



Insuficiència renal en la cirrosi: Evaluació de noves classificacions pronòstiques i tractament del síndrome hepato-renal tipus 1 associat a sepsis

Ezequiel Alejandro Rodríguez Gullello

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

TESIS DOCTORAL

Insuficiencia renal en la cirrosis:
Evaluación de nuevas clasificaciones pronósticas y
tratamiento del síndrome hepato-renal tipo 1
asociado a sepsis.

AUTOR

Ezequiel Alejandro Rodríguez Gullello

DIRECTOR

Dr. Pere Ginès i Gibert

Programa de doctorado de Medicina

Universidad de Barcelona

(2015)

DIRECTOR

Dr. Pere Ginès i Gibert.

Jefe del Servicio de Hepatología, Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona.

Catedrático del Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona.

AUTOR

Ezequiel Alejandro Rodríguez Gullello.

Médico especialista en Aparato digestivo, Universidad de Buenos Aires, República Argentina.

Proyecto de tesis realizado en el Servicio de Hepatología, Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona.

A Carolina, Francesc y Felipe.

Esta tesis es la culminación de un proyecto que comenzó hace varios años. Muchas personas contribuyeron a este emprendimiento profesional y personal y me gustaría dedicarles unas palabras de agradecimiento.

A mis padres por haberme enseñado con su ejemplo el sentido de las palabras honestidad, trabajo, sacrificio y perseverancia. Gracias por comprenderme y haberme brindado infinitas oportunidades en la vida.

Al Dr. Pere Ginès, por haberme dado la chance de formar parte de su grupo de investigación y haberme guiado con su ejemplo de entusiasmo, profesionalismo e inagotable energía en esta etapa de formación médica; sin él esta tesis no hubiera sido posible.

Al Dr. Vicente Arroyo, por ser quien ha dado el puntapié inicial de esta maravillosa e irrepetible etapa de mi vida así como también por su estímulo y apoyo constante.

A Marco, Elisabet, Carme y Alex por el soporte estadístico incondicional, pero principalmente, por haberme hecho sentir siempre acompañado en estos momentos únicos de crecimiento profesional y familiar.

A mis compañeros del grupo de investigación: Mónica, Elsa, Gustavo, Claudia, Rogelio, Xavi, Rebeca y Chiara. A Raquel, por compartir su amistad, experiencia de trabajo y las inolvidables charlas de desayuno. Un especial agradecimiento a Nicki y Roser por su ayuda constante y por hacernos más fáciles las tareas día a día. Gracias al esfuerzo de todo este grupo las publicaciones que forman parte de esta tesis han logrado ver la luz.

A Bárbara y Eliano, amigos con los que he compartido muchas vivencias durante este tiempo. Por haber estado a mi lado, gracias.

Al Dr. Fernando Lasala y la Dra. Guillermina Ludueña, mis primeros maestros de Medicina, porque como alguna vez dijo Mafalda, para educar se precisa ser.

A los Dres. Juan Sordá, Jorge Daruich y Esteban G. Ballerga quienes me han guiado para dar los primeros pasos dentro del campo de la Hepatología.

A mis amigos de toda la vida, por haberme hecho sentir cerca de casa en todo momento a pesar de un océano de distancia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 DIAGNÓSTICO.....	5
1.1.1 Evaluación clínica y analítica del paciente con cirrosis e insuficiencia renal. Utilidad de la concentración de creatinina sérica.....	5
1.1.2 Clasificación y causas de insuficiencia renal.....	7
1.1.3 Identificación de la causa de la insuficiencia renal aguda.....	8
1.1.3.1 Insuficiencia renal secundaria a depleción de volumen.....	9
1.1.3.2 Insuficiencia renal secundaria a infecciones.....	10
1.1.3.3 Síndrome hepato-renal.....	12
1.1.3.3.1 Definición y diagnóstico.....	13
1.1.3.3.2 Síndrome hepato-renal asociado con infecciones.....	14
1.2 PRONÓSTICO.....	15
1.3 TRATAMIENTO.....	21
1.3.1 Tratamiento de la insuficiencia renal secundaria a infecciones.....	21
1.3.2 Tratamiento del síndrome hepato-renal.....	22
1.3.2.1 Trasplante hepático.....	23
1.3.2.2 Tratamiento farmacológico.....	23
1.3.2.3 Derivación portosistémica intrahepática vía transyugular.....	26
1.3.2.4 Terapias de reemplazo renal.....	26
2. JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	29
2.1 JUSTIFICACIÓN.....	31
2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	32
2.3 OBJETIVOS.....	32
3. RESULTADOS	33
3.1. ESTUDIO 1.....	35
3.2. ESTUDIO 2.....	45
4. DISCUSIÓN	55
5. CONCLUSIONES	65
6. BIBLIOGRAFÍA	69
7. ANEXOS	81

1. INTRODUCCIÓN

La cirrosis es una enfermedad hepática crónica que representa aproximadamente el 1 a 2% de todas las muertes en Europa ⁽¹⁾. El curso de la enfermedad se caracteriza por una larga fase de cirrosis compensada seguida por la aparición de complicaciones específicas. La probabilidad de que los pacientes presenten una descompensación durante los 10 primeros años luego del diagnóstico de la enfermedad es aproximadamente del 60%, representando el desarrollo de ascitis la complicación más frecuente (50%). Una vez que los pacientes han presentado el primer episodio de descompensación, las complicaciones tienden a acumularse y se reduce notablemente la esperanza de vida (Fig. 1) ⁽²⁾.

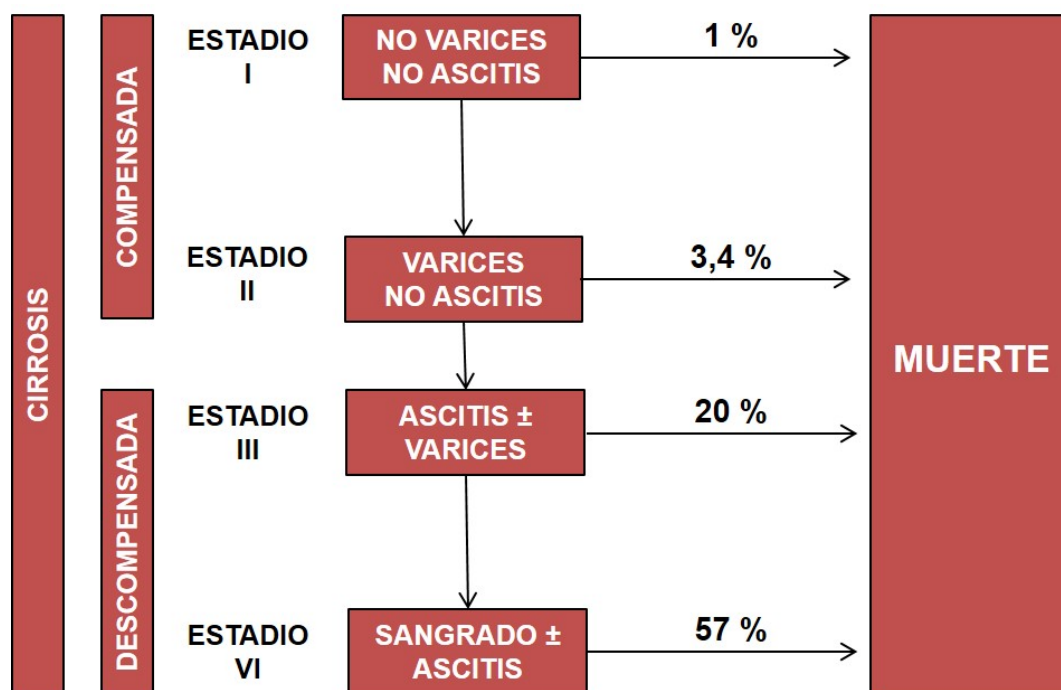


Fig. 1.- Evolución clínica de la cirrosis. Probabilidad de sobrevida al año de acuerdo a las etapas clínicas.

Ya sea ante la presencia de un factor desencadenante o de manera espontánea, los pacientes con ascitis pueden desarrollar insuficiencia renal. La disminución del filtrado glomerular conduce al desarrollo de insuficiencia renal, alteración del volumen extracelular, electrolitos y equilibrio ácido base y la retención de residuos nitrogenados derivados del catabolismo proteico ^(3,4).

El desarrollo de insuficiencia renal puede estar relacionado con un proceso agudo, ser secundario a un proceso crónico o ser la combinación de un proceso agudo superpuesto a cambios renales crónicos (*Acute-on-Chronic Kidney Disease*). Sin embargo, son mucho más frecuentes las afectaciones renales que complican a trastornos primarios del hígado y estos pueden incluir enfermedades renales estructurales como la nefropatía IgA, nefropatía membranosa y crioglobulinemia, o disfunción renal sin cambios histopatológicos significativos como el síndrome hepato-renal (*SHR*)⁽⁵⁾. En pacientes con cirrosis avanzada el desarrollo de insuficiencia renal es frecuente y ocurre en hasta el 19% de los pacientes hospitalizados asociándose con una elevada morbi-mortalidad⁽⁶⁾. Además, existe evidencia de que la presencia de insuficiencia renal en el momento pre trasplante es un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal en el pos trasplante y mala evolución a corto plazo⁽⁷⁾.

La estratificación pronóstica de los pacientes con cirrosis es habitual en la práctica clínica. Las actuales clasificaciones pronósticas incluyen la determinación de la función renal como uno de los componentes principales debido al peso que esta representa en sí misma. El modelo de puntuación de enfermedad hepática en estado final (*Model of End stage Liver Disease - MELD*), que tiene en cuenta la creatinina sérica (*CrS*), bilirrubina sérica y el índice internacional normalizado (*INR*) del tiempo de protrombina, es preciso en la evaluación de la probabilidad de muerte a corto plazo en pacientes con cirrosis⁽⁸⁻¹⁰⁾. Las definiciones de daño renal agudo (*Acute Kidney Injury - AKI*) desde su creación y con sus variantes (RIFLE; AKIN, etc.) han demostrado ser útiles en la estratificación pronóstica de pacientes críticos no cirróticos admitidos en unidades de cuidados intensivos⁽¹¹⁻¹³⁾. Esta clasificación utiliza la concentración de creatinina sérica para el diagnóstico de AKI. Estratifica a los pacientes de acuerdo al incremento absoluto de la creatinina sérica (sin valor de corte final) y el volumen urinario en un período de 48 horas⁽¹⁴⁾. Los estudios publicados hasta la fecha han demostrado que la clasificación de AKI de acuerdo a los criterios AKIN predice a corto y mediano plazo la mortalidad también en los pacientes hospitalizados por una descompensación de la cirrosis⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. La reciente definición de insuficiencia hepática aguda sobre

crónica (*Acute-on-Chronic Liver Failure - ACLF*), un síndrome caracterizado por la aparición de una descompensación aguda de la cirrosis, insuficiencia orgánica(s) y elevada mortalidad a corto plazo, permite una aproximación global a los pacientes cirróticos hospitalizados por una descompensación aguda de la enfermedad. La estratificación de pacientes en grados de ACLF ofrece una herramienta para la evaluación objetiva del fallo de diferentes órganos/sistemas (hígado, riñón, cerebro, y los sistemas circulatorio, respiratorio y de coagulación) y permite predecir el pronóstico⁽¹⁹⁾. Sin embargo, hasta el momento no está claro si la evaluación completa de los fallos de órganos es superior a la evaluación de un solo marcador pronóstico tan potente como la función renal.

La correcta evaluación pronóstica y la identificación de la causa de la insuficiencia renal son cruciales ya que ayudan al médico a decidir sobre el tipo e intensidad del tratamiento, la utilización de recursos y el seguimiento⁽²⁰⁾. En los últimos años ha habido un gran avance en el tratamiento del SHR mediante la utilización de vasoconstrictores (principalmente terlipresina) asociados a albúmina, logrando una mayor sobrevida⁽²¹⁻²⁷⁾. De acuerdo con los actuales criterios diagnósticos de SHR se han excluido de los estudios de tratamiento a los pacientes con sepsis asociada⁽²⁸⁾, por lo cual no existe información sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con vasoconstrictores y albúmina en estos pacientes.

Quedan entonces aún aspectos clínicos y terapéuticos para acabar de conocer. Esta tesis pretende colaborar en la ampliación del conocimiento en el campo de las complicaciones renales de la cirrosis, puntualmente en el pronóstico y el tratamiento.

1.1 DIAGNÓSTICO.

1.1.1 Evaluación clínica y analítica del paciente con cirrosis e insuficiencia renal. Utilidad de la concentración de creatinina sérica.

En los pacientes con cirrosis avanzada la función renal debe monitorizarse de forma rutinaria mediante la determinación de la concentración de creatinina,

urea, sodio, potasio, la realización de una ecografía para evaluar la morfología renal y, de ser necesario y el estado clínico del paciente lo permite, la realización de biopsia renal ⁽⁴⁾. Los pacientes con ascitis, particularmente aquellos con hiponatremia, infecciones bacterianas, hemorragia gastrointestinal, retención intensa de sodio y los pacientes hospitalizados por una descompensación aguda de la cirrosis presentan un elevado riesgo de desarrollar insuficiencia renal ^(3,29-32).

Actualmente la insuficiencia renal en los pacientes con cirrosis se define por un nivel de creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl ^(33,34). Sin embargo, el deterioro de la función renal en la cirrosis es un fenómeno que progresa lentamente en el tiempo a medida que el paciente avanza a través de las diversas etapas de la cirrosis (Fig. 2) ⁽⁵⁾.

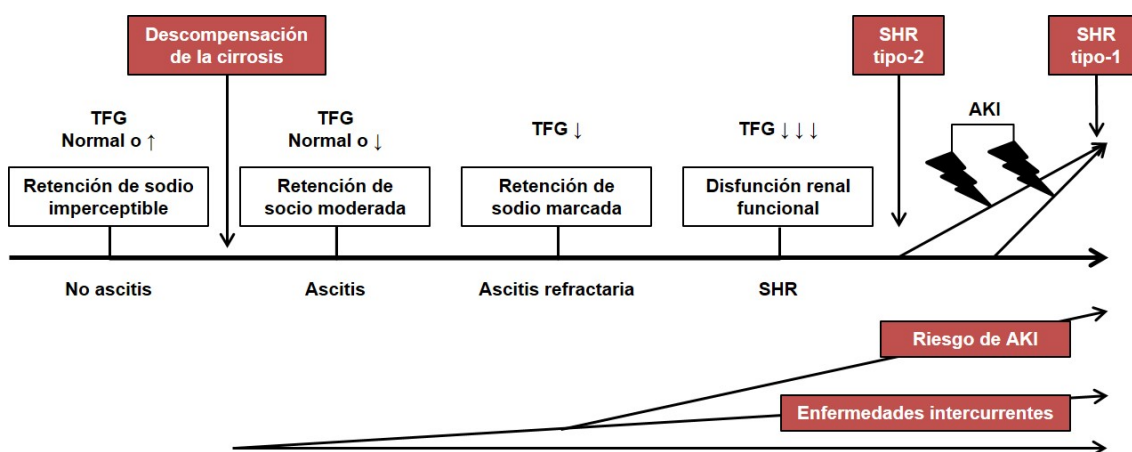


Fig. 2 - Historia natural de la afectación renal en la cirrosis. AKI, acute kidney injury; TFG, tasa de filtrado glomerular; rayo, acontecimiento precipitante agudo ⁽⁵⁾.

Este criterio sólo es capaz de diagnosticar a pacientes en un estado relativamente avanzado de afectación renal. Algunos autores han propuesto que elevaciones pequeñas de la CrS como 0,3 mg/dl o un aumento del 50% en la creatinina sérica, en un paciente cuyo nivel basal de creatinina está dentro del rango normal, sería suficiente para el diagnóstico de insuficiencia renal ^(35,36).

La determinación de la creatinina sérica es un marcador poco preciso de la función renal en pacientes con cirrosis. Los valores de creatinina pueden verse

afectados por el género, la edad, el origen étnico, el estado nutricional, la ingesta de proteínas y sobre todo por la enfermedad hepática⁽³⁷⁾. Además, la CrS medida por métodos colorimétricos basados en la reacción de Jaffé puede sufrir interferencias que pueden ser positivas (proteínas, glucosa, ácido úrico y cefalosporinas, entre otros) o negativas (principalmente bilirrubina). Por lo tanto, un nivel de creatinina sérica dentro del rango normal puede no representar una función renal normal. La medición de la función renal mediante el aclaramiento de creatinina es igualmente poco fiable y requiere una recolección de orina de 24 horas que a menudo es incompleta. Del mismo modo, fórmulas como la de Cockcroft-Gault y la de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (*Modification of Diet in Renal Disease - MDRD*) que utilizan la creatinina sérica para calcular la tasa de filtrado glomerular (*TFG*), tienden a sobrestimarlo.

A pesar de las limitaciones comentadas previamente y hasta que se hallen métodos más exactos para estimar la tasa filtrado glomerular, la medición de la creatinina sérica sigue siendo el método más simple, útil y ampliamente aceptado para estimar la función renal en los pacientes con cirrosis y así como un importante marcador pronóstico.

1.1.2 Clasificación y causas de insuficiencia renal.

La insuficiencia renal aguda puede clasificarse en pre-renal, renal o intrínseca y pos-renal de acuerdo al mecanismo que la desencadena.

La IR pre-renal se caracteriza por hipoperfusión renal sin lesiones glomerulares o tubulares. Sin embargo, puede conducir a la necrosis tubular isquémica cuando la reducción del flujo de sangre es suficiente para resultar en la muerte de las células tubulares renales. La hipoperfusión renal puede explicar más del 90% de los casos de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis. El síndrome hepato-renal se encuentra dentro de este grupo, con la particularidad de no revertir a la reposición de volumen⁽³⁸⁾.

Cuando la Insuficiencia renal aguda es debida a una causa primaria intra-renal se define insuficiencia renal intrínseca. Este tipo de insuficiencia renal puede ser causada por diferentes mecanismos: necrosis tubular (de etiología isquémica o tóxica), glomerulonefritis o nefritis intersticial⁽³⁸⁾. Por último, se

conoce como insuficiencia post-renal a la disfunción renal secundaria a la obstrucción del tracto de salida de orina (Tabla 1).

Tabla 1 - Tipos de Insuficiencia renal en pacientes con cirrosis.

Tipo	Causa
Insuficiencia renal pre-renal	<ul style="list-style-type: none">• Diuresis excesiva / hemorragia gastrointestinal / vómitos y diarrea.• Síndrome hepato-renal tipo-1.
Insuficiencia renal intrínseca	<ul style="list-style-type: none">• Glomerulonefritis aguda.• Necrosis tubular aguda secundaria a insuficiencia renal pre-renal / toxicidad por drogas.• Tubulopatía osmótica: medios de contraste.
Insuficiencia renal pos-renal	<ul style="list-style-type: none">• Obstrucción del tracto de salida.

1.1.3 Identificación de la causa de la insuficiencia renal aguda.

La disfunción circulatoria, el llenado arterial insuficiente y el aumento de la actividad vasoconstrictora endógena que afecta la circulación intra-renal, sumadas al aumento de la respuesta inflamatoria sistémica, hacen a los pacientes con cirrosis especialmente susceptibles a desarrollar insuficiencia renal. Esta insuficiencia renal puede ser debida a diferentes causas y cada una de ellas debe ser tratada de forma específica. Sin embargo, en determinadas situaciones puede no ser fácil identificar la causa.

La insuficiencia renal puede ocurrir de forma espontánea o ser desencadenada por una serie de eventos tales como hipovolemia o infecciones bacterianas, entre otros. Martín–Llahí et al. han demostrado que la clasificación de acuerdo a la causa de insuficiencia renal es útil para la evaluación del pronóstico de los pacientes con cirrosis. Los pacientes con mejor pronóstico fueron aquellos con insuficiencia renal secundaria a nefropatía parenquimatosa (73% probabilidad de supervivencia a los 3 meses), seguido de los pacientes con insuficiencia renal de causa hipovolémica, insuficiencia renal asociada a la infección y por último SHR (46%, 31% y 15% probabilidad de supervivencia a 3 meses, respectivamente). Además, cuando el grupo de pacientes con insuficiencia renal asociada con infección sin shock séptico se analizó junto con los pacientes con SHR, la probabilidad de supervivencia a los 3 meses sólo fue del

29%, lo que pone de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz de dos causa potencialmente curables ⁽²⁰⁾.

1.1.3.1 Insuficiencia renal secundaria a depleción de volumen.

Los pacientes con cirrosis descompensada poseen un grado de disfunción circulatoria significativa caracterizada por presión arterial baja y vasoconstricción arterial renal con disminución del flujo sanguíneo renal. Sin embargo, no tienen o sólo tienen una leve reducción de la tasa de filtrado glomerular ^(3,39). La caída del filtrado glomerular ocurre cuando se desarrolla hipovolemia que puede estar causada por: pérdida de líquidos vía renal (debido a un tratamiento diurético excesivo) o gastrointestinal (como consecuencia de diarrea secundaria a administración excesiva de lactulosa o infección gastrointestinal), hemorragia (en la mayoría de los casos gastrointestinal), entre otros. El deterioro de la función renal se produce poco después del inicio de la hipovolemia y puede ser rápidamente reversible si la causa precipitante se ha corregido ⁽³⁸⁾.

La hemorragia digestiva por hipertensión portal es una complicación frecuente de la cirrosis. El 10 al 20% de los pacientes con esta complicación presentan shock hipovolémico en el momento de la admisión ⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia renal inducida por la hemorragia así como el impacto inmediato del shock o hipotensión arterial sobre la función renal, son desconocidos. Un estudio retrospectivo ha demostrado que el 5% de los pacientes con cirrosis hospitalizados por hemorragia digestiva alta aguda tienen insuficiencia renal y que ésta se resuelve dentro de los 7 días posteriores a la hemorragia índice ⁽⁴¹⁾. Los pacientes ingresados por hemorragia digestiva pueden desarrollar insuficiencia pre-renal debido a otras causas (por ejemplo, infección bacteriana). El 20% de los pacientes con cirrosis y un episodio agudo de hemorragia gastrointestinal presentan una infección bacteriana en el momento de ingresar al hospital ⁽⁴²⁾ y el 30% la desarrollarán durante los primeros 3-4 días del ingreso ⁽⁴³⁾. Esto podría explicarse por el aumento de la translocación bacteriana desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos que ocurre durante la hemorragia, la depresión de la función reticuloendotelial y el incremento de la permeabilidad intestinal.

