

MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA CIRROSIS: ¿CUÁNDO Y CÓMO?

RENAL FUNCTION MONITORING IN CIRRHOSIS PATIENTS: WHEN AND HOW?

P. Cordero-Ruiz, I. Carmona-Soria

UGC de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La insuficiencia renal es una complicación frecuente en la cirrosis, cuya definición clásica se basaba en el aumento de creatinina sérica (CrS) mayor a 1,5 mg/dL. En los últimos años esta definición se ha modificado para la población general denominándose *acute kidney injury* (AKI), incluyendo tres estadios 1, 2 y 3. El club internacional de ascitis ha adaptado esta nueva definición a la población cirrótica, en la que se tienen en cuenta pequeñas modificaciones en la CrS basal, cuyas causas principales son el daño pre-renal, el síndrome hepatorenal y la necrosis tubular aguda. El desarrollo de AKI en los cirróticos se asocia al aumento de complicaciones clínicas y de la mortalidad, además la etiología del AKI tiene impacto en la evolución y supervivencia de estos pacientes. Por tanto es importante su diagnóstico así como establecer la etiología de forma precoz con el fin de iniciar un tratamiento dirigido. La CrS es un marcador con escasa sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de AKI, en este sentido los biomarcadores urinarios surgen como una herramienta para establecer el diagnóstico etiológico precoz, destacando entre ellos Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Dada las implicaciones pronósticas del desarrollo de AKI, se recomienda la monitorización estrecha de la función renal, tanto hospitalaria como ambulatoria, en los cirróticos con episodios previos o mayor riesgo de presentar insuficiencia renal.

Palabras clave: cirrosis hepática, acute kidney injury, síndrome hepatorenal, fallo renal.

Abstract

Acute renal failure is a frequent complication in patients with advanced cirrhosis. The traditional diagnostic criteria of renal failure were based on increased in serum creatinine (CrS) greater than 1.5 mg/dL. Recently this definition has been modified and validated in patients without cirrhosis, termed acute kidney injury (AKI) and includes three stages AKI 1, 2 and 3. The international club of ascites has proposed and adopted this new definition to patients with cirrhosis. They consider smaller rises in serum creatinine (SCr) and the most common causes are pre-renal injury, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. Patients with cirrhosis and AKI have an increased of clinical complications and mortality, distinguishing between the etiology of AKI is particularly important for prognostication and treatment, in order to apply specific therapies for each cause. CrS as a biomarker of renal function has many limitations in clinical practice to diagnose AKI. Urinary biomarkers has recently emerged to help identify causes of AKI, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin has been the most extensively studied. Given the negative prognostic impact of AKI development, close monitoring of renal function, both inpatient and outpatient, is recommended in cirrhotics with previous episodes or increased risk of renal failure.

Keywords: liver cirrhosis, acute kidney injury, hepatorenal syndrome, renal dysfunction.

CORRESPONDENCIA

Patricia Cordero Ruiz
UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla
rioga_patri@hotmail.com

Fecha de envío: 03/05/2017
Fecha de aceptación: 31/05/2017

Abreviaturas

CrS: creatinina sérica; AKI: acute kidney injury; CIA: club internacional de ascitis; SHR: síndrome hepatorenal; NTA: necrosis tubular aguda; ACLF: acute-on-chronic liver failure; GST: glutatión transferasa-alfa; NAG: n-acetil-d-glucosamina; B2M: beta-2-microglobulina; A1MG: alfa-1-microglobulin; L-FABP: liver and heart fatty acid-binding-protein; KIM-1: kidney injury molecule-1; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; IL-18: interleucina-18; TFF-3: trefoil-factor-3.

Introducción y fisiopatología

La insuficiencia renal aguda en la cirrosis se ha definido clásicamente como la reducción del filtrado glomerular cuyo diagnóstico se basa en el aumento de creatinina sérica (CrS) mayor a 1,5 mg/dL¹. Su prevalencia difiere según los estudios, entre el 14-50% en pacientes con cirrosis evolucionada durante un episodio de hospitalización y cirrosis con ascitis respectivamente, debido a la inclusión de una población heterogénea, con distinto grado de disfunción hepática y distintas definiciones de daño renal agudo^{2,3}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los cirróticos pueden tener cifras de CrS falsamente reducidas debido a la atrofia muscular, que ocasiona la disminución en la síntesis de CrS, el aumento de la secreción tubular de CrS y el mayor volumen de distribución que puede sobreestimar el filtrado glomerular⁴.

