sin síndrome hepatorenal.
- Identificar y recopilar características clínicas y bioquímicas en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada con y sin síndrome hepatorenal.
- Agrupar a los pacientes en “Pacientes con SHR” y “Pacientes sin SHR”, según los últimos criterios mencionados.<sup>33</sup>
- Comparar los factores antes mencionados entre el grupo de casos y el grupo de controles.

## 6. SUJETOS Y MÉTODOS.

### **Diseño del estudio.**

Estudio de casos y controles.

### **Lugar de realización**

Hospital Regional de alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

### **Universo de estudio**

Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

### **Criterios de selección:**

- **Inclusión:** Expedientes de pacientes mayores de 18 años ingresados en el área de Medicina interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y registrados mediante el diagnóstico de cirrosis hepática (Child Pugh C) descompensada del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2022
  - **Casos:** Pacientes con diagnóstico de síndrome hepatorenal que cumplan los criterios del Anexo 1.
  - **Controles:** Pacientes con cirrosis hepática descompensada por cualquier causa, sin criterios para SHR.
- **Exclusión:** Embarazadas, enfermedad renal ya conocida de otra etiología diferente al SHR.
- **Eliminación:** Pacientes que no cuenten con las variables de interés.

## 7. Variables.

**Cuadro 1. Variables**

<b>Dependiente</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Síndrome hepatorenal</b>	Información consignada a partir de los datos de la historia clínica del expediente sobre síndrome hepatorenal (según los criterios de AASLD, Anexo1) en cualquier momento de su hospitalización.	0: Ausente 1: Presente	NA	Cualitativa Dicotómica
<b>Independiente</b>				
<b>Edad</b>	Edad del paciente al momento del estudio	18-99	Años	Cuantitativa continua
<b>Sexo</b>	Condición orgánica fenotípica de nacimiento	0: Femenino 1: Masculino	NA	Cualitativa dicotómica
<b>Tasa de filtrado glomerular estimada por creatinina</b>	Se calculará la tasa de filtrado glomerular mediante la calculadora CKD-EPI tomando como parámetro de creatinina inicial de hospitalización (Anexo 3 y 4)	0-125	ml/min/1.7 3m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua
<b>Biometría hemática</b>	Determinación por laboratorio a su ingreso y a su egreso de biometría hemática (hemoglobina, leucocitos, plaquetas) según los niveles establecidos en el HCIMP durante su hospitalización.	Hb: 1-19 Leucocitos: 1-100,000 Plaquetas 0-700	g/dl K/uL K/uL	Cuantitativa continua
<b>Química sanguínea</b>	Determinación por laboratorio a su ingreso y a su egreso de química sanguínea (glucosa, urea, BUN, creatinina, PCR) según los niveles establecidos en el HCIMP durante su hospitalización.	Glucosa: 10-1000 Urea: 1-600 BUN: 1-300 Creatinina: 0.1-50 PCR: 0-100	Mg/dl Mg/gl Mg/dl Mg/dl Mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Electrolitos séricos</b>	Determinación por laboratorio a su ingreso y a su egreso de electrolitos séricos (sodio (Na), potasio (k), cloro (Cl), calcio (Ca), fosforo (P) y magnesio (Mg)) según los niveles establecidos en el	Na: 100-150 K: 1-9 Cl: 90-130 Ca: 1-17 P: 1-17 Mg: 0-10	mmol/dl mmol/dl mmol/dl mmol/dl mmol/dl mmol/dl	Cuantitativa continua

	HCIMP durante su hospitalización.			
<b>Pruebas de funcionamiento hepático</b>	Determinación por laboratorio a su ingreso y a su egreso de pruebas de funcionamiento hepático (proteínas totales, globulinas, albúmina, bilirrubinas totales, indirecta y directa) según los niveles establecidos en el HCIMP durante su hospitalización.	Proteínas totales: 1-20 Globulinas: 1-20 Albúmina: 1-20 Bilirrubinas totales: 1-50 Bilirrubina Indirecta: 1-50 Bilirrubina Directa: 1-50	g/dl g/dl g/dl mg/dl mg/dl mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Tiempos de coagulación</b>	Determinación por laboratorio a su ingreso y a su egreso de tiempos de coagulación (Tiempo de protrombina, INR, tiempo parcial de tromboplastina) según los niveles establecidos en el HCIMP durante su hospitalización.	TP: 1-150 INR: 1-10 TTP: 1-150	segundos segundos segundos	Cuantitativa continua
<b>Examen general de orina</b>	Determinación por laboratorio a su ingreso de examen general de orina (proteínas, leucocitos, bilirrubinas, eritrocitos, cilindros (granulosos, hialinos y leucocitarios)) según los niveles establecidos en el HCIMP durante su hospitalización.	Proteínas: 0: Ausente 1: Presente Leucocitos >5: 0: Ausente 1: Presente Bilirrubinas : 0: Ausente 1: Presente Eritrocitos >3: 0: Ausente 1: Presente Cilindros granulosos: 0: Ausente 1: Presente Cilindros hialinos : 0: Ausente 1: Presente Cilindros leucocitarios: 0: Ausente 1: Presente	NA	Cualitativa dicotómica
<b>Ascitis</b>	Análisis por laboratorio durante su hospitalización de líquido ascítico (células, leucocitos, eritrocitos, proteínas, glucosa, albúmina, PNM, MN, DHL, pH) según los niveles establecidos en el HCIMP durante su hospitalización	Células: 1-100,000 Leucocitos: 1-100,000 Eritrocitos: 1-100,000 Proteínas: 0-10 Glucosa: 1-300 Albúmina: 0-100 PMN: 0-100 MN: 0-100 DHL: 0-100,000 pH: 0-10	c/mm3 c/mm3 e/mm3 g/dl mg/dl g/dl % % u/l	Cuantitativa continua

<b>Fracciones de excreción</b>	Determinación por laboratorio durante su hospitalización de fracciones de excreción de sodio y urea, según los niveles establecidos en el HCIMP durante su hospitalización	FeNa FeUr	% %	Cuantitativa continua
<b>Afecciones orgánicas extrahepáticas</b>	La presencia de cualquier afección orgánica extra hepática (cardiovasculares, hematológico, respiratorio, digestivo)	0: Ausente 1: Presente	NA	Cualitativa Dicotómica
<b>Escala MELD-Na</b>	Escala conforme a la información consignada a partir de los datos de la historia clínica del expediente con las variables solicitadas para la escala, con el resultado más alto durante su hospitalización.	Puntaje de 6-40	Puntos	Cuantitativa continua
<b>Escala de Child Pugh</b>	Escala conforme a la información consignada a partir de los datos de la historia clínica del expediente con las variables solicitadas para la escala, con el resultado más alto durante su hospitalización.	Puntaje de 5-15	Puntos	Cuantitativa continua
<b>Uso de vasopresor</b>	Uso de aminas vasoactivas conforme a la información consignada a partir de los datos de la historia clínica del expediente el uso de vasopresor y/o albúmina durante su hospitalización.	0: Ausente 1: Presente	NA	Cualitativa Dicotómica
<b>Uso de Albúmina Humana</b>	Uso de albúmina humana conforme a la información consignada a partir de los datos de la historia clínica del expediente durante su hospitalización.	0: Ausente 1: Presente	NA	Cualitativa Dicotómica
<b>Etiología de Hepatopatía</b>	Es la causa asignada en el expediente clínico de hepatopatía crónica.	1: Alcohol 2: Metabólico 3: Viral 4: Tóxicos 5: Autoinmune 6: Idiopática 7: Otras	NA	Cualitativa nominal

<b>Índice de comorbilidades (Índice de Charlson)</b>	Puntaje obtenido en la escala de Charlson a su ingreso. Anexo (5)		NA	Cuantitativa discreta
<b>Sangrado de tubo digestivo alto</b>	Presencia de sangrado de tubo digestivo alto como motivo de ingreso o durante el mismo.	0: Ausente 1: Presente	NA	Cualitativa dicotómica
<b>Encefalopatía hepática</b>	Presencia de deterioro neurológico según escala de West Haven, medida más alta durante su hospitalización. Anexo (6)	0: Ausente 1: Grado 1 2: Grado 2 3: Grado 3 4: Grado 4	NA	Cualitativa ordinal
<b>Grados de Ascitis</b>	Presencia de progresión de ascitis a pesar de tratamiento óptimo.	0: Ausente 1: Grado 1 2: Grado 2 3: Grado 3	NA	Cualitativa ordinal
<b>Infección</b>	Presencia de infección en cualquier sitio durante su hospitalización.	0: Ausente 1: Presente	NA	Cualitativa Dicotómica
<b>Lesión renal aguda</b>	Información consignada a partir de los datos de la historia clínica del expediente sobre lesión renal aguda (según los criterios de KDIGO, Anexo 2) en cualquier momento de su hospitalización	0: Ausente 1: Presente	NA	Cualitativa Dicotómica
<b>Muerte por cualquier causa</b>	Información consignada a partir de los datos de la historia clínica del expediente sobre muerte de origen no cardiovascular (urgencia dialítica, falla hepática aguda, sepsis, sangrado de tubo digestivo) durante su hospitalización.	0: Ausente 1: Presente	NA	Cualitativa Dicotómica

### Tipo de muestreo.

Se incluyeron el total de los expedientes de los pacientes que cumplieron los criterios de selección atendidos en el servicio de Medicina Interna del HCIMP del periodo de 2012-2022. Controles fueron pareados por año con casos 1:2.7

**Cálculo del tamaño de la muestra:**

Se incluyó el total de casos identificados con SHR en el periodo de enero 2012-diciembre 2022 y se incluyeron 2 controles por cada caso.

