

I CURSO DE ACTUALIZACION EN HEPATOLOGIA DE LA REGION DE MURCIA



2ª Reunión : Viernes 25 de mayo de 2018

15.00h COCTEL BIENVENIDA

16.00h CIRROSIS Y COMPLICACIONES Dr Angel Vargas

Cirrosis hepática compensada. Ascitis. Peritonitis bacteriana espontánea. Síndrome hepatorenal. Concepto, criterios diagnósticos y tratamiento. Encefalopatía hepática. Síndrome hepatopulmonar. Hipertensión portopulmonar. Trastornos de la coagulación en la cirrosis hepática. Hipertensión portal y hemorragia por varices esofágicas. Síndrome de Budd-Chiari.

18.00h Descanso

18.15 h . INFECCIONES DEL HIGADO. Dr Jose Pablo Rincón

Abscesos y otras infecciones bacterianas o parasitarias del hígado. Enfermedad hidatídica del hígado.

19.00h. TUMORES HEPATICOS. Dra Pilar Martinez

Tumores hepáticos benignos. Quistes hepáticos no parasitarios. Enfermedad de Caroli. Tumores hepáticos malignos (Hepatocarcinoma y Colangiocarcinoma). Concepto y clasificación, criterios diagnósticos y pronósticos, evaluación de la actitud terapéutica, tratamiento y cribado

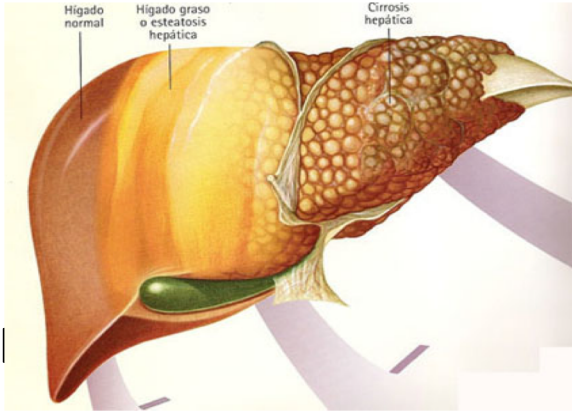


Síguenos en

@msd_es

Merck Sharp & Dohme de España, SA. C/ Josefa Valcárcel, 38 · 28027 Madrid. www.msdes

CIRROSIS HEPATICA



Hígado.

- Funciones

Gran filtro que ayuda a remover de la sangre: toxinas, medicamentos, productos químicos, drogas o alcohol que de otro modo resultarían nocivos para el organismo.

Produce sustancias como la bilis que favorecen la digestión de alimentos y grasas

