

TRABAJO FIN DE MÁSTER

¿Nos permite la cistatina C valorar la respuesta a
diuréticos en descompensación ascítica por
cirrosis hepática?

Estudio analítico prospectivo preliminar.

Can we use cystatin C to evaluate diuretic response in ascitic
decompensation due to cirrhosis?

Preliminary prospective analytical study.

Autora: PAULA GARCÍA CÁMARA

Director: JAVIER FUENTES OLMO

Junio 2016

ÍNDICE

1. Resumen.....	página 4
2. Introducción.....	página 5
3. Objetivos.....	página 9
4. Material y métodos.....	página 10
• Individuos	
• Parámetros	
• Función renal	
• Variables estadísticas	
• Análisis estadístico	
• Cronograma	
5. Resultados.....	página 14
• Evolución clínica	
• Análisis estadístico	
• Interpretación de resultados	
6. Discusión.....	página 23
7. Limitaciones.....	página 26
8. Bibliografía.....	página 28
9. Anexos.....	página 32

RESUMEN

Introducción: el deterioro de la función renal en pacientes con cirrosis hepática ocurre hasta en el 50% de aquellos que ingresan por descompensación edematoascítica. La evaluación de la función renal en estos casos es una situación compleja por la escasa rentabilidad de la creatinina debida a la influencia de sus valores por la fisiopatología propia de la enfermedad. La cistatina C se ha propuesto como potencial marcador. No obstante, a pesar de múltiples estudios, no existen, a día de hoy, claras guías que recomienden su uso, debido especialmente a la falta de evidencias a favor en términos de práctica habitual.

Objetivos: evaluar la asociación y correlación de la cistatina C y las ecuaciones de FG de ella derivadas con la respuesta clínica a tratamiento diurético en casos de descompensación edematoascítica.

Material y métodos: estudio prospectivo realizado, entre abril y junio de 2016, en 5 pacientes con cirrosis que ingresan en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet, por un episodio de descompensación edematoascítica. Se obtiene un control analítico basal que incluye cistatina C, y, tras instaurar el tratamiento diurético convencional, se hacen seriaciones cada 2-4 días. Son seguidos hasta la resolución del episodio o hasta la aparición de complicaciones. Se analiza estadísticamente mediante tests no paramétricos de correlación y asociación, comparando niveles basales con niveles al final del seguimiento en contexto de ausencia o presencia de respuesta clínica.

Resultados: no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para la correlación entre progreso de daño renal medido por cistatina C y respuesta a diuréticos, ni para la asociación entre respuesta clínica a diuréticos y niveles pre- y post-seguimiento de cistatina C, FG según CKD-EPI-creatinina-cistatina C o FG según CKD-EPI-cistatina.

Abreviaturas: FG: filtrado glomerular.

ABSTRACT

Introduction: kidney function impairment in cirrhosis patients occurs in up to 50% of whom get into hospital due to ascitic decompensation. Renal function evaluation in these cases represents a complex situation due to the few effectiveness of creatinine owing to the influence of its levels by the pathophysiology of the illness. Cystatin C is proposed as a new biomarker. Despite numerous studies, nowadays there are not guidelines which recommend its use, due to the lack of evidences that support it in terms of clinical practice.

Objectives: to evaluate the association and correlation between cystatin C and its equations, and the clinical response to diuretic treatment in ascitic decompensation.

Methods: prospective study performed, between april and may 2016, in 5 patients with cirrhosis that are admitted to the Gastroenterology Department of the Hospital Universitario Miguel Servet due to an episode of ascitic decompensation. Analytical control at baseline, which contains cystatin C, is obtained; and, after starting diuretic treatment, controls each 2-4 days are performed. They are followed until clinical resolution or occurrence of complications. Statistical analysis is performed based on correlation and association non-parametrical tests, comparing baseline and post-follow up levels, in context of absence or presence of clinical diuretic response.

Results: no statistical differences are found for the correlation between cystatin C-based renal injury and diuretic response, nor for the association between clinical diuretic response and pre- and post- follow up levels of cystatin C, GFR based on CKD-EPI-creatinine-cystatin C and GFR based on CKD-EPI-cystatin C.

Abbreviations: GFR: glomerular filtration rate

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

La cirrosis hepática es una enfermedad con una relevante repercusión sociosanitaria en nuestro país y en otros países desarrollados. Tiene una estrecha relación con los hábitos de vida; siendo el consumo de alcohol la principal causa (65% del total), seguida por la infección crónica por el virus de la hepatitis C; suponiendo estas en torno al 80-90% de la etiología de la enfermedad diagnosticada en España ^(20,21).

La prevalencia global de cirrosis hepática en nuestro país se estima en el 1-2% de la población, con una mortalidad estimada, según datos del Instituto de Salud Carlos III de 2012, que se encontraba entre 6.45 por cada 100.000 habitantes en la Comunidad de Madrid, hasta 15.34 por cada 100.000 habitantes en Asturias. En un estudio llevado a cabo en 33 regiones españolas, se atribuyó a la cirrosis hepática un 1.9% de la mortalidad total en varones y un 0.7% en mujeres, en el período 1996-2007 ^(20,21).

Fisiopatología

La cirrosis hepática es una enfermedad que no afecta exclusivamente al hígado, y a lo largo de la evolución tiene manifestaciones en otros órganos pudiendo considerarse una enfermedad sistémica. Va a tener repercusión sobre la estructura y función del tracto digestivo, sistema cardiovascular, sistema nervioso central, sistema endocrino, aparato sanguíneo y aparato locomotor, entre las principales dianas.

En estos pacientes, el riñón es un órgano muy frágil, y condiciona situaciones pronósticas muy delicadas, como es la capacidad de influir sobre los resultados tras el trasplante hepático. ⁽¹⁵⁾

La aparición de este daño renal secundario a la cirrosis es típicamente de carácter funcional, consecuencia de la propia fisiopatología compleja de la enfermedad y de los cambios hemodinámicos que acontecen: aumento de la vasodilatación esplácnica por mayor síntesis de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, entre otros) debida a la hipertensión portal, y por la presencia de moléculas proinflamatorias que también causan vasodilatación. ^(8,28,29)

Con la progresión de la enfermedad, se deterioran los sistemas compensadores de la volemia y la presión arterial, lo que desemboca en hipovolemia efectiva e hipotensión arterial, tanto por disminución de las resistencias vasculares periféricas, como por incapacidad de compensación con aumento del gasto cardíaco. Y en las fases más avanzadas, tiene lugar la activación neurohumoral del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la secreción de vasopresina, en última instancia, que producen vasoconstricción compensatoria a otros niveles, como el territorio arterial renal. Esto repercute tanto en la aparición de ascitis y edemas, como en el descenso del flujo arterial renal, con la consiguiente hipoperfusión renal, que genera un deterioro del filtrado glomerular (FG). ^(8,10)

En términos globales, la aparición del daño renal, tanto de carácter funcional como estructural, se da en el 14-50% del total de pacientes con cirrosis, dependiendo de las series. Alcanza el 50% en los pacientes con cirrosis y ascitis, y el 20% del total de pacientes cirróticos hospitalizados. Su origen radica en tres situaciones principales, que representan el 80% de la etiología: las causas prerrenal y renal (uso de diuréticos, hemorragia digestiva, paracentesis evacuadora sin adecuada reposición con albúmina, infecciones y uso de AINEs y otros nefrotóxicos), y el desarrollo de síndrome hepatorenal. (10,13)