**Método de aleatorización:** No aplica

**Prueba piloto:** No aplica

**Estrategia de búsqueda bibliográfica.**

En total se utilizaron 126 artículos científicos de los cuales fueron filtrados y seleccionados 60 artículos desde 1967 hasta la fecha en idioma español e inglés, utilizando Pubmed como base de datos. Las palabras clave que se utilizaron fueron cirrosis, liver disease, alcohol liver disease, hepatorenal syndrome y acute kidney injury.

**Cuadro 2. Pregunta PICO**

<b>Paciente</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Resultado</b>
Pacientes con cirrosis Hepática	Buscar TFGe, MELD-Na, uso de vasopresor y albúmina		Desarrollo de síndrome hepatorenal durante la hospitalización

**Cuadro 3. Descriptores:**

Palabra clave	Decs	Sinónimos	Mesh	Synonyms	Definition
Cirrosis hepática	Cirrosis hepática	Cirrosis del Hígado Fibrosis Hepática del Hígado.	Liver Cirrhosis	Hepatic Cirrhosis Cirrhosis, Hepatic Cirrhosis, Liver Fibrosis, Liver Liver Fibrosis	Liver disease in which the normal microcirculation, the gross vascular anatomy, and the hepatic architecture have been variably destroyed and altered with fibrous septa surrounding regenerated or regenerating parenchymal nodules.
Síndrome Hepatorrenal	Síndrome Hepatorrenal	NA	Hepatorrenal Syndrome	NA	Functional KIDNEY FAILURE in patients with liver disease, usually LIVER CIRRHOSIS or portal hypertension (HYPERTENSION, PORTAL), and in the absence of intrinsic renal disease or kidney abnormality. It is characterized by intense renal vasculature constriction, reduced renal blood flow, OLIGURIA, and sodium retention.
Lesión renal aguda	Lesión renal aguda	NA	Acute Kidney Injury	Acute Kidney Injuries Kidney Injuries, Acute Kidney Injury, Acute Acute Renal Injury Acute Renal Injuries Renal Injuries, Acute Renal Injury, Acute Renal Insufficiency, Acute Acute Renal Insufficiencies Renal Insufficiencies, Acute Acute Renal Insufficiency Kidney Insufficiency, Acute Acute Kidney Insufficiencies Kidney Insufficiencies, Acute Acute Kidney Insufficiency Kidney Failure, Acute Acute Kidney Failures Kidney Failures, Acute Acute Renal Failure Acute Renal Failures Renal Failures, Acute Renal Failure, Acute Acute Kidney Failur	Abrupt reduction in kidney function. Acute kidney injury encompasses the entire spectrum of the syndrome including acute kidney failure; ACUTE KIDNEY TUBULAR NECROSIS; and other less severe conditions.

Insuficiencia Renal Crónica	Insuficiencia Renal Crónica	Enfermedad Crónica Renal Enfermedad Crónica del Riñón Enfermedad Renal Crónica Enfermedad del Riñón Crónica Enfermedades Crónicas Renales Enfermedades Crónicas del Riñón Enfermedades Renales Crónicas Enfermedades del Riñón Crónicas Insuficiencia Crónica Renal Insuficiencia Crónica del Riñón Insuficiencia del Riñón Crónica Insuficiencias Crónicas Renales Insuficiencias Crónicas del Riñón Insuficiencias Renales Crónicas Insuficiencias del Riñón Crónicas	Renal Insufficiency, Chronic	Chronic Renal Insufficiencies Renal Insufficiencies, Chronic Chronic Renal Insufficiency Kidney Insufficiency, Chronic Chronic Kidney Insufficiency Chronic Kidney Insufficiencies Kidney Insufficiencies, Chronic Chronic Kidney Diseases Chronic Kidney Disease, Chronic Kidney Diseases, Chronic Kidney Disease, Chronic Kidney Diseases, Chronic Chronic Renal Diseases Chronic Renal Disease Chronic Renal Disease, Chronic Renal Diseases, Chronic Renal Disease, Chronic Chronic Renal Diseases, Chronic	Conditions in which the KIDNEYS perform below the normal level for more than three months. Chronic kidney insufficiency is classified by five stages according to the decline in GLOMERULAR FILTRATION RATE and the degree of kidney damage (as measured by the level of PROTEINURIA). The most severe form is the end-stage renal disease (CHRONIC KIDNEY FAILURE). (Kidney Foundation: Kidney Disease Outcome Quality Initiative, 2002)
Falla Hepático	Fallo Hepático	Falla Hepática Insuficiencia Hepática Grave	End Stage Liver Disease	Chronic Liver Failure Chronic Liver Failures Failure, Chronic Liver Failures, Chronic Liver Failures, Chronic Liver Failure, Chronic	Final stage of a liver disease when the liver failure is irreversible and LIVER TRANSPLANTATION is needed.
Albúmina Sérica Humana	Albúmina Sérica Humana	Albúmina Humana Albúmina de Suero Humano Albúmina del Suero Humano	Serum Albumin, Human	Albumin, Human Serum Human Serum Albumin Albumin Human Human Albumin Human Albumin Albumin, Human	Serum albumin from humans. It is an essential carrier of both endogenous substances, such as fatty acids and BILIRUBIN, and of XENOBIOTICS in the blood.
Vasoconstrictores	Vasoconstrictores	Agonistas Vasoactivos Vasopresores	Vasoconstrictor Agents	Agents, Vasoconstrictor Vasopressor Agent Agent, Vasopressor Vasoactive Agonists Agonists, Vasoactive Vasoconstrictor Drug Drug, Vasoconstrictor Vasoconstrictors	Drugs used to cause constriction of the blood vessels.

				Vasoconstrictor Drugs Drugs, Vasoconstrictor Vasoconstrictor Agent Agent, Vasoconstrictor Vasoactive Agonist Agonist, Vasoactive Vasoconstrictor Vasopressor Agents Agents, Vasopressor	
--	--	--	--	---	--

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### Análisis estadístico descriptivo

Se utilizó el paquete estadístico RStudio versión 1.1.456 para Mac®. Se realizó análisis descriptivo de las variables de interés. Se analizaron las variables clínicas, bioquímicas y demográficas con cirrosis. Se efectuó el análisis univariado de cada una de las variables predictoras. Para conocer la distribución de las variables continuas se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk cuando las variables tuvieron 50 o menos repeticiones, y la prueba de Kolmogorov-Smirnov cuando las variables tuvieron  $n > 50$  repeticiones.

Las variables continuas se describieron con su medida de tendencia central (mediana y rango) y de dispersión según su distribución. Las variables con distribución normal se describieron con la media y desviación estándar. El resto de las variables tuvieron distribución no normal y se describieron mediante la mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se describieron mediante su número y porcentaje.

### Análisis estadístico inferencial.

Se analizaron y se compararon las variables clínicas, bioquímicas y demográficas de los pacientes con y sin SHR. Las variables continuas fueron analizadas con la prueba de Shapiro-Wilk para conocer su distribución. Las variables continuas con distribución normal se describieron mediante su media y desviación estándar, fueron evaluadas mediante la prueba de Levene para conocer la homogeneidad de varianzas. Las

variables continuas con distribución normal y homocedasticidad se compararon con la prueba de t-student para muestras independientes.

Las variables con distribución no normal o heterocedasticidad se compararon mediante la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las variables categóricas y dicotómicas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, según las frecuencias esperadas y se obtuvo la razón de momios con IC 95% en las variables dicotómicas.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS.**

### **Investigación sin riesgo**

Se trató de un estudio donde se evaluó la información contenida en los expedientes de pacientes con cirrosis que desarrollaron síndrome hepatorenal en pacientes hospitalizados. No se realizó ninguna intervención directa en pacientes.

La información obtenida del expediente clínico se mantuvo resguardada y codificada. Para garantizar la confidencialidad de la información, los resultados se reportaron en conjunto, de manera que no es posible identificar individualmente cada uno de los casos.

El estudio no viola los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y su actualización en octubre del 2013.

Adicionalmente, se siguieron las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana sobre los criterios para la ejecución de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, del Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20, 21 y 22.38.

El protocolo se sometió a revisión por parte del comité académico de la especialidad de Medicina interna de la Facultad de Medicina de la U.A.S.L.P en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Se solicitó autorización al director del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, así como evaluación por parte del Comité de ética e investigación del Hospital Central, obteniendo el registro: 03-24.

## **Declaración de conflictos de interés**

No se declaró ningún conflicto de interés.

## **10. ORGANIZACIÓN.**

### **Plan de trabajo**

Se realizó el sometimiento de protocolo de tesis al Comité de ética e investigación de Medicina interna, posterior a la aprobación, se inició la recolección de datos y variables por medio del expediente clínico.

Se solicitó al Departamento de Atención Hospitalaria (DAHOS) mediante documento firmado por las autoridades competentes, el registro hospitalario de pacientes que hayan recibido atención médica intrahospitalaria entre 01 de enero del 2012 y 31 de diciembre del 2022 con las siguientes palabras clave en diagnóstico de egreso de las primeras tres afecciones: “Cirrosis Hepática”, “Síndrome Hepatorrenal” “Hepatopatía de origen a determinar”.

Se buscaron en archivo clínico los expedientes clínicos de pacientes que cumplieran los criterios de selección y se recabaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes hermafamiliares, antecedentes personales patológicos, etiología de cirrosis, tiempo de evolución, tratamiento, complicaciones, estudios bioquímicos y gabinete, la presencia de SHR y desenlace.

Se elaboró una base de datos en Excel y se realizó el análisis estadístico correspondiente mediante RStudio versión 1.1.456 para Mac®. Posteriormente se redactó el documento final de tesis.