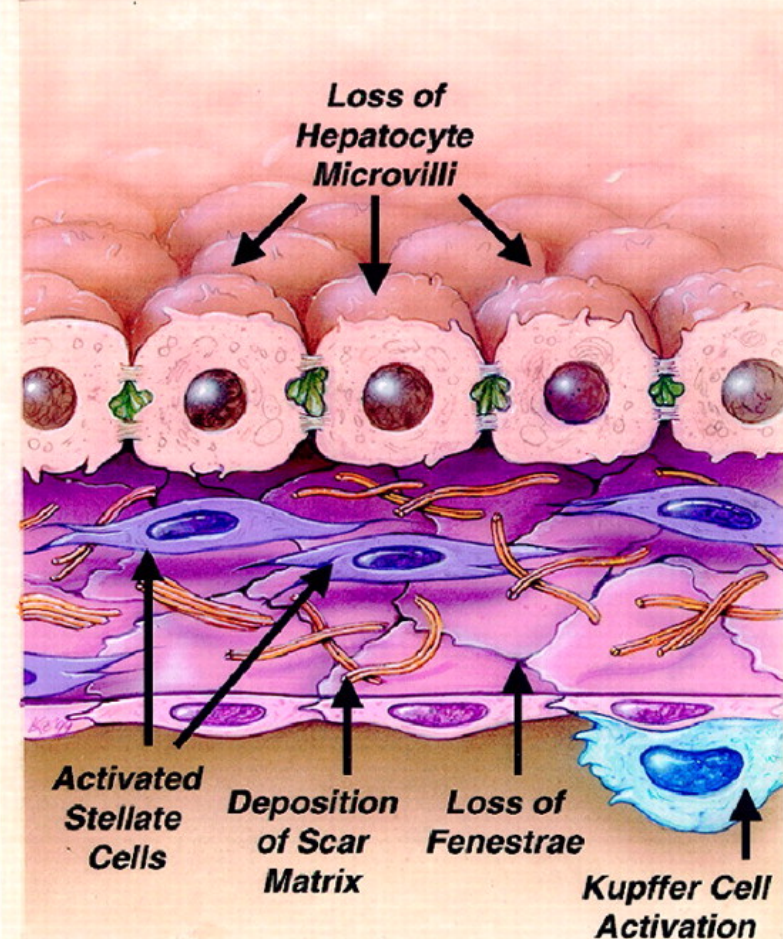
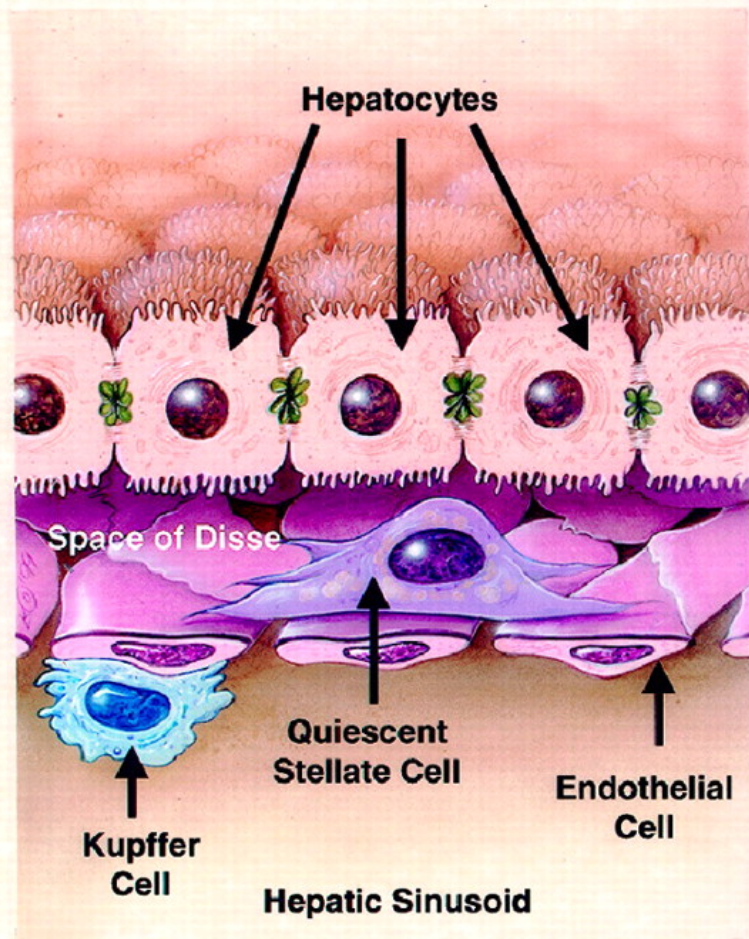
Produce factores de la coagulación que ayudan a detener hemorragias cuando sufro cortaduras.

Funciona como parte del sistema inmunológico de defensa que protege contra microorganismos que entran al cuerpo.

Normal Liver



Liver Injury



Cirrosis

Es una enfermedad hepática crónica debida a necrosis difusa y regeneración que conduce a un aumento en la formación de tejido fibroso que destruye la estructura hepática normal.



Se debe a la degeneración crónica de las células del parénquima hepático y engrosamiento del tejido circundante; el hígado se deteriora con lentitud y su función se altera por la lesión crónica.