En los últimos años las sociedades de Nefrología han establecido y validado una nueva definición de daño renal agudo en la población general, llamada *acute kidney injury* (AKI), que tiene en cuenta pequeños cambios en la CrS basal, sin necesidad de alcanzar un valor determinado de CrS, junto a cambios en el volumen urinario⁵. Incluye tres estadios, AKI 1, 2 y 3, que se acompañan de un descenso en la supervivencia, mayor cuanto mayor es el estadio de AKI⁶.

El club internacional de ascitis (CIA) ha adaptado la definición de AKI en la población cirrótica. A diferencia de la población general, no se tiene en cuenta los cambios en el volumen urinario, puesto que en cirróticos la toma de diuréticos y la retención de sodio pueden modificar esta medida. El aumento de CrS mayor o igual a 0,3 mg/dL en 48 horas o un aumento mayor o igual al 50% de la CrS basal es diagnóstico de AKI. La CrS basal se define como un valor de CrS estable los 3 meses previos al diagnóstico o el valor más cercano al diagnóstico cuando no dispongamos de ningún valor en ese periodo. Se recomienda evitar utilizar la CrS en el momento de la admisión hospitalaria como basal, ya que se reduce la incidencia de AKI⁷. Se han establecido tres estadios, AKI 1, AKI 2 y AKI 3, dependiendo del aumento de la CrS basal (Tabla 1)^{8,9}. El origen del AKI puede ser pre-renal, renal o post-renal. En cirróticos es excepcional el origen post-renal, siendo las causas más frecuentes la pre-renal con respuesta a la administración de volumen (66%), el síndrome hepatorenal (SHR) (34%), sin respuesta a volumen y la necrosis tubular aguda (NTA) (30%)¹⁰.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de AKI incluyen mecanismos vasodilatadores e inflamatorios (Figura 1).

Tabla 1. Clasificación AKI propuesta en pacientes con cirrosis hepática.

Estadio AKI	Criterio
Estadio 1	Aumento de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dL o aumento $\geq 1,5$ -2 veces el valor basal
Estadio 2	Aumento de la creatinina > 2 -3 veces el valor basal
Estadio 3	Aumento de la creatinina > 3 veces el valor basal o aumento $\geq 0,4$ mg/dL con aumento agudo $\geq 0,3$ mg/dL o inicio de tratamiento sustitutivo

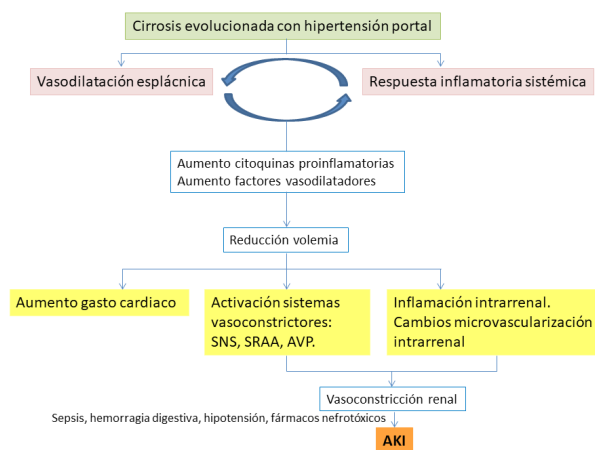


Figura 1

Mecanismos fisiopatológicos del desarrollo AKI en el cirrótico.

El incremento de la resistencia vascular intrahepática se acompaña de vasodilatación esplácnica secundaria y aumento del gasto cardíaco, activado por el sistema nervioso simpático, lo que mantiene la perfusión sistémica. Sin embargo estos mecanismos no son suficientes en estadios avanzados de la cirrosis en los que se agrava la hipertensión portal, por lo que se activan sistemas vasoconstrictores como el eje renina-angiotensina-aldosterona. Estos mecanismos tienen un efecto deletéreo a nivel renal. Se produce la retención de agua y sodio junto a la vasoconstricción extra-esplácnica que origina la hipoperfusión renal^{11,10}.

La cirrosis evolucionada asocia un estado de inflamación sistémica que se correlaciona con la severidad de la enfermedad y de hipertensión portal. La translocación bacteriana a nivel intestinal secundaria al aumento de permeabilidad intestinal genera el aumento de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral- α e interleucina-6) y factores vasoactivos (óxido nítrico)¹¹, lo que ocasiona alteraciones hemodinámicas y cambios en la microcirculación renal que reducen la perfusión capilar y favorecen la aparición de AKI.