**Recursos humanos:**

Dr. Sebastián Saúl Flores Rubio. Investigador principal y tesista. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Residente de especialidad Medicina Interna. Facultad de Medicina, U.A.S.L.P. Elaboración y desarrollo del protocolo de investigación, diseño metodológico, análisis estadístico, resultados, discusión y conclusiones.

M. en C. Emmanuel Rivera López. Director metodológico. Médico Internista y Endocrinólogo Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Facultad de Medicina, U.A.S.L.P. Coordinación y revisión del protocolo de investigación. Revisión de antecedentes, metodología, resultados, discusión y conclusiones.

M. en C. Jaime Antonio Borjas García. Co-Director de Tesis. Médico Internista y Nefrólogo. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Facultad de Medicina, U.A.S.L.P. Coordinación y revisión del protocolo de investigación. Revisión de antecedentes, metodología, resultados, discusión y conclusiones.

M. en C. Luis Gerardo Chaires Garza. Co-Director clínico. Médico Internista y Gastroenterólogo. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Facultad de Medicina, U.A.S.L.P. Coordinación y revisión del protocolo de investigación. Revisión de antecedentes, metodología, resultados, discusión y conclusiones.

Georgina Cristina Delgado Juarez. Médico Pasante de Servicio Social. Universidad Cuauhtémoc, Campus San Luis Potosí. Recuperación de información de expediente clínicos y llenado de base de datos.

**Recursos materiales:**

Uso de expedientes DAHOS del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

**Capacitación de personal**

Capacitación de personal: No necesaria

Adiestramiento de personal: No necesaria

**Financiamiento:**

Interno: No necesario

Externo: No necesario

## 11. RESULTADOS.

Se identificaron 600 registros de expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de cirrosis con o sin síndrome hepatorenal en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” hospitalizados durante el periodo del 01 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2022.

Se localizaron 316 expedientes que fueron evaluados, de los cuales 280 pacientes tenían diagnóstico de Cirrosis sin SHR (grupo de control) y 36 pacientes con SHR (grupo de casos). Se eliminaron 191 expedientes del grupo control por no contar con la información necesaria (ausencia de estudios bioquímicos que no permitieron estadificar al paciente según las escalas de Child-Pugh y MELD-Na y que presentaron expediente incompleto) y 6 expedientes del grupo control, que cumplieron criterios de SHR se analizaron en el grupo de casos.

En el grupo de casos se identificaron 36 expedientes con síndrome hepatorenal, de los cuales se eliminaron 12 expedientes por no cumplir con los criterios para el diagnóstico y/o estudios bioquímicos y gabinete completos; por lo que al final se obtuvo 30 casos y 83 controles para su análisis, con una relación 1:2.7 (**figura 3**).

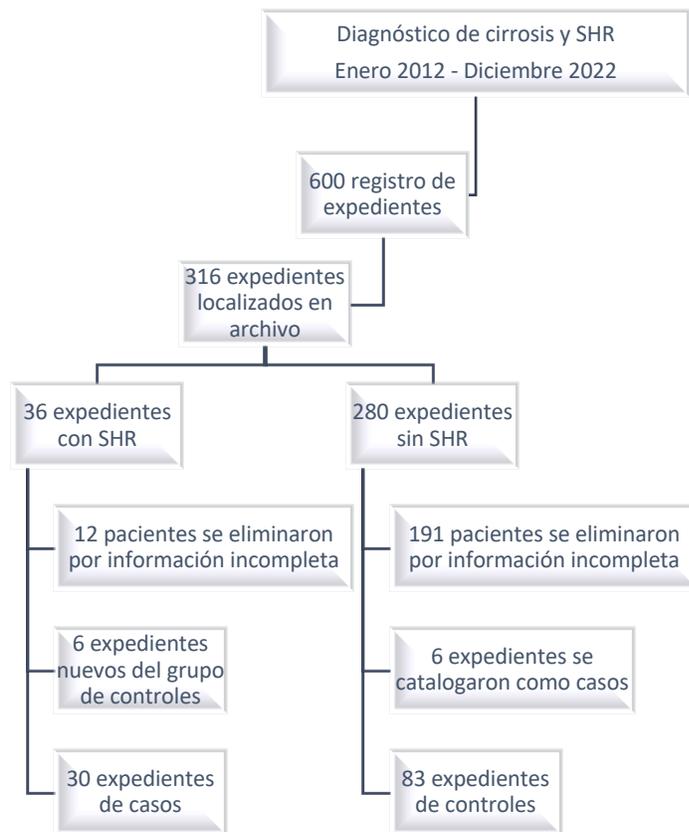


Figura. 3. Diagrama de flujo de selección de expedientes de casos y controles.

## Características de la población general.

En cuanto a las características de la población general, se muestran en la tabla 1, la edad media fue de 55.3 años donde 88 pacientes (77.9%) fueron de sexo masculino. La comorbilidad con más predominancia en los pacientes fue Diabetes Mellitus tipo 2. En cuanto a la cirrosis, el tiempo promedio de diagnóstico fue 24 meses y su etiología principal fue por alcohol en 92 (81.4%) pacientes.

La principal etiología de cirrosis fue por consumo de alcohol, identificada en 92 (81.4%) pacientes; infección por virus de hepatitis C (VHC) y autoinmune con 3 (2.6%) pacientes cada una, incluyendo colangitis biliar primaria (CBP) y hepatitis autoinmune

(HA) en 1 y 2 casos, respectivamente. Sólo 4 (3.5%) pacientes fueron considerados como etiología metabólica (hígado graso no alcohólico), y 10 (9.7%) pacientes como idiopática.

El tratamiento previo consistió en uso de diuréticos (furosemide y espironolactona en combinación) en 57 (55.3%) pacientes y beta bloqueadores (propranolol) en 49 (48.5%) pacientes.

<b>Tabla 1. Características de la población general</b>	
<b>Variables</b>	<b>N= 113</b>
<b>Casos (n, %)*</b>	30 (26.5)
<b>Sexo masculino (n, %)*</b>	88 (77.9)
<b>Edad (años)*</b>	55.3 ± 11.9
<b>Comorbilidades (n, %)*</b>	
• DM	32 (28.3)
• HAS	23 (20.4)
• Reumatológicas	4 (3.5)
• Cirrosis	81 (71.7)
<b>Etiología de la cirrosis (n, %)*</b>	
• Alcohólica	92 (81.4)
• VHC	3 (2.65)
• Autoinmune	3 (2.65)
• Hígado graso no alcohólico	4 (3.54)
• Idiopático	11 (9.73)
<b>Uso de diurético (n, %)*</b>	57 (55.3)
<b>Uso de B-bloqueador</b>	49 (48.5)
<b>Descompensación hepática al ingreso (n, %)</b>	
• STDA	110 (97.3)
• PBE	71 (62.8)
• Hepatitis alcohólica	18 (15.9)
• NAC	10 (17.7)
• Encefalopatía WH 1	14 (12.4)
• Encefalopatía WH 2	35 (31.0)
• Encefalopatía WH 3	7 (6.19)
• ITU	2 (1.77)
• GEPI	7 (6.2)
• Otras infecciones	2 (1.8)
• Ascitis refractaria	2 (1.8)
• Síndrome de abstinencia	8 (7.1)
• Coagulopatías	6 (5.3)
	17 (6.2)
<b>Lesión Renal Aguda (n, %)</b>	
• LRA al ingreso	60 (53.1)
• LRA durante hospitalización	4 (3.5)

• Revirtió	29 (44.6)
• Mejoro funcionamiento renal	47 (64.4)
<b>Presencia de ascitis (n, %)+</b>	42 (47.7)
MELD Na al ingreso (puntos)^	23.0 (14.0)
CHILD PUGH al ingreso ( puntos)^	10.0 (2)
<b>USG Hepático (n, %)+</b>	109 (96.5)
• Hepatopatía crónica	109 (96.5)
<b>USG Morfología renal (n, %)+</b>	51 (45.1)
Cronicidad	1 (1.3)
<b>Afección durante hospitalización (n, %)+</b>	
• Neurológica	15 (13.3)
• Hemodinámica	8 (7.1)
• Sepsis	8 (7.1)
• Pulmonar	3 (2.7)

\* Variable categórica expresada con número y porcentaje, \*\* Variable continua con distribución anormal expresada con mediana y RIC. DM= Diabetes Mellitus, HAS Hipertensión Arterial Sistémica, VHC= Virus de Hepatitis C. STDA= Sangrado de tubo digestivo alto, PBE= Peritonitis bacteriana espontanea, NAC= Neumonía adquirida en la comunidad, WH= West Haven, ITU= Infección de tracto urinario, GEPI= Gastroenteritis probablemente infecciosa, USG= ultrasonido.

La causa de hospitalización por descompensación hepática se reportó en 110 (97.3%) pacientes, que se describen en la **tabla 1**. La principal causa de descompensación fue sangrado de tubo digestivo alto, identificado en 71 (62.8%) pacientes secundario principalmente a hipertensión portal.

Las causas de hospitalización se reportó la presencia de infecciones, como peritonitis bacteriana espontanea (PBE), con 18 (15.9%) pacientes; neumonía adquirida en la comunidad en 14 (12.4%) pacientes, (3 por Sars-Cov-2); y otras infecciones como infección de tracto urinario, gastroenteritis, celulitis entre otras.

La presencia de lesión renal aguda fue identificada en 60 (53.1%) pacientes a su ingreso, de los cuales, en 29 (44.6%) pacientes revirtió y en 47 (64.4%) mejoró el funcionamiento renal posterior a corregir el estado de volemia. La presencia de LRA intrahospitalaria se observó en 4 (3.5%) pacientes.