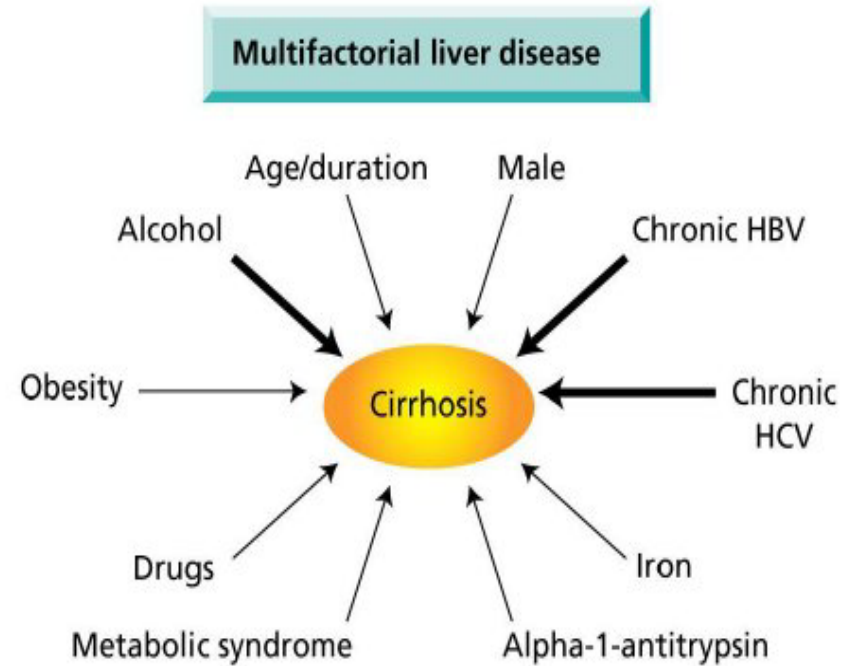
Mahan, K. (2001). *Nutrición y dietoterapia de krause*. (10 ed.). México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana.

Escott-Stump, S. (2012). *Nutrición, diagnostico y tratamiento*. (7 ed.). Barcelona, España: Wolters Kluwer Healt.