El síndrome hepatorenal constituye la entidad con mayor repercusión sobre el pronóstico y supervivencia en estos pacientes, siendo una de las principales causas de mortalidad en casos de descompensación de la enfermedad hepática, con elevada mortalidad a nivel individual. Su origen radica en la progresión de los fenómenos de vasoconstricción renal, hasta afectar a la función glomerular, que se verá notablemente deteriorada.. (2,5,8,28)

El International Club of Ascites (ICA) lo definió, en 2005, como la existencia de daño renal agudo en pacientes con cirrosis y ascitis, que no responde tras dos días de retirada del tratamiento diurético y la expansión de la volemia con albúmina a dosis de 1 g/kg peso, en ausencia de estado de shock, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos o de evidencia de lesión renal estructural (ausencia de proteinuria - >500 mg/día - y de microhematuria - >50 hematíes/campo -, con hallazgos anodinos en ecografía renal). (2,14)

El daño renal agudo fue nuevamente definido por el ICA, según criterios actualizados, en 2015, como un aumento de creatinina plasmática (Crp) ≥ 0.3 mg/dL en las últimas 48h, o aumento en Crp >50% respecto a la basal (definida como aquel valor más reciente de los últimos 3 meses, o, ante ausencia de valores previos, aquel obtenido al ingreso) que se presume haya ocurrido en los últimos 7 días. Se clasificó el daño renal en tres categorías: estadio 1 (aumento de Crp ≥ 0.3 mg/dL o aumento ≥ 1.5 - 2 veces del valor basal), estadio 2 (aumento de Crp >2-3 veces del valor basal) y estadio 3 (aumento de Crp >3 veces del valor basal o Crp basal ≥ 4 mg/dL con un aumento agudo ≥ 0.3 mg/dL o necesidad de inicio de terapia de sustitución renal). Se abandonó el uso de la cuantificación de la diuresis como criterio diagnóstico, al tratarse de un parámetro muy variable: por un lado, los pacientes pueden presentar oliguria habitual, por la mayor retención de sodio, manteniendo cifras normales de FG; y, por otro lado, presentar una diuresis incrementada, en relación al tratamiento diurético⁽²⁾. (Anexos 2 y 3)

En cuanto al daño renal agudo sobre enfermedad renal crónica, se definió de igual manera que el daño renal agudo aislado, ocurrido en pacientes con FG < 60 ml/min en los últimos 3 meses. ⁽¹⁴⁾ (Anexo 2)

Función renal en cirrosis hepática

La medición de la función renal se realiza mediante la cuantificación del FG. El patrón oro para determinarlo viene representado por el aclaramiento plasmático de inulina. De igual modo, la cuantificación puede realizarse con el uso de sustancias

exógenas, cuyo aclaramiento plasmático es un indicador igualmente fiable, y más práctico, del FG. Es el caso de radiofármacos como el cromo-EDTA, iodo-iotalamato, tecnecio-DTPA e itrio-DTPA. No obstante, todas ellas presentan elevado coste, baja disponibilidad y son difíciles de aplicar en la práctica clínica habitual. Por tanto, en la actualidad se llevan a cabo otros métodos más asequibles, aunque menos precisos que los anteriores, que emplean sustancias presentes en el propio organismo, con una cinética que se intenta asemejar a la del patrón otro; como la creatinina y cistatina plasmáticas, y las ecuaciones de ellas derivadas, que permiten estimar el FG. ^(1,3,8,15)

El uso de la creatinina plasmática como marcador de la función renal y de su evolución en pacientes con cirrosis hepática es cada vez más controvertido, por su baja rentabilidad diagnóstica y pronóstica, en relación a otros parámetros.

Esto se debe a la frecuente infraestimación de las cifras plasmáticas de creatinina, con la consecuente sobreestimación del FG. La menor síntesis hepática de creatinina por parte del hígado cirrótico, relacionada con la menor cantidad de creatina muscular debida a la sarcopenia, es uno de los factores que influyen en este hecho. A él se suman la frecuente malnutrición; la mayor secreción de creatinina al túbulo renal; la infraestimación de los niveles plasmáticos de creatinina por la hipoalbuminemia, por el mayor volumen de distribución existente y por la interacción en la cuantificación que genera la hiperbilirrubinemia, entre otros. ⁽⁷⁾ En consecuencia, se conoce que su rentabilidad diagnóstica disminuye ante $FG < 60 \text{ ml/min}$ ^(11,15) y que no representa un marcador útil para la detección de enfermedad renal en sus fases precoces. ⁽⁶⁾

Como alternativa a la medición de los valores de creatinina plasmática, la cistatina C es un prometedor marcador de estimación de la función renal.

Se trata de una proteína inhibidora de proteasas, secretada a un ritmo constante por todas las células nucleadas del organismo, de manera independiente respecto al género, la edad, la raza y la masa muscular.

Se filtra completamente a través del glomérulo y es reabsorbida en las células del túbulo proximal, donde es prácticamente catabolizada en su totalidad, sin reincorporarse de nuevo a plasma ni excretarse en la orina. Sus niveles no se encuentran afectados por disfunción hepática o renal, ni su cuantificación plasmática interferida por los niveles de bilirrubina. Sin embargo, se ha descrito un aumento en su concentración plasmática en estados de elevado recambio celular (malignidad, hipertiroidismo y corticoterapia); así como afectación por estados de inflamación, sepsis y diabetes, por cambios en el volumen de distribución, en la cifra de leucocitos plasmáticos y en la concentración de albúmina y proteína C reactiva ^(3,7).

Ha de considerarse que no existe, en la actualidad, ninguna ecuación del FG completamente adaptada a las características de los pacientes cirróticos. Por ello, múltiples autores están intentado desarrollar nuevos cálculos más precisos. ⁽²²⁾

En pacientes con enfermedad hepática crónica, se ha observado una mayor precisión en la estimación del FG a través de las ecuaciones que emplean los valores plasmáticos de cistatina C, aislados o en combinación con los de creatinina (CKD-EPI-Cistatina C y CKD-EPI-Creatinina-Cistatina C, respectivamente). Estas ecuaciones han mostrado superioridad frente a aquellas derivadas de la creatinina (Cockcroft-Gault, MDRD-4, MDRD-6 y CKD-EPI-

Creatinina), que producen una sobreestimación del FG, más acentuada conforme se deterioran la función renal y hepática. ^(1,3,15,19)

Se ha observado, sin embargo, que, a pesar de la superioridad de la ecuación CKD-EPI con cistatina C y creatinina con respecto al resto, la rentabilidad de esta en pacientes con cirrosis hepática es mucho menor que en pacientes no cirróticos. ⁽²⁶⁾

Ciertos autores han estudiado el papel de la cistatina C como factor pronóstico independiente: Ahn et al. observaron en 2012, en un estudio prospectivo en pacientes con valores normales de creatinina plasmática, cómo la cistatina C, los niveles de sodio plasmático y el índice MELD suponían parámetros predictores de desarrollo de síndrome hepatorenal; y cómo la cistatina C, los niveles de sodio plasmático y el tiempo de protrombina eran factores independientes de mortalidad. Su papel como predictor de mortalidad y de desarrollo de síndrome hepatorenal, en contexto de niveles normales de creatinina, fue también descrito por Sharawey et al. en 2010, en un estudio prospectivo con 80 pacientes. ^(11,12,14)