En cuanto a las características de la cronicidad de la cirrosis, del total de la muestra 42 (47.7%) pacientes presentaron ascitis; el USG de hígado y vía biliar informó datos de hepatopatía crónica en 109 (96.5%) pacientes. Se realizó USG de morfología

renal en los 51 (45.1%) pacientes que tuvieron LRA y sólo en 1 (1.3%) paciente control se identificó datos compatibles con enfermedad renal crónica.

La media del puntaje en escala de MELD Na al momento de ingreso a hospitalización fue de 23 (14) y de CHILD PUGH de 10 (2).

Las afecciones orgánicas durante la hospitalización fueron de predominio neurológicas en 15 (13.3%) pacientes, inestabilidad hemodinámica en 8 (7.1%) pacientes y presencia de sepsis en 8 (7.1%) pacientes y afección pulmonar en 3 (2.7%) pacientes.

En cuanto las características de SHR; en la terapia farmacológica empleada se utilizaron vasopresores (terlipresina o norepinefrina) en 75 (66.4%) pacientes y albúmina humana en 39 (34.5%) pacientes. La media de horas de empleo de estos fármacos fue de 95 (65.5) y 60 (83) horas en el grupo de vasopresor y albúmina humana, respectivamente.

29 (25.7%) pacientes desarrollaron síndrome hepatorenal, de los cuales, 28 (24.8%) cumplieron con los criterios para diagnóstico de SHR, 6 (12.5%) tuvieron resolución del síndrome y 14 (12.4%) fallecieron.

Se realizó a su egreso y/o defunción las escalas MELD-Na y CHILD PUGH y se obtuvo 19.5 (11.5) puntos y 10 (2.2) puntos respectivamente. Se registró muerte en 14 (12.4%) pacientes del total de la población y 4 (3.5%) pacientes fallecieron durante su hospitalización.

Dentro de los estudios de laboratorios que se recabaron, se describe en la biometría hemática, los niveles de hemoglobina fueron  $9.4 \pm 3.3$  g/dl, leucocitos de 10.1 (7.3) k/uL y la concentración plaquetaria de  $124,000 \pm 84,000$  k/uL. Los datos de química sanguínea y electrolíticos séricos se presentan en la **tabla 2**, destacando cifras de glucemia de 121 (53) mg/dl, urea de 50 (87) mg/dl y creatinina sérica de 1.4 (1.9) mg/dl.

**Tabla 2. Estudio de laboratorios**

<b>Variabes</b>	<b>N= 113</b>
<b>Química Sanguínea</b>	
• Glucosa (mg/dl)	121 (53)
• Urea (mg/dl)	50 (87)
• BUN (mg/dl)	29 (39.4)
• Cr sérica (mg/dl)	1.4 (1.9)
• TFGe (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	58 (76.8)
• Cr previa (n=71, mg/dl)	0.8 (0.4)
• Tiempo de deterioro (n, meses)	90 (355)
• PCR (mg/dl)	3.4 (5.2)
<b>Electrolitos</b>	
• Sodio (Na) (mmol/L)	135 (8)
• Potasio (K) (mmol/L)	4.5 (1.1)
• Cloro (Cl) (mmol/L)	107 (10)
<b>Pruebas de funcionamiento hepático</b>	
• Proteínas totales (gr/dl)	6.1 ± 1.0
• Globulinas (gr/dl)	3.6 (1.6)
• Albúmina (gr/dl)	2.5 ± 0.6
• Bilirrubinas totales (mg/dl)	3.1 (6.9)
• BI (mg/dl)	1.4 (2.9)
• BD (mg/dl)	1.4 (4.0)
<b>Tiempos de coagulación</b>	
• TP (seg)	17.6 (7.6)
• INR (n)	1.6 (0.7)
• TTP (seg)	38.7 (13.2)

BI= Bilirrubina Indirecta, BD= Bilirrubina Directa, TP= Tiempo de Protrombina, INR= International Normalized Ratio, TTP= Tiempo Parcial de Tromboplastina, BUN= Nitrógeno Ureico en Sangre, Cr= Creatinina, TFGe= Tasa de Filtrado Glomerular Estimada, PCR= Proteína C reactiva

Las pruebas de funcionamiento hepático y coagulación se describen en la **tabla 2**. Los tiempos de coagulación, se destacó: TP de 17.6 (7.6) segundos, INR 1.6 (0.7) y TTP de 38.7 (13.2) segundos.

Se recabaron datos del examen general de orina en 96 (84%) pacientes. Se presentó proteinuria en 40 (42.1%) pacientes; leucocituria en 40 (40.8%) pacientes y eritrocituria en 36 (39.6%) pacientes. En los 47 pacientes con LRA se calculó fracción de excreción de sodio (FeNa) en 0.4% (1.1) y fracción excretada de urea (FeUr) de 19.8% (28.2).

En 83 (73.4%) pacientes se estudió ascitis, Las células totales fueron polimorfonucleares (PMN) en 80% y mononucleares (MN) en 20%. Las proteínas totales fueron de 1.1 (1.0) g/dl, siendo albúmina de 0.3 (0.4) g/dl.

En cuanto a la valoración del funcionamiento renal al egreso, la creatinina (o última registrada) fue de 0.9 (0.9) mg/dl y la TFGe al egreso de 83.1 (59.1) ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La disminución de creatinina respecto al basal fue de 0.8 (1.8) mg/dl y mejoría de TFGe de 36.5 ± 22.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

### **Comparación de características de los pacientes con y sin síndrome hepatorenal.**

Las características generales de ambos grupos (**tabla 3**) fueron las siguientes: el sexo masculino fue de 27 (93.1 %) vs 61 (72.6%) en los pacientes con y sin SHR, respectivamente, con OR de 5.03 (IC95%, 1.11-47.1, p=0.0212). La edad fue de 53 ± 12.4 y 56.1 ± 11.6 años, con p=0.2181.

En los APP se registraron las siguientes características de interés: LRA previa se reportó en 9 (31%) vs 10 (11.9%) pacientes, DM en 3 (10.3%) vs 29 (34.5%) pacientes, HAS en 3 (10.3%) vs 20 (23.8%) pacientes y enfermedades autoinmunes (LES y AR) en 0 vs 4 (4.8%) pacientes.

**Tabla 3. Características generales de grupos**

Variable	Total N=113	Casos n=30	Controles n=83	p (OR, IC 95%)
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	88 (77.9)	27 (93.1)	61 (72.6)	0.0212 (5.03, 1.11-47.1)

<b>Edad (años)</b>	55.3 ± 11.9	53.0 ± 12.4	56.1 ± 11.6	0.2181
<b>APP (n, %)</b>				
• LRA previa	19 (16.8)	9 (31)	10 (11.9)	0.0401(3.29, 1.03-10.4)
• DM	32 (28.3)	3 (10.3)	29 (34.5)	0.0158 (0.22, 0.04-0.82)
• HAS	23 (20.4)	3 (10.3)	20 (23.8)	0.1806 (0.37, 0.07-1.42)
• Reumatológicos	4 (3.5)	0 (0)	4 (4.8)	0.5708 (0.0, 0-4.42)
• Cirrosis	81 (71.7)	19 (65.5)	62 (73.8)	0.4743 (0.68, 0.25-1.89)
<b>Tiempo de cirrosis (n=79, meses)</b>	24.0(41.5)	4 (17)	36 (48)	0.0001
<b>Etiología de cirrosis (n, %)</b>				
• Alcohólica	92 (81.4)	28 (96.5)	64 (76.2)	0.2869
• VHC	3 (2.65)	0 (0)	3 (3.5)	
• Autoinmune	3 (2.65)	0 (0)	3 (3.5)	
• Hígado graso no alcohólico	4 (3.54)	0 (0)	4 (4.7)	
• Idiopático	11 (9.73)	1 (3.4)	10 (11.9)	
<b>Uso de diurético (n, %)</b>	57 (55.3)	16 (55.2)	41 (55.4)	1.0 (0.99, 0.38-2.59)
<b>Uso de B-bloqueador</b>	49 (48.5)	10 (34.5)	39 (54.2)	0.0828 (0.45, 0.16-1.18)
<b>Características de las complicaciones de Cirrosis</b>				
<b>Descompensación hepática al ingreso (n,%)</b>				
• STDA	110 (97.3)	28 (96.6)	82 (97.6)	1.0 (0.69, 0.03-41.7)
• PBE	71 (62.8)	13 (44.8)	58 (69)	0.0262 (0.37, 0.14-0.95)
• Hepatitis alcohólica	18 (15.9)	8 (27.6)	10 (11.9)	0.0740 (2.79, 0.84-9.04)
• Ascitis refractaria	10 (17.7)	10 (34.5)	10 (11.9)	0.0103 (3.84, 1.24-12.03)
• NAC	14 (12.4)	2 (6.9)	6 (7.1)	1.0 (0.96, 0.09-5.82)
• ITU	35 (31.0)	5 (17.2)	9 (10.7)	0.3461 (1.73, 0.41-6.43)
• GEPI	7 (6.19)	3 (10.3)	4 (4.8)	0.3702 (2.29, 0.31-14.5)
• Otras infecciones	2 (1.77)	1 (3.4)	1 (1.2)	0.4491 (2.93, 0.04-235.0)
• Síndrome de abstinencia	7 (6.2)	1 (3.4)	1 (1.2)	0.4491 (2.93, 0.04-235.0)
• Coagulopatía	2 (1.8)	0 (0)	6 (7.1)	0.3356 (0.0, 0-2.44)
• Encefalopatía WH 1	2 (1.8)	2 (6.9)	5 (6)	1.0 (1.17, 0.11-7.66)
• Encefalopatía WH 2	8 (7.1)	8 (27.5)	27 (32.1)	0.9362
• Encefalopatía WH 3	6 (5.3)	2 (6.8)	5 (5.9)	
	17 (6.2)	0 (0)	2 (2.3)	

VHC= Virus de Hepatitis, AHF= Antecedentes Heredofamiliares, DM= Diabetes Mellitus, HAS Hipertensión Arterial Sistémica, VHC= Virus de Hepatitis C, LRA= Lesión Renal Aguda

Dentro de las principales complicaciones y/o motivos de ingreso al servicio de medicina interna; descompensación hepática en cualquiera de sus formas (**tabla 3**) en 28 (96.6%) vs 82 (97.6%) pacientes y por causas específicas como STDA (13 vs 58), síndrome de abstinencia (0 vs 6), encefalopatía hepática grado 1, 2 y 3, entre otras. En las infecciones como causa de descompensación fueron las siguientes: PBE en 8

(27.6%) vs 10 (11.9%) pacientes, NAC en 5 (17.2%) vs 9 (10.7%) pacientes e ITU en 3 (10.3%) vs 4 (4.8%) pacientes.