1.1.3.2 Insuficiencia renal secundaria a infecciones.

El riesgo de desarrollar infecciones bacterianas está incrementado en los pacientes con cirrosis^(45,46). Las infecciones están presentes en el momento de la admisión o se desarrollan durante la hospitalización en 25-35% de los pacientes, con una incidencia que es 4-5 veces mayor que la observada en la población general^(47,48).

En los pacientes con cirrosis descompensada la presencia de una infección bacteriana aumenta casi cuatro veces la mortalidad, alcanzando el 30% al mes y 63% al año^(49,50). Este aumento puede explicarse por múltiples factores que incluyen la disfunción hepática, la presencia de derivación portosistémica, la disbiosis intestinal, el aumento de la translocación bacteriana, la disfunción del sistema inmune asociada a la cirrosis y factores genéticos⁽⁵¹⁾. Determinados componentes bacterianos como por ejemplo antígenos derivados de las bacterias (*Pathogens Associated Molecular Patterns - PAMPs*) o factores intrínsecos liberados en la circulación como resultado de una lesión celular (*Damaged Associated Molecular Patterns - DAMPs*) pueden causar una respuesta inflamatoria excesiva del sistema inmune del huésped dando como resultado el daño en diferentes tejidos. Esto puede desencadenar una descompensación de la cirrosis aislada o asociada con fallo hepático y/o de otros órganos⁽⁵²⁾.

De acuerdo a los criterios actuales, este último grupo de pacientes se encuentra dentro de la definición de ACLF y presentan una elevada mortalidad a corto plazo. El estudio CANONIC ha demostrado que las infecciones bacterianas desempeñan un papel preponderante en el desarrollo de ACLF, ya que ha resultado ser el factor precipitante en el 33% de los casos⁽¹⁹⁾.

Cualquier evento que se traduzca en un cambio brusco en los factores que intervienen en el mantenimiento de la función renal “estable” (hipertensión portal, exceso de vasoconstricción renal, autorregulación renal anormal y función circulatoria anormal), como por ejemplo la presencia de una infección, puede conducir a una rápida disminución de la función renal y al desarrollo de síndrome hepato-renal (Fig. 3)^(5,52).

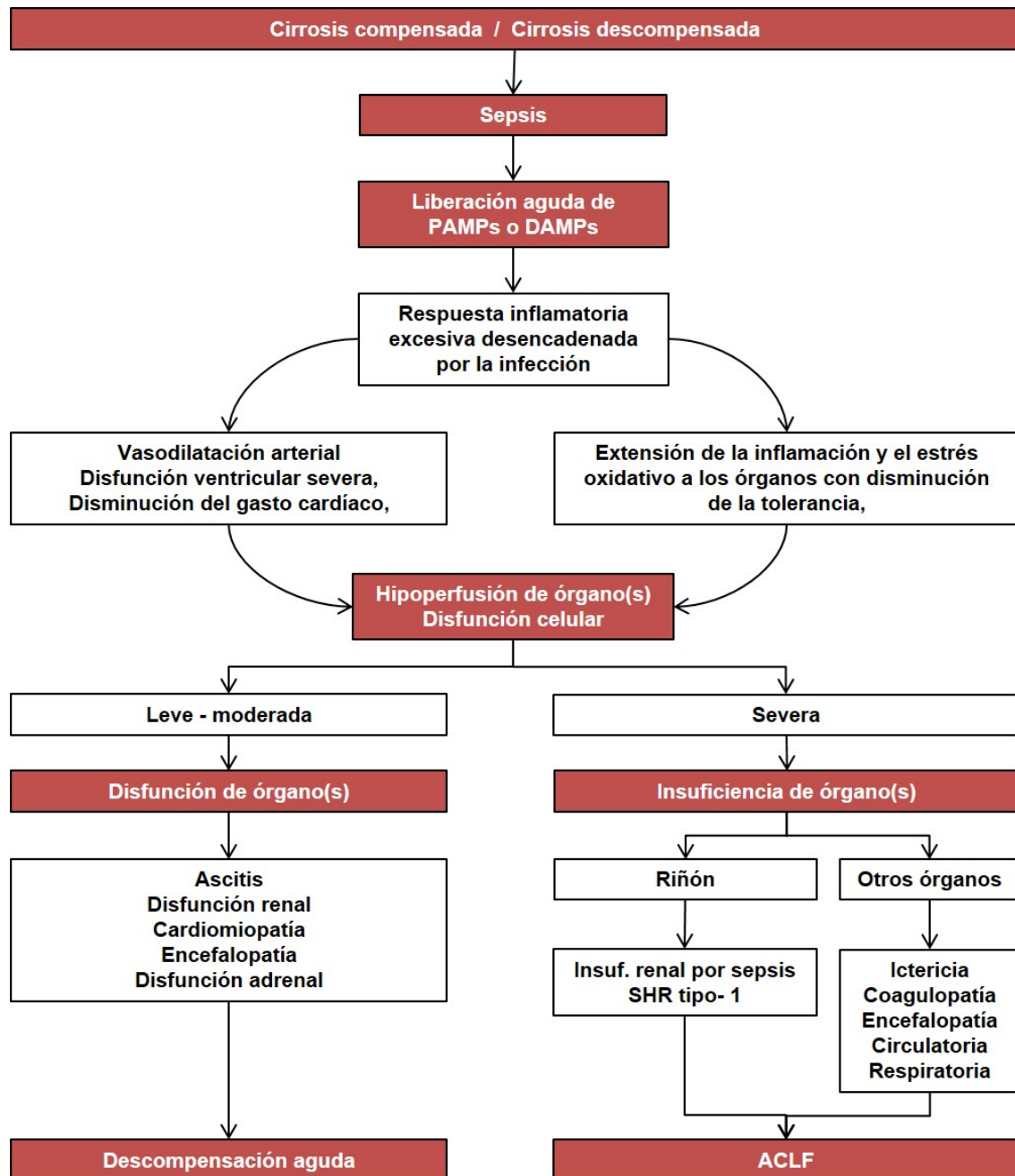


Fig. 3 - Bases fisiopatológicas de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica y disfunción orgánica en la cirrosis desencadenada por la infección.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal aparte de la presencia de infección bacteriana son a) la gravedad de la infección, b) la puntuación MELD en el momento del diagnóstico de la infección y c) la persistencia de la infección a pesar del tratamiento con antibióticos ^(53,54). El recuento elevado de leucocitos en sangre como expresión de la gravedad de

la infección ha demostrado también estar asociado con el desarrollo de insuficiencia renal^(53, 55-57).

En cuanto a la gravedad de la enfermedad hepática y la puntuación MELD datos retrospectivos demuestran que en presencia de peritonitis bacteriana espontánea (*PBE*), los pacientes con valores de bilirrubina > 4 mg/dl y CrS > 1 mg/dl en el momento del diagnóstico son considerados de alto riesgo. Este grupo de pacientes presenta un riesgo de desarrollar insuficiencia renal hasta nueve veces mayor en comparación con los pacientes de bajo riesgo y un aumento de más de tres veces de la mortalidad^(58,59).

En los casos de infecciones bacterianas distintas de la *PBE*, la etiología alcohólica de la cirrosis y una puntuación MELD > 20 han sido identificados como factores predictores de desarrollo de insuficiencia renal grave⁽⁶⁰⁾.

1.1.3.3 Síndrome hepato-renal.

El síndrome hepato-renal es un tipo de insuficiencia renal potencialmente reversible que ocurre en pacientes con cirrosis avanzada y se asocia a mal pronóstico^(4, 61-64).

Se desarrolla como consecuencia de una progresión de la vasodilatación arterial esplácnica sobre la que interactúan múltiples factores que contribuyen al deterioro gradual de la función circulatoria y renal a medida que avanza la enfermedad (Fig.4)⁽⁶⁵⁾. El diagnóstico rápido y el inicio temprano del tratamiento son fundamentales ya que mejoran el pronóstico^(22, 23,26).

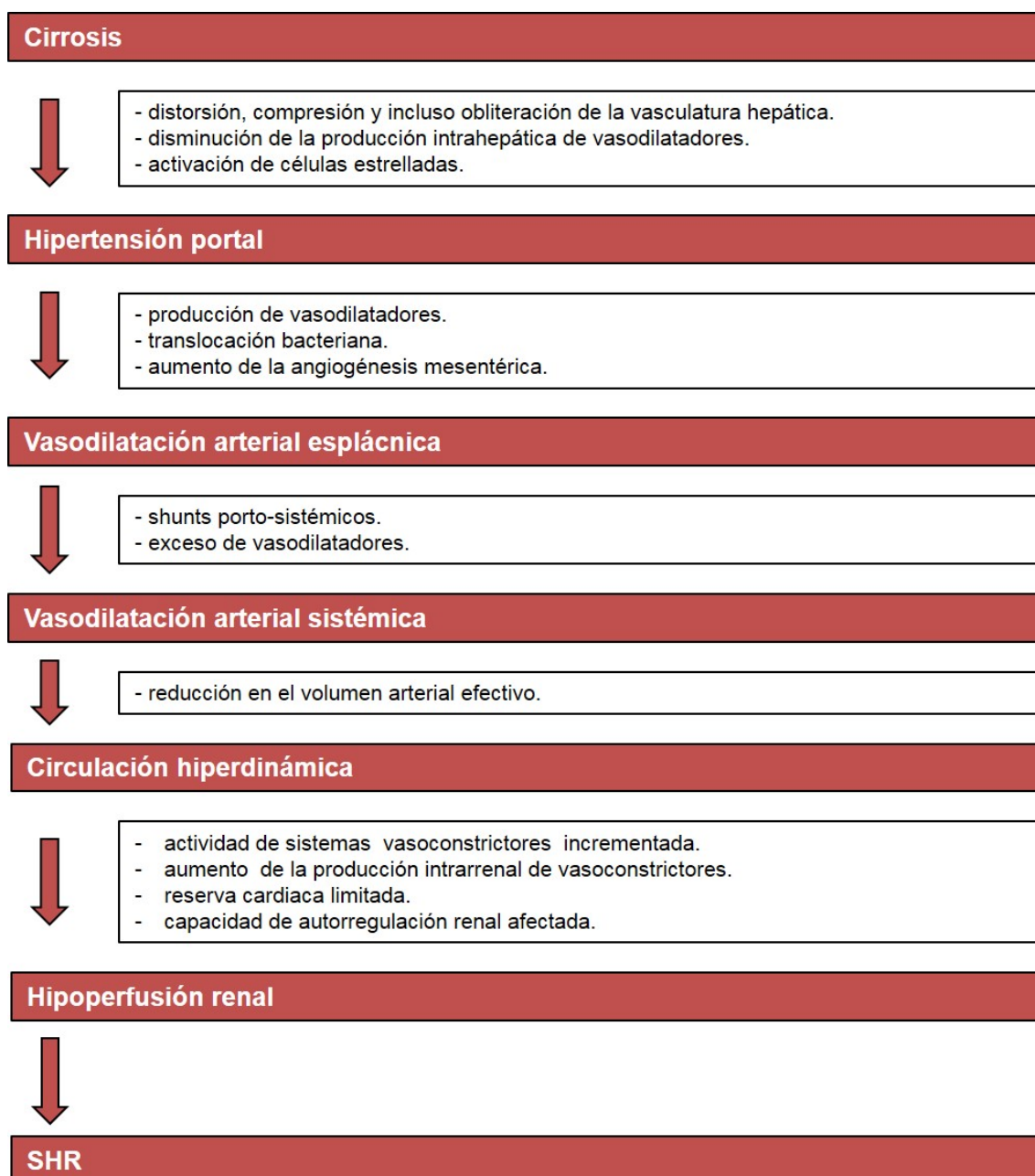


Fig. 4 - Fisiopatología del síndrome hepato-renal.

1.1.3.3.1 Definición y diagnóstico.

El síndrome hepato-renal se define como la aparición de insuficiencia renal en un paciente con enfermedad hepática avanzada en ausencia de una causa identificable. Por lo tanto, el diagnóstico es esencialmente de exclusión de otras causas de insuficiencia renal. En 1994, el Club Internacional de Ascitis definió por primera vez los criterios principales para el diagnóstico ⁽⁶⁶⁾. Estos criterios han sido modificados en el año 2007 ⁽²⁸⁾ en base a los conocimientos adquiridos principalmente sobre la fisiopatología y tratamiento.

Tabla 2 - Criterios diagnósticos de síndrome hepato-renal en la cirrosis ⁽²⁸⁾.

-
- Cirrosis con ascitis.
 - Creatinina sérica >1,5 mg/dl.
 - No mejoría de la creatinina sérica (<1,5 mg/dl) luego de 2 días de haber retirado el tratamiento con diuréticos y luego de la expansión plasmática con albúmina (dosis recomendada de albúmina: 1 g/kg/día hasta un máximo de 100 g/día) o solución fisiológica isotónica (1500 ml.), de no disponer de albúmina.
 - Ausencia de shock.
 - Ausencia de tratamiento actual o reciente con drogas nefrotóxicas.
 - Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa (presencia de proteinuria: 500 mg/día, y/o microhematuria: > 50 glóbulos rojos por campo) y/o ecografía renal patológica.
-

El síndrome hepato-renal se clasifica en 2 tipos de acuerdo a su presentación clínica y pronóstico. El SRH tipo-1 se caracteriza por el desarrollo rápido y progresivo de insuficiencia renal definido por la duplicación de la concentración de la creatinina sérica inicial alcanzando un nivel superior a 2,5 mg/dl en menos de 2 semanas. En caso de no recibir tratamiento se asocia a muy mal pronóstico y a una sobrevida media de aproximadamente 2 semanas. El SHR tipo-2, en cambio, se caracteriza por la presencia de insuficiencia renal moderada (creatinina sérica > 1,5 mg/dl), curso estable y un tiempo medio de sobrevida de 6 meses ^(28,67).

1.1.3.3.2 Síndrome hepato-renal asociado con infecciones.

Entre los pacientes que desarrollan SHR solo en el 50% aproximadamente se logra identificar el factor precipitante. Las infecciones bacterianas representan hasta el 60% de las causas identificadas. Entre ellas la más frecuente es la peritonitis bacteriana espontánea ^(53, 54, 68,69).

Los pacientes con diagnóstico de SHR tipo-1 por definición, cumplen criterios de ACLF. Moreau et al. recientemente han reportado que además de la presencia de fallo de órgano(s) y elevado riesgo de muerte a corto plazo, los pacientes con ACLF presentan características diferentes a los pacientes sin ACLF, entre estas, la alta prevalencia de eventos potencialmente precipitantes para su desarrollo particularmente el consumo activo de alcohol y la presencia de infecciones bacterianas. El elevado recuento de leucocitos y de la concentración de proteína C reactiva en plasma pone de manifiesto una respuesta inflamatoria subyacente, reafirmando de esta manera el impacto negativo de la presencia de infecciones bacterianas sobre la función de

órgano(s), particularmente el riñón y la evolución de los pacientes cirróticos descompensados ⁽¹⁹⁾.

El uso de medidas profilácticas tales como la administración de albúmina en pacientes con PBE o el tratamiento profiláctico con norfloxacino en pacientes con cirrosis avanzada, ha disminuido la frecuencia de SHR tipo-1 ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾. Sin embargo, a pesar de estas medidas preventivas eficaces, el SHR tipo-1 todavía representa una importante causa de muerte entre los pacientes con cirrosis constituyendo un importante reto terapéutico para los médicos que atienden a este grupo de pacientes.

1.2 PRONÓSTICO.

A pesar de que la evolución de la cirrosis varía en función de diversos factores, la necesidad de modelos de pronóstico y sistemas de puntuación es fundamental con el fin de poder ofrecer al paciente las diferentes opciones terapéuticas principalmente en el caso de poblaciones especiales como por ejemplo pacientes con indicación de trasplante hepático.

Durante más de 30 años el score de Child-Pugh ⁽⁷¹⁾ ha sido la principal herramienta para estimar el pronóstico en pacientes con cirrosis. El score de Child-Pugh se basa en 5 variables (ascitis, encefalopatía, bilirrubina sérica, albúmina sérica y tiempo de protrombina) que han sido seleccionadas empíricamente, debido a su impacto en el pronóstico. Esta puntuación resultó ser una herramienta útil de pronóstico en diferentes escenarios clínicos. Sin embargo, presenta algunas limitaciones como por ejemplo la interpretación subjetiva de la ascitis y la encefalopatía.

El modelo creado para la enfermedad hepática terminal (*Model for End-stage Liver Disease - MELD*) surgió como una alternativa más objetiva que el score de Child-Pugh. Mientras que el score de Child-Pugh fue diseñado originalmente para evaluar el pronóstico de pacientes cirróticos sometidos a tratamiento quirúrgico por hipertensión portal, el score de MELD fue diseñado en principio para evaluar el pronóstico de los pacientes cirróticos luego de la colocación de TIPS (*Transjugular intrahepatic portosystemic shunts – TIPS*) ⁽⁷²⁾. Las 3

variables introducidas en el score de MELD ⁽⁷³⁾ y así como el peso de cada una de ellas, se seleccionaron en base a análisis estadísticos, es decir no empíricamente. En forma llamativa, además de la bilirrubina sérica y la relación normalizada internacional (INR), que son básicamente marcadores de función hepática, el tercer componente, la creatinina sérica, es esencialmente un marcador de función renal. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia pronóstica de la interacción entre la función hepática y renal en la cirrosis.

Debido a que trasplante hepático se ha convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas descompensadas, hepatocarcinoma, hepatitis fulminante y ciertas enfermedades metabólicas, la atención se trasladó desde el manejo de la hipertensión portal a la mortalidad y al desarrollo de una política de asignación de órganos de pacientes en lista de espera para trasplante.

El score de MELD, se ha puesto a prueba en diferentes poblaciones de pacientes cirróticos para evaluar el riesgo de mortalidad luego de la inclusión en lista de espera y resultó ser un marcador fuerte de mortalidad temprana que podría ser utilizado en pacientes con diversas etiologías de la cirrosis y diferentes grados de gravedad ^(73,74). El score de MELD se utiliza desde el año 2002 para la asignación de órganos en pacientes con indicación el trasplante hepático en Estados Unidos ⁽⁷⁵⁾ y también ha sido adoptada en varios países europeos, así como también en América del Sur. De acuerdo con esta política los pacientes con puntuación más alta tienen prioridad para la asignación de órganos.

A pesar de su amplia utilización esta puntuación no está exenta de limitaciones. Por ejemplo las tres variables que componen el score de MELD (bilirrubina, creatinina, e INR) que se supone son objetivas, pueden variar significativamente como por ejemplo como consecuencia de la utilización de diferentes métodos de laboratorio. Se ha demostrado que la variación entre laboratorios en la medición del INR es aproximadamente de un 25%. De las tres variables el INR tiene el valor multiplicativo más alto por lo que las variaciones en el INR pueden traducirse en diferencias en la puntuación MELD de hasta un de 20% ⁽⁷⁶⁾. Por otro lado en pacientes con cirrosis, especialmente

aquellos sometidos a paracentesis de gran volumen y/o tratamiento con diuréticos, pueden producirse cambios importantes en la concentración de la CrS. Asimismo, los métodos de laboratorio pueden interferir con el valor de la creatinina sérica, existiendo una pobre concordancia entre los diferentes métodos para la medición de creatinina, especialmente cuando existen aumentos de la concentración de bilirrubina sérica ⁽⁷⁷⁾. Por todo esto, la puntuación MELD no impresiona ser tan objetiva como se esperaba.

En el año 2004 un grupo de expertos (*Acute Dialysis Quality Initiative - ADQI*) elaboraron una definición de consenso y clasificación para AKI (*Acute Kidney Injury - AKI*) conocida como los criterios RIFLE (*R: renal risk, I: injury, F: failure, L: loss of kidney function, E: end stage renal disease*) que estratifica la disfunción renal aguda en grados de gravedad basándose en los cambios en la CrS y/o la diuresis ⁽⁷⁸⁾. Una red de colaboración integrada por expertos de la ADQI junto con varias sociedades de nefrología y medicina de cuidados intensivos (*Acute Kidney Injury Network - AKIN*) amplió la definición de AKI decidiendo incluir un aumento absoluto de la CrS $\geq 0,3$ mg/dl (en un periodo de 48 horas) ⁽¹³⁾ debido a que se ha demostrado que aumentos más pequeños en los valores de CrS a los considerados en la clasificación RIFLE están asociados con una peor evolución.

Tabla 3 - Definición y estadios de Acute Kidney Injury (AKI) ⁽¹³⁾.

AKI: Reducción abrupta (dentro de 48 horas) de la función renal definida como un aumento absoluto de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl, un porcentaje de aumento en la creatinina sérica $\geq 50\%$ (1,5 veces a partir de la línea de base) o una reducción de la diuresis (oliguria documentado de menos de 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas).

Estadio	Concentración de creatinina sérica (mg/dl)	Volumen urinario (ml/kg/h)
1	Incremento $\geq 0,3$ dentro de las 48h o incremento de 1,5–2 veces partir del valor basal.	< 0,5 durante más de 6 horas.
2	Incremento > 2–3 veces a partir del valor basal.	< 0,5 durante más de 12 horas.
3	Incremento > 3 veces a partir del valor basal o creatinina sérica ≥ 4 o inicio de diálisis.	< 0,3 durante más de 24 horas o anuria por más de 12 horas.