El tratamiento de la descompensación ascítica del paciente con cirrosis hepática se realiza en la práctica clínica habitual con diuréticos por vía oral (espironolactona y furosemida), cuya dosificación se decide en función de parámetros clínicos y de respuesta a los mismos. Generalmente, en primeros episodios se inicia el tratamiento con espironolactona 100 mg diarios vía oral, incrementándolo en 100 mg cada 7 días hasta un máximo de 400 mg diarios si no existe respuesta. En pacientes que no responden a antagonistas de la aldosterona, definidos por una reducción del peso corporal inferior a 2 kg/semana, o en pacientes que desarrollan hiperpotasemia, se debe añadir furosemida a una dosis que vaya incrementando desde 40 mg diarios hasta un máximo de 160 mg diarios (en intervalos de 40 mg). Se aconseja hacer una valoración de la función renal (creatinina plasmática e iones en sangre) antes de iniciar el tratamiento y una monitorización clínica y bioquímica para detectar precozmente el deterioro de la misma y reajustar la dosis de los fármacos. Los pacientes con ascitis recurrente deben ser tratados con combinación de antagonistas de la aldosterona más furosemida, cuya dosis se debe incrementar secuencialmente según la respuesta, como se ha explicado anteriormente. ⁽³⁵⁾

La respuesta a diuréticos no se ha visto que esté claramente correlacionada con la función renal medida por cistatina C, aunque sí se han observado, en pacientes con ascitis refractaria a diuréticos, datos de empeoramiento de función renal, respecto a pacientes con ascitis con respuesta a diuréticos. ^(17,27)

OBJETIVOS

En el presente estudio se realiza un registro evolutivo de la función renal de pacientes con cirrosis hepática y ascitis mediante la medición de la cistatina C plasmática.

1. Hipótesis principal: evaluar la evolución analítica de la cistatina C plasmática y observar si su uso como estimador de la función renal se asocia con la respuesta o refractariedad a diuréticos.
 - ▶ Observar si, durante el seguimiento, la presencia, la persistencia o la aparición de daño renal, medidas por cistatina C, se correlacionan con la presencia de respuesta clínica a diuréticos.
 - ▶ Observar si los cambios en los niveles de cistatina C plasmáticos, pre- y post- seguimiento, se relacionan con la respuesta clínica a diuréticos.
2. Hipótesis secundarias:
 - ▶ Evaluar si los niveles de filtrado glomerular calculado mediante las ecuaciones de CKD-EPI-creatinina-cistatina C y CKD-EPI-cistatina C, pre- y post- seguimiento, se relacionan con la respuesta clínica a diuréticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Individuos a estudio

Se estudia a pacientes que, de manera consecutiva, son hospitalizados entre abril y junio de 2016, en el Hospital Universitario Miguel Servet, en Zaragoza, por un primer episodio o un episodio recidivante de descompensación ascítica o edematoascítica, secundaria a hipertensión portal por cirrosis hepática.

Los criterios de inclusión son:

- Diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier origen, en base a criterios anatomopatológicos, analíticos o radiológicos.
- Ser mayor de edad.
- Motivo principal de ingreso: descompensación edematoascítica.

Los criterios de exclusión son:

- Pacientes con historia conocida de síndrome nefrótico, enfermedad renal parenquimatosa o enfermedad neoplásica de cualquier origen.
- Pacientes que ingresen por descompensación edematoascítica junto a otro tipo de descompensación de la hepatopatía crónica (encefalopatía hepática, por precisar la retirada de diuréticos; hemorragia digestiva ...).

Los individuos se clasifican según su estadio basal de función hepática (índices Child-Pugh y MELD versión 2016) y su función renal basal, calculada mediante la determinación de creatinina y cistatina C plasmáticas: ecuaciones CKD-EPI-cistatina C y CKD-EPI-creatinina-cistatina C. (Anexo 1) (Tablas 1 y 2)

Parámetros a estudio

Al ingreso y antes de iniciar el tratamiento diurético, se determinan parámetros analíticos básicos: bioquímica (creatinina, cistatina C, urea, sodio, potasio, bilirrubina total y directa, albúmina, enzimas hepáticas y enzimas de colestasis), hemograma y hemostasia plasmáticas; y peso.

Se inicia, de manera habitual, tratamiento diurético con 100 mg espirolactona por la mañana, junto a una dieta restrictiva en sodio (2000 mg diarios). En función del tipo de descompensación (ascítica o edematoascítica), se tienen distintos objetivos: disminución de 500 mg de peso diarios, si descompensación ascítica, y disminución de hasta 1000 mg diarios, si descompensación edematoascítica.

A diario, se reevalúa al paciente (síntomatología; exploración física: evolución de ascitis o edemas periféricos), se valora el peso cada 48h; y, cada 3 días (2-4), se obtiene nuevo control analítico sanguíneo, con cistatina C plasmática incluida.

Si no ha existido mejoría clínica ni exploratoria en la ascitis o los edemas tras 2-3 días, se incrementan la dosis de diurético, habitualmente, en 100 mg espironolactona, hasta un máximo de 400 mg diarios.

Si el paciente presenta ascitis refractaria a diuréticos inhibidores de la aldosterona o edemas de importante cuantía, se inicia asimismo tratamiento con furosemida 40 mg diarios junto a espironolactona, evaluando la respuesta cada 2-3 días e incrementando la dosis en 40 mg, hasta un máximo de 160 mg diarios.

El seguimiento se realiza hasta que, según los criterios del facultativo responsable, se resuelvan la ascitis y/o los edemas, o hasta el desarrollo de complicaciones, como refractariedad al tratamiento diurético, síndrome hepatorenal, o encefalopatía hepática.

Se considera respuesta clínica favorable la resolución de los edemas y la ascitis, y la adecuada pérdida de peso, observada durante las visitas diarias de la estancia hospitalaria. Se considera ausencia de respuesta clínica el desarrollo de ascitis refractaria, de síndrome hepatorenal y demás complicaciones derivadas.

Se considera ascitis refractaria aquella que no responda a dosis máximas de diuréticos (400 mg espironolactona y 160 mg furosemida) durante al menos una semana, con disminución de peso mínima o ausente (menor a 0.8 kg en 4 días), y natriuresis en 24h < 78 mmol (inferior a la ingesta); o ante el desarrollo de complicaciones secundarias a los diuréticos: encefalopatía hepática, aumento de creatinina sérica > 100% o valores séricos > 2 mg/dl en aquellos que responden al tratamiento, disminución de natremia > 10mEq/L o natremia total < 125 mEq/L; o potasemia < 3 mEq/L o > 6 mEq/L. ⁽⁹⁾

Se considera desarrollo de síndrome hepatorenal ante aumento de creatinina plasmática ≥ 0.3 mg/dL en 48h o aumento > 50% con respecto a la basal (definida como la más reciente obtenida en los 3 meses previos) que se asuma haya ocurrido en los últimos 7 días; en ausencia de respuesta tras 2 días de suspensión de diuréticos y expansión plasmática con albúmina, ausencia de shock, ausencia de nefrotóxicos o de enfermedad renal estructural (no proteinuria, no hematuria, hallazgos normales en ecografía renal). ⁽²⁾

Función renal

La estimación del FG se lleva a cabo mediante las ecuaciones ideadas por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), en su versión de 2012, a partir de la cistatina C y la creatinina plasmáticas; extraídas de la página web de la *National Kidney Foundation* (https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator). ⁽³¹⁾

Ante la ausencia de criterios basados en la cistatina C, se define el daño renal agudo en función de la creatinina plasmática: aumento de creatinina plasmática ≥ 0.3 mg/dL en <48 h o $\geq 50\%$ respecto a la basal, que haya ocurrido en los últimos 7 días, supuesta o certeramente.

Se define daño renal respecto a cistatina C, bajo propio criterio, por lo expuesto arriba, como la elevación de la cistatina C por encima del límite superior de la normalidad del valor dado por el laboratorio de nuestro centro hospitalario (variable según el paciente).