Los estudios bioquímicos se describen en la **tabla 4**. Destaca dentro de la química sanguínea la comparación de valores de creatinina sérica de 2.7 (2.8) vs 0.9 (0.9) mg/dl; urea 116 (91.5) vs 54.5 (62.4) mg/dl y TFG<sub>e</sub> de 25 (27) vs 84.6 (69.2) ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

**Tabla 4. Estudios bioquímicos**

Variable	Total N=113	Casos n=30	Controles n=83	p (OR, IC95%)
<b>Biometría Hemática</b>				
• Hemoglobina (g/dl)	9.4 ± 3.3	10.9 ± 2.8	8.8 ± 3.3	0.0039
• Leucocitos (k/uL)	10.1 (7.3)	14.6 (11.2)	8.6 (6.2)	0.0001
• Plaquetas (k/uL)	124 ± 84	125 (81)	96.9 (87.8)	0.1066
<b>Química Sanguínea</b>				
• Glucosa (mg/dl)	121 (53)	93 (36)	127 (62.5)	0.0001
• Urea (mg/dl)	50 (87)	116 (91.5)	54.5 (62.4)	0.0003
• BUN (mg/dl)	29 (39.4)	54.5 (52.5)	26 (28.9)	0.0001
• Cr sérica (mg/dl)	1.4 (1.9)	2.7 (2.8)	0.9 (1.0)	0.0001
• TFG <sub>e</sub> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	58 (76.8)	25 (27)	84.6 (69.2)	0.0001
• Cr previa (n=71, mg/dl)	0.8 (0.4)	1.0 (0.5)	0.8 (0.3)	0.0145
• Tiempo de deterioro (n, meses)	90 (355)	45 (45)	65 (361)	0.0055
• PCR	3.4 (5.2)	4.9 (5.1)	3.1 (5.4)	0.1708
<b>Función renal final</b>				
• Disminución de Cr (mg/dl)	0.8 (1.8)	2.2 (2.0)	0.7 (1.2)	0.0271
• Mejoría de TFG <sub>e</sub> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	36.5 ± 22.4	32.3 ± 29.9	37.7 ± 20.4	0.5101
• Cr Final (mg/dl)	0.9 (0.9)	2.7 (2.0)	0.9 (0.3)	0.0001
• TFG <sub>e</sub> final (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	83.1 (59.1)	25.2 (18)	95.8 (43.4)	0.0001
<b>Lesión Renal Aguda (n, %)</b>				
• LRA al ingreso	60 (53.1)	30 (100)	31 (36.9)	∞
• LRA durante hospitalización	4 (3.5)	3 (10.3)	1 (1.2)	0.0514 (9.34, 0.72-507.0)
• Revirtió	29 (44.6)	0 (0)	29 (80.6)	0.0001 (0.0, 0-0.05)
• Mejoró TFG <sub>e</sub>	47 (64.4)	10 (34.5)	37 (84.1)	0.0001 (0.10, 0.03-0.34)

Cr= Creatinina, TFG<sub>e</sub>= Tasa de Filtrado Glomerular Estimada, LRA= Lesión Renal Aguda.

En cuanto las pruebas de funcionamiento hepático, se recabó los siguientes resultados: proteínas totales de  $6.1 \pm 0.9$  vs  $6.2 \pm 1.1$  g/dl, albúmina  $2.2 \pm 0.5$  vs  $2.0 \pm 4.8$  g/dl, con  $p < 0.0030$ ; bilirrubinas totales  $12$  (19.8) vs  $2.0$  (4.8) mg/dl, bilirrubina indirecta  $4.9$  (6.1) vs  $1.1$  (1.9) mg/dl y bilirrubina directa  $6.6$  (16.1) vs  $0.8$  (1.8) mg/dl, estas últimas con  $p < 0.0001$ . En cuanto los tiempos de coagulación, el TP fue de  $22.4$  (8.5) vs  $16.4$  (5) segundos, con  $p < 0.0001$ , INR en  $2.1$  (0.9) vs  $1.5$  (0.6) con  $p = 0.0003$ , y TTP  $47.6$  (14) vs  $35.9$  (9.5) segundos, con  $p > 0.0001$ .

En el examen general de orina, se documentó proteinuria en  $15$  (57.7%) vs  $25$  (36.2%) pacientes, leucocituria en  $12$  (44.4%) vs  $28$  (39.4%) pacientes, eritrocituria en  $9$  (37.5%) vs  $27$  (40.3%) pacientes y bilirrubinas en  $11$  (42.35) vs  $17$  (23.9%) pacientes. En pacientes con LRA se reportó la FeNa de  $0.4$  (1.1) %, vs  $0.5$  (1.0) % y FeUr de  $24.5$  (30) % vs  $19$  (19)%.

El funcionamiento renal (**Tabla 4**), se comparó la creatinina sérica inicial vs la creatinina a su egreso (y/o última registrada), destaca la disminución de creatinina en  $2.2$  (2.0) vs  $0.7$  (1.2) mg/dl y mejoría de TFGe fue de  $32.3 \pm 29.9$  vs  $37.7 \pm 20.4$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Las características de la LRA; a su ingreso se presentó en  $30$  (100%) vs  $31$  (36.9%) pacientes y LRA durante la hospitalización en  $3$  (10.3%) vs  $1$  (1.2%) pacientes.

En cuanto a las características crónicas de la cirrosis, la ascitis se presentó en  $22$  (75.9%) vs  $20$  (33.9%) pacientes, con OR de  $5.99$  (IC 95%,  $2.05-19.6$ ,  $p < 0.0003$ ); la severidad para hepatopatía crónica se documentó por las escalas MELD-Na y CHILD PUGH a su ingreso, con un puntaje de  $34$  (12) vs  $21$  (9.5) puntos para MELD-Na y  $12$  (2) vs  $10$  (1) puntos en la clasificación de Child-Pugh con  $p < 0.0001$  en ambas escalas. En aquellos pacientes con lesión renal aguda, se realizó USG de morfología renal en  $25$  (86.2%) vs  $26$  (31%) pacientes, con  $p < 0.0001$  y con datos de enfermedad renal crónica en  $0$  vs  $1$  (2.1%) con  $p = 1.0$ .

El tratamiento farmacológico utilizado se describe en la **tabla 5**, El uso de vasopresores intravenosos (norepinefrina y terlipresina) se realizó en 22 (75.9%) vs 53 (63.1%) pacientes y el tiempo de uso de vasopresores fue de 72 (72) vs 96 (48) horas.

Durante la hospitalización se reportaron afecciones orgánicas, las principales fueron: alteración neurológica en 7 (24.1%) vs 8 (9.5%) pacientes, con OR de 2.99 (IC95%, 0.82-10.7, p=0.0591); hemodinámica en 6 (20.7) vs 2 (2.4%) pacientes, con OR de 10.4 (IC95%, 1.72-112.2, p=0.0035).

El desenlace de los pacientes se describe en la **tabla 5**, en dónde se reporta lo siguiente: se remitió el motivo de hospitalización en 14 (48.3%) vs 80 (95.2%) pacientes y muerte en 14 (48.3%) vs 0 pacientes ( $p=\infty$ ), con tiempo para la muerte de 14 (48.3) vs 0 días ( $p=\infty$ ).

<b>Tabla 5. Características de Tratamiento, morbilidad y mortalidad.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Total N=113</b>	<b>Casos n=30</b>	<b>Controles n=83</b>	<b>p (OR, IC95%)</b>
<b>Terapéutica (n, %)</b>				
• Uso de vasopresor	75 (66.4)	22 (75.9)	53 (63.1)	0.2582 (1.83, 0.66-5.67)
• Uso de albúmina	39 (34.5)	23 (79.3)	16 (19)	0.0001 (15.7, 5.20-55.6)
<b>Tiempo de vasopresor (n, horas)</b>	96 (65.5)	72 (72)	96 (48)	0.744
• Tiempo de albúmina (n, horas)		60 (95)	60 (30)	0.6418
Remitió causa de ingreso (n, %)	94 (83.2)	14 (48.3)	80 (95.2)	0.0001 (0.05, 0.01-0.18)
<b>Desarrolló Síndrome Hepatorrenal (n, %)</b>	29 (25.7)	29 (25.7)	NA	$\infty$
• Resolución de SHR	14 (12.5)	14 (12.5)	NA	$\infty$
<b>Muerte (n, %)</b>	14 (12.4)	14 (48.3)	NA	$\infty$
<b>Tiempo de muerte (días)</b>	7 (40)	7 (40)	NA	$\infty$
MELD Na al egreso (n, puntos)	19.5 (11.5)	34.5 (12.2)	18 (9.0)	0.0001
Child Pugh al egreso (n,puntos)	10.0(2.2)	12 (3)	9 (2.2)	0.0001

## 12. DISCUSIÓN

En este estudio se documentó la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de SHR en nuestro hospital.