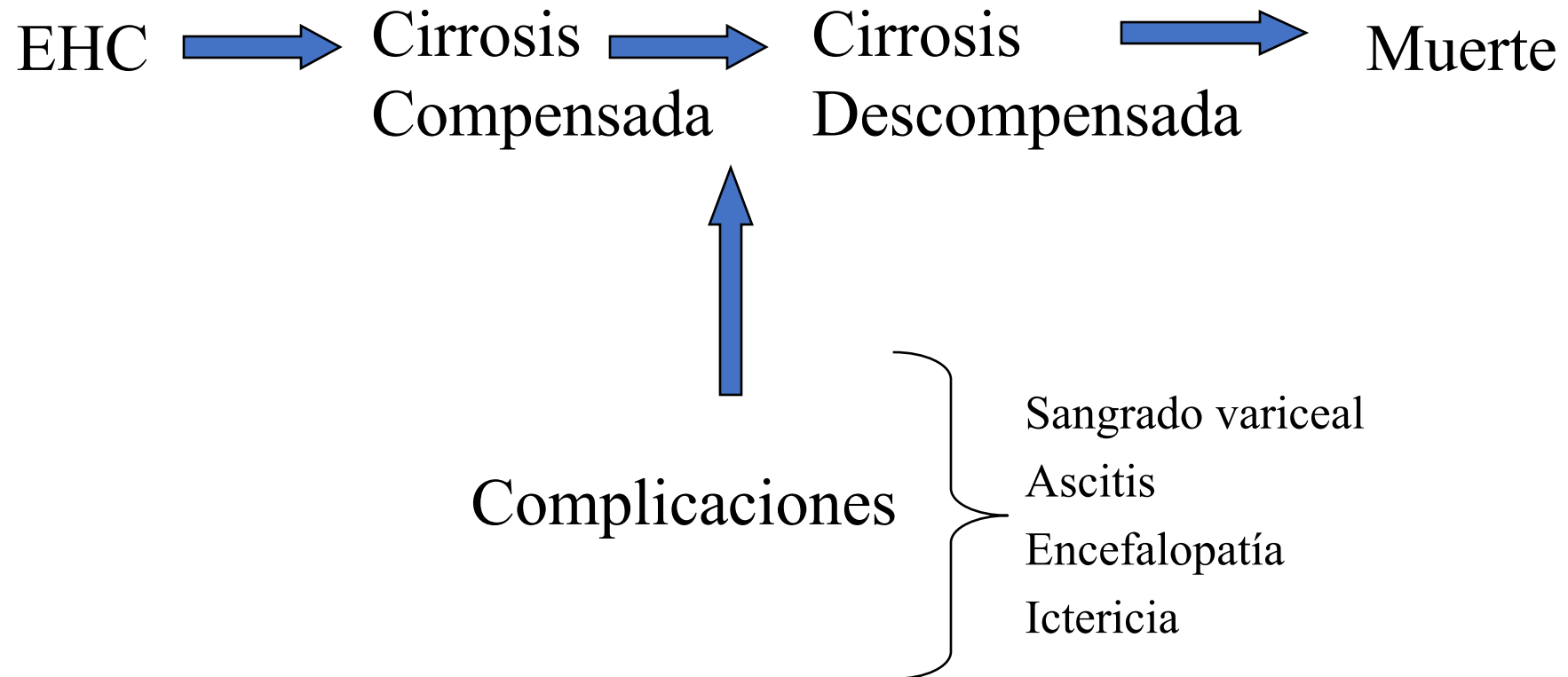
Causas de cirrosis

- **Viral:** VHB, VHC, VHD
- **Autoinmune:** CBP, CEP, HCA
- **Tóxica:** Alcohol, Arsénico
- **Metabólica:** EHNA, Déficit α -1-antiprisina, Galactosemia, Glucogenosis, Hemocromatosis, Wilson
- **Biliar:** Atresia, Cálculo, Tumor
- **Vascular:** Budd-Chiari, Fibrosis cardíaca
- **Genética:** Fibrosis quística, Wolman
- **Iatrogénica:** Lesión vía biliar, fármacos (metrotexate, hipervitaminosis A)