Estos mecanismos fisiopatológicos aumentan el riesgo de desarrollar AKI en situaciones habituales en cirrosis avanzada, como son las infecciones, hemorragia digestiva, el uso de diuréticos y contrastes nefrotóxicos¹².

Impacto clínico del AKI en la cirrosis

Distintos estudios han evaluado las consecuencias de las modificaciones de la función renal en cirróticos hospitalizados y en seguimiento ambulatorio^{7,13-18}.

En los cirróticos durante un ingreso hospitalario, independientemente de la causa que lo motive (complicación propia de su enfermedad basal, cuadro infeccioso de cualquier origen o por cualquier motivo no relacionado con la cirrosis), desarrollarán un episodio de AKI entre el 26-49% dependiendo de la serie, la mayor parte de los episodios de AKI se producirán al ingreso o durante los primeros días de la hospitalización y entre 22-44% progresarán en el estadio de AKI. Los pacientes con un episodio de AKI tendrán una mortalidad significativamente superior a los que no lo presentan, oscilando entre el 34% y el 74%, siendo esta mortalidad mayor en aquellos con peor estadio inicial de AKI y en los pacientes en los que progresa el AKI durante la hospitalización^{7,13,14,17,18}. Dos trabajos detectaron que en pacientes con AKI estadio 1, el grupo de pacientes cuya CrS no superaba 1,5 mg/dL tuvieron una supervivencia superponible a la de los pacientes sin AKI^{13,18}, estableciendo por tanto una diferencia en cuanto a la supervivencia en los pacientes con AKI estadio 1 y CrS mayor o menor a 1,5 mg/dL. Sin embargo estos datos no se confirman en otros trabajos más recientes^{7,15}. Tandon y cols.⁷ realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron 4.733 pacientes cirróticos hospitalizados, donde los pacientes con AKI estadio 1 y CrS menor a 1,5 mg/dL tuvieron una supervivencia significativamente menor (HR 3,5) que aquellos sin AKI. Tsien y cols.¹⁵ evaluaron el desarrollo de AKI en pacientes ambulatorios con ascitis. Ningún paciente con AKI tuvo una CrS mayor a 1,5 mg/dL y la mayoría resolvieron el episodio, regresando la CrS al valor basal. No obstante en estos pacientes tras un año de seguimiento se apreció un aumento progresivo del valor de la creatinina que se asoció con una disminución progresiva de la presión arterial. Además se demostró un aumento de mortalidad al año en los pacientes con AKI previo. Por lo que los episodios de AKI tuvieron un impacto negativo en el pronóstico de estos pacientes independientemente del valor de la CrS y de la resolución de dichos episodios.

Angeli y cols, en un trabajo reciente compararon la capacidad del AKI frente a la clasificación acute-on-chronic liver failure (ACLF) para predecir la mortalidad a los 28 y 90 días en pacientes ingresados por una descompensación de la cirrosis. La clasificación ACLF 48 horas tras el ingreso fue más precisa que el AKI, tanto en la predicción de la mortalidad a los 28 como 90 días (AUROC 0,84 vs 0,68 y 0,77 vs 0,62 respectivamente)¹⁹. Hecho que se justifica por la inclusión del fallo de distintos órganos (encefalopatía, disfunción cardiovascular, coagulopatía y bilirrubina) además del fallo renal en la clasificación ACLF, a diferencia de AKI, implicados todos ellos en el pronóstico del paciente cirrótico²⁰.

El desarrollo de AKI también ha asociado a un aumento de las complicaciones clínicas (hepáticas y no hepáticas), mayor necesidad de utilizar fármacos vasoactivos y albúmina, ingresos en unidades de cuidados intensivos, ventilación mecánica y mayor estancia hospitalaria que los que no desarrollaron AKI^{14,17}.