Se realizó un estudio de casos y controles que incluyó 113 pacientes, con una relación 1: 2.7. Este número de pacientes es mayor a lo descrito en artículos actuales, con un promedio de 12-20 pacientes con SHR vs 30 en esta investigación.<sup>6,7,55</sup> La frecuencia de 9.4% de SHR, no se puede considerar como prevalencia en los pacientes, ya que este estudio fue de casos y controles, el cual es diseñado para identificar factores asociados a una condición y no un estudio de prevalencia donde se incluye a una muestra representativa de la población para estimar esta.

La prevalencia reportada varía según estudios desde 14%-40%,<sup>4,5</sup> Sin embargo, como se menciona en otras revisiones, la incidencia y prevalencia continúa disminuyendo con el paso de los años. En las últimas décadas se documentó que existe un riesgo acumulado para el desarrollo de SHR a 5 años de 11% en pacientes con características similares a las de este estudio, lo que contrasta con los artículos epidemiológicos internacionales.<sup>56,4,7</sup>

En México solo existe un artículo prospectivo de 13 pacientes en donde se evaluó la respuesta al tratamiento, y se encontró que el 61% de los pacientes respondían al tratamiento.<sup>41</sup> Nuestro estudio sería el primero de casos y controles en nuestro medio, que además de información epidemiológica, se estiman factores de riesgo para su desarrollo, además de incluir una población considerable de un solo centro hospitalario en los últimos 10 años.

De las características demográficas se observó que la edad no tuvo diferencia entre ambos grupos. Ningún antecedente heredofamiliar como DM, HAS, Cirrosis fue estadísticamente significativo para la patología buscada y misma información continua sin evidencia, probablemente por lo poco relevante. Sin embargo, en los pacientes con

cirrosis de etiología autoinmune (CBP y hepatitis autoinmune) se documentó misma patología en padres y hermanos, lo cual no contrasta con lo reportado por Lleo y colaboradores en donde solo 1.3% a 9% presenta el antecedente heredofamiliar. A pesar de esto, el número de muestra de este estudio no es suficiente para realizar una comparativa con este fin.<sup>10</sup>

Dentro de los antecedentes personales patológicos destaca la importancia de LRA previa para el desarrollo de SHR, documentándose un riesgo para el desarrollo de SHR de 3.29 veces más, estadísticamente significativo. Este antecedente no estaba descrito como un factor de riesgo, sin embargo, en estudios de cohorte previos se había documentado la presencia de LRA durante su internamiento con relación a mortalidad de 51%-91%.<sup>10</sup>

La presencia de Diabetes Mellitus se estableció como un factor protector en un 78%, estadísticamente significativo. Esto hace pensar que la afección renal de estos pacientes es mediada por otros mecanismos y no por el propio SHR. Una interrogante es, si estas dos patologías pueden llegar a coparticipar en la afección renal, sin embargo, no hay evidencia que lo respalde.

El diagnóstico de cirrosis establecido fue similar en ambos grupos, y el tiempo de diagnóstico fue menor en el grupo de casos con 4 vs 36 meses. Destaca el periodo de diagnóstico corto con el desarrollo de SHR, si bien, no se puede asociar como factor de riesgo por sí mismo, el sustrato socio-económico pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo de SHR, por lo que se necesitan estudios que comprueban que el nivel socio-económico sea un factor de riesgo. Lo único tangible es el retraso tan importante de valoración médica, por las características clínicas, bioquímicas y por la gravedad evaluada por las escalas al momento de su hospitalización.

La etiología principal fue la hepatopatía alcohólica, sin diferencia entre los grupos. El uso de tratamiento farmacológico no fue estadísticamente significativo, pero cabe mencionar que cerca de la mitad utilizaban diurético, entre el 30%-50% utilizaban beta

bloqueadores y hasta el 35.3% de los pacientes diagnosticados no utilizaban tratamiento alguno.

Uno de los puntos principales de interés es la presencia de descompensación hepática como motivo de hospitalización, siendo la presencia de STDA entre 45-70%, aun así, su presencia se asoció a un 63% menor de SHR. Probablemente la etiología de la lesión renal aguda no compite con la fisiopatología del síndrome hepatorenal y probablemente sea secundario al estado de hipovolemia.<sup>35</sup>

Otras complicaciones como motivo de hospitalización como las infecciosas (PBE, NAC, ITU, GEPI) o encefalopatía hepática no presentaron diferencia entre los grupos. Por otro lado, la presencia de hepatitis alcohólica se asoció 3.84 veces más para el desarrollo de SHR, lo cual no está descrito como factor de riesgo. En un estudio prospectivo en búsqueda de factores de riesgo para el desarrollo de SHR en pacientes con cirrosis y ascitis, reveló que la presencia de hepatomegalia como factor predictor, sin documentar la etiología de la misma, no se correlaciona con el objetivo.<sup>6</sup>

De las complicaciones que llevaron a hospitalización se resolvieron en la mayoría de los controles vs menos de la mitad del grupo de SHR, con un 95% de disminución para el desarrollo del SHR. No se documentaron estudios que analizaran los motivos de hospitalización.

La presencia de LRA a su ingreso fue en un 30% en el grupo control, pero el 80% revirtió al remitir el cuadro de hipovolemia. Datos compatibles con lo ya descrito con incidencia de LRA en pacientes con cirrosis entre un 20-50% en aquellos pacientes con ingreso por descompensación hepática.<sup>8-10,58</sup> La mejoría de TFGe en el grupo controles fue de 37 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, sin embargo, también en el grupo de casos mejoró en 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, es decir, lo que se documenta es la mejoría de TFGe, más no la reversión de SHR. Como se ha documentado previamente, la presencia de LRA conlleva a un peor pronóstico en una mortalidad (hasta de 91%), también en esta misma fuente comparte que se relaciona de manera proporcional la mortalidad a niveles séricos de creatinina.<sup>10</sup>

Un factor característico de hipertensión portal, cronicidad y desenlace, fue la presencia de ascitis, asociado con 6 veces más para el desarrollo de SHR. Esto ya fue descrito desde 1994 por J. Desmet, *et al* misma variable que se incluyó en la clasificación y posteriormente asociado con mortalidad.<sup>55</sup> Aún no se cuenta con la suficiente evidencia que la presencia de ascitis sea causa y/o factor de riesgo para el desarrollo del SHR, dejando a un lado la paracentesis en repetidas ocasiones que si se asocia a SHR, por los cambios hemodinámicos súbitos y mayor riesgo de infecciones, pese a ello, continúa siendo muy debatible la causa original de la LRA.<sup>5,8,10,13,14</sup> Un estudio publicado en 1993 utilizó estas variables para predecir desarrollo y pronóstico del SHR pero solo se menciona a la ascitis como factor de riesgo sin mencionar la fuerza de asociación.<sup>6</sup>

Los pacientes presentaron complicaciones durante su hospitalización, que se evidenció en un cambio en el pronóstico y aumento de riesgo de presentar SHR, como es el caso de afección hemodinámica. Cabe mencionar que, en el grupo de SHR se presentó el deterioro hemodinámico posterior al cumplir los criterios diagnósticos de SHR establecidos por ASSLD y esto pudiera perpetuar y/o exacerbar el SHR. Esta afección hemodinámica se asoció con aumento de más de 10 veces la presencia de SHR.<sup>22</sup>

Estos datos son compatibles con la propia fisiopatología de la enfermedad, caracterizada a grandes rasgos, por un estado de hipoperfusión renal crónica, causada generalmente por la disminución del gasto cardíaco, con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, desregulación del sistema nervioso simpático, y actividad de la vasopresina, en conjunto causando una regulación de perfusión renal alterada que perpetuará este ciclo.<sup>5,16-29</sup>

La presencia de sepsis dentro de su hospitalización presentó un aumento de 5.52 veces para el desarrollo de SHR, por la participación de mediadores inflamatorios como citocinas, IL-6, TNF y endotoxinas en la fisiopatología de SHR.<sup>5</sup> No obstante, en nuestro estudio la razón de momios cruzó la unidad con duda en la significancia estadística, probablemente por el número de pacientes incluidos (8 pacientes) en nuestra serie.

En cuanto a los estudios bioquímicos se documentó la presencia de anemia (grado I y II según la OMS) y plaquetopenia, con sangrado de mucosas en 6%, sin diferencias entre grupos. Evidentemente se encontró niveles de urea superiores en el grupo control con 116 mg/dl, y Cr sérica hasta 3 veces más alta en el grupo de casos, por consecuente la TFGe fue 42.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup> menor.