Teniendo en cuenta el impacto negativo de la presencia de AKI sobre la mortalidad en pacientes con cirrosis, en una reunión de consenso entre expertos de ADQI y el Club Internacional de Ascitis (*International Ascites Club - IAC*) en el año 2011 se decidió adoptar la definición de AKI en pacientes con

cirrosis: un aumento de la concentración de CrS > 50% del valor basal o un aumento de la CrS \geq 0,3 mg/dl en < 48 horas, independientemente de si la causa del deterioro agudo de la función renal está relacionada con un trastorno funcional o estructural. Los criterios AKI derivados de la medición del volumen urinario fueron desestimados por no ser aplicables en pacientes con cirrosis debido a que los pacientes con ascitis refractaria pueden tener una diuresis inferior a 0,5 ml/kg/h, incluso en ausencia de AKI. Sin embargo, la información sobre los criterios AKIN para el diagnóstico y la clasificación de AKI en pacientes con cirrosis es aún limitada⁽⁵⁾.

El pronóstico de los pacientes cirróticos admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a un fallo multiorgánico es malo. La mortalidad en pacientes cirróticos con fallo de dos o tres órganos/sistemas se estima en 75% y 95% respectivamente⁽⁷⁹⁾, siendo superior que la mortalidad de los pacientes sin cirrosis con falla multiorgánica, en los que la mortalidad en el contexto de la sepsis severa es de 26% y 34%, respectivamente.

Datos de series recientes han demostrado tasas de mortalidad en UCI y a los 6 meses de 41% y 62%, respectivamente^(80,81). Las tasas de mortalidad hospitalaria en pacientes con fracasos 1, 2 o 3 de órgano/sistema fueron 48%, 65% y 70%, respectivamente⁽⁸¹⁾. La mayoría de las muertes ocurrieron dentro de la primera semana después de la admisión y la principal causa de muerte fue el fallo multiorgánico⁽⁸¹⁾. Entre otros factores, la mala evolución de los pacientes cirróticos con insuficiencia multiorgánica es consecuencia de la alteración rápida de la función hepática, la capacidad limitada para la regeneración hepática, y la ausencia de sistemas de soporte hepático artificial eficientes.

La puntuación APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - APACHE*) y la evaluación secuencial de órganos SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment - SOFA*) han sido ampliamente validadas en pacientes de UCI^(79, 80,82-84). El score de SOFA es un sistema de puntuación relativamente complejo basado en la evaluación de las funciones respiratoria, hepática, circulatoria y renal, el estado neurológico y el sistema de coagulación⁽⁸⁵⁾. En los pacientes cirróticos ingresados en UCI, la precisión de la puntuación SOFA

ha demostrado ser superior a la APACHE II y Child-Pugh. Aunque la evaluación del score de MELD ha sido limitada en este contexto, su valor pronóstico parece ser menor que la de las puntuaciones generales utilizadas en UCI ^(79, 80,82-84).

En general, los sistemas de puntuación pronóstica utilizados en UCI parecen ser superiores a los scores pronósticos orientados a la enfermedad hepática. Sin embargo, algunas variables que no están incluidas en estos scores pueden tener impacto en la supervivencia. Por esta razón, el interés en la evaluación de la disfunción de órganos y la gravedad de la enfermedad en pacientes hospitalizados por una descompensación de la cirrosis ha aumentado en los últimos años. Este interés ha crecido en paralelo con el desarrollo del concepto de ACLF, que se caracteriza por la aparición brusca de fallo(s) de órgano(s) en pacientes con cirrosis hospitalizados por una descompensación aguda de la enfermedad. Los criterios actuales para definir ACLF se basan en la presencia de 3 características: presencia de una descompensación aguda de la cirrosis, la insuficiencia de órgano(s)/sistema (definido por la puntuación CLIF–SOFA score (*Chronic Liver Failure Consortium - CLIF*) y alta tasa de mortalidad a los 28 días (>15%) ⁽¹⁹⁾.

De acuerdo a los resultados del estudio CANONIC, el tipo de insuficiencia de órgano ha demostrado ser un factor de riesgo de mortalidad. En el subgrupo de pacientes que presentaron fallo renal la tasa de mortalidad resultó ser más elevada (>15%) que en pacientes que presentaron fallos de órganos individuales diferentes al renal (<15%). Así mismo se encontraron diferencias significativas en la mortalidad con respecto a los niveles de CrS y a la prevalencia de encefalopatía hepática de grado leve-moderada, pero no con el nivel de bilirrubina sérica, INR, presión arterial, ni los diferentes grados de compromiso de la función respiratoria ⁽¹⁹⁾.

A partir de la determinación del CLIF-SOFA score en el momento de la inclusión, se identificaron tres factores de riesgo relacionados con alta tasa de mortalidad a 28 días: (1) la presencia de 2 o más fallos orgánicos, (2) la presencia de una falla de órgano cuando el órgano que falla es el riñón y (3) la coexistencia de un fallo único "no renal" asociado con disfunción renal (es

decir, un nivel de CrS entre 1,5 y 1,9 mg/dl) y/o encefalopatía hepática leve a moderada. En consecuencia, los resultados del estudio CANONIC también han reforzado el concepto de que el deterioro de la función renal tiene un marcado impacto negativo en el pronóstico de los pacientes hospitalizados con cirrosis, lo que le da una nueva dimensión como un predictor de mortalidad ⁽¹⁹⁾.

Tabla 4 - CLIF-SOFA Score: Escala de evaluación secuencial de órganos SOFA (Sequential Organ Failure Assessment - SOFA) modificado para la evaluación de pacientes con enfermedad hepática aguda ⁽¹⁹⁾.

ÓRGANO / SISTEMA	0	1	2	3	4
Hígado (Bilirrubina, mg/dl)	<1,2	≥1,2 - ≤1,9	≥2 - ≤5,9	≥6 - <12	≥12
Riñón (Creatinina, mg/dl)	<1,2	≥1,2 - ≤1,9	≥2 - <3,5	≥3,5 - <5 uso de diálisis	≥5
Cerebro (grado de EH,WH)	No EH	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	<1,1	≥1,1 - <1,25	≥1,25 - <1,5	≥1,5 - <2,5	≥2.5 o plaquetas ≤20x10 ⁹ /L
Circulatorio (MAP, mmHg)	≥70	<70	Dopamina ≤5 o Dobutamina o Terlipresina	Dopamina >5 or E ≤ 0,1 or NE ≤ 0,1	Dopamina >15 or E > 0,1 or NE > 0,1
Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂ SpO ₂ /FiO ₂	>400 >512	>300 - ≤400 >357 - ≤512	>200 - ≤300 >214 - ≤357	>100 - ≤200 >8 - ≤214	≤100 ≤89

Los valores dentro de las casillas sombreadas en rojo definen el fallo de órgano(s). EH, Encefalopatía hepática; E, epinefrina; NE, norepinefrina; PaO₂, Presión parcial de oxígeno; FiO₂, Fracción inspirada de oxígeno; SpO₂, Saturación oximetría de pulso.

Tabla 5 - Grados de ACLF.

<i>Grado</i>	<i>Fallo de órgano(s)¹</i>
No ACLF	Ausencia de fallo de órgano o fallo de un solo órgano (hepático, coagulación, circulatorio y respiratorio) acompañado de CrS < 1,5 mg/dl en ausencia de encefalopatía hepática o pacientes con fallo único cerebral y CrS < 1,5 mg/dl.
ACLF grado 1	Fallo único renal o fallo hepático, de coagulación, circulatorio o respiratorio acompañando de disfunción renal (CrS entre 1,5 y 1,9 mg/dl) y/o encefalopatía hepática grado I-II o fallo único cerebral acompañado de disfunción renal
ACLF grado 2	Fallo de dos órganos.
ACLF grado 3	Fallo de tres o más órganos.

1. El fallo de órgano se definió de acuerdo a la puntuación CLIF-SOFA⁽¹⁹⁾.

1.3 TRATAMIENTO.

1.3.1 Tratamiento de la insuficiencia renal secundaria a infecciones.

La mayoría de los episodios de infecciones bacterianas espontáneas en la cirrosis son el resultado de la translocación de bacilos entéricos gramnegativos. Por esta razón, los agentes profilácticos deben ser eficaces en lograr una disminución de la concentración de estas bacterias en el intestino preservando la flora anaeróbica protectora. Dado el riesgo de desarrollar resistencia por parte de estos organismos, el uso de antibióticos profilácticos debe ser estrictamente limitado a pacientes cirróticos con alto riesgo de infecciones bacterianas, como lo son aquellos con hemorragia digestiva alta, estadios avanzados de la enfermedad con baja concentración de proteínas en el líquido ascítico y pacientes con antecedentes de PBE (Tabla 6)^(43, 64,86-88).

Tabla 6 - Profilaxis antibiótica en la cirrosis.

Indicación	Antibiótico y dosis recomendadas
Hemorragia gastrointestinal	-Función hepática conservada: norfloxacino 400 mg/12h VO por 7 días. -Cirrosis avanzada (al menos 2 de los siguientes: ascitis, ictericia, encefalopatía hepática, malnutrición): ceftriaxona 1 g/d EV durante 7 días.
Profilaxis primaria de PBE en pacientes con proteínas en líquido ascítico <15 g/L.	Norfloxacino 400 mg/d VO o ciprofloxacino 500 mg/d hasta el trasplante hepático o muerte en pacientes con cirrosis avanzada: Child-Pugh score ≥9 y bilirrubina sérica ≥3 mg/dl y/o disfunción renal (CrS ≥1,2 mg/dl, BUN ≥25 mg/dl y/o sodio sérico ≤130 mEq/L).
Profilaxis secundaria de PBE.	Norfloxacino 400 mg/d VO hasta el trasplante hepático, muerte, resolución de la ascitis o mejoría de la función hepática (cirrosis compensada).

El diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento antibiótico adecuado son esenciales en el manejo de los pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas y tanto la demora en el inicio del tratamiento como la terapia inadecuada están asociadas con un aumento de la mortalidad^(45, 64,89). La elección del tratamiento antibiótico empírico inicial se debe basar en el tipo, gravedad y origen de la infección (infección adquirida en la comunidad, nosocomial o asociada a los cuidados de la salud) y en los datos epidemiológicos locales sobre resistencia a los antibióticos^(86,90). Ha sido demostrado que en pacientes con cirrosis y PBE tratados con cefotaxima, la administración intravenosa de albúmina al 20% redujo la incidencia de insuficiencia renal y disminuyó de las tasa de mortalidad del 29% al 10%. Este efecto no se observó en los pacientes con bajo riesgo de mortalidad (bilirrubina total < 4 mg/dl y creatinina < 1 mg/dl)⁽⁶⁸⁾ debido a que la incidencia de insuficiencia renal en estos pacientes fue muy baja. La administración de albúmina en pacientes con cirrosis e infecciones no PBE no se asoció con una mejor supervivencia en general, pero fue un predictor independiente de supervivencia después del ajuste para otros factores de pronóstico⁽⁹¹⁾. En pacientes cirróticos que presentan sepsis severa o shock séptico, debido a la falta de datos, deben ser seguidas las recomendaciones actuales definidas en la población general. Sólo se recomiendan esteroides en dosis de estrés en pacientes con shock séptico que no presenten respuesta a vasopresores⁽⁹²⁾.

1.3.2 Tratamiento del síndrome hepato-renal.

El enfoque de tratamiento de SHR se puede dividir en dos partes, las medidas generales y los tratamientos específicos.

- Medidas generales.

Los pacientes con diagnóstico de SHR tipo-1 deben ser monitorizados cuidadosamente, de ser posible en una unidad de cuidados intensivos o de cuidados semi-intensivos. Además de los signos vitales estándar deben controlarse la diuresis y el balance de fluidos. Idealmente debe ser monitorizada la presión venosa central para mejorar el manejo del balance de líquidos y evitar la sobrecarga de volumen^(4,64).

Se debe hacer hincapié en la detección temprana de infecciones (cultivos de sangre, orina y líquido ascítico) e iniciar el tratamiento con antibióticos en forma precoz^(45,64). Hasta el momento no se dispone de datos sobre la utilización de antibióticos como tratamiento empírico de la infección no probada en pacientes con SHR tipo-1. Con respecto al tratamiento con diuréticos, estos deben suspenderse en la primera evaluación y diagnóstico del SHR. Sin embargo el tratamiento con furosemida puede ser útil para mantener la producción de orina y tratar la sobrecarga de volumen central si está presente. El uso de espironolactona está contraindicado debido al alto riesgo de hiperpotasemia potencialmente mortal. Hay pocos datos sobre el uso de paracentesis en pacientes con SHR tipo-1. Sin embargo, si los pacientes tienen ascitis a tensión, la realización de paracentesis de gran volumen con reposición de albúmina es útil para el alivio de los síntomas⁽⁶⁴⁾.

- *Tratamientos específicos.*

1.3.2.1 Trasplante hepático.

Es el tratamiento de elección para el SHR tipo-1 con tasas de supervivencia de aproximadamente el 65%⁽⁹³⁾. La menor tasa de supervivencia en comparación con los pacientes con cirrosis sin SHR se debe al hecho de que la insuficiencia renal es un importante predictor de mal pronóstico después del trasplante⁽⁹⁴⁾. Por otra parte, los pacientes con diagnóstico de SHR tipo-1 tienen una elevada mortalidad en la lista de espera por lo que deberían tener prioridad para el trasplante.

1.3.2.2 Tratamiento farmacológico.

Actualmente el tratamiento más eficaz disponible es la administración de fármacos vasoconstrictores⁽²¹⁻²⁴⁾. El tratamiento de elección consiste en la administración de terlipresina junto con albúmina^(4,64).

La terlipresina es un análogo de la vasopresina que actúa produciendo una vasoconstricción arterial preferente en el área esplácnica que en pacientes con cirrosis y SHR se halla vasodilatada. Esta vasoconstricción determina una redistribución del volumen arterial efectivo con aumento del volumen arterial en el compartimento central e incremento de la presión arterial. Estos efectos

hemodinámicos determinan una reducción de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos, que están muy activados en el SHR, lo que se asocia a un aumento de la perfusión renal y del filtrado glomerular, con reversión del SHR ^(61,95). La administración de albúmina asociada a la terlipresina mejora los efectos beneficiosos de esta última sobre la hemodinámica sistémica y la función renal. La dosis de terlipresina de inicio es de 1 mg/4-6 horas y puede incrementarse a un máximo de 2 mg/4-6 horas si no se objetiva una reducción de la CrS de al menos 25% con respecto al valor basal en el día 3 de iniciado el tratamiento. El tratamiento debe mantenerse hasta obtener respuesta definida como la disminución de la CrS por debajo de 1,5 mg/dl. El tiempo medio hasta la respuesta es de 14 días y depende del valor de la CrS pre-tratamiento, a menor creatinina basal menor tiempo de tratamiento ^(28,64). La administración de terlipresina y albúmina revierte el SHR en aproximadamente un 40-50 % de los casos ⁽²¹⁻²⁶⁾. Valores de bilirrubina sérica de menores 10 mg/dl antes del inicio del tratamiento y un aumento en la presión arterial media de > 5 mm Hg al tercer día de iniciado el tratamiento se correlacionaron con una alta probabilidad de respuesta⁽⁹⁶⁾. La recurrencia después de finalizado el tratamiento es poco común y el re-tratamiento es generalmente eficaz. Los efectos secundarios más frecuentes son las complicaciones cardiovasculares o isquémicas, reportados en un promedio de 12% de los pacientes tratados ^(4,61).

El tratamiento con terlipresina ha demostrado mejorar la supervivencia en algunos estudios pero no en otros. Una revisión sistemática reciente de estudios aleatorizados ha demostrado que este tratamiento se asocia con una mejoría en la supervivencia a corto plazo ⁽²⁶⁾. En pacientes con SHR tipo-2 el tratamiento con terlipresina también se asocia con una mejoría de la función renal, pero todavía hay escasa información sobre su uso en estos pacientes ^(22,97).

Un punto importante para destacar es que la mayoría de los ensayos clínicos sobre el uso de terlipresina han excluido a los pacientes con sepsis en curso por lo que la eficacia y la seguridad de la terlipresina en pacientes con SHR y sepsis asociada es desconocida. En la práctica clínica el tratamiento con

vasoconstrictores y albúmina en pacientes con SHR tipo-1 asociado con sepsis se inicia cuando los signos de la infección han mejorado o cuando la sepsis se ha resuelto ⁽²⁸⁾. Teniendo en cuenta que la insuficiencia renal progresa rápidamente en el SHR tipo-1, el retraso en la administración de los vasoconstrictores podría determinar un progreso de la insuficiencia renal hasta llegar a un punto en que sea irreversible a pesar del incremento de la dosis ⁽⁹⁸⁾.

Otros vasoconstrictores análogos de la vasopresina que se han utilizado para el tratamiento del SHR tipo-1 incluyen midodrina en combinación con octreotide y noradrenalina, ambos asociados con albúmina. La midodrina se administra por vía oral a dosis a partir 2,5 a 75 mg/8h y octreotide 100 µg/8h por vía subcutánea, con un aumento de 12,5 mg/8h y 200 µg/8h, respectivamente, si no hay mejora en la función renal. Aunque este enfoque ha demostrado mejorar la función renal, el número de pacientes incluidos en los estudios es muy pequeño ^(99,100). Cavallin et. al. ⁽¹⁰¹⁾ han publicado recientemente los resultados de un estudio multicéntrico, controlado y randomizado, que compara la eficacia del tratamiento con midodrina y octeotride versus el tratamiento con terlipresina, ambos asociados con albúmina en pacientes con cirrosis y SHR tipo-1. La mejora en la función renal fue superior en el grupo asignado a terlipresina/albúmina, obteniéndose un 55.5% de respuesta completa en este grupo mientras que solo un 4.8% en el grupo que recibió tratamiento con midodrina/octeotride/albúmina ($p < 0.001$).

El tratamiento con noradrenalina (0,5-3 mg/h) se administra en infusión continua y la dosis se titula en base a cambios en la tensión arterial con el objetivo de lograr un aumento en la misma con la consecuente mejora la función renal en pacientes con SHR tipo-1. El número de pacientes tratados con noradrenalina es pequeño y no se han realizado estudios comparativos aleatorizados con un grupo control de pacientes que no recibieron tratamiento con vasoconstrictores para evaluar su eficacia ⁽¹⁰²⁾. En el año 2012 Singh et al. publicaron los resultados de un estudio randomizado que compara la efectividad y seguridad del tratamiento con terlipresina vs. tratamiento con noradrenalina en pacientes con SHR tipo-1, demostrando que el tratamiento

con noradrenalina tiene similar eficacia y es tan seguro como el tratamiento con terlipresina en la reversión del SHR tipo-1, pero con menor costo⁽¹⁰³⁾.

1.3.2.3 Derivación portosistémica intrahepática vía transyugular.

Pocos estudios han evaluado el papel de TIPS en el tratamiento del SHR (91 pacientes en total), la mayoría de ellos de diseño prospectivo no controlado^(104,105). Estos estudios han demostrado que el tratamiento con TIPS produce una supresión significativa de los sistemas vasoactivos endógenos, particularmente el sistema renina-angiotensina y disminución de los niveles de CrS en la mayoría de los pacientes con SHR tipo-1, así como también una discreta mejora en la sobrevida. En pacientes con SHR tipo-2 el tratamiento con TIPS puede mejorar la función renal y la ascitis refractaria aunque la mejora en la sobrevida es discutible. La principal desventaja de la utilización de TIPS es su limitada aplicabilidad. No se recomienda utilizar TIPS en pacientes con niveles de bilirrubina sérica > 5 mg/dl, encefalopatía hepática severa o historia de encefalopatía recurrente, infección bacteriana grave, disfunción cardíaca o pulmonar severas o un score de Child-Pugh >12, por lo tanto la utilización de TIPS está todavía más limitada en pacientes con SHR debido a que con frecuencia presentan este tipo de contraindicaciones⁽⁴⁾.

1.3.2.4 Terapias de reemplazo renal.

Tanto la hemodiálisis como la hemofiltración se han utilizado para tratar a los pacientes con SHR tipo-1^(106,107). También en esta línea de tratamiento la información publicada es escasa y en la mayoría de los estudios los pacientes con SHR tipo-1 no han sido diferenciados de pacientes con otras causas de insuficiencia renal.

Por otra parte, no se han reportado estudios comparativos entre la terapia de reemplazo renal y otros tratamientos, como por ejemplo el tratamiento con vasoconstrictores. Sin embargo, las terapias de reemplazo renal pueden ser una alternativa en pacientes que no responden al tratamiento vasoconstrictor y en aquellos que presentan signos de uremia, sobrecarga de volumen, acidosis metabólica severa o hiperpotasemia.

En los últimos años se han probado nuevas técnicas de depuración renal como opción terapéutica en el SHR, pero la información todavía es escasa. Existen reportes aislados y un pequeño estudio aleatorizado que sugiere que los llamados sistemas artificiales de soporte hepático pueden tener efectos beneficiosos en pacientes con SHR tipo-1^(108,109).

El tratamiento con MARS (*Molecular Adsorbent Recycling System – MARS*) utiliza un dializado que contiene albúmina libre de células que recircula y perfunde a través de columnas de intercambio de carbón y aniones que está conectado a un sistema de hemodiálisis o hemoperfusión⁽¹¹⁰⁾. Este sistema permite la eliminación de sustancias unidas a albúmina, incluyendo bilirrubina, ácidos biliares, aminoácidos aromáticos, ácidos grasos de cadena media y citoquinas así como también disminuye los niveles de creatinina en suero, pero no se conoce con exactitud si este último efecto se debe a una verdadera mejora de la función renal o simplemente es secundario al proceso de filtración. Algunos estudios reportaron una mejora en la hemodinamia sistémica durante el tratamiento, objetivada por un aumento en la presión arterial y resistencias vasculares sistémicas y una disminución del gasto cardíaco acompañados de una disminución de los niveles de actividad de renina plasmática y norepinefrina⁽¹¹¹⁾. Sin embargo, los estudios sobre el impacto en la supervivencia de los pacientes con SHR tipo-1 han incluido muy pocos pacientes para sacar conclusiones definitivas que sumado al costo muy elevado del procedimiento hace que este tipo de tratamiento deba todavía ser considerado como experimental^(108,109).

2. JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN.

El desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis está asociado con un incremento de la mortalidad a medio y corto plazo.

Los estudios publicados hasta la fecha en los cuales se han utilizado los criterios AKIN (*Acute Kidney Injury Network- AKIN*) para el diagnóstico de AKI (*Acute Kidney Injury-AKI*) muestran que esta clasificación es útil para predecir el pronóstico en pacientes hospitalizados por una descompensación de la cirrosis y que tanto la presencia de AKI como su gravedad está asociada con un incremento en la mortalidad. La aplicación del actual concepto de insuficiencia hepática aguda sobre crónica a pacientes con cirrosis hospitalizados por una descompensación de la enfermedad ha demostrado que la evaluación global del paciente es un excelente predictor de mortalidad tanto a medio como a corto plazo y que en particular el deterioro de la función renal posee un impacto negativo en el pronóstico de este tipo de pacientes. Sin embargo, los criterios AKIN hasta ahora nunca se han comparado con una evaluación global, como la clasificación ACLF que involucre los diferentes fallos de órganos en pacientes con cirrosis.

Por otro lado, el síndrome hepato-renal, una causa específica de AKI, es una complicación grave y potencialmente reversible que ocurre en pacientes con cirrosis, ascitis y ACLF. Por definición el SHR “clásico” no se encuentra asociado con infecciones activas. En la actualidad el tratamiento de elección en pacientes con SHR tipo-1 “clásico” es la administración de terlipresina y albúmina. Sin embargo, no existe información sobre la eficacia y seguridad de este tratamiento en pacientes con SHR tipo-1 asociado con sepsis.

Esta Tesis Doctoral pretende ampliar el conocimiento en el campo de la insuficiencia renal en pacientes con cirrosis hepática, focalizándose en la investigación sobre la utilización de diferentes clasificaciones pronósticas y el tratamiento del SHR tipo-1 asociado a sepsis.

2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO.

1. La estratificación de acuerdo a la clasificación ACLF sería más precisa que la clasificación AKIN para estimar la mortalidad a los 28 y 90 días de pacientes con cirrosis hospitalizados por una descompensación aguda de la enfermedad.

2. La administración de terlipresina junto con albúmina con el objetivo de mejorar el bajo volumen arterial efectivo tendría un efecto beneficioso en la función circulatoria y renal en los pacientes con cirrosis y SHR tipo-1 asociado con sepsis.

2.3 OBJETIVOS.

Estudio 1

1. Comparar en forma prospectiva la capacidad para predecir pronóstico de las clasificaciones AKIN y ACLF en pacientes hospitalizados por complicaciones agudas de la cirrosis.

Estudio 2

1. Objetivo principal

Evaluar los efectos del tratamiento con terlipresina y albúmina sobre la función circulatoria y renal en pacientes con SHR tipo-1 asociado a sepsis.

2. Objetivos secundarios:

- Evaluar la eficacia del tratamiento.
- Evaluar los factores predictivos de respuesta.
- Evaluar la seguridad del tratamiento.

3. RESULTADOS

3.1. ESTUDIO 1

Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis.

Angeli P, **Rodríguez E**, Piano S, Ariza X, Morando F, Solà E, Romano A, García E, Pavesi M, Risso A, Gerbes A, Willars C, Bernardi M, Arroyo V, Ginès P; for the CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Gut 2014. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307526>.

ORIGINAL ARTICLE

Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis

Paolo Angeli,^{1,2} Ezequiel Rodríguez,^{3,4,5} Salvatore Piano,^{1,2} Xavier Ariza,^{3,4,5} Filippo Morando,^{1,2} Elsa Solà,^{3,4,5,6} Antonietta Romano,^{1,2} Elisabet García,⁷ Marco Pavesi,^{6,7} Alessandro Riso,⁸ Alexander Gerbes,⁹ Chris Willars,¹⁰ Mauro Bernardi,¹¹ Vicente Arroyo,^{3,4,6} Pere Ginès,^{3,4,5,6} for the CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307526>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Pere Ginès, Liver Unit, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, 08036, Spain; pgines@clinic.ub.es

Received 25 April 2014
Revised 17 September 2014
Accepted 18 September 2014

ABSTRACT

Objective Prognostic stratification of patients with cirrhosis is common clinical practice. This study compares the prognostic accuracy (28-day and 90-day transplant-free mortality) of the acute-on-chronic liver failure (ACLF) classification (no ACLF, ACLF grades 1, 2 and 3) with that of acute kidney injury (AKI) classification (no AKI, AKI stages 1, 2 and 3).

Design The study was performed in 510 patients with an acute decompensation of cirrhosis previously included in the European Association for the Study of the Liver–Chronic Liver Failure consortium CANONIC study. ACLF was evaluated at enrolment and 48 h after enrolment, and AKI was evaluated at 48 h according to Acute Kidney Injury Network criteria.

Results 240 patients (47.1%) met the criteria of ACLF at enrolment, while 98 patients (19.2%) developed AKI. The presence of ACLF and AKI was strongly associated with mortality. 28-day transplant-free mortality and 90-day transplant-free mortality of patients with ACLF (32% and 49.8%, respectively) were significantly higher with respect to those of patients without ACLF (6.2% and 16.4%, respectively; both $p < 0.001$). Corresponding values in patients with and without AKI were 46% and 59%, and 12% and 25.6%, respectively ($p < 0.0001$ for both). ACLF classification was more accurate than AKI classification in predicting 90-day mortality (area under the receiving operating characteristic curve = 0.72 vs 0.62; $p < 0.0001$) in the whole series of patients. Moreover, assessment of ACLF classification at 48 h had significantly better prognostic accuracy compared with that of both AKI classification and ACLF classification at enrolment.

Conclusions ACLF stratification is more accurate than AKI stratification in the prediction of short-term mortality in patients with acute decompensation of cirrhosis.

INTRODUCTION

The assessment of patients at risk of poor outcome is a crucial point in clinical practice since it helps the physician to decide on the intensity of treatment and monitoring and the most appropriate setting for patients' management (intensive care unit or regular ward). For this reason, interest in assessing organ dysfunction and severity of illness in hospitalised patients with cirrhosis has increased

Significance of this study

What is already known on this subject?

- Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication of cirrhosis and a powerful predictor of death in hospitalised patients with liver cirrhosis.
- Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a clinical syndrome characterised by an acute deterioration of liver function and the development of organ failure in patients with chronic liver disease.
- The Chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Assessment (CLIF–SOFA) score has been shown to be a powerful predictor of death in hospitalised patients with cirrhosis.

What are the new findings?

- The development of ACLF according to CLIF–SOFA score was found to be more accurate than AKI classification in the prediction of short-term mortality in patients with cirrhosis who are hospitalised for an acute decompensation of the liver disease.
- The assessment of CLIF–SOFA score after 48 h further improved the prognostic accuracy of ACLF classification.
- ACLF classification is able to predict the prognosis of patients with cirrhosis in a stage-dependent fashion, stratifying the mortality risk.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- The ACLF classification is a simple tool able to identify patients with cirrhosis with high risk of short-term mortality.
- The ACLF classification may be able to identify high-risk patients requiring an intensive care management.

in recent years. This interest has grown in parallel with the development of the concept of acute-on-chronic liver failure (ACLF) that, in its

To cite: Angeli P, Rodríguez E, Piano S, et al. Gut Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/gutjnl-2014-307526

simplest terms, is characterised by the abrupt onset of organ failures in patients with cirrhosis hospitalised for an acute decompensation of liver disease.¹ The CLIF Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis (CANONIC) study demonstrated that the presence of two (ACLF grade 2) or three organ failures (ACLF grade 3), which were defined by a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score specifically adapted to patients with cirrhosis (CLIF-SOFA score) is associated with a high short-term mortality rate.¹

In single-organ failure (ACLF grade 1), an increased mortality rate was observed for patients with kidney failure defined by a serum creatinine (sCr) >2 mg/dL or with a failure of an organ other than the kidney when it is associated with an sCr >1.5 mg/dL or with grade 1 or 2 hepatic encephalopathy.¹ For many years, a cut-off level of 1.5 mg/dL of sCr has been used for the diagnosis of impairment of kidney function in patients with cirrhosis even when an increase of sCr with respect to baseline was considered.^{2–5} Consequently, the results of the CANONIC study have reinforced the concept that an impairment of kidney function has a marked negative impact on prognosis of hospitalised patients with cirrhosis, giving it a new dimension as a predictor of mortality.

In 2007, the Acute Kidney Injury Network (AKIN) developed a consensus definition of AKI, a new term to define acute renal failure according to AKIN criteria.⁶ The main innovative aspects introduced by AKIN criteria are the following: (a) an absolute increase in sCr is considered without any final cut-off value and (b) a staging system of AKI based on changes of sCr within 48 h. These criteria are being used extensively in critically ill patients since they have been shown to be accurate in predicting prognosis.⁷ However, the information about AKIN criteria for diagnosis and classification of AKI in patients with cirrhosis is still limited. Recently, four prospective studies have shown that the AKI classification based on AKIN criteria predicts short-term and mid-term mortality in a stage-dependent fashion in hospitalised patients with cirrhosis.^{8–11} The results indicate that the AKI classification is useful in the prognostic stratification of patients with cirrhosis. Nevertheless, the AKI classification has so far not been compared with a more complete assessment of organ failures in these patients. Thus, the current study was designed to compare prospectively the AKI classification and the classification of ACLF in the prognostic stratification of hospitalised patients with acute decompensation of cirrhosis.

PATIENTS AND METHODS

Study population

The current study was performed in a population of patients included in the CANONIC study.¹ The CANONIC study was a multicentre study aimed at evaluating the frequency, characteristics and outcome of ACLF in patients with cirrhosis admitted for an acute decompensation of the disease in 29 liver units from 8 European countries. Patients included in the current investigation were patients belonging to groups 1 and 2 of the CANONIC study. The distribution of patients in the CANONIC study has been reported in detail elsewhere.¹ Briefly, patients in group 1 were patients admitted to hospital for an acute decompensation of cirrhosis who had at least one organ failure at admission to hospital, while patients in group 2 were patients admitted for an acute decompensation of cirrhosis but without organ failure that were chronologically enrolled after each patient with organ failure. In patients from both groups, clinical and laboratory data were collected at enrolment, 2 days after enrolment and at different time intervals throughout the hospitalisation, specifically

3–7, 8–14, 15–21 and 22–28 days after enrolment. Patients from group 3 of the CANONIC study were not included in the current investigation because laboratory data were collected at the time of enrolment but not throughout hospitalisation. A total of 639 patients from groups 1 and 2 were evaluated for inclusion in the current study. Of these patients, 129 were excluded because of at least one of the following reasons: lack of sCr values at day 2 (68 cases), lack of one or more variables included in the ACLF definition at day 2 (51 patients) and death or liver transplantation one day after enrolment (12 patients). Therefore, the current study was carried out in 510 patients. The distribution of patients is shown in online supplementary figure S1.

Main variables and definitions

The study was aimed at evaluating the AKI classification as well as the ACLF classification^{1, 12} in determining the outcome of patients hospitalised for an acute decompensation of cirrhosis.

AKI was defined using the new Kidney Disease Improving Global Outcomes AKIN criteria and patients were categorised into 4 groups: no AKI and AKI stages 1, 2 and 3 (see online supplementary table S1).¹² According to this classification, a patient was considered to developing AKI when there was an increase in sCr ≥ 0.3 mg/dL or $\geq 50\%$ in two different measurements obtained 48 h apart. The baseline sCr used was that obtained at enrolment of patients in the study while the second measurement was collected 2 days after enrolment.

ACLF was defined according to the presence and severity of organ failures as described in the CANONIC study, and patients were classified into 4 different groups: (1) no ACLF, (2) ACLF grade 1, (3) ACLF grade 2 and (4) ACLF grade 3 (see online supplementary table S1).¹ Outcome was analysed as 28-day and 90-day mortality.

Statistical analysis

Data were collected using an electronic case report form. Quantitative variables are reported as mean and SD or median, minimum and maximum according to their nature. Categorical variables are reported as count and percentage in each category and total. Factors associated with the development of AKI, ACLF and mortality were identified in a bivariate analysis with Student t test and one-way analysis of variance for quantitative variables (depending on the number of categories), or the non-parametric corresponding tests, if needed. The 28-day and 90-day mortality rates were estimated as transplant-free mortality. In addition, since transplantation can be considered a competing event of death, curves showing the cumulative probability of failure were estimated with the cumulative incidence function proposed by Fine and Gray¹³ due to the lack of validity of the Kaplan–Meier estimator in this context.

The accuracy of AKI and ACLF classifications in predicting 28-day and 90-day transplantation-free mortality was assessed estimating the area under the curve of the receiving operating characteristic (AUCROC). Furthermore, they were compared in order to establish the better classification in prognosis. In a similar way, classification's accuracy for the estimation of both mortalities under a competing risk approach was assessed with the C-index and compared with the integrated discrimination improvement index. Two-sided p values of <0.05 were considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Baseline characteristics of the patients

The demographic, clinical and laboratory characteristics of patients at the time of enrolment in the study are shown in table 1.

Table 1 Baseline characteristics of patients at enrolment (n=510)

Age (years)	55±12	(22–95)
Male sex	331 (65)	
Aetiology of cirrhosis		
Alcohol	292 (60)	
Hepatitis C virus	67 (13)	
Alcohol plus hepatitis C virus	46 (9)	
Other causes	84 (18)	
Previous decompensation(s)		
Ascites	310 (60)	
Encephalopathy	152 (32)	
GI bleeding	114 (24)	
Spontaneous bacterial peritonitis	50 (11)	
Concomitant diseases		
Arterial hypertension	104 (21)	
Diabetes mellitus	108 (22)	
Chronic renal failure	45 (9)	
Cause(s) of admission		
Ascites	351 (70)	
Encephalopathy	190 (38)	
Bacterial infection	124 (25)	
GI bleeding	79 (16)	
Other	177 (35)	
Exploratory data		
Mean arterial pressure (mm Hg)	82±12	(46–122)
Heart rate (bpm)	83±17	(45–150)
Laboratory data		
White blood cells ($\times 10^9/L$)	9±5	(0.8–50)
Platelet count ($\times 10^9/L$)	102±7	(12–543)
Serum bilirubin (mg/dL)	8±9	(0.5–45.5)
Serum albumin (g/dL)	2.8±0.5	(1.3–4.5)
International normalised ratio	1.9±0.7	(1–7)
Plasma C-reactive protein (mg/L)	38±42	(0.6–326)
Serum creatinine (mg/dL)	1.6±1.3	(0.4–12.5)
Serum sodium (mmol/L)	134±6	(111–153)
Child-Pugh score	10±2	(5–15)
MELD	22±8	(6–40)

Data are expressed as mean±SD (min-max) or number of patients (percentage). MELD, model for end-stage liver disease.

The majority of patients had advanced cirrhosis as indicated by markedly impaired liver function tests and high Child-Pugh and model for end-stage liver disease (MELD) scores.

Frequency and characteristics of AKI and relationship with outcome

In total, 98 of the 510 patients (19.2%) developed AKI during the first 48 h after enrolment. In these patients, sCr concentration increased from 2.5 ± 1.9 at baseline to 2.7 ± 1.9 mg/dL at day 2 ($p=0.0064$). Corresponding values of sCr in the 412 patients who did not develop AKI were 1.4 ± 1.1 and 1.2 ± 0.9 mg/dL, respectively ($p<0.0001$). In total, 34 of 98 patients (34.7%) who developed AKI had AKI stage 1, 4 (4.1%) stage 2 and 60 (61.2%) stage 3. The relatively high proportion of patients with AKI stage 3 was largely due to the need for renal replacement therapy in 50 of 60 patients (83.3%) who had AKI stage 3. Values of sCr according to the different AKI stages are shown in online supplementary figure S2.

Table 2 shows the comparison of baseline characteristics of patients categorised according to the subsequent development of AKI within the 48 h time frame. Patients who developed AKI

Table 2 Baseline characteristics of patients at enrolment according to the subsequent development of acute kidney injury (AKI) at 48 h after enrolment

	No AKI (n=412)	AKI (n=98)	p Value
Age (years)	56±11	53±14	0.09
Male sex	270 (65)	61 (62)	0.53
Aetiology of cirrhosis			
Alcohol	243 (61)	49 (52)	0.07
Hepatitis C virus	56 (14)	11 (12)	0.50
Alcohol plus hepatitis C virus	37 (9)	9 (9)	0.98
Other causes	58 (15)	26 (27)	0.003
Previous decompensation(s)			
Ascites	250 (65)	60 (63)	0.79
Encephalopathy	126 (33)	26 (28)	0.36
GI bleeding	98 (26)	16 (17)	0.09
Spontaneous bacterial peritonitis	41 (11)	9 (10)	0.74
Concomitant diseases			
Arterial hypertension	76 (19)	28 (29)	0.03
Diabetes mellitus	83 (20)	25 (25)	0.28
Chronic renal failure	36 (9)	9 (9)	0.93
Cause(s) of admission			
Ascites	274 (68)	77 (79)	0.02
Encephalopathy	142 (35)	48 (49)	0.01
Bacterial infection	95 (24)	29 (30)	0.23
GI bleeding	68 (17)	11 (11)	0.18
Other	147 (36)	30 (31)	0.27
Exploratory data			
Mean arterial pressure (mm Hg)	82±12	79±12	0.007
Heart rate (beats/min)	83±17	87±19	0.02
Laboratory data			
White blood cells ($\times 10^9/L$)	8.2±5.3	10.4±7.2	0.0005
Platelet count ($\times 10^9/L$)	103±72	99±65	0.84
Serum bilirubin (mg/dL)	7±8.2	12±12	0.0004
Serum albumin (g/dL)	2.8±0.6	2.7±0.6	0.26
International normalised ratio	1.8±1	2.2±1	<0.0001
Plasma C-reactive protein (mg/L)	35±39	52±50	0.0003
Serum creatinine (mg/dL)	1.4±1.1	2.5±2	<0.0001
Serum sodium (mmol/L)	135±6	133±6	0.06
Child-Pugh score	10±2	11±2	<0.0001
MELD	21±7	28±87	<0.0001

Data are expressed as mean±SD or number of patients (percentage). MELD, model for end-stage liver disease.

had more frequent history of arterial hypertension, higher frequency of ascites and hepatic encephalopathy, and lower mean arterial pressure and higher heart rate compared with patients who did not develop AKI. Moreover, patients who developed AKI had more severe impairment of liver function, higher sCr levels and higher leucocyte count and C-reactive protein levels compared with those of patients who did not develop AKI. The frequency of ascites and encephalopathy and the magnitude of changes in laboratory tests paralleled the presence and severity of AKI (see online supplementary table S2).

The development of AKI was associated with precipitating factors in most patients, particularly bacterial infections and volume depletion. In addition, 15 of 98 patients had type 1 hepatorenal syndrome, according to the International Ascites Club^{14 15} (table 3).

The presence of AKI at 48 h after enrolment had a strong association with prognosis in a stage-dependent manner. Twenty-eight-day transplant-free mortality in patients with AKI

Table 3 Potential causes of acute kidney injury

Volume depletion	21 (17)
GI bleeding	16
Diarrhoea	3
Diuretic overdose	2
Bacterial infection	47 (39)
Spontaneous bacterial peritonitis	17
Pneumonia	9
Urinary tract infection	7
Skin infection	4
Other infections	4
Unproved suspected infection	6
Type 1 hepatorenal syndrome	15 (12)
Surgery	2 (2)
Unknown	37 (30)

Values are number of patients and percentages (in parentheses). Patients could have more than one potential cause: 41 patients had one, 19 had two and 1 had three. The cause was unknown in 37 patients.

stage 2–3 was 55.9% compared with 25% in patients with AKI stage 1 and 12% in patients without AKI ($p < 0.0001$). Corresponding values of 90-day transplant-free mortality were 67.3%, 40% and 25.6%, respectively ($p < 0.0001$). During the 90-day period after enrolment, 63 patients (12.5%) were transplanted, 17 with AKI and 46 without AKI (17.5% and 11.4% from the AKI and non-AKI groups, respectively; $p = 0.09$).

Because transplantation can be considered a competing event of death, the cumulative incidence function of mortality during follow-up was assessed using a competing risk approach (see the Methods section). As shown in figure 1, presence and severity of AKI was clearly associated with 28-day and 90-day cumulative mortality risk.