Se considera progresión hacia el daño renal cuando, partiendo de cifras normales o anómalas de cistatina C, existe un empeoramiento hacia cifras más elevadas al final del seguimiento. Se considera desarrollo de daño renal cuando, comparando el valor basal de cistatina C al ingreso, con el valor al final del seguimiento, existe persistencia o aparición de elevación de cistatina C por encima del límite superior de la normalidad.

Variables estadísticas

El sexo se codifica como 0 (varón) y 1 (mujer). La edad es una variable cuantitativa continua.

La clasificación de los pacientes según la puntuación de Child-Pugh se codifica como: 1 (estadio A), 2 (estadio B) y 3 (estadio C).

La puntuación MELD obtenida se mide como variable cuantitativa continua.

La etiología de la cirrosis se estudia en forma de variable categórica: 1 (alcohol), 2 (VHC), 3 (alcohol y VHC), 4 (VHB), 5 (alcohol y VHB), 6 (cirrosis biliar primaria), 7 (autoinmune) y 8 (hemocromatosis)

La existencia o no de un primer episodio de descompensación edematoascítica se expresa como variable dicotómica: 0 (no) y 1 (sí).

La toma previa de diuréticos se categoriza de la siguiente manera: 0 (no toma), 1 (espironolactona + furosemida), 3 (espironolactona), 4 (furosemida) y 5 (otros).

La cistatina C, creatinina, y el filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI se expresan como variables cuantitativas continuas.

Tanto la respuesta clínica a diuréticos, como el desarrollo de daño renal y el progreso hacia daño renal se codifican como variables dicotómicas: 0 (no) y 1 (sí).

Análisis estadístico

Se analizan los datos y resultados con el programa estadístico IBM® SPSS Statistics® versión 21.0.0.

Se estudia la correlación entre la evolución temporal de la cistatina C (desarrollo, presencia de progresión o mejoría del daño renal), con la evolución clínica de los pacientes (respuesta clínica a tratamiento diurético sí/no).

Se llevan a cabo pruebas no paramétricas; bien, por tratarse de una escasa muestra de pacientes (n<30), bien además, por tratarse de variables que no siguen una distribución normal (ver sección Resultados).

El estudio de la correlación entre el progreso de daño renal y la respuesta clínica a diuréticos, así como entre la presencia o ausencia de daño renal y la respuesta clínica a diuréticos se realiza mediante la correlación de Spearman y el cálculo del estadístico ρ .

Se estudia, asimismo, la asociación entre la respuesta clínica a diuréticos y la evolución temporal y cambios intraindividuales tanto de cistatina C, como de FG calculado mediante las ecuaciones CKD-EPI cistatina C y creatinina-cistatina C. Se aplica en este caso la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Cronograma

Actividad	Participantes	Período temporal
Planteamiento de la hipótesis	Paula García Cámara Javier Fuentes Olmo	Marzo 2016
Búsqueda bibliográfica	Paula García Cámara Javier Fuentes Olmo	Marzo-Junio 2016
Diseño del estudio	Paula García Cámara Javier Fuentes Olmo	Abril 2016
Recogida de pacientes	Paula García Cámara	Abril-Junio 2016
Compilación de información clínica y revisión de historias clínicas	Paula García Cámara	Abril-Junio 2016
Análisis estadístico	Paula García Cámara	Mayo-Junio 2016
Redacción del proyecto	Paula García Cámara	Abril-Junio 2016

RESULTADOS

Evolución clínica

Tras el reclutamiento de pacientes, siguiendo los criterios arriba expuestos, se obtiene una muestra total de 5 pacientes (Diagrama 1).

Del total, 4 de ellos son varones, y una es mujer, con una edad media de 58 años (\pm 10.79 años; edad mínima: 48 años; edad máxima: 75 años), diagnosticados previamente de cirrosis hepática, de origen enólico (2), de origen vírico por VHB (1), de origen mixto enólico y por VHB (1), y de origen mixto enólico y por VHC (1).

Según la clasificación de Child-Pugh realizada al ingreso, 3 de ellos eran estadio B (8, 9 y 9 puntos) y 2 de ellos eran estadio C (11 y 13 puntos). Según la puntuación MELD, la media era de 22.6 puntos (mínimo: 16; máximo 32).

Los pacientes permanecieron ingresados una media de 10.8 días, 4 de ellos evolucionaron favorablemente hacia la resolución de la ascitis y edemas, mientras que el individuo restante falleció.

En función de los criterios de la ICA de 2015 (Anexo 2), la paciente 3 cumplía criterios de enfermedad renal crónica, pero no de daño renal agudo sobre crónico, mientras que ninguno de los 4 restantes cumplía criterios de daño renal agudo.

En 2 individuos se hallaron cifras normales de cistatina C, mientras que estas permanecieron por encima de los límites normales en todo momento en los otros 3 participantes.

No obstante, en todos ellos se observó una progresiva elevación de los valores de cistatina C, excepto en el individuo que falleció (paciente 4), en que disminuyeron progresivamente. Esto puede explicarse porque este individuo fue seguido no hasta la resolución de la ascitis, sino hasta el desarrollo de una hemorragia digestiva alta, que llevó finalmente al fracaso multiorgánico y fallecimiento del paciente.

El paciente 5 presentó valores alterados de cistatina C, y valores normales de creatinina en todas las determinaciones. Esto podría explicarse debido a que padeció una bacteriemia por *E. faecium*, junto a la descompensación edematoascítica; y además debido a los posibles mecanismos de divergencia entre estos dos marcadores, previamente expuestos.

La paciente 3 presentó hiperpotasemia en probable contexto de daño renal y uso de antialdosterónico, se dio de alta domiciliaria con diuréticos de asa exclusivamente.