Ambos grupos se mantuvieron en normalidad electrolítica, a excepción de hiponatremia hipotónica hipervolémica (130 mmol/l) en el grupo de casos, lo cual ya es conocido como factor de riesgo de mortalidad.<sup>15,56</sup>

Las pruebas de funcionamiento hepático fueron compatibles con las alteraciones ya reportadas como hipoalbuminemia e hiperglobulinemia. Se destaca la presencia de hiperbilirrubinemia 6 veces más alta en SHR, esto podría participar como otro mecanismo de daño renal. De la misma manera con el alargamiento de tiempos de coagulación respecto al control establecido por el laboratorio, se observa mayor prolongación en el grupo de SHR. En el estudio de ascitis fue similar en ambos grupos, la única diferencia significativa fue el mayor número de leucocitos en el grupo control con 864 c/mm<sup>3</sup> vs 146 c/mm<sup>3</sup>. Posiblemente por tratarse de infección de baja gravedad con fácil resolución y manejo adecuado y oportuno.<sup>4-5</sup>

En el grupo de SHR sin presentar cambios en el puntaje de las escalas MELD-Na y Child-Pugh, en comparación con el grupo control, donde se observó una disminución de 3 puntos al egreso de la escala de MELD-Na y 1 punto en Child-Pugh con significancia estadística en ambos grupos. Esta disminución de puntajes pudiera explicarse por la remisión de la causa de ingreso (ej. encefalopatía, disminución de un grado de ascitis, mejoría bioquímica). En el grupo de SHR también se correlacionó con mayor mortalidad y complicaciones a corto y largo plazo.<sup>6,15,50,56</sup>

Tanto en el grupo con SHR y grupo control, se estudiaron ambas fracciones de excreción (sodio y urea) y se encontró que ambas fueron compatibles con LRA pre-renal,

sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Esto enfatiza el estado de hipovolemia en ambos grupos, cabe recordar el valor bajo la curva de ambas excreciones podrían no llevarnos a una valoración adecuada de solo basarnos con estos métodos.

Esto refuerza lo mencionado en algunos estudios de pacientes con cirrosis, con y sin ascitis y lesión renal aguda en sus diferentes etiologías y el impacto que tiene esta última como factor pronóstico y de mortalidad. Se ha tratado de correlacionar la etiología de la lesión renal aguda y si tiene un impacto distinto; sin embargo, hasta el momento los estudios han sido contradictorios y generalmente se considera el pronóstico de LRA y SHR de forma independiente.<sup>6,8-14,58</sup>

El 100% de los pacientes se catalogó como SHR-LRA, que probablemente pudieron progresar a SHR-ERC, a pesar de que ya no se obtuvo seguimiento de los mismos después del egreso, por lo cual no se pudieron catalogar como SHR-ERC.

En nuestro nosocomio, se mantuvo una resolución del cuadro de SHR a largo plazo en 12.5% de los pacientes, por debajo de lo reportado en los últimos estudios donde se utilizó vasopresor con y sin albúmina, que varía desde el 13% al 40%,<sup>55</sup> incluso, en un estudio publicado en 2016 por Cavallin y colaboradores documentó una resolución en un 70%, a pesar de ello, la mejoría se presentó en las principales 48 horas, lo que pone en duda la certeza del diagnóstico en ese estudio, por no cumplir con los criterios actuales.<sup>59</sup>

El uso de albúmina se asoció con hasta 15.7 veces más desarrollo de SHR, el uso de esta es un criterio diagnóstico para SHR, por lo que no debe considerarse como tal. Se podría realizar hacer un ensayo clínico controlado con pacientes sin SHR y el uso y no de esta para valorar el riesgo de progresión de la misma. Asimismo, el uso de albúmina es una intervención farmacológica para el manejo de las complicaciones propias de la hepatopatía.

En cuanto a la mortalidad en la población de casos fue de 48.3%, similar a lo reportado en las bibliografías previas. La mediana fue de 7 días, pese a que no se pudo

realizar un seguimiento y en la mayoría de los casos, fueron egresados en conjunto con cuidados paliativos. Por la categoría de SHR-LRA se esperaría una sobrevida de 1-6 meses en promedio acorde a la literatura.<sup>5-7,14-16</sup>

### **13. LIMITACIONES**

El ser un estudio retrospectivo en un solo centro hospitalario, se presentó como una de las principales limitaciones para la realización de este estudio. Los criterios diagnósticos continúan en constantes cambios, se incluyeron a los pacientes que cumplían los criterios más actuales según la AASLD del 2021 (26).

Las otras causas etiológicas (NASH, VHC, Autoimmune) no concuerdan en frecuencia con lo reportado en otros estudios, por lo que no se puede concluir un desenlace específico determinado por una etiología distinta. Así mismo, la causa catalogada como idiopática no contaba con un estudio idóneo (ej. biopsia, estudios metabólicos, etc).

Se perdió el seguimiento a su egreso, a los pacientes que sobrevivieron del grupo control y se desconoce el desenlace de los mismos, ya que en su mayoría se egresaron de manera conjunta con el servicio de cuidados paliativos.

No se pudo contar con un balance hídrico durante su hospitalización para documentar de manera objetiva aquellos pacientes que completaron su reanimación del estado de volemia, así como otros marcadores como USG para valorar el mismo y observar si la reanimación fue adecuada y el funcionamiento renal posterior por otra causa distinta o por persistir el estado de hipovolemia.

No se documentó mediante ecocardiograma la presencia de afección hemodinámica, solo por características clínicas y bioquímicas.

## 14. CONCLUSIONES

Las características poblacionales son similares a lo descrito, donde predominó el sexo masculino, con edad de 55 años y la principal causa de cirrosis fue la hepatopatía alcohólica.

Los factores que se asociaron a los casos con síndrome hepatorenal fueron: sexo masculino (5.5 veces más), antecedente de LRA (3.4 veces más), hepatitis alcohólica (3.9 veces más), alteración hemodinámica durante la hospitalización (10.4 veces más).

La presencia de sepsis presentó una franca tendencia (5.52 veces) pero sin alcanzar una significancia estadística.

Los factores que se asociaron a menor desarrollo de síndrome hepatorenal fueron: diabetes mellitus (28% menos), sangrado de tubo digestivo alto (63% menos) y mejoría de la TFGe (95% menos).

En nuestro centro hospitalario, se mantuvo una resolución del cuadro a largo plazo en 12.5% y la mortalidad registrada fue de 48.3% a 7 días de seguimiento.

## 15. BIBLIOGRAFÍA

1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 245–66.
2. Gobierno de México. Dirección general de epidemiología. Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México. 2020 [[https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/pano-OMENT/panoepid\\_ENT2020.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/pano-OMENT/panoepid_ENT2020.pdf) last access: January 4 of 2024]
3. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181–94.
4. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021; 398(10308): 1359–1376.
5. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1) :23.
6. Ginès, A., Escorsell, A., Ginès, P., Saló, J., Jiménez, W., Inglada, L., Navasa, M., Clària, J, Rimola A, Arroyo V. and Rodés J. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993; 105(1): 229–236.
7. Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996; 23: 164–176.
8. Angeli P, 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.
9. Garcia-Tsao G, Parikh CR and Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008; 48: 2064–2077.
10. Belcher, J. M. et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012; 57: 753–762.

11. Nadim MK, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transplant*. 2012; 18: 539–548.
12. Huelin P, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 15: 438–445.
13. Allegretti AS, et al. Prognosis of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis: a prospective cohort study. *Int. J. Nephrol*. 2015; 1–9.
14. Martín-Llahí M, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011; 140: 488–496.
15. Dameron M. Hepatorenal syndrome: Progressive renal failure in patients with cirrhosis. *JAAPA*. 2011; 24(11): 30–33.
16. Fagundes C. and Ginès P. Hepatorenal syndrome: a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am. J. Kidney Dis*. 2012; 59: 874–885.
17. Schrier RW, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988; 8: 1151–1157.
18. Iwakiri Y and Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006; 43: 121–131.
19. Martin PY, Ginès P and Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N. Engl. J. Med*. 1998; 339: 533–541.
20. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, Milicua J, Jiménez W and Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005; 42(2): 439–447.
21. Ros J, et al. Endogenous cannabinoids: A new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 2002; 122: 85–93.
22. Mauro E, Garcia L, Gadano A, and Valenti L. End-stage liver disease: Management of Hepatorenal syndrome. *Liver Int*. 2021; 41(S1): 119–127.

23. Durand F, Graupera I, Ginès P, Olson JC and Nadim MK. Pathogenesis of hepatorenal syndrome: Implications for therapy. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(2): 318–328.
24. Janicko M, Veseliny E, Senajova G, and Jarcuska P. Predictors of hepatorenal syndrome in alcoholic liver cirrhosis. *Biomed Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015; 159(4): 661–665.
25. Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A and Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin. Liver Dis.* 1994; 14: 23–34.
26. Henriksen JH, Møller S, Ring-Larsen H and Christensen NJ. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol.* 1998; 29: 328–341.
27. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int.* 2008; 3: 294–304.
28. Møller S, Krag A, and Bendtsen F. Kidney injury in cirrhosis: Pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. *Liver Int.* 2014; 34(8): 1153–1163.
29. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH and Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2009; 59: 105–110.
30. Schroeder ET, Shear L, Sancetta SM and Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver: 3. Evaluation of intrarenal blood flow by para aminohippurate extraction and response to angiotensin. *Am. J. Med.* 1967; 43: 887–896.
31. Sacerdoti D, Merlo A, Merkel C, Zuin R and Gatta A. Redistribution of renal blood flow in patients with liver cirrhosis: the role of renal PGE<sub>2</sub>. *J. Hepatol.* 1986; 2: 253–261.
32. Maroto A, et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology.* 1994; 20: 839–844.
33. Biggins SW, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021; 74(2): 1014–1048.

34. Simonetto DA, Gines P and Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020; 370: m2687.
35. Carrion AF, Radhakrishnan R and Martin P. Diagnosis and management of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 14(1): 1–7.
36. Caraceni P, et al. ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018; 391: 2417-29.
37. Cai CX, Maddukuri G, Jaipaul N and Zhang Z. (2014). A treat-to-target concept to guide the medical management of Hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*. 2014; 60(5): 1474–1481.
38. Solà E, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2018; 69: 1250-9.
39. Huelin P, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(3): 438–445.
40. Facciorusso A, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 94–102.
41. Muñoz LE, et al. Reversal of hepatorenal syndrome in cirrhotic patients with Terlipressin plus albumin: First experience in Mexico. *Ann Hepatol*. 2009; 8(3): 207–211.
42. Singh V, et al. (2012). Noradrenaline vs Terlipressin in the treatment of Hepatorenal Syndrome: A randomized study. *J Hepatol*. 2012; 56(6):1293–1298.
43. Jamil K, Pappas SC and Devarakonda KR. In vitro binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V<sub>1</sub> and V<sub>2</sub>. *J Exp Pharmacol*. 2017; 10: 1–7.
44. Tanoue A, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest*. 2004; 113: 302–9.