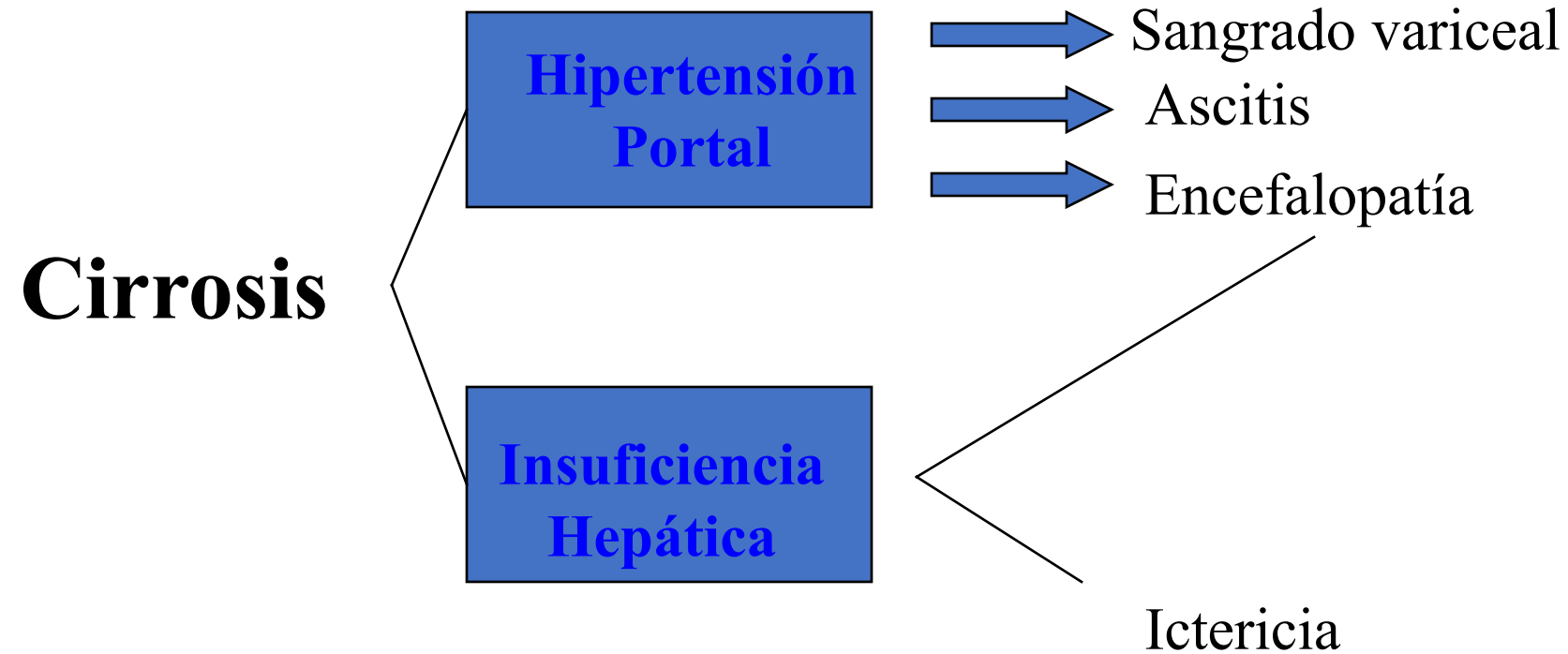


Sherlock's Diseases of the liver and Biliary System. 12th Edition

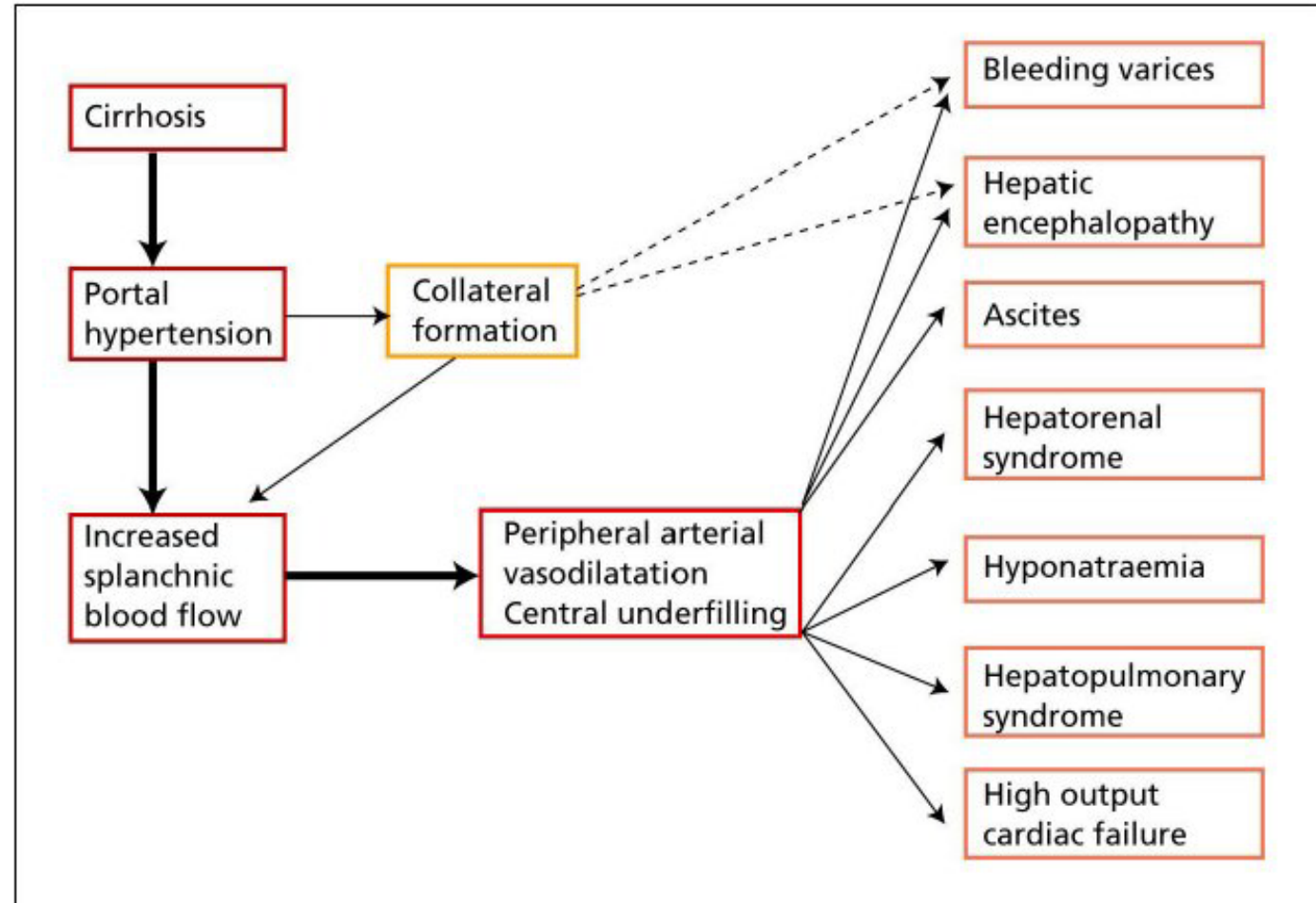
Historia natural de la Enfermedad Hepática Crónica