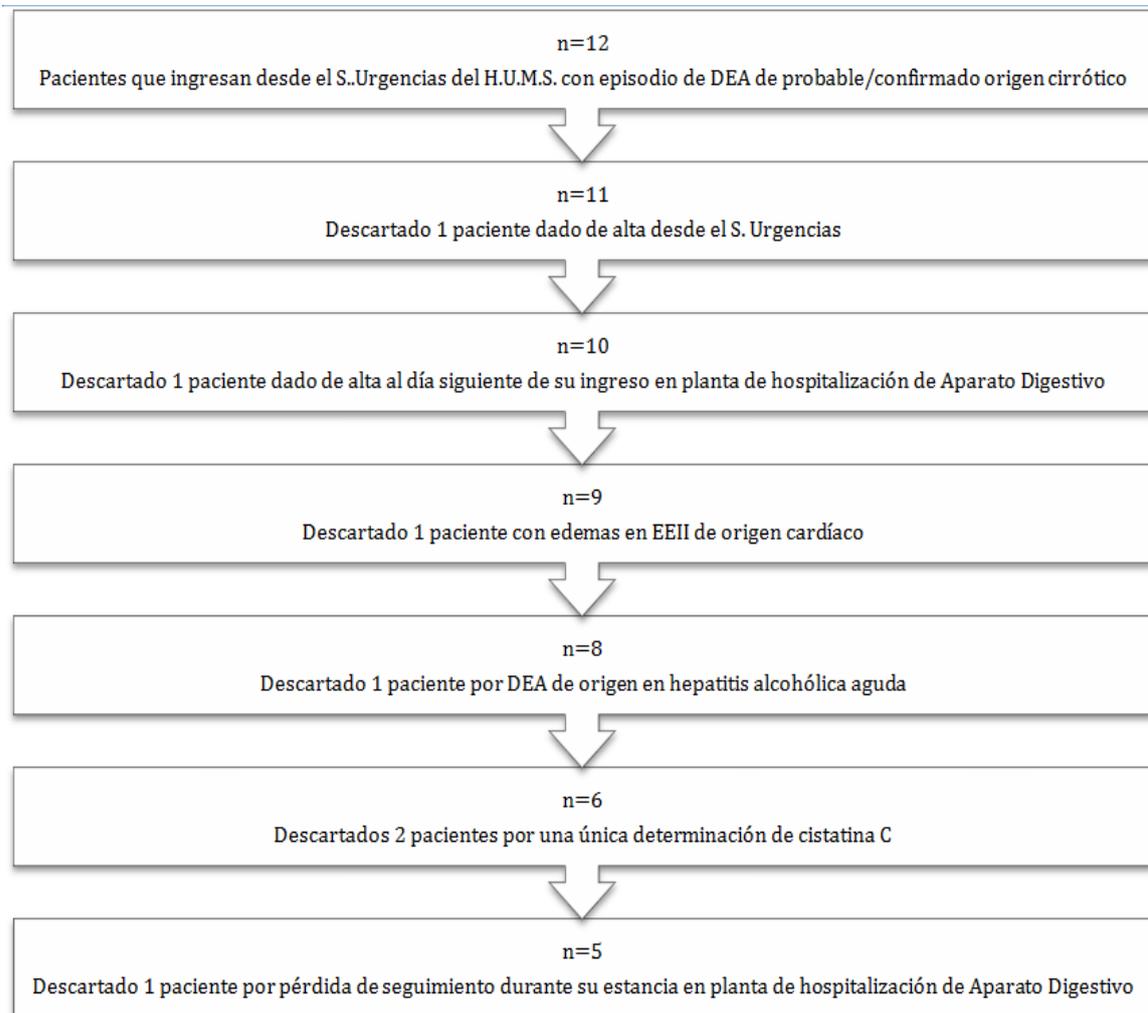


Diagrama 1. Diagrama de flujo sobre el reclutamiento de pacientes al estudio. DEA: Descompensación edematoascítica. S.Urgencias: Servicio de Urgencias. H.U.M.S.: Hospital Universitario Miguel Servet

Paciente	Sexo	Edad (años)	Etiología	Primer episodio	Diuréticos previos	Estancia (días)	Grado Child-Pugh	Índice MELD	Creatinina al ingreso	Cistatina C al ingreso	FG CKD-EPI Cist C (mL/min)	FG CKD-EPI Cist C - Creat (mL/min)
1	Varón	56	VHB Alcohol	Sí	No	12	B (9)	23	0.55	1.11	69	89
2	Varón	50	Alcohol	Sí	No	8	B (8)	21	0.61	1.05	76	94
3	Mujer	75	VHB	No	E 100 mg/24h F 40 mg/24h	15	B (9)	16	1.38	2.48	20	27
4	Varón	61	Alcohol	Sí	No	10	C (13)	31	1.37	2.35	25	36
5	Varón	48	VHC Alcohol	No	T 5 mg/24h	8	C (11)	22	0.4	2.19	29	61

Tabla 1. Características basales de los pacientes. VHB: Virus de la Hepatitis B; VHC: Virus de la Hepatitis C; E: Espironolactona; F: Furosemida; T: Torasemida; MELD: Model for End-stage Liver Disease; FG: Filtrado glomerular; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Cist C: Cistatina C; Creat: Creatinina.

Paciente	Evolución Cistatina C (mg/dl)	Evolución Creatinina (mg/dl)	Evolución Clínica	Evolución FG CKD-EPI Cist C (ml/min/1.73 m ²)	Evolución FG CKD-EPI Creat-Cist C (ml/min/1.73 m ²)	Daño Renal	Progresión Daño Renal
1	1.11	0.59	Favorable	69	88	No	Sí
	1.14	0.60		66	86		
	1.26	0.66		58	79		
2	1.05	0.63	Favorable	76	93	No	No
	1.08	0.64		73	91		
3	2.48	1.38	Favorable	20	27	Sí	No
	2.23	1.30		24	30		
	2.42	1.48		21	26		
	2.35	1.41		22	27		
	2.44	1.55		21	25		
4	2.35	1.37	No favorable	25	36		
	2.23	1.65		27	33		
	1.94	1.36		32	41		
5	2.19	0.40	Favorable	29	61	Sí	Sí
	2.36	0.46		26	57		

Tabla 2. Evolución clínica y analítica. FG: Filtrado glomerular; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Cist C: Cistatina C; Creat: Creatinina.

Análisis estadístico

1. Correlación entre respuesta clínica-progresión cistatina

La correlación entre la respuesta clínica a diuréticos (“RespClínica”) y la progresión hacia daño renal según cistatina C (“ProgrCistC”) se evalúa mediante el test no paramétrico de la rho de Spearman. Se demostró la ausencia de normalidad de ambas variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	Gl	Sig.
RespClínica	,473	5	,001	,552	5	,000
ProgrCistC	,367	5	,026	,684	5	,006

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Correlaciones

		RespClínica	ProgrCistC
Rho de Spearman	Coeficiente de correlación	1,000	,408
	RespClínica Sig. (bilateral)	.	,495
	N	5	5
	Coeficiente de correlación	,408	1,000
	ProgrCistC Sig. (bilateral)	,495	.
	N	5	5

El análisis estadístico revela una correlación estadística moderada entre ambas variables (coeficiente de correlación=0.408), con un valor p de significación estadística > 0.05, lo cual significa que se no se observa asociación entre el progreso hacia daño renal (aumento de cifras de cistatina C) y una respuesta clínica más favorable.

2. Correlación entre respuesta clínica-daño renal

La misma operación se lleva a cabo con la respuesta clínica a diuréticos (“RespClínica”) y la presencia de daño renal (“DañoRenal”) al final del seguimiento.

Se objetiva que ambas variables no son normales según los tests de normalidad, evaluándose la correlación entre ellas mediante el test de Spearman.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	Gl	Sig.
RespClínica	,473	5	,001	,552	5	,000
DañoRenal	,367	5	,026	,684	5	,006

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Correlaciones

			RespClínica	DañoRenal
Rho de Spearman		Coeficiente de correlación	1,000	-,408
	RespClínica	Sig. (bilateral)	.	,495
		N	5	5
		Coeficiente de correlación	-,408	1,000
	DañoRenal	Sig. (bilateral)	,495	.
		N	5	5

Se obtiene un estadístico *rho* que conlleva una ausencia de significación estadística ($p=0.495$) entre la respuesta clínica a diuréticos y el desarrollo de daño renal con el seguimiento.

3. Comparación cistatina C antes-después del seguimiento

Otro modo de valorar la relación entre la cistatina C y la respuesta al tratamiento diurético consiste en comparar, para cada uno de los participantes, en forma de medias emparejadas, la diferencia entre la cistatina C plasmática al ingreso con la obtenida al final del seguimiento ("CistInicio" y "CistFin").

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
CistInicio	,294	5	,182	,801	5	,083
CistFin	,214	5	,200 [*]	,881	5	,316

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

A pesar de hallar resultados no significativos en ambos test de normalidad, se asume que ambas variables, "CistInicio" y "CistFin", no siguen una distribución normal debido al escaso tamaño muestral ($n < 30$), por lo que está indicado llevar a cabo un test no paramétrico: el test de Wilcoxon ⁽²⁹⁾:

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre CistInicio y CistFin es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	,893	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Los resultados muestran una diferencias entre los valores de cistatina C pre- y post-seguimiento que no arrojan significación estadística.