45. Boyer TD, et al. REVERSE Study Investigators. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1579–1589.
46. Mindikoglu AL and Pappas SC. New developments in hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(2).
47. Magan AA. Terlipressin and hepatorenal syndrome: What is important for nephrologists and hepatologists. *World J of Gastroenterol*. 2010; 16(41): 5139.
48. Nguyen-Tat M, et al. Terlipressin and albumin combination treatment in patients with hepatorenal syndrome type 2. *United European Gastroenterol J*. 2019; 7(4): 529–537.
49. Heinrich S, et al. Markers of cell death predict therapy response in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *United European Gastroenterol J*. 2023; 11: 92–102.
50. Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N and Cai CX. Role of renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care*. 2015; 30: 969–74.
51. Allegretti AS, et al. Prognosis of patients with cirrhosis and AKI who initiate RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: 16-25.
52. Wadei HM. Patients with hepatorenal syndrome should be dialyzed?. *Kidney360*. 2020; 2(3): 410–412.
53. Regner KR. Patients with hepatorenal syndrome should be dialyzed?. *Kidney360*. 2020; 2(3): 413–414.
54. Wang S, et al. Establishment and evaluation of an early prediction model of hepatorenal syndrome in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2023; 23(1).
55. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, and Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994; 19(6): 1513–1520.
56. Shah N, Silva RG, Kowalski A, Desai C and Lerma E. Hepatorenal syndrome. *Dis Mon*. 2016; 62(10): 364–375.

57. Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM and Gershwin EM. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: A comprehensive review. *Semin Liver Dis.* 2019; 40(01): 034–048.
58. Gupta K, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(26): 3984–4003.
59. Cavallin M, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology.* 2016; 63(3): 983-92.
60. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120(4): 179–184.
61. KGIGO 2012 clinical practice guideline for the Evaluation and management of chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2017; 19(1): 22–206.
62. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Jul 15; 7(1): 52.
63. Rodwell VW. Harper: Bioquímica Ilustrada. *McGraw-Hill.* 2019; 31.
64. Bañeras Rius J. Actualización en el manejo de fármacos vasoactivos en insuficiencia cardiaca aguda y shock cardiogénico y Mixto. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 15: 8–14.
65. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5): 373–83.
66. Häussinger D, et al. (2022). Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8(1).
67. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023 Aug;79(2):516-537.
68. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, Servín-Rojas M, Kauffman-Ortega E, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *Lancet Reg Health Am.* 2021 Dec 21;7:100151.



## 16. ANEXOS.

### Anexo 1. Definición de SHR.<sup>34</sup>

OLD NAME	NEW NAME
<p><b>HRS type 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Doubling of serum creatinine to a concentration <math>\geq 2.5</math> mg/dL within 2 weeks</li> <li>■ No response to diuretic withdrawal and 2 day fluid challenge with 1 g/kg/day of albumin 20-25%</li> <li>■ Cirrhosis with ascites</li> <li>■ Absence of shock</li> <li>■ No current or recent use of nephrotoxic drugs (NSAIDs, contrast dye, etc)</li> <li>■ No signs of structural kidney injury               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Absence of proteinuria (<math>&gt;500</math> mg/day)</li> <li>– Absence of hematuria (<math>&gt;50</math> RBCs per high power field)</li> <li>– Normal findings on renal ultrasonography</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>HRS-AKI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Increase in serum creatinine of <math>\geq 0.3</math> mg/dL within 48 hours OR Increase in serum creatinine <math>\geq 1.5</math> times from baseline (creatinine value within previous 3 months, when available, may be used as baseline, and value closest to presentation should be used)</li> <li>■ No response to diuretic withdrawal and 2 day fluid challenge with 1 g/kg/day of albumin 20-25%</li> <li>■ Cirrhosis with ascites</li> <li>■ Absence of shock</li> <li>■ No current or recent use of nephrotoxic drugs (NSAIDs, contrast dye, etc)</li> <li>■ No signs of structural kidney injury               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Absence of proteinuria (<math>&gt;500</math> mg/day)</li> <li>– Absence of hematuria (<math>&gt;50</math> RBCs per high power field)</li> <li>– Normal findings on renal ultrasound</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>HRS type 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gradual increase in serum creatinine, not meeting criteria above</li> </ul>	<p><b>HRS-NAKI</b></p> <p><b>HRS-AKD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Estimated glomerular filtration rate <math>&lt;60</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for <math>&lt;3</math> months in absence of other potential causes of kidney disease</li> <li>■ Percentage increase in serum creatinine <math>&lt;50\%</math> using last available value of outpatient serum creatinine within 3 months as baseline value</li> </ul> <p><b>HRS-CKD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Estimated glomerular filtration rate <math>&lt;60</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for <math>\geq 3</math> months in absence of other potential causes of kidney disease</li> </ul>

Fig 1 | Previous and current definitions of hepatorenal syndrome (HRS). AKD=acute kidney disease; AKI=acute kidney injury; CKD=chronic kidney disease; NAKI=non-acute kidney injury; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug; RBC=red blood cell

## Anexo 2. Estadios de LRA. <sup>60</sup>

**Table 2 | Staging of AKI**

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

### Anexo 3. Tasa de filtrado glomerular estimada. <sup>61</sup>

#### ADULT GFR ESTIMATING EQUATIONS

**2009 CKD-EPI creatinine equation:**  $141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}}$  [ $\times 1.018$  if female] [ $\times 1.159$  if black], where SCr is serum creatinine (in mg/dl),  $\kappa$  is 0.7 for females and 0.9 for males,  $\alpha$  is  $-0.329$  for females and  $-0.411$  for males, min is the minimum of  $\text{SCr}/\kappa$  or 1, and max is the maximum of  $\text{SCr}/\kappa$  or 1.

Anexo 4 Clasificación de Enfermedad Renal Crónica por KDIGO <sup>61</sup>

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR  
and Albuminuria Categories:  
KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

## Anexo 5. Índice de Charlson <sup>65</sup>

Table 2

### Modified Charlson Index

PATHOLOGY	SCORE
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Moderate-severe liver disease	3
Solid metastatic tumor	6
AIDS	6

In addition, for each decade > 50 years 1 extra point is added.

Source: Deyo RA, Cherklin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45(6):613-619.

## Anexo 6. Escala de West Haven <sup>66</sup>

West Haven criteria and clinical description

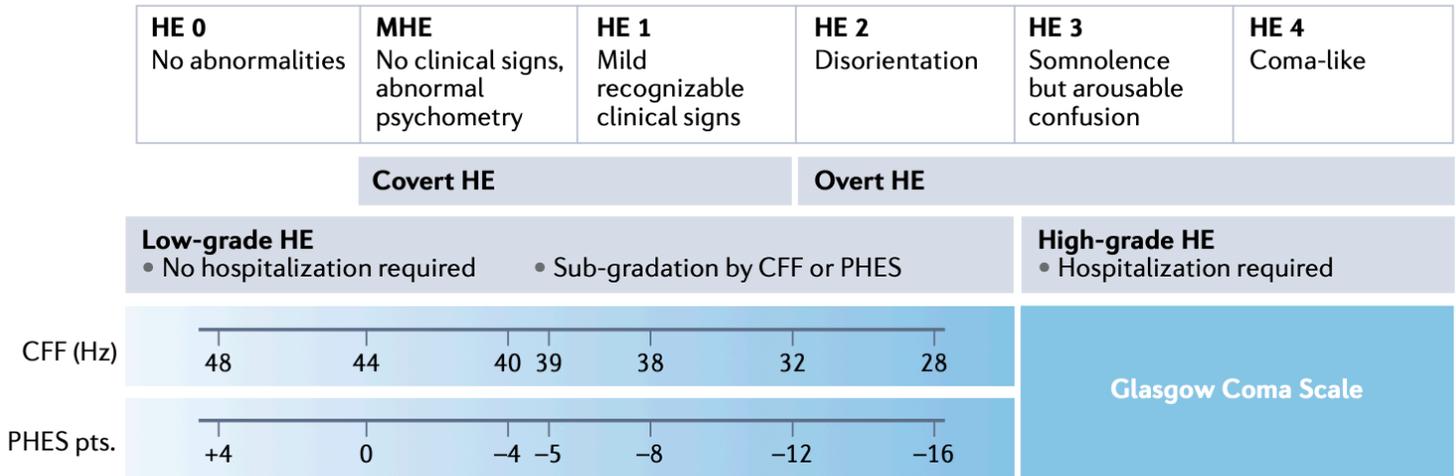


Fig. 5 | **Classification of severity of HE.** According to the West Haven criteria<sup>181</sup>, hepatic encephalopathy (HE) is classified into four stages (HE 1–4) in addition to minimal HE (MHE), which only shows abnormalities in psychometric testing<sup>1,182</sup>. The covert/overt classification summarizes MHE and HE 1 as covert and HE 2–4 as overt HE, whereby the presence of disorientation defines overt HE. The low-grade/high-grade classification defines low-grade HE as disease that does not require hospitalization and describes severity within the low-grade HE range by means of critical flicker frequency (CFF) or Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) test results. High-grade HE corresponds to patients requiring hospitalization and is further characterized by the Glasgow Coma Scale.