ACLF at enrolment and relationship with outcome

In total, 240 of 510 patients (47.1%) met the criteria of ACLF at enrolment in the study: 110 had ACLF grade 1 (45.8%), 96 grade 2 (40%) and 34 (14.2%) grade 3. The comparison of the baseline characteristics of patients with and without ACLF is shown in table 4. Patients with ACLF at enrolment had higher frequency of ascites and hepatic encephalopathy at admission and lower frequency of GI bleeding compared with patients without ACLF. Surprisingly, there were no significant differences between the two groups with respect to the frequency of bacterial infections. Patients with ACLF had more frequent history of arterial hypertension and chronic kidney disease, and more severe impairment of liver function tests, higher sCr, lower

Table 4 Baseline characteristics of patients according to the presence of acute-on-chronic liver failure (ACLF) at enrolment

	No ACLF (n=270)	ACLF (n=240)	p Value
Age (years)	55±12	55±11	0.46
Male sex	173 (64)	158 (34)	0.68
Aetiology of cirrhosis			
Alcohol	151 (58)	141 (61)	0.49
Hepatitis C virus	39 (15)	28 (12)	0.35
Alcohol plus hepatitis C virus	24 (9)	22 (0.4)	0.91
Other causes	45 (17)	39 (17)	0.90
Previous decompensation(s)			
Ascites	161 (63)	149 (66)	0.49
Encephalopathy	79 (31)	73 (33)	0.62
GI bleeding	62 (24)	52 (24)	0.81
Spontaneous bacterial peritonitis	26 (10)	24 (11)	0.83
Concomitant diseases			
Arterial hypertension	46 (17)	58 (24)	0.04
Diabetes mellitus	54 (20)	54 (23)	0.48
Chronic renal failure	14 (5)	31 (13)	0.002
Cause(s) of admission			
Ascites	170 (64)	181 (76)	0.003
Encephalopathy	81 (30)	109 (46)	0.0003
Bacterial infection	59 (23)	65 (29)	0.13
GI bleeding	51 (19)	28 (12)	0.02
Other	94 (35)	83 (35)	0.99
Exploratory data			
Mean arterial pressure (mm Hg)	84±11	79±13	<0.0001
Heart rate (beats/min)	84±16	83±18	0.63
Laboratory data			
White blood cells ($\times 10^9/L$)	7.3±4.4	10.1±6.7	<0.0001
Platelet count ($\times 10^9/L$)	104±70	101±73	0.35
Serum bilirubin (mg/dL)	5.6±6.3	11±11	<0.0001
Serum albumin (g/dL)	2.7±0.6	2.8±0.6	0.14
International normalised ratio	1.7±0.6	2.1±0.9	<0.0001
Plasma C-reactive protein (mg/L)	33±39	45±0.6	0.0009
Serum creatinine (mg/dL)	1.0±0.4	2.4±1.6	<0.0001
Serum sodium (mmol/L)	135±6	134±6	0.004
Child–Pugh score	10±2	11±2	<0.0001
MELD	18±6	27±7	<0.0001

Data are expressed as mean±SD or number of patients (percentage). MELD, model for end-stage liver disease.

serum sodium and arterial pressure, and higher white blood cell count and plasma C-reactive protein levels at enrolment with respect to patients without ACLF (table 4). The frequency of

Figure 1 Probability of survival of all patients included, categorised according to the presence and severity of acute kidney injury (AKI) 48 h after enrolment. Calculations were performed using competing risks approach (see text). (A) 28-day survival; (B) 90-day survival.

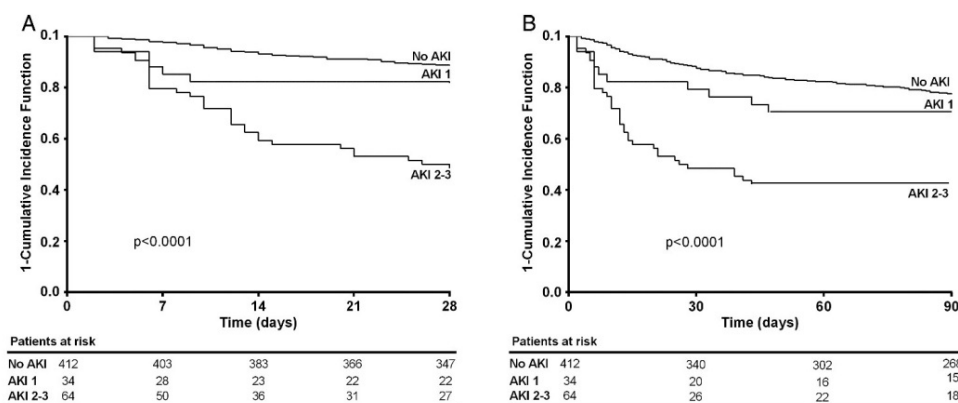
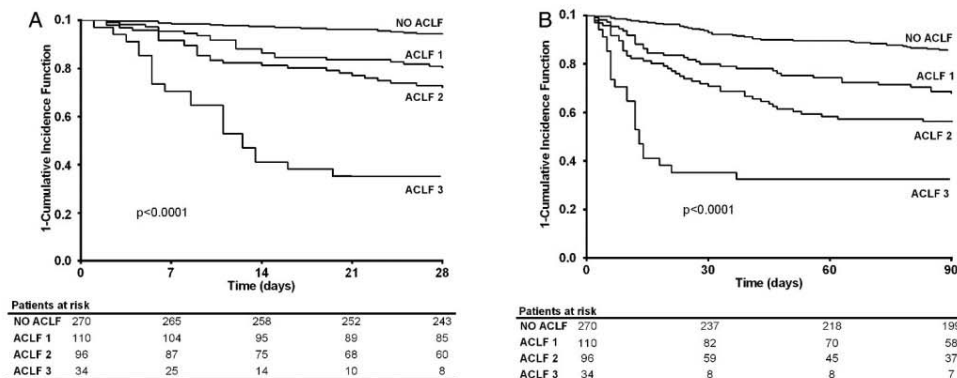


Figure 2 Probability of survival of all patients included, categorised according to the presence and severity of acute-on-chronic liver failure (ACLF) at enrolment. Calculations were performed using competing risks approach (see text). (A) 28-day survival; (B) 90-day survival.



ascites and encephalopathy and the magnitude of changes in laboratory tests changed in parallel with severity of ACLF (see online supplementary table S3).

The frequency and stages of ACLF in patients categorised according to the absence or presence of AKI and its stage are shown in online supplementary figure S3.

The presence of ACLF at enrolment was strongly associated with mortality. Twenty-eight-day transplant-free mortality in patients with ACLF was 32% compared with only 6.2% in patients without ACLF ($p < 0.0001$). Corresponding values of 90-day transplant-free mortality were 49.8% and 16.4%, respectively ($p < 0.001$). During the 3-month period after enrolment, 35 (14.6%) patients with ACLF and 28 (10.4%) patients without ACLF were transplanted ($p = 0.15$). In a way similar to the analysis performed with AKI, the cumulative incidence function of mortality during follow-up of all patients categorised according to the presence and severity of ACLF was assessed using risk estimates adjusted to the competing risk of transplantation. As shown in figure 2, presence and severity of ACLF was clearly associated with 28-day and 90-day cumulative mortality risk.

Comparison of the prognostic value of AKI classification vs ACLF classification

We then compared the accuracy of the two classifications in predicting 28-day and 90-day mortality in the whole series of patients admitted to hospital for management of an acute decompensation of cirrhosis. The AUCROC for predicting transplant-free mortality was significantly better for the ACLF classification compared with that of the AKI classification, both at 28 and 90 days (table 5). Likewise, the comparison of the two classifications under a competing risk analysis approach was also better for ACLF compared with AKI.

We then analysed whether assessment of presence and severity of ACLF after 2 days of enrolment (that is, at the same day that the AKI classification was assessed) had better prognostic accuracy than assessment of ACLF at enrolment. During the 2-day period after enrolment, 28 of 270 patients (10.4%) who did not have ACLF at baseline developed ACLF (grade 1 in 16 patients, grade 2 in 11 patients and grade 3 in 1 patient). By contrast, 64 of 240 patients (26.7%) who had ACLF at enrolment improved and no longer met the criteria of ACLF at day 2 (previous ACLF grades were 1 in 43 patients, 2 in 18 patients and 3 in 3 patients). Assessment of ACLF classification at day 2 had significantly better prognostic accuracy compared with those of AKI classification and ACLF classification at enrolment, both using comparisons of standard AUCROC curves for transplant-free mortality as well as comparisons under a competing risk approach considering transplant as a competing event of death (table 5). The predictive accuracy of the model was similar according to the different aetiologies of cirrhosis (alcoholic cirrhosis vs hepatitis C or B infection).

Causes of death and effect of bacterial infections

Table 6 shows the causes of death during the 28-day period in patients classified according to the presence or absence of ACLF at 48 h after enrolment. As expected, mortality was markedly higher in patients with ACLF than in those without ($p < 0.0001$). There were no significant differences between the two groups with respect to causes of death.

Among the 510 patients included, 150 developed a bacterial infection (29.4%). The prevalence of infection increased with the presence and severity of ACLF. More importantly, mortality in patients with infections correlated also with presence and severity of ACLF (table 7).

Table 5 Comparison of acute kidney injury (AKI) and acute-on-chronic liver failure (ACLF) classifications to predict 28-day and 90-day mortality

	AKI	ACLF at enrolment	ACLF at 48 h	AKI vs ACLF at enrolment	AKI vs ACLF at 48 h	ACLF at enrolment vs ACLF at 48 h
AUCROC*					p Value	
28-day	0.68 (0.62 to 0.73)	0.77 (0.71 to 0.82)	0.84 (0.80 to 0.89)	0.0049	<0.0001	0.0021
90-day	0.62 (0.57 to 0.66)	0.72 (0.67 to 0.77)	0.77 (0.73 to 0.82)	<0.0001	<0.0001	0.0092
C-index†					p Value	
28-day	0.66 (0.61 to 0.71)	0.74 (0.69 to 0.79)	0.81 (0.76 to 0.85)	0.09	<0.0001	0.0004
90-day	0.61 (0.57 to 0.65)	0.69 (0.65 to 0.73)	0.74 (0.70 to 0.77)	0.0028	<0.0001	0.0002

Values in parentheses are 95% CIs.

*Transplant-free mortality.

†Mortality considering transplantation as competing event.

AUCROC, area under the curve of the receiving operating characteristic.

Table 6 Causes of death in the whole series categorised according to the presence or absence of acute-on-chronic liver failure (ACLF) at 48 h after enrolment

Cause	No ACLF (n=306)	ACLF (n=204)
Septic shock	3 (25)	32 (42)
Multiorgan failure	3 (25)	22 (29)
Hypovolemic shock	2 (17)	12 (16)
Other	0 (0)	7 (9)
Unknown	4 (33)	3 (4)
Total	12 (4)	76 (37)

Data are expressed as number of patients (values in parentheses are percentages). Percentages in 'Total' refer to the number of patients in each group (no ACLF and ACLF). In the other rows percentages refer to the number of deaths in each group (no ACLF vs ACLF).

DISCUSSION

The purpose of the current study was to compare the accuracy of the AKI classification with that of the ACLF classification, recently proposed by the European Association for the Study of the Liver (EASL)–CLIF consortium on the basis of the CANONIC study, in the prediction of 28-day and 90-day mortality in patients hospitalised for an acute decompensation of cirrhosis.¹

The main result of the study is that the ACLF classification has greater prognostic accuracy compared with that of the AKI classification in the prediction of 28-day and 90-day mortality. This holds true considering the ACLF classification at enrolment, but more especially when patients were stratified according to the ACLF classification at 48 h of enrolment. This greater prognostic accuracy of the ACLF system is first of all due to the fact that, in contrast to the AKIN criteria, it includes in its definition also non-kidney organ failures such as encephalopathy and cardiovascular dysfunction that are known to have a strong negative impact on prognosis of patients with cirrhosis. In addition, the diagnosis of ACLF also includes liver and coagulation failures, based on the use of serum bilirubin and international normalised ratio, respectively, that are known to have a strong predictive value on 90-day mortality in these patients.^{16–18} The availability of a classification system, like the current one on ACLF, which is simple in its application and also able to provide an accurate prognostic assessment at the point of enrolment, is a key factor for planning the management of a severe clinical condition like acute decompensation of cirrhosis. In particular, the identification of patients with a high risk of mortality would be invaluable in deciding when and in which patients to intensify medical care, and in selecting those for liver transplantation. Recognition of high-risk patients with an acute decompensation of the liver disease could facilitate focused resource allocation by identifying

Table 7 Prevalence and mortality of bacterial infections in patients categorised according to acute-on-chronic liver failure (ACLF) grades

	No ACLF (n=306)	ACLF grade 1 (n=92)	ACLF grade 2 (n=66)	ACLF grade 3 (n=46)	p Value
Bacterial infection	82 (27)	30 (33)	16 (25)	22 (49)	0.017
Death					
28-day	3 (4)	7 (23)	7 (44)	15 (68)	<0.0001
90-day	14 (17)	10 (35)	9 (56)	17 (77)	<0.0001

Data are expressed as number of patients (values in parentheses are percentages).

those most likely to benefit. Finally, subsequent research in this field can help stratify diagnostic and therapeutic findings between high-risk and low-risk subsets of patients, thereby promoting a targeted evaluation and/or application of them.

Approximately 20% of the population of the current study developed AKI within the first 48 h after enrolment. The design of the CANONIC study may have favoured an underestimation of the actual prevalence of AKI in our series of patients. In fact, according to the definition of the AKIN criteria, only changes in sCr within the first 48 h after enrolment were considered for the definition of AKI. Therefore, patients who could theoretically have developed AKI before or after this interval of time were not considered. Looking at the baseline sCr in patients without AKI (see online supplementary figure S2) it is possible that some patients could have developed AKI before enrolment and probably before admission to hospital. It has been reported that a community-acquired AKI may account for at least one-third of all AKI episodes detected in general population.¹⁹ However, the detection of community-acquired AKI criteria requires an sCr value to be evaluated just prior to hospital admission or a surrogate for it. Thus, the lack of this value represents more a limitation of applicability of the AKIN criteria than of the study design. As far as the possibility of development of AKI later during the hospitalisation, it should be taken into account that it has been observed that most AKI episodes occur during the first 48 h after admission.²⁰ On the other hand, the possibility that some patients could have developed ACLF more than 48 h after enrolment should also be taken into account. Thus, the comparison limited to the first 48 h, that is, at the same day that the AKI classification was assessed, puts the two classification systems in a condition of virtual equality. Despite this equality, the ACLF classification made it possible to stratify in prognostic terms 47.1% of patients at enrolment and 40% of patients after 48 h. A number of factors could have contributed to this high frequency of ACLF. First, among patients who had an organ failure at enrolment those with an organ failure other than the kidney were 41.7%. Second, the use of an absolute value of sCr ≥ 1.5 mg/dL, which has always shown a high prognostic value in hospitalised patients with cirrhosis, without suffering the methodological limitations of the AKIN criteria, has contributed to define an additional 10.4% of patients with ACLF. Finally, to fully understand the significance of this marked difference in frequency between AKI and ACLF in our patients, it is necessary to add that among the patients in whom AKI was diagnosed only 15.3% did not have ACLF (see online supplementary figure S3).

One downside of the study appeared when trying to analyse the prognostic accuracy of the model based on ACLF classification for prediction of adverse events. Unfortunately, this analysis could not be done because the number of patients without adverse events in the current series of patients was very low (only 10% of the series), which precluded a conclusive statistical analysis. Moreover, when adverse events related to organ failures were considered, there was a problem that organ failures were included in the definition of ACLF, which made the analysis not possible.

A final aspect of the study that should be emphasised is that the prognostic stratification of patients was done in the first 48 h after admission. However, this is an important period of time in which clinical decisions must be taken.

In conclusion, the ACLF classification provides a simple tool for an immediate stratification of patients with acute decompensation of cirrhosis on hospital admission. The prognostic accuracy of ACLF classification can be further enhanced when it is

applied 48 h after admission. The ACLF classification both at admission and at 48 h has better prognostic accuracy than the AKI classification, thus it should be used in the prognostic stratification of these patients.

Author affiliations

- ¹Department of Medicine (DIMED), University of Padova, Italy
- ²Unit of Hepatic Emergencies and Liver Transplantation, Padova, Italy
- ³Liver Unit, Hospital Clinic de Barcelona, University of Barcelona, Spain
- ⁴Institut d'Investigacions Biomediques Agust Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
- ⁵Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo, (FRIAT), Madrid, Spain
- ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Spain
- ⁷Data Management Centre, CLIF Consortium, Barcelona, Spain
- ⁸Hospital San Giovanni Battista Hospital, University of Torino, Italy
- ⁹Liver Unit, Klinikum Munich, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany
- ¹⁰Intensive Care Unit, Hepatology Department, Kings College London, UK
- ¹¹Semeiotica Medica—Policlinico S. Orsola-Malpighi, University of Bologna, Italy

Acknowledgements The work of physicians and nurses working in the different hospitals that participated in the CANONIC study is greatly appreciated. This is study number 3 of the CANONIC Project.

Contributors Design of study: PA and PG. Data collection: ER, SP, XA, FM, ES, AnR, AIR and CW. Analysis of data: PA, PG, EG, MP, ER and XA. Drafting and writing of manuscript: PA, PG, ER, SP and XA. Critical revision of data and manuscript revision: AG, CW, MB, VA, PA and PG.

Funding Ministerio de Economía y Competitividad, Fondo de Investigación Sanitaria Instituto de Salud Carlos III (FIS 2012/ P112/00330).

Competing interests This study did not receive any direct funding; however, the CLIF consortium is supported by an unconditional grant from GRIFOLS S.A. Spain. PG has received research funding from the Instituto de Salud Carlos III (FIS 2012/ P112/00330). PG has also worked on a consultancy basis for Sequana Medical AG and Ferring Pharmaceuticals. He has also received research grants from Sequana Medical AG and Grifols S.A not related to this paper. VA has received grant and research support from Grifols S.A. MB declares he has acted as speaker for the following companies entirely unrelated to this study: CLS Behring GmbH, PPTA Europe and Baxter Healthcare SA. He has worked on a consultancy basis for CLS Behring GmbH and Baxter Healthcare SA.

Patient consent Obtained.

Ethics approval Each hospital obtained approval.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement This is an original research article. The data base from which the data were obtained for this study is available in the Data base Management Center of the EASL-CLIF consortium, University of Barcelona, Spain. The data base is available for all the investigators who are involved or who will be involved in research studies after the approval of the EASL-CLIF consortium Steering Committee.

REFERENCES

- 1 Moreau R, Jalan R, Ginès P, *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–37.
- 2 Ginès P, Arroyo V, Vargas V, *et al.* Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991;325:829–35.
- 3 Sort P, Navasa M, Arroyo V, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–9.
- 4 Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, *et al.* Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002–10.
- 5 Angeli P, Fasolato S, Mazza 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.
- 6 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- 7 Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, *et al.* Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692–702.
- 8 Piano S, Rosi S, Maresio G, *et al.* Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013;59:482–9.
- 9 Fagundes C, Barreto R, Guevara M, *et al.* A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474–81.
- 10 Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, *et al.* Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753–62.
- 11 de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Luiz RR, *et al.* Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:e21–26.
- 12 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138.
- 13 Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
- 14 Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–76.
- 15 Salerno F, Gerbes A, Gines P, *et al.* Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310–8.
- 16 Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42(Suppl 1):S100–107.
- 17 Wiesner R, Edwards E, Freeman R, *et al.* United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–6.
- 18 D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–31.
- 19 Broce JC, Price LL, Liangos O, *et al.* Hospital-acquired acute kidney injury: an analysis of nadir-to-peak serum creatinine increments stratified by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1556–65.
- 20 Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, *et al.* Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488–96.

3.2. ESTUDIO 2

Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis.

Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, Pereira G, Poca M, Sánchez J, Guevara M, Soriano G, Alessandria C, Fernández J, Arroyo V, Ginès P. J Hepatol. 2014 May; 60(5):955-61.



Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis

Ezequiel Rodríguez^{1,2,3,4}, Chiara Elia^{1,2,3,4,7}, Elsa Solà^{1,2,3,4}, Rogelio Barreto^{1,2,3,4}, Isabel Graupera^{1,2,3,4}, Alida Andrealli⁷, Gustavo Pereira^{1,2,3,4}, Maria Poca^{3,5}, Jordi Sánchez^{3,6}, Mónica Guevara^{1,2,3,4}, Germán Soriano^{3,5}, Carlo Alessandria⁷, Javier Fernández^{1,2,3,4}, Vicente Arroyo^{1,2,3,4}, Pere Ginès^{1,2,3,4,*}

¹Liver Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August-Pi-Sunyer (IDIBAPS), Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHED), Spain; ⁴Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN), Spain; ⁵Liver Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁶Hospital Parc Taulí, Sabadell, Spain; ⁷Division of Gastroenterology and Hepatology, San Giovanni Battista Hospital, University of Turin, Turin, Italy

See Editorial, pages 907–909

Background & Aims: Terlipressin and albumin is the standard of care for classical type-1 hepatorenal syndrome (HRS) not associated with active infections. However, there is no information on efficacy and safety of this treatment in patients with type-1 HRS associated with sepsis. Study aim was to investigate the effects of early treatment with terlipressin and albumin on circulatory and kidney function in patients with type-1 HRS and sepsis and assess factors predictive of response to therapy.

Methods: Prospective study in 18 consecutive patients with type-1 HRS associated with sepsis.

Results: Treatment was associated with marked improvement in arterial pressure and suppression of the high levels of plasma renin activity and norepinephrine. Response to therapy (serum creatinine <1.5 mg/dl) was achieved in 12/18 patients (67%) and was associated with improved 3-month survival compared to patients without response. Non-responders had significantly lower baseline heart rate, poor liver function tests, slightly higher serum creatinine, and higher Child-Pugh and MELD scores compared to responders. Interestingly, non-responders had higher values of CLIF-SOFA score compared to responders (14 ± 3 vs. 8 ± 1 , respectively $p < 0.001$), indicating greater severity of acute-on-chronic liver failure (ACLF). A CLIF-SOFA score ≥ 11 had 92% sensitivity and 100% specificity in predicting no response to therapy. No significant differences were observed between

responders and non-responders in baseline urinary kidney biomarkers. Treatment was safe and no patient required withdrawal of terlipressin.

Conclusions: Early treatment with terlipressin and albumin in patients with type-1 HRS associated with sepsis is effective and safe. Patients with associated severe ACLF are unlikely to respond to treatment.

© 2014 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Type-1 Hepatorenal syndrome (HRS) consists of a rapidly progressive deterioration of kidney function, which occurs in patients with advanced cirrhosis that is associated with dismal prognosis [1–5]. The pathophysiological background is characterized by marked impairment of circulatory function due to reduction of effective arterial blood volume secondary to massive splanchnic arterial vasodilation together with reduction in cardiac output [6,7]. The ultimate consequence of this derangement in circulatory function is severe kidney vasoconstriction causing a drastic reduction in glomerular filtration rate (GFR). Type-1 HRS may occur either spontaneously (i.e., without any apparent precipitating event) or develop concomitantly with a bacterial infection, usually spontaneous bacterial peritonitis (SBP) [1–5]. The use of prophylactic measures, such as the administration of albumin in patients with SBP or treatment with norfloxacin in patients with advanced cirrhosis, has decreased the frequency of type-1 HRS [8–10]. However, despite these effective preventive measures, type-1 HRS still represents an important cause of death in patients with cirrhosis and constitutes a major therapeutic challenge for physicians caring for patients with liver diseases [1–5].