4. Comparación FG con CKD-EPI-cistatina C antes-después del seguimiento

Sumada a la comparación intraindividual entre los valores de cistatina C previos y posteriores, se efectúa asimismo una comparación empleando los valores de FG mediante la ecuación CKD-EPI-cistatina C.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
FGInicioCist	,312	5	,127	,814	5	,105
FGFinCist	,272	5	,200*	,888	5	,346

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Lo mismo ocurre con las variables "FGInicioCist" y "FGFinCist", debido al tamaño muestral, por lo que está indicado llevar a cabo de nuevo un test no paramétrico: el test de Wilcoxon.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre FGInicioCist y FGFinCist es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	,498	Retener la hipótesis nula.

¿Nos pe

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Se arroja un valor $p > 0.05$, por lo que no debe rechazarse la hipótesis nula.

5. Comparación del FG con CKD-EPI-creatinina-cistatina C antes-después del seguimiento

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
FGInicioCrCist	,218	5	,200 [*]	,901	5	,413
FGFinCrCist	,175	5	,200 [*]	,968	5	,860

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre FGInicioCrCist y FGFinCrCist es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	,343	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Analizando las diferencias del FG medido por CKD-EPI creatinina-cistatina C se obtienen, igualmente, resultados no estadísticamente significativos.

Interpretación de los resultados

- No se ha observado una correlación significativa entre la presencia de respuesta clínica a diuréticos y una mejoría analítica evolutiva de la cistatina C. En caso de significación, iría a favor de una relación entre la presencia de respuesta clínica favorable y una progresión hacia un mayor deterioro de la función renal según cistatina C (correlación moderada: $\rho=0.48$).
- En el caso de evaluar si las cifras de cistatina C por encima de límites normales al final del seguimiento se encuentran en relación con la presencia de respuesta clínica, se hallaron resultados que no mostraban asociación entre estos parámetros, con una correlación moderada ($\rho= - 0.408$). Se observa una correlación inversa que, aunque no significativa, mostraría una relación entre la presencia de respuesta clínica favorable y el desarrollo de daño renal.
- En la comparación intraindividual de los niveles de cistatina C antes y después del seguimiento, no se obtienen resultados a favor de que existan diferencias en los valores de la cistatina C que pudieran estar influidos por el manejo de la descompensación edematoascítica.
- Las cifras de filtrado glomerular, medidas tanto por la ecuación CKD-EPI cistatina C como por la ecuación CKD-EPI creatinina-cistatina C, no muestran diferencias significativas si se comparan los valores previos al seguimiento, y a iniciar el tratamiento de la descompensación edematoascítica.

DISCUSIÓN

La cistatina C es una molécula que ha sido empleada, de manera muy versátil, como marcador de daño orgánico a múltiples niveles del organismo.

Se ha estudiado como posible predictor y como motivo de modificación de las escalas de riesgo cardiovascular, así como factor independiente de riesgo de enfermedad arterial periférica en diabéticos tipo 2 ⁽³⁴⁾. Un grupo investigador ha publicado recientemente, basándose en una cohorte prospectiva de casi 6000 pacientes, su asociación, de manera independiente, con un mayor deterioro funcional y una mayor pérdida de la funcionalidad en las personas ancianas ⁽³³⁾. Se ha evaluado, asimismo, su posible relación con el estado cognitivo, hallándose datos a favor de etiquetarla como factor independiente del desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes diabéticos tipo 2. ⁽³³⁾

A pesar de los numerosos estudios que la relacionan con la función renal en pacientes con cirrosis, en la literatura actual no existe ningún trabajo que estudie claramente su uso y su correlación como marcador de adecuada respuesta clínica a diuréticos en descompensación edematoascítica. No obstante, algunos autores han estudiado, aunque sea indirectamente, la relación entre la función renal, y más recientemente, entre la cistatina C y sus ecuaciones derivadas, con la respuesta o refractariedad a diuréticos.

En 2014, Mindikoglu *et al.*, en un estudio piloto con 14 pacientes cirróticos ⁽¹⁷⁾, clasificaron a los individuos en 3 grupos: sin ascitis, con ascitis sensible a diuréticos, y con ascitis refractaria a diuréticos. Midieron datos de hemodinámica renal, y observaron una correlación inversa entre los índices de resistencia renal y fracción de filtración glomerular (tasa de FG/flujo plasmático renal). En aquellos pacientes sin ascitis hallaron mayores índices de resistencia renal, de fracción de filtración, flujo plasmático renal y FG; a diferencia de aquellos con ascitis refractaria; en quienes objetivaron los mínimos valores de FG y flujo plasmático renal. Lo anterior sugería que, en estadios avanzados de cirrosis, existe una disminución del flujo plasmático renal sin el correspondiente aumento en la fracción de filtración compensatorio. Midieron asimismo biomarcadores de función renal y concluyeron que la cistatina C presentaba un mejor rendimiento que la creatinina en la estimación del flujo plasmático renal.

Lo mismo observaron Rivolta *et al.*, ya en 1998, en un estudio caso-control realizado en 57 pacientes cirróticos en que evaluaron el índice de resistencia renal medida por ecografía renal y la gravedad de la ascitis, observando una relación directa entre el grado de ascitis y el índice ecográfico de resistencia renal y una relación inversa con el grado de función renal. ⁽²⁷⁾

En un estudio posterior, Čulafić *et al.* midieron, en 2014, en 63 casos y 30 controles, la relación entre el índice de resistencia renal y la cistatina C, objetivando una correlación positiva con la cistatina C, y negativa con el FG calculado mediante cistatina C. ⁽¹⁸⁾

El grupo de Mindikoglu, observó que, a pesar de la superioridad, por el momento, de la ecuación CKD-EPI- creatinina-cistatina C con respecto al resto, la rentabilidad en pacientes con cirrosis hepática es mucho menor que en pacientes no cirróticos. ⁽²⁶⁾

Recientemente, estos investigadores han vuelto a estudiar la precisión de las ecuaciones CKD-EPI creatinina-cistatina C y cistatina C, en una cohorte de 103 pacientes, sobre la que han desarrollado ellos mismos una nueva ecuación, que incluye valores plasmáticos de creatinina y cistatina C, sexo, edad y raza. Las comparaciones realizadas demuestran, en el total de pacientes analizados, una superioridad de esta nueva fórmula en términos de precisión y eficacia global, respecto a la ecuación CKD-EPI cistatina C. Esta precisión y eficacia global son mayores en pacientes con ascitis refractaria que en aquellos con ascitis sensible a diuréticos. En el grupo de pacientes con $FG \geq 60$ ml/min/1.73 m², la precisión y la eficacia de la nueva ecuación se mostraron superiores en comparación con la ecuación CKD-EPI cistatina C, pero no se encontraron diferencias al compararla con la CKD-EPI creatinina- cistatina C. ⁽³⁰⁾

Por otro lado, a pesar de lo prometedor del uso de la cistatina C, es preciso, a día de hoy, obtener evidencias más sólidas que respalden su aplicación a nivel global, pues aún existen muchas contradicciones en la actualidad. ^(28,36)

En otro orden de cosas, ha de tenerse en cuenta que en el síndrome hepatorenal, la complicación renal de la cirrosis por excelencia, continúa empleándose como biomarcador la creatinina plasmática, a pesar de la muy reciente actualización de los criterios. Esto podría influir negativamente en el pronóstico, ante un retraso en el diagnóstico por la sobreestimación de la función renal; y, un consecuente retardo en la instauración de las medidas terapéuticas óptimas. ⁽¹⁷⁾

Finalmente, es fundamental tener en cuenta que las evidencias en torno al uso diagnóstico y pronóstico de la cistatina C son aún muy limitadas, en cuanto a que se necesitan estudios controlados aleatorizados que demuestren su utilidad y capacidad como marcador de daño renal. Son precisas guías clínicas que tengan en cuenta la cistatina C para definir el daño renal en sus distintas presentaciones; y, aún más ambicioso, guías que definan el uso de la cistatina C como marcador de daño renal en pacientes con cirrosis. ⁽²⁸⁾

Esto ha llevado, a día de hoy, al surgir de múltiples estudios de investigación que intentan descifrar el papel que puedan jugar ciertos marcadores biológicos sobre la valoración de la función renal en pacientes cirróticos. ⁽²⁸⁾

Ensayos prospectivos, realizados en unidades de cuidados intensivos y servicios de urgencias, han descrito que algunos de ellos pueden predecir el desarrollo de daño renal. Es el caso del NGAL y la cistatina C, cuando presentan valores superiores a la normalidad (NGAL > 150 ng/mL, cistatina C > 1.1 mg/L).