Finalmente el diagnóstico etiológico es esencial, dado que la causa desencadenante del episodio de AKI impacta en el

pronóstico de estos pacientes^{13,21}. El SHR y la NTA como origen de AKI, se asocian a una supervivencia significativamente menor que el origen pre-renal (hipovolemia, post-paracentesis, antiinflamatorios no esteroideos, contrastes neurotóxicos e infecciones) con respuesta al tratamiento con volumen²¹. Establecer el diagnóstico diferencial entre SHR y NTA es importante, puesto que son las dos entidades que entrañan mayor mortalidad y tienen un manejo terapéutico diferente¹⁰. El SHR en un tipo de AKI pre-renal sin respuesta a volumen ni alteración del parénquima renal. Disponemos de criterios para establecer su diagnóstico, que con la nueva definición de AKI se han actualizado (SHR-AKI), no siendo necesario alcanzar un valor de CrS mayor a 2,5 mg/dL, debido a que se ha demostrado que el inicio de tratamiento con terlipresina y albúmina es menos eficaz cuanto mayor es la CrS basal en el tratamiento del SHR tipo 1²². Por lo que en el documento de posicionamiento del CIA, se postula que en aquellos pacientes con estadio 2 o 3 de AKI o que progresen de estadio a pesar de iniciar el tratamiento, cuando cumplan el resto de los criterios diagnósticos clásicos de SHR (Tabla 2), deben recibir tratamiento con terlipresina y albúmina independientemente del valor de la CrS, sin embargo son necesarios estudios controlados en los que se evalúe la eficacia de esta modificación⁹. El uso de estos criterios diagnósticos no descarta de forma inequívoca, la posibilidad de que exista daño renal parenquimatoso, propio de los cuadros de NTA, en los que existe de forma general un sedimento de orina patológico^{8,9}. Es en este escenario, donde podrían ser de utilidad los biomarcadores urinarios.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal adaptado a la clasificación AKI.

Cirrosis con Ascitis
AKI 2 o 3 o progresión de AKI 1 (tras medidas terapéuticas generales)
No mejoría de la creatinina tras retirada de diuréticos y de expansión plasmática con albúmina (1 g/Kg/día) durante dos días.
Ausencia de shock
Ausencia de tratamiento reciente con fármacos nefrotóxicos
No signos de enfermedad renal parenquimatosas caracterizada por: proteinuria >0,5 g/día, microhematuria >50 hematíes/CGA y ecografía renal normal.

Papel de los biomarcadores en el diagnóstico de AKI

El biomarcador es cualquier sustancia biológica que se puede medir y evaluar de forma objetiva. Representa un proceso biológico normal o patológico o bien la respuesta a un tratamiento farmacológico¹². Además debe tener unas características específicas que garanticen su utilidad (Tabla 3). En la cirrosis el propósito de los biomarcadores es la identificación de cambios mínimos en la función renal e identificar el tipo de AKI, lo que permitiría el inicio precoz del tratamiento dirigido²³.

Se han estudiado múltiples moléculas como biomarcadores, procedentes de tres mecanismos fisiopatológicos: 1) Enzimas o proteínas procedentes de células dañadas por procesos de necrosis o apoptosis, o bien liberadas por un epitelio tubular disfuncional (glutación transferasa-alfa (GST), n-acetil-d-glucosamina (NAG). 2) Pequeñas moléculas (<40 kDa) cuya presencia en orina reflejan la incapacidad de reabsorción por parte de un túbulo renal dañado (beta-2 microglobulina (B2M), alfa-

1-microglobulin (A1MG)). 3) Proteínas cuya expresión se altera en el riñón en respuesta a los mecanismos causantes de lesión y que a consecuencia del daño, sus niveles aumentan o disminuyen exponencialmente (liver and heart fatty acid-binding protein (L-FABP), Kidney injury molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL))^{12,23}.

Tabla 3. Características ideales de un biomarcador renal.

1. No invasivo y accesible
2. Elevada sostenibilidad y especificidad
3. Modificaciones precoces y fiables en respuesta a enfermedad renal
4. Identificar mecanismo del daño
5. Correlación con el grado de daño renal
6. Dar información de la estratificación del riesgo e información pronóstica
7. Estable en el tiempo y a distintas temperaturas y pH
8. No modificable con fármacos

Estos biomarcadores han demostrado su utilidad en la predicción de progresión de AKI y de la mortalidad en otros escenarios, como la cirugía cardíaca, insuficiencia cardíaca, pacientes en unidades de cuidados intensivos y en el ámbito del trasplante¹².

En la cirrosis hepática, los datos disponibles hasta el momento se centran en establecer su capacidad en el diagnóstico diferencial de la etiología del AKI^{24,26}, dadas sus implicaciones pronósticas y en detectar su progresión²⁷. Los estudios iniciales utilizaron biomarcadores aislados, siendo NGAL el más estudiado y validado^{25,28,29} a diferencia de trabajos más recientes en los que se analizan paneles que incluyen varios de estos biomarcadores, como son interleucina-18 (IL-18), trefoil-factor-3 (TFF-3), GST-p-, B2M, calbindin, cystatina C, clusterin, KIM-1 y L-FABP^{24,26,27}. La combinación de biomarcadores pretende mejorar los resultados y el diagnóstico de los pacientes, aportando más información, puesto que la función renal es susceptible de modificarse por múltiples causas y enfermedades sistémicas¹².