Keywords: Hepatorenal syndrome; Cirrhosis; Terlipressin; Acute-on-chronic liver failure.

Received 19 September 2013; received in revised form 25 November 2013; accepted 22 December 2013; available online 18 January 2014

* DOI of original article: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.001>.

* Corresponding author. Address: Liver Unit, Hospital Clínic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain.

E-mail address: pgines@clinic.ub.es (P. Ginès).

Abbreviations: ACLF, Acute-on-chronic liver failure; GFR, Glomerular filtration rate; HRS, Hepatorenal syndrome; MELD, Model of end-stage liver disease; NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; PRA, Plasma renin activity; SBP, Spontaneous bacterial peritonitis.



ELSEVIER

Research Article

The current standard approach to management of type-1 HRS consists of the administration of a vasoconstrictor, usually terlipressin (in countries in which it is available), together with albumin, aimed at improving the low effective arterial blood volume characteristic of this condition [3–5,11,12]. This treatment is effective in improving kidney function in 50–75% of patients [13–16]. Moreover, meta-analyses have demonstrated that it improves survival [17–19]. However, studies with vasoconstrictors and albumin have excluded patients with active infection and/or marked signs of systemic inflammatory response. Therefore, there is no information on the efficacy and safety of treatment with vasoconstrictors and albumin in patients with ongoing sepsis. For this reason, in clinical practice treatment with vasoconstrictors and albumin in patients with type-1 HRS associated with sepsis is started when signs of infection have improved or when sepsis has been cured. Therefore, the current prospective proof-of-concept study was undertaken to evaluate whether early treatment with terlipressin and albumin in patients with type-1 HRS and ongoing sepsis is effective and safe.

Patients and methods

Study population

All consecutive patients with cirrhosis hospitalized with an infection or who developed an infection during hospitalization for an acute decompensation of the disease in four university hospitals between December 2011 and June 2013 were evaluated for potential inclusion in the study. Criteria for inclusion were: (1) cirrhosis as diagnosed by liver biopsy or a combination of clinical, biochemical, ultrasonographic, and/or endoscopic findings; (2) age between 18 and 80 years; (3) presence of sepsis [20]; and (4) occurrence of type-1 HRS during the infection, as defined by standard diagnostic criteria [21]. In all patients included kidney function did not improve following the administration of albumin 1 g/kg body weight, in agreement with diagnostic criteria. Patients with type-2 HRS were not included in the study because currently terlipressin and albumin is only recommended for the management of type-1 HRS according to international guidelines [5]. Moreover, in the countries of participating hospitals terlipressin is only approved for treatment of type-1 HRS.

Exclusion criteria were: (1) hepatocellular carcinoma outside the Milan criteria; (2) any severe extrahepatic condition, including cardiovascular, neurological, and organic kidney diseases; (3) septic or hypovolemic shock; (4) terminal condition (death expected in less than 48 h); and (5) lack of informed consent.

During the study period 21 patients met the criteria of type-1 HRS and therefore were eligible for inclusion in the study. However, 3 patients were not included because of terminal condition. Therefore, 18 patients constitute the study population.

In addition to the study group, two other groups of patients were included and used as historical controls. A group of 58 patients with type-1 HRS associated with sepsis not treated with terlipressin and albumin and a second group of 36 patients with “classical” type-1 HRS (not associated with sepsis). Both groups of subjects were identified from a database of patients included in prospective studies of type-1 HRS [14,22–24] and were matched by age, MELD score, and serum creatinine to patients in the study group.

The protocol was approved by the Institutional Review Board at each participating hospital and patients or relatives provided written informed consent to participate in the study.

Design of the study

Once the diagnosis of type-1 HRS was made, treatment with terlipressin (Glypressyn, Ferring SA, Saint-Prex, Switzerland) and albumin (Albúmina Humana Grifols, Grifols Internacional, Barcelona, Spain) was started using a protocol reported in detail elsewhere [5,14,22]. Briefly, terlipressin was initially given at a dose of 1 mg/4 h as an intravenous bolus for 2 days. If at day 3 serum creatinine had decreased at least 25% of the pretreatment values, the dose of terlipressin was not modified. In the remaining patients, the dose was increased up to a maximum of 2 mg/4 h. Terlipressin was given until serum creatinine had decreased below 1.5 mg/dl (133 μmol/L) or for a maximum of 14 days. Patients were care-

fully evaluated every day during treatment for early signs of side effects to terlipressin. The dose of terlipressin was reduced or treatment was withheld if patients developed signs or symptoms compatible with ischemic complications. In addition to terlipressin, all patients received albumin at a dose of 1 g per kg body weight during the first 24 h, followed by 40 g daily, targeted to obtain a central venous pressure (CVP) between 10 and 15 cm of water. If CVP increased over 15 cm of water the dose of albumin was reduced to 20 g per day and was withheld if CVP increased above 18 cm of water or if patients developed clinical or radiological signs of pulmonary edema. Besides stopping albumin, these patients received intravenous furosemide. No patient was treated with beta-blockers during terlipressin administration.

Throughout hospitalization patients were carefully monitored clinically to assess the evolution of the infection, as well as liver, circulatory, and kidney functions and the possible development of complications of cirrhosis. Liver and kidney function tests were determined every 48 h, or more frequently if clinically indicated, and vital signs assessed at least 3 times daily. In addition, plasma samples were collected before the administration of terlipressin and albumin and at day 4 and at the end of treatment to measure plasma renin activity (PRA) and the plasma concentration of norepinephrine. In addition, a sample of urine was stored at –80 °C for later measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels [25].

Bacterial infections were treated empirically with antibiotics according to the type of infection as reported in detail elsewhere [26,27]. If there was no response to the initial treatment, the antibiotic was changed according to the results of cultures or empirically if cultures were negative. Empiric antibiotics used in patients not responding to the initial therapy and with negative cultures consisted of a combination of carbapenems and teicoplanin or vancomycin. No patient was treated with aminoglycosides during the hospitalization or before admission. Complications of cirrhosis developing during hospitalization were treated according to standard protocols [28]. After discharge from hospital patients were followed-up for at least 3 months.

The definitions and statistical analysis are provided in the [Supplementary Materials and methods](#).

Results

Patients characteristics

The characteristics of patients with cirrhosis and type-1 HRS associated with sepsis at the start of treatment with terlipressin and albumin are shown in [Supplementary Table 1](#). All patients had signs of active sepsis at the time of treatment start for type-1 HRS, together with signs of local infection (i.e., high polymorphonuclear counts in ascitic fluid or urine in patients with SBP and urinary tract infection, respectively, respiratory signs and symptoms in patients with pneumonia, and local signs of infection in patients with skin infection). The median time between the initiation of antibiotic therapy and start of terlipressin and albumin was of 2 days (IQ range: 1–3 days).

Effects of treatment on kidney and circulatory function

In the whole group of patients, administration of terlipressin and albumin was associated with improvement in kidney and circulatory function ([Table 1](#)). Serum creatinine levels and estimated GFR improved progressively during treatment. This was associated with a significant increase in the low baseline serum sodium concentration. No changes in urine volume and urine sodium were observed, while urine protein increased significantly. This latter finding was unexpected and to our knowledge has not been reported previously.

The enhancement of kidney function occurred in close correlation with improvement in circulatory function as indicated by an increase in arterial pressure throughout treatment, which was low at baseline and increased towards normal values at the end of therapy ([Table 1](#)). The improvement in circulatory

Table 1. Effect of treatment with terlipressin and albumin on kidney and circulatory function in patients with type-1 HRS associated with sepsis (n = 18).*

	Before treatment	72 h	End of treatment	p value
Kidney function				
Serum creatinine (mg/dl)	2.9 ± 0.5	2 ± 1	1.6 ± 1	<0.001
Glomerular filtration rate (ml/min)**	26 ± 5	43 ± 18	60 ± 22	<0.001
Serum sodium (mEq/L)	129 ± 6	132 ± 6	133 ± 7	0.03
Urine volume (ml/24h)	1018 ± 607	1420 ± 684	1360 ± 658	0.19
Urine sodium (mEq/L)	22 ± 25	26 ± 20	21 ± 20	0.37
Urine protein (mg/L)	252 ± 153	814 ± 963	622 ± 716	0.03
Circulatory function				
Mean arterial pressure (mmHg)	75 ± 8	82 ± 12	83 ± 9	0.001
Heart rate (beats/min)	78 ± 15	76 ± 16	70 ± 12	0.12
Plasma renin activity (ng/ml.h)	5.5 ± 5	4.5 ± 6	4 ± 6	0.01
Plasma norepinephrine (pg/ml)	787 ± 959	293 ± 189	387 ± 306	0.02

*Values are mean ± SD.
**Calculated by MDRD formula.

function was also evident by suppression of PRA and plasma norepinephrine levels. Taken together, all these changes indicate that treatment with terlipressin and albumin was associated with an improvement of the low effective arterial blood volume characteristic of type-1 HRS.

Response to therapy and factors associated with response

Twelve of the 18 patients (67%) showed response to terlipressin and albumin with reversibility of type-1 HRS, with decrease of serum creatinine below 1.5 mg/dl during treatment ('responders'). The remaining 6 patients (33%) did not respond to treatment. This response rate was higher than that observed in the historical control group of patients with type-1 HRS associated with sepsis not treated with terlipressin and albumin (23 out of 58; 40%; p = 0.06).

In the study group, serum creatinine concentration decreased from 2.8 ± 0.3 to 1.2 ± 0.2 mg/dl in responders (p < 0.001), while it remained unchanged in non-responders (3.3 ± 0.6 vs. 3.2 ± 0.8 mg/dl; p = n.s.). Corresponding values of estimated GFR were 27 ± 4 vs. 70 ± 11 ml/min and 24 ± 6 vs. 23 ± 6 ml/min in responders and non-responders, respectively (p < 0.001 and p = n.s., respectively). Individual daily values of serum creatinine in the two subgroups of patients, responders and non-responders, are shown in Fig. 1. Serum creatinine started to decrease early after treatment in most responders, while it did not decrease or increase in non-responders. Median duration of treatment was 6 ± 2 (3–11) days in responders vs. 3 ± 3 (1–8) days in non-responders (p = 0.03). Reasons for discontinuation of treatment in non-responders were development of septic shock in 3 patients, death due to multiorgan failure in 2, and lack of response in one patient.

A comparison of baseline characteristics between responders and non-responders revealed that non-responders had significantly lower heart rate, poor liver function tests, slightly higher serum creatinine, and higher Child-Pugh and MELD scores compared to values in responders (Table 2). No statistically significant differences were found between the two subgroups with respect to baseline circulatory function, yet values of PRA and plasma norepinephrine were slightly higher in non-responders. We also evaluated whether there was a relationship between the hemo-

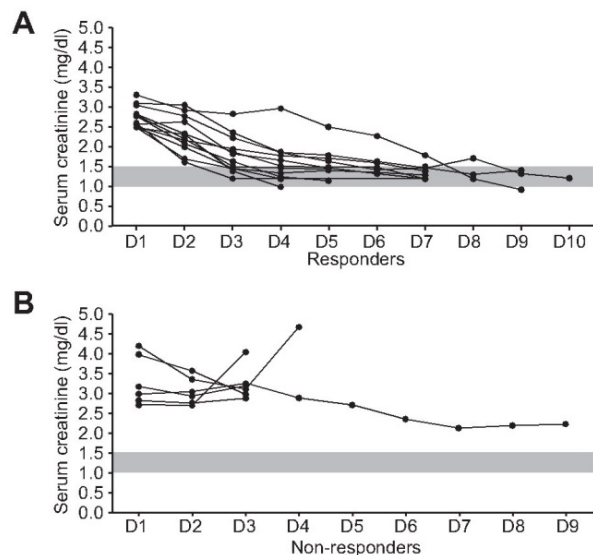


Fig. 1. Individual values of serum creatinine concentration during treatment in patients categorized according to response to treatment. (A) Responders (n = 12) and (B) non-responders (n = 6). D1 to D10 represent day 1 to day 10. The upper border of the shaded area represents serum creatinine of 1.5 mg/dl, which is the value used to define response to treatment.

dynamic effects of terlipressin and albumin administration and reversibility of type-1 HRS. At day 3 of treatment, changes in mean arterial pressure were similar between responders and non-responders (Δ mean arterial pressure 7 ± 7 vs. 8 ± 14 mmHg, p = 0.91). Moreover, there was no direct relationship between increase in arterial pressure and increase in estimated GFR during treatment (r = -0.31, p = 0.90). Therefore, it seems that lack of response to terlipressin and albumin was neither due to differences in baseline hemodynamic status nor in the magnitude of the hemodynamic effects of treatment.

Interestingly, no significant differences were found between responders and non-responders with respect to the urinary concentration of NGAL and β-2 microglobulin (kidney biomarkers,

Research Article

Table 2. Comparison of baseline characteristics between responders and non-responders to treatment with terlipressin and albumin.

	Responders (n = 12)	Non-responders (n = 6)	p value
Age (yr)	62 ± 10	55 ± 8	0.10
Male sex	11	6	0.67
Alcoholic cirrhosis	7	4	0.57
Mean arterial pressure (mmHg)	76 ± 87	75 ± 11	0.93
Heart rate (beats/min)	82 ± 14	68 ± 8	0.02
White blood cells (x10 ⁹ /L)	8 ± 4	11 ± 6	0.31
Serum bilirubin (mg/dl)	5 ± 4	10 ± 9	0.08
International normalized ratio	1.8 ± 0.5	2.8 ± 1.5	0.04
Plasma C-reactive protein (mg/L)	19 ± 33	11 ± 12	0.56
Serum creatinine (mg/dl)	2.8 ± 0.3	3.3 ± 0.6	0.02
Glomerular filtration rate (ml/min)*	27 ± 4	23 ± 6	0.22
Plasma renin activity (ng/ml.h)	6.5 ± 6	10 ± 11	0.59
Plasma norepinephrine (pg/ml)	495 ± 177	1172 ± 1425	0.59
Urine β-2 microglobulin (mg/g creatinine)	509 ± 997	260 ± 330	0.34
Urine NGAL (μg/g creatinine)	195 ± 259	297 ± 254	0.26
Child-Pugh score	10 ± 2	12 ± 1	0.03
MELD	27 ± 5	35 ± 10	0.04
Type of infection SBP/other	3/9	2/4	0.56
Site of acquisition of infection (community/hospital)	6/6	2/4	0.44

*Calculated by MDRD formula.

Normal values of plasma renin activity and plasma norepinephrine in healthy subjects are 0.5–2.3 ng/ml.h and 136–364 pg/ml, respectively. Data are expressed as mean ± SD or number of patients.

the urinary concentration of which increases in the presence of significant injury of the kidney tubules, i.e., acute tubular necrosis) (Table 2 and Supplementary Fig. 1). This suggests that the lack of response to therapy to terlipressin and albumin in non-responders was not due to the presence of significant acute tubular injury.

Relationship between response to treatment and acute-on-chronic liver failure

We next examined if there was a relationship between the severity of ACLF and response to treatment with terlipressin and albumin. All 18 patients included had ACLF. This is because the presence of kidney failure (as defined by serum creatinine above 2 mg/dl; see Supplementary Table 2) is sufficient for the diagnosis of ACLF, according to the definition of the CANONIC study [29]. The relationship between ACLF and response to treatment was assessed by comparing the severity of ACLF using the classification of ACLF and the CLIF-SOFA score. As shown in Tables 3 and 4 of the 6 non-responders (67%) had ACLF grade 3 compared to none of the 12 responders ($p < 0.005$). Moreover, the CLIF-SOFA score was significantly higher in non-responders compared to that of responders (Table 3 and Fig. 2). A value of CLIF-SOFA score ≥ 11 had a 92% sensitivity and 100% specificity in the prediction of lack of response to therapy with terlipressin and albumin. Among several variables assessed for predictive value of response to therapy, the CLIF-SOFA score was the most accurate, as assessed by AUROC curves (Supplementary Table 3). Taken together, these results indicate that in type-1 HRS associated with sepsis, response to terlipressin and albumin is markedly influenced by the severity of ACLF.

Considering that bacterial infections constitute a common cause of development and persistence of ACLF, we also examined

Table 3. Comparison of severity of Acute-on-Chronic liver failure (ACLF) and organ/system failures between responders and non-responders at the time of start treatment with terlipressin and albumin.

	Responders (n = 12)	Non-responders (n = 6)
ACLF*		
Grade		
I	10	2
II	2	-
III	-	4
Type of organ/system failure		
Kidney	12	6
Liver	1	2
Cerebral	-	2
Coagulation	1	2
Circulation	-	-
Respiratory	-	2
CLIF-SOFA Score**	8 ± 1	14 ± 3

* $p = 0.005$.

** $p < 0.0001$.

the relationship between response to treatment with terlipressin and albumin and resolution of the infection. Resolution of the infection was achieved in 13 of the 18 patients included (72%). In the remaining 5 patients the infection was not cured despite modification of the empiric antibiotic treatment and patients died with unrelenting infection (7 ± 4 days after diagnosis of infection, range 4–13). Response to terlipressin and albumin with reversibility of type-1 HRS was strongly related to resolution of the infection. Twelve of the 13 patients (92%) in whom infection resolved had response to treatment with terlipressin and

Table 4. Complications during and after terlipressin and albumin treatment.

	During treatment	After treatment
Likely related to treatment		
Patients with complications	8	-
Type of complication		
Circulatory overload ^a	3	-
Bradycardia ^b	2	-
Abdominal pain ^c	3	-
Ischemia of the scrotum ^d	1	-
Unlikely related to treatment		
Patients with complications	4	5
Type of complication		
Hepatic encephalopathy	4	3
Gastrointestinal bleeding	-	2
New bacterial infection	2	2
Muscle cramps	1	-

^aAssociated with dyspnea and radiological signs of pulmonary edema which improved after temporary suppression of albumin together with administration of furosemide in two patients and haemofiltration in one.
^bTransient bradycardia in 2 patients that did not require treatment discontinuation.
^cTransient abdominal pain after the first dose of terlipressin.
^dOne patient developed signs of ischemia of the scrotum that subsided after transient decrease of the dose of terlipressin.

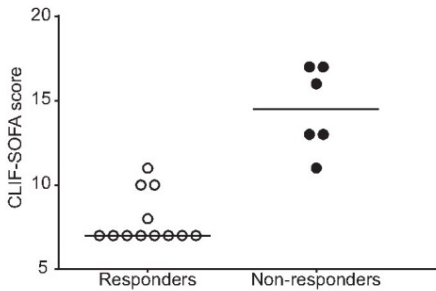


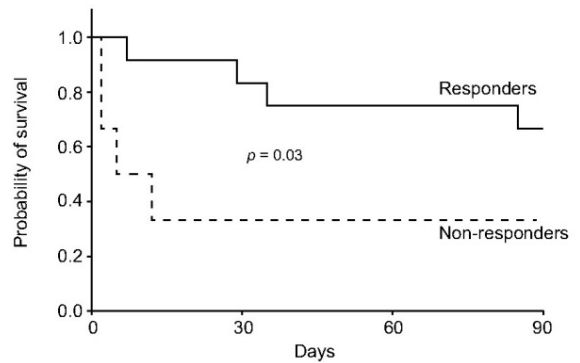
Fig. 2. Individual values of CLIF-SOFA score in patients categorized according to response to treatment. The horizontal line represents the mean value in each group ($p < 0.0001$).

albumin, compared to none of the 5 patients (0%) in whom infection did not resolve ($p = 0.0007$).

Side effects and survival

Complications occurring in the 18 patients during hospitalization are shown in **Table 4**. Some of the complications were presumably related to treatment with terlipressin and albumin while others were not. In all cases, complications resolved with symptomatic/specific treatment and did not require withdrawal of terlipressin. Only in one case the dose of terlipressin had to be reduced.

Five of the 18 patients (one responder and 4 non-responders to terlipressin and albumin) died during hospitalization. Causes of death in non-responders were septic shock in two patients and gastrointestinal bleeding and liver failure in one patient each,



Patients at risk				
Responders	12	11	9	8
Non-responders	6	2	2	2

Fig. 3. Probability of survival at 3 months of patients categorized in two groups according to response to treatment. Numbers below the graph represent patients at risk at any given period.

while the responder patient died because of recurrence of type-1 HRS associated with liver failure. During the 3-month follow-up period one patient was transplanted and 3 patients died (all responders). Response to treatment with terlipressin and albumin was associated with an improved 3-month survival compared to non-response (**Fig. 3**).

Discussion

The administration of terlipressin and albumin represents the standard of care for management of “classical” type-1 HRS (i.e., without concomitant sepsis) in cirrhosis [5]. The current study provides evidence indicating that terlipressin and albumin is also effective and safe as an early treatment for type-1 HRS associated with sepsis.

In the whole group of patients included in the current study, early administration of terlipressin and albumin at the time of diagnosis of type-1 HRS in the setting of sepsis led to a time-dependent marked improvement of the low effective arterial blood volume characteristic of type-1 HRS. This beneficial hemodynamic effect was followed by reversibility of type-1 HRS in two thirds of patients. This response rate is higher than the expected spontaneous reversibility without treatment with terlipressin and albumin, which in a matched historical control group was of 40%. Moreover, reversibility of type-1 HRS was associated with improved survival. The frequency and characteristics of side effects were low and comparable to those found in patients treated for “classical” type-1 HRS. The current results therefore suggest that terlipressin and albumin could be used as an early treatment for patients with type-1 HRS associated with sepsis. Nonetheless, these results should be taken with caution because of the low sample size and the lack of randomized control group and therefore would require confirmation in randomized controlled studies. However, given the difficulty of performing large studies in patients with type-1 HRS it seems unlikely that these randomized studies will be performed.

The efficacy rate obtained in this study in patients with type-1 HRS associated with sepsis is in the upper range of efficacy rates

Research Article

reported in the literature in patients with “classical” type-1 HRS [13–16]. The response rate was also slightly higher than that observed in our own historical control group, yet differences did not reach statistical significance (67% vs. 53%, respectively; $p = 0.25$).