No obstante, no se han obtenido suficientes evidencias a favor del uso de estos biomarcadores (NGAL plasmático y urinario, cistatina C plasmática y aclaramiento renal de cistatina C plasmática) en el diagnóstico precoz del daño renal agudo. ⁽²⁸⁾

En cuanto al NGAL, se conoce sobre él que permite predecir el desarrollo de daño renal agudo en diversas situaciones, como la sepsis, el postoperatorio de cirugía cardíaca o la hipotermia. Se ha descrito últimamente su posible papel como marcador para discernir el

tipo de daño renal en pacientes cirróticos (necrosis tubular aguda frente a síndrome hepatorenal): en la necrosis tubular aguda se observan mayores niveles urinarios de NGAL que en el síndrome hepatorenal tipo 1 ⁽²⁸⁾

Se ha descrito el papel de otra nueva molécula: la IL-18, que, al igual que el NGAL, presenta elevación de sus concentraciones urinarias en casos de daño renal agudo, siendo de mayor cuantía la elevación en daño renal agudo debido a necrosis tubular aguda que en aquella no debida a este fenómeno.

Sin embargo, ambas sustancias, al igual que la cistatina C, presentan múltiples situaciones en que se solapan y adquieren baja especificidad para definir el daño renal en cirrosis hepática. ⁽²⁸⁾

LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio es la escasa muestra de pacientes con la que se cuenta para poder extraer cualquier tipo de conclusión en torno a esta materia.

Esto es debido, por un lado, al corto período para el reclutamiento de pacientes (2.5 meses) y, por otro lado, a la baja incidencia, habida en este periodo, del cuadro clínico que se pretende evaluar.

En cuanto a este cuadro clínico, ha de tenerse en cuenta que únicamente se han considerado pacientes con cirrosis hepática que acuden al centro hospitalario exclusivamente presentando descompensación edematoascítica, por el hecho de querer estudiar cuál es el efecto del tratamiento diurético. Este criterio de inclusión genera una importante reducción en el número de participantes. A modo de ejemplo, aquellos pacientes que son hospitalizados con motivo de encefalopatía hepática en contexto de una descompensación edematoascítica no pueden ser incluidos en el estudio, debido a que, entre otros aspectos, uno de los principales pilares del manejo de la encefalopatía hepática es la suspensión del tratamiento diurético, debido al papel que juegan en favorecer la aparición de este daño cerebral. Esto supone una importante limitación, porque, tal y como se ha observado a lo largo del reclutamiento, es frecuente la coexistencia de ambas situaciones. Una tarea más ardua habría sido delimitar el exacto momento en que desaparece la sintomatología propia de la encefalopatía hepática y se deba iniciar tratamiento diurético, porque probablemente tras este episodio no exista una cistatina C plasmática que pueda considerarse “basal”.

Una situación similar ocurre en el caso de paciente cirróticos que ingresan con agudización de su enfermedad en la que sobrevienen tanto descompensación en forma de ascitis o edemas, como de hemorragia digestiva, o, en el caso de un ingreso por clínica infecciosa de cualquier origen, que desencadena una descompensación edematoascítica.

En otro orden de cosas, el hecho de hacer mediciones periódicas de la cistatina C de carácter no diario provoca un número de registros muchas veces insuficiente a lo largo de la estancia hospitalaria del paciente. De tal manera que, en una no despreciable cantidad de pacientes (al menos 2, teniendo en cuenta la proporción que supone respecto al total finalmente estudiado), solo se obtuvo una única medición de cistatina C plasmática, por una corta estancia hospitalaria (incluso menor a 3 días).

Del mismo modo, en pacientes que acuden al Servicio de Urgencias de nuestro centro hospitalario por un episodio de descompensación edematoascítica, que se considera pueda ser manejado de manera ambulatoria, o que se resuelve y/o mejora sustancialmente tras tratamiento diurético inicial, sin precisar de ingreso en planta de hospitalización, no es posible el seguimiento posterior de la cistatina C.

Otra importante limitación ha supuesto la dificultad para establecer una periodicidad fija en la obtención de analíticas sanguíneas. Esto se ve influido por el propio

funcionamiento del centro hospitalario, en el que, como se conoce, durante los períodos de fin de semana no se llevan a cabo determinaciones analíticas, a menos que sean de carácter urgente. Dentro de la cartera de servicios de la obtención de parámetros a través de analíticas sanguíneas urgentes no se encuentra, al menos en nuestro centro hospitalario, la determinación de la cistatina C.

En la misma línea de lo expuesto anteriormente, la evolución y manejo clínicos a lo largo de la hospitalización son difíciles de categorizar y homogeneizar, debido a las divergencias, aunque sean leves, en la toma de decisiones, especialmente sobre el momento adecuado en que iniciar distintas terapias (por ejemplo, el comienzo del uso de albúmina en estos casos).

ASPECTOS ÉTICOS

La realización del estudio ha sido aprobada por la Comisión de Investigación e Innovación del Sector Zaragoza 2 (Hospital Universitario Miguel Servet).

BIBLIOGRAFÍA

1. Adachi M, Tanaka A, Aiso M, Takamori Y, Takikawa H. Benefit of cystatin C in evaluation of renal function and prediction of survival in patients with cirrhosis. *Hepatol Res.* 2015;1299–306.
2. Angeli P, Ginés P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis : revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut.* 2015; 64(4):531-537.
3. Beben T, Rifkin DE. GFR Estimating Equations and Liver Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;22(5):337–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2015.05.003>
4. Garbuzenko D.V. Contemporary concepts of the medical therapy of portal hypertension under liver cirrhosis. . *World J Gastroenterol.* 2015;21(20):6117–26.
5. Moore KP, Wong F, Ginés P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of The International Ascites Club. *Hepatology.* 2003;38(1):258–66.
6. Omar M, Abdel-Razek W, Abo-Raia G, Assem M, El-Azab G. Evaluation of Serum Cystatin C as a Marker of Early Renal Impairment in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Hepatol* [Internet]. 2015;2015(309042). Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015492248\nhttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1155/2015/309042&issn=20903448&isbn=&volume=2015&issue=&spage=309042&pages=&date=2015&title=I
7. Parikh CR, Belcher JM. Reconsidering a “chopped liver”: The need for improving glomerular filtration rate estimation for hepatic transplantation. *Hepatology.* 2014;59(4):1242–5.
8. Ginés P, Schrier RW. Renal Failure in Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;1279–90.
9. Runyon BA. AASLD practice guideline. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Hepatology.* 2013;57(4):1651–3.
10. Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Review Article. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:195–204.
11. Seo YS, Jung ES, An H, Kim JH, Jung YK, Kim JH, et al. Serum cystatin C level is a good prognostic marker in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Liver Int.* 2009;29(10):1521–7.