Belcher y cols.²⁷ analizaron la capacidad de varios biomarcadores (NGAL, IL-18, KIM-1, L-FABP y albuminuria) para determinar qué pacientes progresarán, puesto que serían los que podrían beneficiarse del inicio precoz de un tratamiento más agresivo. Los resultados de este estudio no demostraron su utilidad en el diagnóstico de la progresión no asociada a mortalidad frente a la no progresión del estadio de AKI.

Respecto a la capacidad diagnóstica de estos biomarcadores, establecida con curvas ROC, oscila según los autores entre 0,71-0,95 para diferenciar NTA frente al AKI de otro origen, siendo los biomarcadores más precisos NGAL, IL-18 y albúmina²⁴⁻²⁷.

Sin embargo los biomarcadores tienen varias limitaciones, entre las que destaca que sus niveles pueden verse afectados por la presencia de infecciones o cuadros inflamatorios agudos o crónicos, situaciones habituales en cirróticos. Esto junto a la ausencia de estudios que los comparen con el *gold standard* (la biopsia renal)

y el solapamiento de los valores de corte entre distintas etiologías de AKI, especialmente NTA y SHR, limita en el momento actual su utilización en la práctica clínica habitual^{12,24-27}, siendo necesarios más estudios cuya evidencia avale su incorporación en el algoritmo diagnóstico de AKI.

Algoritmo de tratamiento

El CIA ha propuesto un algoritmo terapéutico basado en el estadio AKI de los pacientes cirróticos (Figura 2), que incluye^{8,9}.

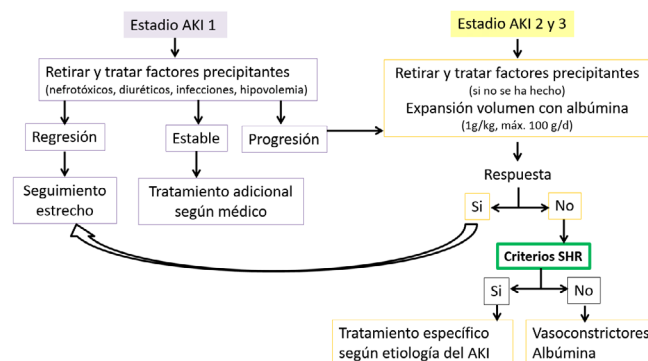


Figura 2

Algoritmo de tratamiento de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis según la clasificación *acute kidney injury* (AKI).

Estadio AKI 1:

Evaluación del tratamiento farmacológico, incluyendo los fármacos que no precisan receta. Reducción o retirada del tratamiento diurético, suspender fármacos nefrotóxicos, vasodilatadores o antiinflamatorios no esteroideos.

Expansión de volumen en los pacientes con sospecha de hipovolemia (cristaloides, albúmina o sangre en casos de hemorragia digestiva).

Diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones bacterianas, cuando se establezca el diagnóstico definitivo o bien exista fuerte sospecha.

En los pacientes que la creatinina vuelva al valor dentro de 0,3 mg/dL del valor basal se debe monitorizar la función renal cada 2-4 días. Cuando la función renal no se modifique a pesar de las medidas iniciales, no se dispone de evidencia sobre la actitud terapéutica recomendada. El CIA sugiere que aquellos con CrS $\geq 1,5$ mg/dL se deben tratar como el AKI 2 o 3 y si la CrS $< 1,5$ mg/dL continuar con las mismas medidas. En pacientes que progresen a estadio de AKI 2 o 3:

Retirar los diuréticos en caso de que previamente no se hayan suspendido completamente.

Expansión de volumen con albúmina intravenosa a dosis de 1 g/Kg de peso y día durante 48 horas consecutivas (dosis máxima 100 g/día), que resolverá el AKI de origen pre-renal.

En caso de no respuesta a este tratamiento debemos evaluar la presencia de criterios de SHR-AKI. Los pacientes que cumplan los criterios, deben iniciar tratamiento con vasoconstrictores (terlipresina, norepinefrina o midodrina con octreotida) y albúmina. Los que no cumplan criterios de SHR-AKI deben iniciar tratamiento específico para otros tipos de AKI^{8,9,22}.