Besides treatment efficacy, the most attractive finding of our investigation was the relationship observed between response to treatment and severity of ACLF. ACLF is a condition that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis characterized by presence of failure of different organs/systems and poor short-term prognosis [29]. ACLF represents a groundbreaking concept in the evaluation of patients with cirrhosis, by which patients are not evaluated on the basis of complications of portal hypertension but rather on presence and severity of organ/system failures [29–31]. Our results show that treatment was not effective in patients with very severe ACLF, as indicated by a CLIF-SOFA score (a score system that evaluates the severity of ACLF) equal to or greater than 11, while it was very efficacious in patients with less severe ACLF (CLIF-SOFA score lower than 11). Despite that these findings should be interpreted with care because of the low sample size of the study, this different response to terlipressin and albumin raises the possibility that type-1 HRS associated with sepsis is a heterogeneous condition rather than a single condition. From a therapeutical perspective, it could be proposed that type-1 HRS arising in the setting of sepsis without severe ACLF could be treated with terlipressin and albumin with high rate of success. By contrast, type-1 HRS occurring in the setting of severe ACLF probably would require a different therapeutic approach based on methods aimed at improving not only the function of the kidneys but also that of other organs and systems. More studies are required to uncover the pathogenesis and treatment of such multiorgan dysfunction in ACLF.

In “classical” type-1 HRS between 25 and 50% of patients do not respond to treatment with terlipressin and albumin [13–16]. Several possible explanations have been proposed for the lack of response to therapy [32]. These include lack of improvement in systemic hemodynamics during treatment, delay in the start of treatment, and/or presence of acute tubular injury as cause of reduction in GFR [22,32,33]. In the current study, we analyzed the potential contribution of these mechanistic factors to lack of response to treatment with terlipressin and albumin in patients with type-1 HRS associated with sepsis. Lack of response does not appear to be related to the severity of circulatory dysfunction at baseline or to a low hemodynamic effect of treatment. Baseline circulatory parameters were similar between responders and non-responders, except for a lower heart rate in non-responders. Whether this difference represents some degree of hidden cirrhotic cardiomyopathy is unknown but would deserve evaluation in future studies. On the other hand, the increase in arterial pressure during the administration of terlipressin and albumin was similar in responders and non-responders and there was no relationship between changes in arterial pressure and kidney function. Besides, absence of response to therapy did not appear to be related to a delay in the initiation of therapy. Treatment of terlipressin and albumin was started almost immediately after diagnosis of type-1 HRS and also very early after diagnosis of sepsis (median 2 days, with no differences between responders and non-responders). This short period of time was necessary for confirmation of diagnosis of type-1 HRS. Baseline mean serum creatinine concentration was slightly

higher in responders compared to that of non-responders, yet differences in estimated GFR were scanty. Therefore, it seems unlikely that the lack of response to terlipressin and albumin was due to a greater severity of type-1 HRS in non-responders vs. responders. Finally, another theoretical possibility for lack of response was the existence of significant damage to kidney tubular cells. This could be due to the fact that some patients could have had acute tubular injury instead of type-1 HRS or that type-1 HRS could have evolved into severe tubular injury because of unrelenting kidney hypoperfusion. Neither hypothesis seems likely because the urinary concentration of two kidney biomarkers (β -2 microglobulin and NGAL) before the start of treatment was similar between responders and non-responders. These biomarkers, particularly NGAL, are accurate in the differential diagnosis between acute tubular necrosis and HRS [25,34]. The absolute confirmation of lack of tubular injury would have required a kidney biopsy but this procedure is contraindicated in advanced cirrhosis because of potentially high risk of complications.

A final issue that deserves a comment is the existence of a strong relationship between resolution of the infection and reversibility of type-1 HRS with terlipressin and albumin. None of the patients in whom infection did not resolve had response to therapy while most patients with infection resolution showed reversibility of type-1 HRS with treatment. These findings underscore the importance of persistent infections as a mechanism of kidney dysfunction in cirrhosis [1–5]. Moreover, bacterial infections are also a frequent triggering factor of ACLF [31].

The current investigation has the limitation of the relatively small number of patients included. However, this is a sizeable study for a proof-of-concept investigation in type-1 HRS. Moreover, the study included the assessment of a large number of variables related to liver, kidney, and circulatory functions.

In conclusion, the results of the current study suggest that early treatment of type-1 HRS associated with sepsis with terlipressin and albumin is effective and safe, and therefore can be recommended in the management of this condition. Response to treatment is clearly related to the severity of concomitant ACLF. Patients with associated severe ACLF are unlikely to respond to treatment. Moreover, further studies should be performed to confirm these findings and investigate new treatment strategies for patients with type-1 HRS associated with sepsis and severe ACLF.

Financial support

This work was supported by a grant from Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI080126 and PI 12/00330 to PG). Isabel Graupera was supported by a grant from Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN). CIBEREHD is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

Conflict of interest

Pere Gines has worked on a consulting basis for Ferring Pharmaceuticals. The other authors who have taken part in this study declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript.

Authors' contributions

Study Concept and Design: ER, GP, MG, PG.
 Acquisition of Data: ER, CE, ES, RB, IG, AA, MP, JS, GS, CA.
 Analysis and interpretation of Data: ER, CE, ES, CA, JS, GS, VA, PG.
 Drafting of Manuscript: ER, CE, PG.
 Critical Review of the Manuscript: CA, GS, JS, MG, JF, VA.
 Final Analysis of Manuscript: ER, CE, ES, PG.

Acknowledgements

The authors would like to thank Enric Azlor for his support with the statistical analysis, Nicki van Berckel for her professional administrative assistance, and the nursing and medical staff of the Liver Unit of the four hospitals for their participation in the study.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.032>.

References

[1] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385–394.
 [2] Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819–1827.
 [3] Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:S93–S103.
 [4] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–1290.
 [5] EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.
 [6] Schrier RW, Niederberger M, Weigert A, Ginès P. Peripheral arterial vasodilatation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994;14:14–22.
 [7] Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:81–95.
 [8] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.
 [9] Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:123–130.
 [10] Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.
 [11] Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. *Hepatology* 2007;46:1685–1687.
 [12] Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658–1676.

[13] Moreau R. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–930.
 [14] Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs. albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.
 [15] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.
 [16] Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:830–835.
 [17] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935–944.
 [18] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–584.
 [19] Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:880–885.
 [20] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165–228.
 [21] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310–1318.
 [22] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219–226.
 [23] Uriz J, Ginès P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43–48.
 [24] Barreto R, Fagundes C, Guevara M, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis. Natural history, outcome of kidney function and survival. *Hepatology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26687>. [In press].
 [25] Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:267–273.
 [26] Fernandez J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551–1561.
 [27] Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488–496.
 [28] Cardenas A, Ginès P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:S124–S133.
 [29] Moreau R, Jalan R, Ginès P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1437.
 [30] Bajaj JS. Defining acute-on-chronic liver failure: will East and West ever meet? *Gastroenterology* 2013;144:1337–1339.
 [31] Jalan R, Ginès P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336–1348.
 [32] Ginès P. Pharmacological management of hepatorenal syndrome: lessons from non-responders. *J Hepatol* 2011;55:268–269.
 [33] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011;55:315–321.
 [34] Verna EC, Brown RS, Farrand E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012;57:2362–2370.

4. DISCUSIÓN

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es profundizar en el conocimiento sobre la insuficiencia renal, una complicación frecuente y asociada a mal pronóstico que pueden presentar los pacientes con cirrosis hepática.

Los trabajos diseñados para tal objetivo están enfocados por un lado, a investigar la capacidad predictiva de mortalidad de la clasificación de pacientes acorde al grado de ACLF, es decir una estratificación de riesgo que involucra la evaluación de múltiple órganos, sobre la clasificación AKIN, clasificación que basa su capacidad predictiva en la estratificación de riesgo mediante la evaluación de un solo órgano, el riñón. El segundo estudio intenta aportar conocimiento sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con vasoconstrictores de los pacientes con SHR tipo-1 y sepsis asociada, una situación clínica grave y con elevada mortalidad de la que no se dispone de información hasta la actualidad.

Estudio 1: Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis.

El objetivo de este estudio fue comparar la precisión de la clasificación AKIN⁽¹⁴⁾ con el de la clasificación ACLF⁽¹⁹⁾ en la predicción de la mortalidad a 28 y 90 días en pacientes hospitalizados por una descompensación aguda de la cirrosis. El estudio se realizó en 510 pacientes ingresados por una descompensación aguda de la cirrosis previamente incluidos en el estudio CANONIC (EASL-CLIF Consortium), un estudio multicéntrico europeo cuyo objetivo fue definir las características y la historia natural del ACLF en pacientes hospitalizados por una complicación aguda de la cirrosis⁽¹⁹⁾.

El resultado principal del estudio fue que la clasificación ACLF tiene una mayor capacidad predictiva de mortalidad a 28 y 90 días en comparación con la clasificación AKIN. Para poder llegar a esta conclusión, se evaluó la clasificación de ACLF (No ACLF, ACLF grado 1, 2 y 3) en todos los pacientes al momento de la inclusión y a las 48 horas, y la clasificación AKIN (No AKI, AKI estadios 1, 2 y 3) a las 48 horas (puesto que se basa en los cambios en la

concentración sérica de creatinina en dos determinaciones distintas obtenidas con una diferencia de 48 horas).

El 19,2% de los pacientes desarrollaron AKI durante las primeras 48 horas después de la inclusión. Vale aclarar que sólo se consideraron los cambios en la CrS dentro de las primeras 48 horas después de la admisión y en base a los valores de CrS que presentaban en el momento de la inclusión, por lo tanto es posible que algunos pacientes hubieran desarrollado AKI antes de la admisión. Por lo tanto, los pacientes que teóricamente podrían haber desarrollado AKI antes o después de este intervalo de tiempo no fueron considerados.

Los pacientes que desarrollaron AKI presentaron un marcado deterioro de la función hepática y niveles más elevados de CrS, recuento de leucocitos y proteína C reactiva en comparación con los que no lo desarrollaron. La presencia de AKI ha demostrado tener una asociación estadio-dependiente con el pronóstico, con una mortalidad a los 28 días luego de la inclusión del 12%, 25% y 55,9% para pacientes No AKI, AKI estadio 1 y AKI estadio 2-3, respectivamente. Los valores correspondientes a la mortalidad libre de trasplante a los 90 días fueron 25,6%, 40% y 67,3%, respectivamente ($p < 0,0001$).

En total, el 47,1% de los pacientes cumplieron los criterios de ACLF al momento de la inclusión en el estudio (45,8% ACLF grado 1; 40% ACLF grado 2 y 14,2% ACLF grado 3). La presencia de ACLF en el momento de la inclusión estuvo asociada fuertemente con la mortalidad. La mortalidad libre de trasplante a los 28 días en pacientes con ACLF fue del 32% en comparación con sólo el 6,2% en los que no presentaron ACLF ($p < 0,0001$). Cuando se evaluó la mortalidad a 90 días la misma fue de 49,8% y 16,4%, respectivamente ($p < 0,001$).

Al realizar el análisis comparativo, la clasificación ACLF fue significativamente superior a la AKIN para predecir la mortalidad libre de trasplante tanto a los 28 como a los 90 días.

Se analizó también la presencia y grado de ACLF luego de las 48 horas de la inclusión y coincidiendo con el tiempo en que deben determinarse los valores de creatinina sérica para el diagnóstico de AKI según los criterios AKIN. El 10,4% de los pacientes que no cumplían criterio de ACLF en el momento de la inclusión en el estudio, lo desarrollaron a las 48 horas, mientras de los pacientes que tenían ACLF en la inclusión el 26,7% habían mejorado y ya no cumplían criterios. La presencia y el grado de ACLF a las 48 horas tuvo una capacidad pronóstica de mortalidad superior que la del ACLF a la inclusión y a la clasificación AKIN a los 28 días (área bajo la curva ROC=0,84, $p<0,01$), observándose resultados similares a los 90 días.

El hallazgo de esta ventaja en la predicción de mortalidad se basa principalmente en que en contraste con los criterios AKIN, la clasificación ACLF, incluye en su definición fallos orgánicos no renales tales como la encefalopatía y disfunción cardiovascular que se sabe tienen un fuerte impacto negativo en el pronóstico de los pacientes con cirrosis. Incluye además fallos hepáticos y de coagulación que también poseen un valor predictivo negativo en la mortalidad a 90 días en este tipo de pacientes.

Un aspecto importante es que la estratificación pronóstica de los pacientes se llevó a cabo en las primeras 48 horas tras el ingreso, periodo de tiempo valioso en el que deben tomarse decisiones clínicas. La disponibilidad de un sistema de clasificación como el ACLF, capaz de proporcionar una evaluación pronóstica precisa en el momento de la admisión, es esencial para la planificación del manejo de una condición clínica grave como lo es la descompensación aguda de la cirrosis.

Una serie de factores podrían haber contribuido a la elevada frecuencia de ACLF. En primer lugar, entre los pacientes que presentaban una insuficiencia de órgano en la admisión, en el 41,7% esta insuficiencia no era renal. En segundo lugar, el uso de un valor absoluto de creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl, que siempre ha mostrado un alto valor pronóstico en pacientes hospitalizados con cirrosis, sin sufrir las limitaciones metodológicas de los criterios AKIN, ha contribuido a definir un adicional de 10,4% de los pacientes con ACLF.

Por último, para comprender plenamente el significado de esta marcada diferencia en la frecuencia entre AKI y ACLF, es necesario destacar que entre los pacientes en los que fue diagnosticado AKI sólo el 15,3% no tenía ACLF.

Estudio 2: Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis.

La administración de terlipresina y albúmina es el tratamiento de elección para el SHR tipo-1 "clásico", es decir sin sepsis concomitante ^(28,64). Hasta el momento los estudios con vasoconstrictores han excluido pacientes con infección activa y/o signos de respuesta inflamatoria sistémica, por lo que se desconoce la efectividad y seguridad del tratamiento en estos pacientes ⁽²²⁻²⁴⁾.

Con el objetivo de responder a estos interrogantes y dado que la asociación de la insuficiencia renal con las infecciones bacterianas sigue siendo una de las complicaciones más graves que se producen en los pacientes con cirrosis ⁽⁵¹⁾, diseñamos un estudio prospectivo, prueba de concepto con el objetivo principal de evaluar los efectos del tratamiento con terlipresina y albúmina sobre la función circulatoria y renal en pacientes con SHR tipo-1 asociado a sepsis así como la eficacia del tratamiento, los factores predictivos de respuesta y la seguridad.

El presente estudio proporciona evidencia que indica que el tratamiento con terlipresina y albúmina es eficaz y seguro para el SHR tipo-1 asociado a sepsis.

En primer lugar, hemos observado que en pacientes con SHR tipo-1 y sepsis asociada al igual que en aquellos con SHR tipo-1 "clásico" luego del inicio del tratamiento con terlipresina y albúmina se produce una mejora del volumen arterial efectivo y este efecto hemodinámico es beneficioso logrando revertir el SHR tipo-1 en el 67% de los pacientes (Fig.5).

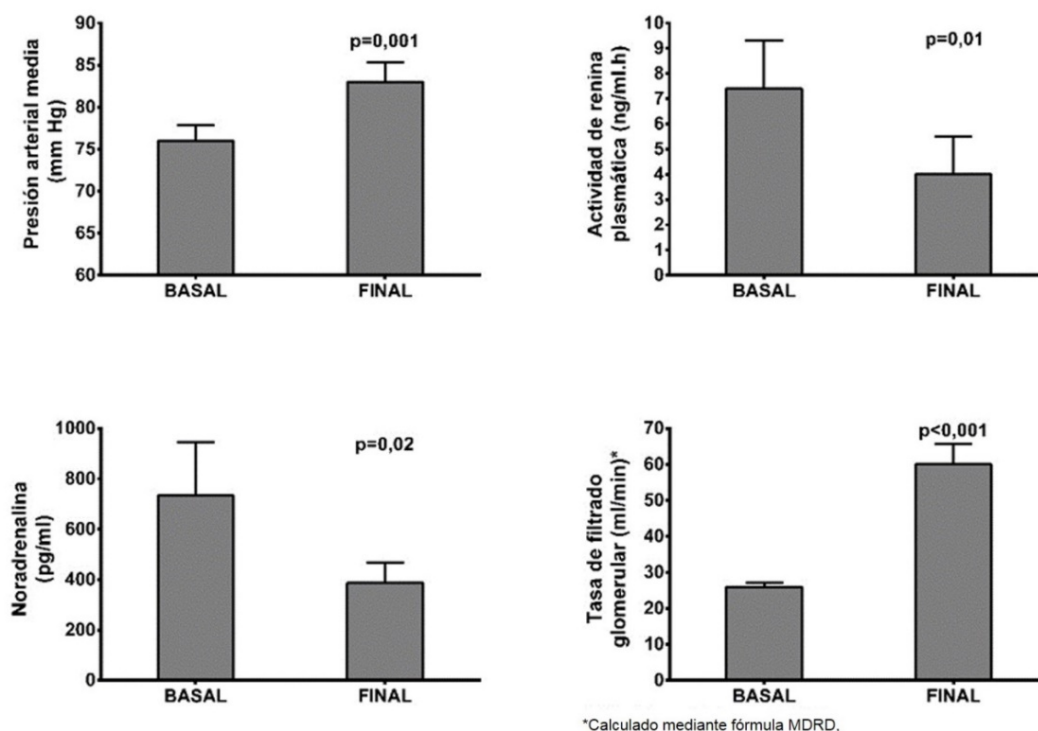


Fig. 5 - Efectos del tratamiento con terlipresina y albúmina sobre la función circulatoria y renal en pacientes cirróticos con SHR tipo-1 asociado a sepsis.

La tasa de eficacia obtenida en este estudio está en el rango superior de las reportadas en la literatura en pacientes con SHR tipo-1 "clásico" (22-24) y ligeramente superior a la observada en nuestro grupo de control histórico. Sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística (67% vs. 53%, respectivamente; $p = 0,25$). Basándonos en el concepto de que la patogenia de la insuficiencia renal provocada por las infecciones bacterianas es diferente de los casos de SHR precipitados por otros desencadenantes, uno de los interrogantes es si solo la resolución de la infección hubiese sido suficiente para revertir el SHR tipo-1. De acuerdo a un estudio publicado recientemente, la reversibilidad espontánea del SHR tipo-1 luego de curada la infección es de aproximadamente el 33% (112). En nuestro estudio también la tasa de respuesta fue mayor que la reversibilidad espontánea esperada en pacientes que no recibieron tratamiento con terlipresina y albúmina cuando fue comparado con un grupo de control histórico compatible en el que se logró una reversibilidad espontánea del 40%. Los resultados de este estudio por lo tanto apoyan el concepto de que, independientemente de la presencia de infección bacteriana, los mecanismos fisiopatológicos del SHR tipo-1 son similares (103).

La falta de respuesta al tratamiento con terlipresina y albúmina no parece estar relacionada con la gravedad de la disfunción circulatoria presente en el momento previo al inicio del tratamiento ni a un efecto hemodinámico insuficiente logrado con el tratamiento, con el retraso en el inicio del tratamiento con vasoconstrictores, con la mayor gravedad del SHR tipo-1 (determinado por los niveles de CrS previos al inicio del tratamiento), ni con la presencia de daño tubular renal significativo (evaluado mediante la medición b-2 microglobulina y NGAL, biomarcadores de daño tubular renal, antes del comienzo del tratamiento)⁽¹¹⁴⁾.

Cuando evaluamos la seguridad del tratamiento hemos visto que la frecuencia y las características de los efectos secundarios fueron bajas y comparables a los encontrados en los pacientes tratados por SHR tipo-1 “clásico”⁽²²⁻²⁴⁾. No obstante, estos resultados deben tomarse con cautela debido al bajo tamaño de la muestra y la falta de un grupo control aleatorio, por lo sería necesaria su confirmación en estudios aleatorios controlados. Sin embargo, dada la dificultad de llevar a cabo grandes estudios en pacientes con SHR tipo-1 parece poco probable que estos estudios se lleven a cabo.

Como ha quedado demostrado en el primer estudio que compone esta Tesis Doctoral, la clasificación ACLF proporciona una herramienta sencilla para la estratificación inmediata y precisa de los pacientes ingresados por una descompensación aguda de la cirrosis. Uno de los objetivos más importantes la utilización de las clasificaciones pronósticas es la estratificación de los pacientes de alto riesgo con el propósito de ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre el sitio adecuado de ingreso, utilización de recursos terapéuticos y seguimiento. En este aspecto, el hallazgo más atractivo de nuestra investigación fue la relación observada entre la respuesta al tratamiento y la gravedad del ACLF. Nuestros resultados muestran que el tratamiento no fue eficaz en pacientes con ACLF muy severo, como se indica por un CLIF-SOFA Score igual o mayor que 11, mientras que si fue eficaz en pacientes con ACLF menos grave (CLIF-SOFA Score < 11). A pesar de que estos resultados se deben interpretar con cuidado debido al bajo tamaño de la muestra del estudio, esta respuesta diferente a la terlipresina y albúmina

plantea la posibilidad de que el SHR tipo-1 asociado con la sepsis es una condición heterogénea y no una condición simple.

Este estudio tiene la limitación del número relativamente pequeño de pacientes incluidos y la ausencia de un grupo control. Sin embargo, es un número aceptable de casos para un estudio de prueba de concepto en SHR tipo-1, una condición poco frecuente. A pesar de esto, los pacientes estuvieron minuciosamente estudiados mediante la evaluación de un gran número de variables relacionadas con el hígado, el riñón y la función circulatoria.

Aunque es poco probable que se realicen ensayos clínicos en SHR tipo-1, se deben realizar más estudios para validar estos resultados e investigar nuevas estrategias de tratamiento para los pacientes con SHR tipo-1 asociados con sepsis y ACLF grave.

En resumen, los resultados de este segundo estudio son relevantes porque demuestran por primera vez que el tratamiento con terlipresina y albúmina es eficaz y seguro en pacientes con SHR tipo-1 asociado a sepsis. La respuesta al tratamiento ha resultado estar relacionada con la gravedad del ACLF y no así con las características hemodinámicas, la intensidad de la disfunción renal ni la presencia de daño tubular renal.