12. Sharawey MA, Shawky EM, Ali LH, Mohammed AA, Hassan HA, Fouad YM. Cystatin C: A predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int*. 2011;5(4):927-33.
13. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011;60:702-709.
14. Ahn HS, Kim YS, Kim SG, Kim HK, Min SK, Jeong SW et al. Cystatin C is a good predictor of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis who have normal serum creatinine levels. *Hepatology*. 2012;59:1168-1173.
15. De Souza V, Hadj-Aissa A, Dolomanova O, Rabilloud M, Rognant N, Lemoine S, et al. Creatinine- versus cystatine C-based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis. *Hepatology*. 2014;59(4):1522-31.
16. Martínez C. Cistatina C. Propiedades y utilidad clínica. *Ed Cont Lab Clín*. 2006;9:36-41
17. Mindikoglu AL, Dowling TC, Wong-You-Cheong JJ, Christenson RH, Magder LS, Hutson WR, et al. A pilot study to evaluate renal hemodynamics in cirrhosis by simultaneous glomerular filtration rate, renal plasma flow, renal resistive indices and biomarkers measurements. *Am J Nephrol*. 2014;39(6):543-52.
18. Ćulafić Đ. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol [Internet]*. 2014;20(21):6573. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i21/6573.htm>
19. Kim DJ, Kang HS, Choi HS, Cho HJ, Kim ES, Keum B. Serum cystatin C level is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Korean J Hepatol*. 2011;17:130-138.
20. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Gobierno de España. España 2012. Mortalidad por Causa, Sexo, Comunidad autónoma y Grupo de Edad (CIE-10). Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/mortalidad-cne.shtml>
21. Nolasco A, Moncho J, Quesada JA, Melchor I, Pereyra-Zamora P, Tamayo-Fonseca N et al. Trends in socioeconomic inequalities in preventable mortality in urban areas of 33 Spanish cities, 1996-2007 (MEDEA project). *Int J Equity Health*. 2015; 14:33.
22. Cholongitas E, Ioannidou M, Goulis I, Chalevas P, Ntogramatzi F, Athanasiadou Z et al. Comparison of creatinine and cystatin formulae with 51 chromium-edta glomerular filtration rate in patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol*

- Hepatol. [Internet]. 2016; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13446>
23. Solà E, Ginès P. Challenges and management of liver cirrhosis: pathophysiology of renal dysfunction in cirrosis. *Dig Dis*. 2015; 33:534-538.
 24. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut*. 2010;59:98-104.
 25. Montoliu S, Ballesté B, Planas R, Álvarez MA, Rivera M, Miquel M et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:616-622.
 26. Mindikoglu AL, Dowling TC, Weir MR, Seliger SL, Christenson RH, Magder LS. Performance of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology*. 2014 April ; 59(4): 1532–1542.
 27. Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, Castagnone D, Panzeri A, Solenghi D et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed by doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*. 1998;28(5):1235-40.
 28. Francoz, C., Nadim, M.K., Durand, F., *Kidney Biomarkers in Cirrhosis*, *Journal of Hepatology* (2016), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.025>
 29. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulín-Fajardo FJ. *Bioestadística amigable* (2.ª ed.). 2006. Díaz de Santos, Madrid.
 30. Mindikoglu AL, Dowling TC, Magder LS, Christenson RH, Weir MR, Seliger SL, Hutson WR, Howell C. Estimation of glomerular filtration rate in patients with cirrhosis using new and conventional filtration markers and dimethylarginines, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2016), doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.021.
 31. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-9.
 32. Newman AB¹, Sanders JL², Kizer JR³, Boudreau RM⁴, Odden MC⁵, Zeki Al Hazzouri A⁶. *Int. J. Epidemiol.* (2016) doi: 10.1093/ije/dyw092
 33. Zhang JB, Geng N, Li ZG, Qiao HJ, Sun HR, Li F. Biomarkers of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients with Cognitive Impairment.. *Neurosci Lett*. 2016 Jan 1;610:19-23.

34. Huh JH, Choi E, Lim JS, Lee MY, Chung CH, Shin JY. Serum cystatin C levels are associated with asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus patients without overt nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 May;108(2):258-64
35. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417.
36. Finkenstedt A, Dorn L, Edlinger M, Prokop W, Risch L, Griesmacher A et al. Cystatin C is a strong predictor of survival in patients with cirrhosis: is a cystatin C-based MELD better? *Liver Int.* 2012;32(8):1211-6.

ANEXOS

ANEXO 1: Clasificación Child-Pugh

Elemento	Puntuación		
	1	2	3
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albúmina (mg/dl)	<2.8	2.8-3.5	>3.5
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Ascitis	No	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV

Estadio A: 5-6 puntos
Estadio B: 7-9 puntos
Estadio C: 10-15 puntos

ANEXO 2: Criterios propuestos para disfunción renal en cirrosis.

Diagnóstico	Definición
Daño renal agudo	Aumento de creatinina plasmática $\geq 50\%$ respecto a la basal, o aumento en la creatinina plasmática ≥ 0.3 mg/dL en <48 h SHR tipo 1 es una forma específica de daño renal agudo
Enfermedad renal crónica	FG < 60 ml/min durante > 3 meses calculada según MDRD6 SHR tipo 2 es una forma específica de enfermedad renal crónica
Enfermedad renal aguda sobre crónica	Aumento de creatinina plasmática $\geq 50\%$ respecto a la basal, o aumento en la creatinina plasmática ≥ 0.3 mg/dL en <48 h en pacientes con cirrosis cuyo FG es < 60 mL/min durante > 3 meses calculada según MDRD6

Adaptado de: Wong et al. Gut 2011 ⁽¹³⁾

ANEXO 3: Nuevas definiciones del International Club of Ascites para el diagnóstico y manejo del DRA en pacientes con cirrosis

Concepto	Definición
Creatinina plasmática basal	<p>Un valor de creatinina plasmática de los 3 meses previos, puede usarse, si está disponible, como creatinina basal. Si hay más de un valor en los 3 meses previos, debe usarse el valor más cercano al momento del ingreso hospitalario</p> <p>En pacientes sin valor basal de creatinina plasmática, debe usarse como basal la creatinina plasmática al ingreso</p>
DRA	Aumento de creatinina plasmática ≥ 0.3 mg/dL en <48 h o $\geq 50\%$ respecto a la basal, que haya ocurrido en los últimos 7 días, supuesta o certeramente
Estadaje del DRA	<p>Estadio 1: aumento de creatinina plasmática ≥ 0.3 mg/dL o aumento en ≥ 1.5 a 2 veces respecto a la basal</p> <p>Estadio 2: aumento en $>2-3$ veces respecto a la basal</p> <p>Estadio 3: aumento en > 3 veces respecto a la basal o creatinina ≥ 4 mg/dL con un aumento agudo ≥ 0.3 mg/dL o inicio de TRS</p>
Progreso de DRA	<p>Progresión: progreso del DRA a un estadio superior o necesidad de TRS</p> <p>Regresión: regresión del DRA a un estadio previo</p>
Respuesta al tratamiento	<p>No respuesta: no regresión de DRA</p> <p>Respuesta parcial: regresión del estadio de DRA con una reducción de la creatinina basal ≥ 0.3 mg/dL por encima de la basal</p> <p>Respuesta completa: retorno de la creatinina a un valor dentro de los 0.3 mg/dL respecto a la basal</p>

DRA: Daño renal agudo. TRS: Terapia renal sustitutiva.

Adaptado de: Angeli et al. Gut 2015 ⁽²⁾