Monitorización de la función renal

En primer lugar debemos establecer los grupos de riesgo, que deben recibir el control periódico de la función renal. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de AKI junto a los datos de los estudios disponibles en los que se ha utilizado tanto la definición clásica de daño renal agudo como la de AKI adaptado a cirróticos, se deduce que la población con mayor riesgo para desarrollar AKI son los cirróticos con ascitis, disfunción hepática avanzada, hipotensión arterial, infecciones o cuadros de sepsis e ingresos por descompensación de su enfermedad hepática o cualquier otro motivo^{1,7,10,12-15,17,18,21}.

Las recomendaciones del seguimiento se basan en los trabajos publicados en esta población y en el documento de consenso de CIA, puesto que no disponemos de evidencia procedente de estudios controlados donde se evalúe el intervalo de seguimiento más adecuado, en pacientes con riesgo de desarrollar AKI ni en aquellos que lo han desarrollado. Se propone realizar un seguimiento con determinación de CrS cada 2-4 días en cirróticos durante los episodios de hospitalización y en pacientes ambulatorios tras un episodio detectado o en población de riesgo cada 2-4 semanas, prolongando el seguimiento durante 6 meses tras el diagnóstico^{9,13,15,17}.

Conclusiones

El daño renal agudo en la cirrosis, actualmente denominado AKI, es una complicación frecuente en la cirrosis. Se ha evidenciado que las modificaciones de la CrS y su origen tienen un impacto en el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes cirróticos. En el momento actual los esfuerzos se centran tanto en su diagnóstico precoz como en establecer el factor desencadenante, donde los biomarcadores podrían tener un papel determinante, esto permitiría iniciar el tratamiento dirigido precoz. Por este motivo se recomienda la evaluación estrecha de la función renal tanto en pacientes de riesgo hospitalizados como ambulatorios, aunque no dispongamos de una clara evidencia para establecer la periodicidad del seguimiento. En pacientes hospitalizados y en los ambulatorios se sugiere monitorizar la CrS cada 2-4 días y cada mes respectivamente, al menos seis meses en aquellos con riesgo de desarrollar AKI o bien tras la resolución de un episodio.

Bibliografía

- Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1279-90.
- Montoliu S, Balleste B, Planas R, Alvarez MA, Rivera M, Miquel M, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(7):616-22; quiz e80.
- Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, Tseng CF, Chu P, Huang TY, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol*. 2006;65(1):28-33.
- Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):269-78.
- Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1913-7.
- Tandon P, James MT, Abrahams JG, Karvellas CJ, Ye F, Pannu N. Relevance of New Definitions to Incidence and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Cirrhosis: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160394.
- Wong F, Angeli P. New diagnostic criteria and management of acute kidney injury. *J Hepatol*. 2016.
- Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62(4):968-74.
- Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(3):195-204.
- Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385-96.
- Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(4):809-24.
- Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Sola E, Rodriguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(3):474-81.
- Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1280-8.e1.
- Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut*. 2013;62(1):131-7.

16. Bucsis T, Mandorfer M, Schwabl P, Bota S, Sieghart W, Ferlitsch A, et al. Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: A retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(11):1657-65.
17. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2013;57(2):753-62.
18. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013;59(3):482-9.
19. Angeli P, Rodriguez E, Piano S, Ariza X, Morando F, Sola E, et al. Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gut*. 2015;64(10):1616-22.
20. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
21. Allegretti AS, Ortiz G, Wenger J, Deferio JJ, Wibecan J, Kalim S, et al. Prognosis of Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome in Patients with Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Int J Nephrol*. 2015;2015:108139.
22. Durand F, Graupera I, Gines P, Olson JC, Nadim MK. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(2):318-28.
23. Barreto R, Guevara M. [Biomarkers of acute kidney injury: a << trending topic >> in cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(6):407-21.
24. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60(2):622-32.
25. Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Sola E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):267-73.
26. Ariza X, Sola E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128145.
27. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Thiessen-Philbrook H, Peixoto AJ, Perazella MA, et al. Urinary biomarkers and progression of AKI in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(11):1857-67.
28. Verna EC, Brown RS, Farrand E, Pichardo EM, Forster CS, Sola-Del Valle DA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(9):2362-70.
29. Tsai MH, Chen YC, Yang CW, Jenq CC, Fang JT, Lien JM, et al. Acute renal failure in cirrhotic patients with severe sepsis: value of urinary interleukin-18. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(1):135-41.