Por lo tanto se recomienda realizar una evaluación global del paciente previo al inicio del tratamiento, objetivando la repercusión sistémica de la descompensación aguda de la cirrosis, con el objetivo de identificar aquellos pacientes que tienen posibilidades de beneficiarse con el tratamiento. Desde el punto de vista terapéutico, se podría proponer que los pacientes con SHR tipo-1 asociado a sepsis en ausencia de ACLF grave sean tratados con terlipresina y albúmina. El tratamiento debería administrarse de forma precoz y no demorarlo hasta que la infección este controlada. Un retraso en el inicio del tratamiento podría empeorar la función renal y la condición general del paciente alcanzando valores de CrS y grados de ACLF en los cuales la respuesta al tratamiento fuera escasa o nula. En los pacientes con mayor riesgo, es decir aquellos que presentan ACLF grado 3, no se recomienda administrar tratamiento con vasoconstrictores debido a la posibilidad nula de respuesta.

Estos pacientes probablemente requerirían un enfoque terapéutico diferente basado en métodos destinados a mejorar no sólo la función renal sino también la de otros órganos y sistemas.

5. CONCLUSIONES

Las conclusiones finales de los estudios que componen esta Tesis Doctoral son:

- ***La clasificación ACLF proporciona una herramienta sencilla para la estratificación inmediata de los pacientes con descompensación aguda de la cirrosis en el momento del ingreso hospitalario.***
- ***La clasificación ACLF mejora su capacidad pronóstica cuando se aplica a las 48 horas del ingreso hospitalario.***
- ***Tanto al ingreso como a las 48 horas la clasificación ACLF tiene una mejor capacidad pronóstica que los criterios AKIN.***
- ***En los pacientes con diagnóstico de ACLF con insuficiencia renal, este último puede estar desencadenado por la presencia de infecciones bacterianas o ser secundario al desarrollo de SHR o a la combinación de ambos.***
- ***El tratamiento con terlipresina y albúmina en pacientes SHR tipo-1 asociado a sepsis presenta un efecto beneficioso sobre la función circulatoria y renal.***
- ***La falta de respuesta al tratamiento tiene estrecha relación con la gravedad del ACLF.***
- ***La frecuencia y tipo de efectos adversos son similares a los hallados en los pacientes con SHR tipo-1 "clásico".***

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013 Mar; 58(3):593-608.
- 2) D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan; 44(1):217-31.
- 3) Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology.* 2003 Feb; 37(2):233-43.
- 4) Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009 Sep 24; 361(13):1279-90.
- 5) Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, Angeli P, Moreau R, Davenport A, Jalan R, Ronco C, Genyk Y, Arroyo V. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011 May; 60(5):702-9.
- 6) Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008 Dec; 48(6):2064-77.
- 7) Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003 Sep 4; 349(10):931-40.
- 8) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr; 31(4):864-71.
- 9) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb; 33(2):464-70.
- 10) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003 Jan; 124(1):91-6.
- 11) Hoste EA, Kellum JA, Katz NM, Rosner MH, Haase M, Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2010; 165:1-8.
- 12) Cruz DN, Bagshaw SM, Ronco C, Ricci Z. Acute kidney injury: classification and staging. *Contrib Nephrol.* 2010; 164:24-32.
- 13) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11(2):R31.
- 14) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2:1–138.

15) Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, Morando F, Gola E, Frigo AC, Gatta A, Angeli P. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol.* 2013 Sep; 59(3):482-9.

16) Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, Graupera I, Ariza X, Pereira G, Alfaro I, Cárdenas A, Fernández J, Poch E, Ginès P. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013 Sep; 59(3):474-81.

17) Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, Coca SG, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2013 Feb; 57(2):753-62.

18) de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Luiz RR, Guzzo PL, da Silva Rosa JM, Rocha E, Moraes Coelho HS, de Mello Perez R. Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Mar; 46(3):e21-6.

19) Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013 Jun; 144(7):1426-37, 1437.e1-9.

20) Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, Solá E, Pereira G, Marinelli M, Pavesi M, Fernández J, Rodés J, Arroyo V, Ginès P. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011 Feb; 140(2):488-496.e4.

21) Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleurot C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranet JF. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2002 Apr; 122(4):923-30.

22) Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P; TAHRS Investigators. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology.* 2008 May; 134(5):1352-9.

23) Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2008 May; 134(5):1360-8.

-
- 24) Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, Siringo S, Castellino P. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*. 2008 Mar; 53(3):830-5.
- 25) Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep 15; 24(6):935-44.
- 26) Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010 Feb; 51(2):576-84.
- 27) Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 May; 25(5):880-5.
- 28) Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007 Sep; 56(9):1310-8.
- 29) Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:2179-205.
- 30) Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, Ortega R, Calahorra B, De Las Heras D, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001 Oct; 34(4 Pt 1):671-6.
- 31) Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul; 96(7):2206-10.
- 32) Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Clària J, Rimola A, Arroyo V, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993 Jul; 105(1):229-36.
- 33) Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996 Jan; 23(1):164-76.
- 34) Arroyo V. Acute kidney injury (AKI) in cirrhosis: should we change current definition and diagnostic criteria of renal failure in cirrhosis? *J Hepatol*. 2013 Sep; 59(3):415-7.
- 35) Thalheimer U, Burroughs AK. To close the stable door before the horse has bolted. *J Hepatol*. 2014 Mar; 60(3):678-9.
- 36) Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut*. 2013 Jan; 62(1):131-7.

- 37) Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, Alberino F, Gatta A. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1994 Jan 24; 154(2):201-5.
- 38) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996 May 30; 334(22):1448-60.
- 39) Moreau R, Gaudin C, Hadengue A, Braillon A, Roulot D, Bacq Y, Lebrec D. Renal hemodynamics in patients with cirrhosis: relationship with ascites and liver failure. *Nephron.* 1993; 65(3):359-63.
- 40) Bosch J, Laine LA, Burroughs AK et al. Baveno III consensus statements: treatment of the acute bleeding episode. In: de Franchis R (ed.). *Portal hypertension III. Proceedings of the third Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies.* London, Edinburgh, Malden, Carlton, Paris: Blackwell Science, 2001, pp. 168e169.
- 41) Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, Ortega R, Calahorra B, De Las Heras D, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology.* 2001 Oct; 34(4 Pt 1):671-6.
- 42) Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage *Br J Surg.* 1986 Sep;73(9):724-6.
- 43) Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, Sainz S, Anguera A, Cussó X, Balanzó J, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1992 Oct; 103(4):1267-72.
- 44) Deitch EA, Morrison J, Berg R, Specian RD. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med.* 1990 May; 18(5):529-36.
- 45) Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012; 56 Suppl 1:S1-12.
- 46) Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology.* 2009 Dec; 50(6):2022-33.
- 47) Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002 Jan; 35(1):140-8.
- 48) Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Ginès P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 2012 May; 55(5):1551-61.

-
- 49) Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest*. 2003 Sep; 124(3):1016-20
- 50) Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010 Oct; 139(4):1246-56, 1256.e1-5.
- 51) Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014 Jun; 60(6):1310-24.
- 52) Arroyo V, García-Martinez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol*. 2014 Aug; 61(2):396-407.
- 53) Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, Salinas F, Donà S, Fagioli S, Sticca A, Zanusi G, Cillo U, Frasson I, Destro C, Gatta A. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007 Jan; 45(1):223-9
- 54) Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, Baccaro ME, Navasa M, Bru C, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology*. 2005 Dec; 129(6):1944-53.
- 55) Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994 Dec; 20(6):1495-501.
- 56) Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, Rimola A, Arroyo V, Rodés J. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998 May; 27(5):1227-32.
- 57) Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003 Nov; 38(5):1210-8.
- 58) Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, Romero G, Levi D, Terg G, Miguez C, Abecasis R. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int*. 2009 Mar; 29(3):415-9.

- 59) Perdomo Coral G, Alves de Mattos A. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Can J Gastroenterol*. 2003 Mar; 17(3):187-90.
- 60) Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, Moon YS. Renal Dysfunction Induced by Bacterial Infection other than Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis: Incidence and Risk Factor. *Gut Liver*. 2009 Dec; 3(4):292-7.
- 61) Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology*. 2006 Mar; 43(3):385-94.
- 62) Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003 Nov 29; 362(9398):1819-27.
- 63) Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2008; 48 Suppl 1:S93-103.
- 64) 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 Sep; 53(3):397-417.
- 65) Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb; 28(1):81-95.
- 66) Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996 Jan; 23(1):164-76.
- 67) Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*. 2005 Jun; 41(6):1282-9.
- 68) Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5; 341(6):403-9.
- 69) Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, Duhamel C, Lebrec D, Poynard T, Moreau R. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology*. 2007 Dec; 46(6):1872-82.
- 70) Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forné M, Miranda ML, Llach J, Salmerón JM, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990 Oct; 12(4 Pt 1):716-24.
- 71) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug; 60(8):646-9.

-
- 72) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000 Apr; 31(4):864-71.
- 73) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb; 33(2):464-70.
- 74) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003 Jan; 124(1):91-6.
- 75) Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R; United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 2004 Jan; 10(1):7-15.
- 76) Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant*. 2007 Jun; 7(6):1624-8.
- 77) Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, Burroughs AK. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl*. 2007 Apr; 13(4):523-9.
- 78) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug; 8(4):R204-12.
- 79) Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology*. 2001 Aug; 34(2):255-61.
- 80) Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, Moreau R, Offenstadt G. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med*. 2010 Nov; 38(11):2108-16.
- 81) Fichet J, Mercier E, Genée O, Garot D, Legras A, Dequin PF, Perrotin D. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *J Crit Care*. 2009 Sep; 24(3):364-70.
- 82) Rabe C, Schmitz V, Paashaus M, Musch A, Zickermann H, Dumoulin FL, Sauerbruch T, Caselmann WH. Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2004 Aug; 30(8):1564-71. Epub 2004 Jun 26.
- 83) Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Kwong K, Nikolopoulou V, Leandro G, Shaw S, Burroughs AK. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-

stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Apr 1; 23(7):883-93.

84) Chen YC, Tian YC, Liu NJ, Ho YP, Yang C, Chu YY, Chen PC, Fang JT, Hsu CW, Yang CW, Tsai MH. Prospective cohort study comparing sequential organ failure assessment and acute physiology, age, chronic health evaluation III scoring systems for hospital mortality prediction in critically ill cirrhotic patients. *Int J Clin Pract.* 2006 Feb; 60(2):160-6.

85) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul; 22(7):707-10.

86) Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology.* 2013 Apr; 57(4):1651-3.

87) Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000 Jan; 32(1):142-53.

88) Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, Sàbat M, Coll S, Ortiz J, Gómez C, Balanzó J. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology.* 1999 Aug; 117(2):414-9.

89) Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, Parrillo JE, Dodek P, Lapinsky S, Feinstein D, Wood G, Dial S, Zanotti S, Kumar A; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2012 Dec; 56(6):2305-15.

90) Fernandez J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis – a growing problem with significant implications. *Clin Liver Dis* 2013; 2:102–105.

91) Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, Arroyo V, Ginès P. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol.* 2012 Oct; 57(4):759-65.

92) Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, Lacy AM, Ginès P, Arroyo V. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology.* 2006 Nov; 44(5):1288-95.

93) Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients. *Transplantation.* 1991 Feb; 51(2):428-30.

-
- 94) Angeli P, Ginès P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol.* 2012 Nov; 57(5):1135-40.
- 95) Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: The time has arrived. *Hepatology.* 2007 Dec; 46(6):1685-7.
- 96) Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, Solá E, Baccaro ME, Terra C, Arroyo V, Ginès P. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010 Jan; 51(1):219-26.
- 97) Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Dec; 14(12):1363-8.
- 98) Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, Teuber P; Terlipressin Study Group. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol.* 2011 Aug; 55(2):315-21.
- 99) Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, Amodio P, Sticca A, Caregaro L, Maffei-Faccioli A, Gatta A. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology.* 1999 Jun; 29(6):1690-7.
- 100) Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2004 Jul; 40(1):55-64.
- 101) Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, Bernardi M, Romanelli RG, Colletta C, Salinas F, Di Giacomo A, Ridola L, Fornasiere E, Caraceni P, Morando F, Piano S, Gatta A, Angeli P; for the Italian Association for the Study of the Liver Study Group on Hepatorenal Syndrome. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology.* 2015 Jan 16.[Epub ahead of print]
- 102) Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Dhumeaux D. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology.* 2002 Aug; 36(2):374-80.
- 103) Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, Choudhary NS, Chawla Y, Nain CK. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol.* 2012 Jun; 56(6):1293-8.
- 104) Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology.* 1998 Aug; 28(2):416-22.

105) Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000 Aug; 47(2):288-95.

106) Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail*. 1995 Mar; 17(2):135-46.

107) Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail*. 2004 Sep; 26(5):563-8.

108) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, Berger ED, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Looock J, Löhr JM, Liebe S, Emmrich J, Korten G, Schmidt R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2000 May; 6 (3):277-86.

109) Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care*. 2006; 10(4):R108.

110) Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, Klammt S, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Löhr M, Liebe S, Schareck W, Hopt UT, Schmidt R. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs*. 1999 Apr; 23 (4):319-30.

111) Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, Davies NA, Williams R, Jalan R. Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005 Jul; 43(1):142-8.

112) Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Solà E, Pereira G, Rodríguez E, Graupera I, Martín-Llahí M, Ariza X, Cárdenas A, Fernández J, Rodés J, Arroyo V, Ginès P. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology*. 2014 Apr; 59(4):1505-13.

113) Francoz C, Durand F. Type-1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and infection vs. sepsis-induced acute kidney injury: what matters? *J Hepatol*. 2014 May; 60(5):907-9.

114) Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, Pereira G, Rodríguez E, Garcia E, Prado V, Poch E, Jiménez W, Fernández J, Arroyo V, Ginès P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012 Aug; 57(2):267-73.

7. ANEXOS

Aparte de los dos artículos originales publicados que forman parte de esta Tesis Doctoral, durante este periodo he participado también en las siguientes publicaciones y comunicaciones relacionadas con esta área de investigación:

Publicaciones.

Rodríguez E, Pereira G, Solà E, Elia C, Barreto R, Pose E, Colmenero J, Fernández J, Navasa M, Arroyo V and Ginès P. Treatment of type-2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation. Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl.* 2015 (accepted for publication).

Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Graupera I, **Rodríguez E**, Huelin P, Solé C, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Analysis of a Urinary Biomarker Panel for Clinical Outcomes Assessment in Cirrhosis. *PLoSOne* 2015 Jun 4; 10(6):e0128145.

Cárdenas A, Solà E, **Rodríguez E**, Barreto R, Graupera I, Pavesi M, Saliba F, Welzel T, Martínez-Gonzalez J, Gustot T, Bernardi M, Arroyo V, Ginès P; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Hyponatremia influences the outcome of patients with acute-on-chronic liver failure: an analysis of the CANONIC study. *Crit Care.* 2014 Dec 13; 18:700

Fagundes C, Barreto R, **Rodríguez E**, Graupera I, Poch E, Solà E, Fernández J, Ginès P. Reply to: "A cut-off serum creatinine value of 1.5mg/dl for AKI - To be or not to be" *J Hepatol.* 2015 Mar 62 (3) 743–744

Elia C, Solà Verges E, **Rodríguez E**, Ginès P. Transient Increase in Urine Protein Excretion during Treatment with Terlipressin and Albumin for Type-1 Hepatorenal Syndrome. *J Hepatol.* 2015 Feb, 62 (2) 493–495

Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amorós A, Moreau R, Ginès P, Levesque E, Durand F, Angeli P, Caraceni P, Hopf C, Alessandria C, **Rodríguez E**, Solís-Muñoz P, Laleman W, Trebicka J, Zeuzem S, Gustot T, Mookerjee R, Elkrief L, Soriano G, Córdoba J, Morando F, Gerbes A, Agarwal B, Samuel D, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014 Nov; 61(5):1038-47.

Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Solà E, Pereira G, **Rodríguez E**, Graupera I, Martín-Llahí M, Ariza X, Cárdenas A, Fernández J, Rodés J, Arroyo V, Ginès P. Type-1

hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology*. 2014 Apr; 59(4):1505-13.

Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, **Rodríguez E**, Graupera I, Ariza X, Pereira G, Alfaro I, Cárdenas A, Fernández J, Poch E, Ginès P. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Sep; 59(3):474-81.

Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; **CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium**. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun; 144(7):1426-37, 1437.e1-9.

Solà E, Watson H, Graupera I, Turón F, Barreto R, **Rodríguez E**, Pavesi M, Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol*. 2012 Dec; 57(6):1199-206.

Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, Pereira G, **Rodríguez E**, García E, Prado V, Poch E, Jiménez W, Fernández J, Arroyo V, Ginès P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012 Aug; 57(2):267-73.

Pereira G, Guevara M, Fagundes C, Solà E, **Rodríguez E**, Fernández J, Pavesi M, Arroyo V, Ginès P. Renal failure and hyponatremia in patients with cirrhosis and skin and soft tissue infection. A retrospective study. *J Hepatol*. 2012 May; 56(5):1040-6.

Comunicaciones.

- Congresos internacionales.

P Huelin, **E Rodríguez**, M Poca, M Martin-Llahi, C Elia, R Moreira, C Solè, I Cirera, J Sánchez, V Vargas, G Soriano, V Arroyo, E Sola, Pere Gines. Treatment of type 1 hepatorenal syndrome with terlipressin infusion adjusted according to hemodynamic response. The AMELIORATE study. 50 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Vienna, Austria. 2015.

E Rodríguez; C Elia; E Sola; R Barreto; I Graupera; A Andrealli; G Pereira; M Poca; J Sanchez; M Guevara; G Soriano; C Alessandria; J Fernández; V Arroyo; P Gines. Terlipressin and Albumin for Type-1 Hepatorenal Syndrome associated with Sepsis. Journal of Hepatology 2014 vol. 60 | S361–S522. 49 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. London, United Kingdom. 2014.

E. Rodríguez, C. Elia, E. Solà, R. Cela, G. Pereira, R. Barreto, X Ariza, M. Poca, J. Sánchez, G. Soriano, C. Alessandria, M. Guevara, J. Fernández, V. Arroyo, P. Ginès. Terlipressin and albumin improves systemic hemodynamics and kidney function in patients with type-1 hepatorenal syndrome associated with active infections. Preliminary results of a prospective study. Monothematic Conference: Bacterial Infections in Cirrhosis - European Association for the Study of the Liver. Barcelona, Spain 2013

E. Rodríguez, G. Pereira, M. Guevara, C. Fagundes, E. Sola, R. Barreto, M. Pavesi, V. Arroyo, P. Gines. Terlipressin and albumin for type-2 hepatorenal syndrome. Is it justified? Journal of Hepatology, Volume 56, Supplement 2, April 2012, Page S268. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Barcelona, Spain 2012.

- Congresos nacionales.

Rodríguez E; Angeli P; Piano S; Ariza X; Morando F; Solà E; Romano A; García E; Pavesi M; Alessandria C; Gerbes A; Willards C; Bernardi M; Arroyo V; Ginès P. Comparación entre la clasificación de “Acute-on-Chronic Liver Failure “ y la clasificación AKIN en la predicción de la mortalidad de los pacientes hospitalizados por una descompensación de la cirrosis. Oral. XXXIX Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, España 2014.

Rodríguez E; Elia C; Sola E; Barreto R; Graupera I; Ariza X; Andrealli A; Pereira GH; Poca M; Sánchez J; Guevara M; Soriano G; Alessandria C; Fernández J; Arroyo V; Ginès P. La administración precoz de terlipresina y albúmina es eficaz en el tratamiento del síndrome hepato renal tipo-1 asociado a sepsis. Póster. XXXIX Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, España 2014.

Rodríguez E, Pereira GH, Guevara M, Fagundes C, Solà E, Barreto R, Campos F, Fernández J, Arroyo V, Ginès P. La administración prolongada de midodrina y albúmina no mejora la función renal ni circulatoria en pacientes con cirrosis hepática e

insuficiencia renal funcional moderada. Estudio de prueba de concepto. Póster. Gastroent Hepatol. 2012; 35:161. XXXVII Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, España 2012.

Rodríguez E, Pereira GH, Guevara M, Fagundes C, Solà E, Barreto R, Pavesi M, Arroyo V, Ginès P. ¿Está justificado el tratamiento con terlipresina y albúmina de los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 2? Póster. Gastroent Hepatol 2012; 35:165. XXXVII Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, España 2012.

Rodríguez E; Angeli P; Piano S; Ariza X; Morando F; Solà E; Romano A; García E; Pavesi M; Alessandria C; Gerbes A; Willars C; Bernardi M; Arroyo V; Ginès P, for the CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Comparació entre la classificació d'Acute-on-chronic liver failure i la classificació AKIN en la predicció de la mortalitat dels pacients hospitalitzats per descompensació aguda de la cirrosi. Oral. Annals de Medicina. Suplement / Vol. 97 supl. 1 S1-41, gener/febrer 2014. XXIII Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Lleida, Catalunya, Espanya 2014.

Rodríguez E; Elia E; Solà E; Barreto R; Graupera I; Ariza X; Andrealli A; Pereira GH; Poca M; Sánchez J; Guevara M; Soriano G; Alessandria C; Fernández J; Arroyo V ; Ginès P. El tractament precoç amb terlipressina i albúmina és efectiu per la síndrome hepatorenal tipus 1 associada a sepsi. Oral. Annals de Medicina. Suplement / Vol. 97 supl. 1 S1-44, gener/febrer 2014. XXIII Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Lleida, Catalunya, Espanya 2014.

Rodríguez E, Pereira GH, Guevara M, Fagundes C, Solà E, Barreto R, Campos F, Arroyo V, Ginès P. Efectes de l'administració prolongada de midodrina oral i albúmina intravenosa sobre la funció renal i circulatòria en pacients amb cirrosi hepàtica i insuficiència renal funcional. Estudi de prova de concepte. Póster. XXI Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Girona, Catalunya, Espanya 2012.