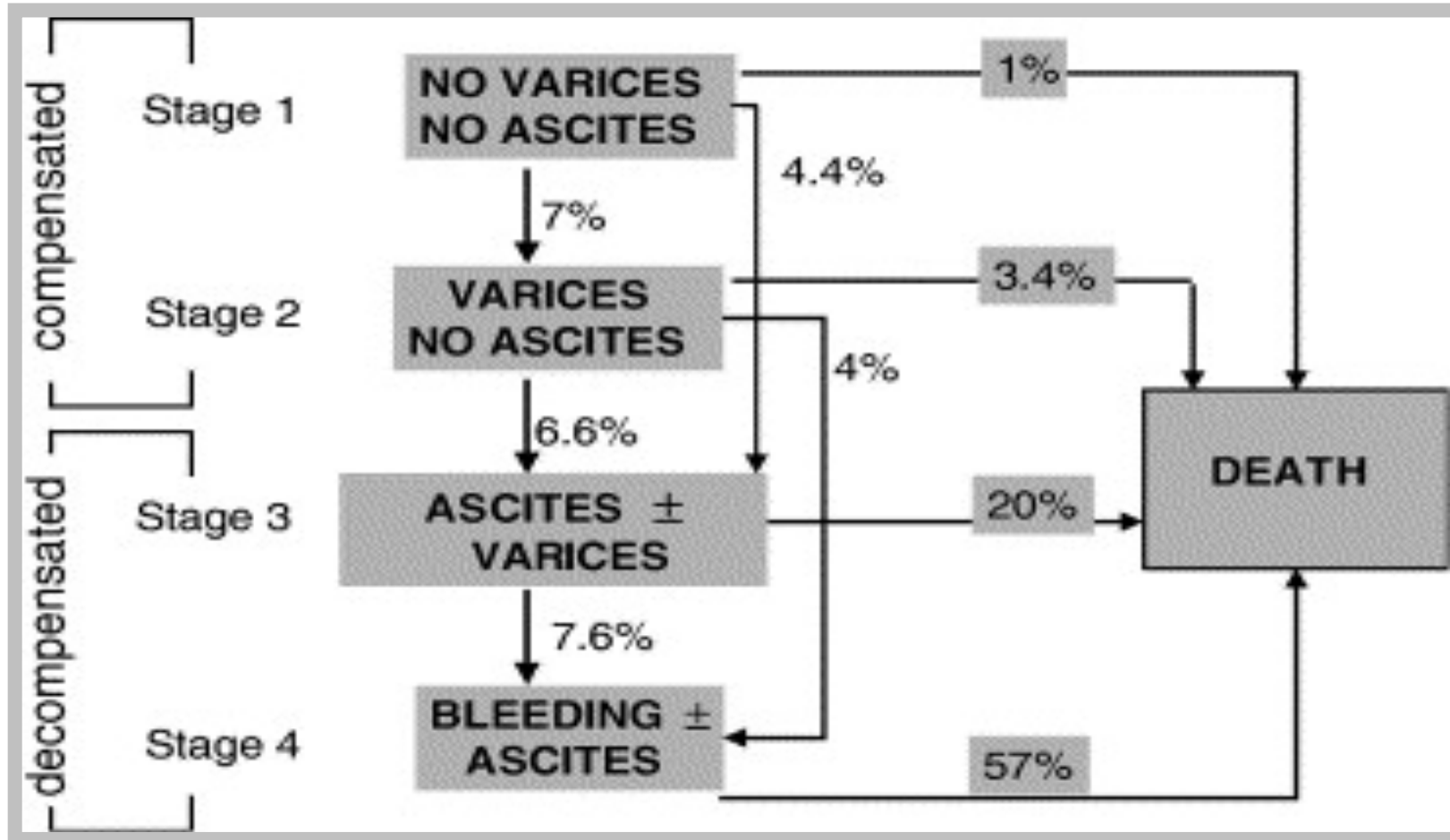
Complicaciones de la cirrosis



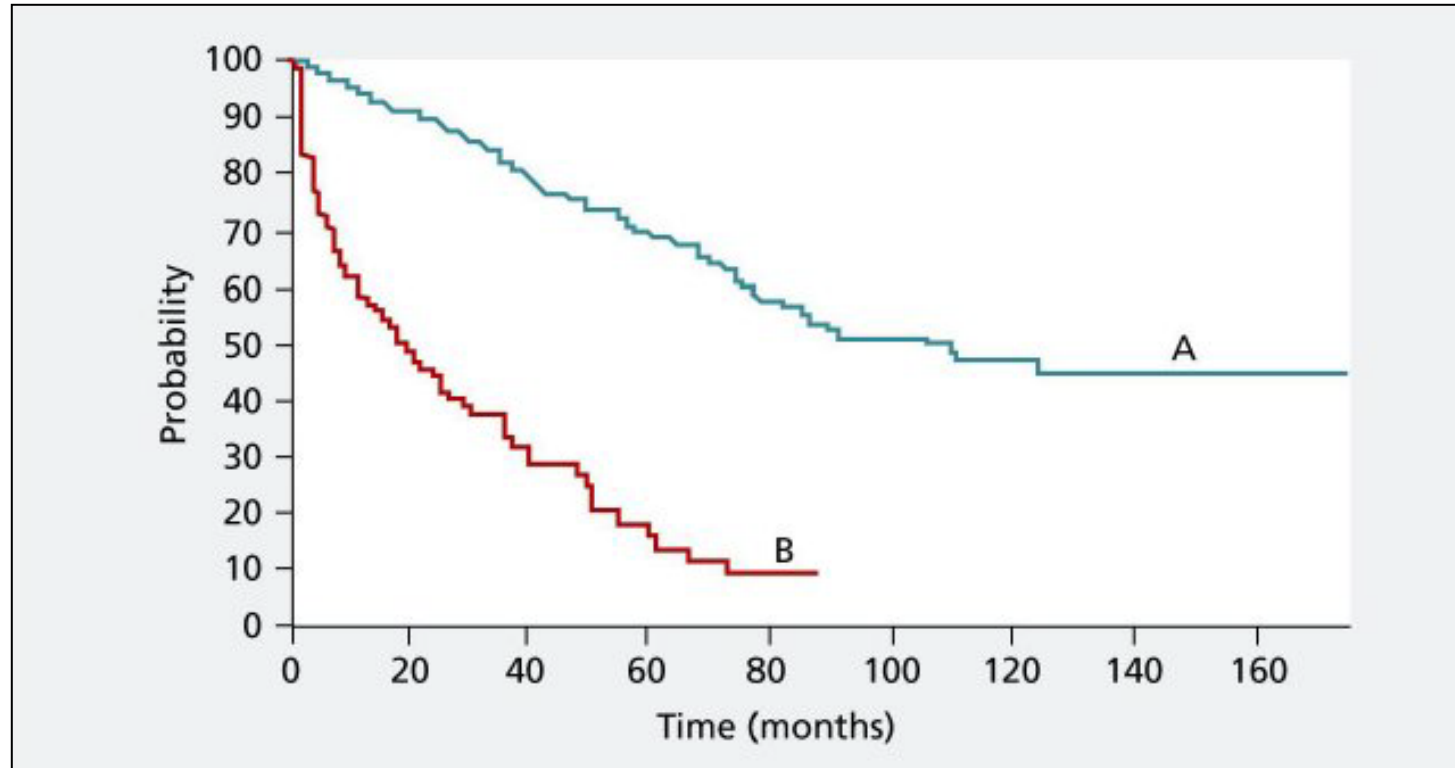
Complicaciones de la cirrosis



Historia natural de la cirrosis: Pronóstico a 1 año / estadio



Probabilidad de supervivencia en la cirrosis



A: Cirrosis compensada B: Cirrosis descompensada

Clasificación de Child-Pugh

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 2	2-3	>3
Albúmina (g/dl)	$>3,5$	2,8-3,5	$<2,8$
INR	$<1,7$	1,7-2,3	$>2,3$
Ascitis	ninguna	leve	moderada
Encefalopatía	ninguna	grado I-II	grado III-IV
Grado A = 5 - 6 Grado B = 7 - 9 Grado C = 10 - 15			

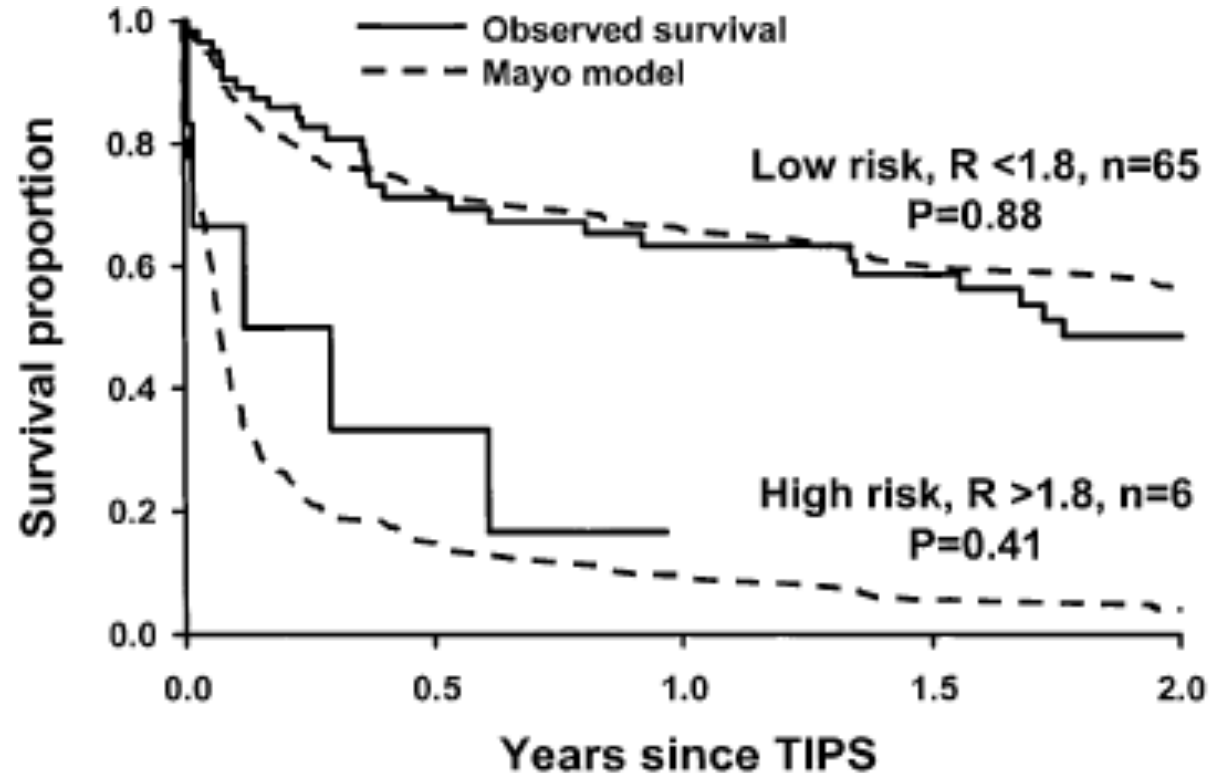
Pugh RNH. Br J Surg 1973

CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH

- SUPERVIVENCIA A 1 Y 2 AÑOS:

	SOBREVIDA 1 AÑO	SOBREVIDA 2 AÑOS
ESTADIO A (5-6)	100%	85%
ESTADIO B (7-9)	80%	60%
ESTADIO C (>10)	45%	35%

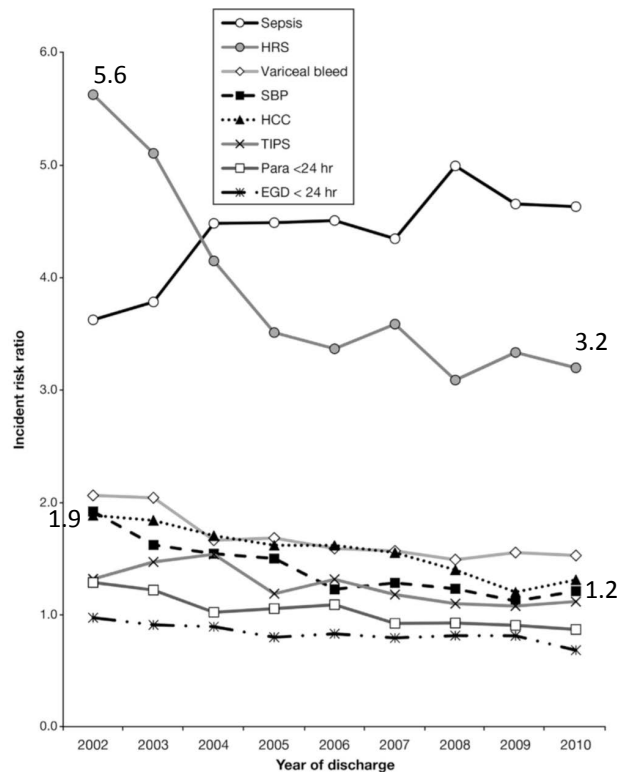
The model for end-stage liver disease score (MELD)



$$R = 0.957 \times \log(\text{creatinine}) + 0.378 \times \log(\text{bilirubin}) + 1.120 + \log(\text{INR}) + 0.643 \times (\text{cause of cirrhosis})$$

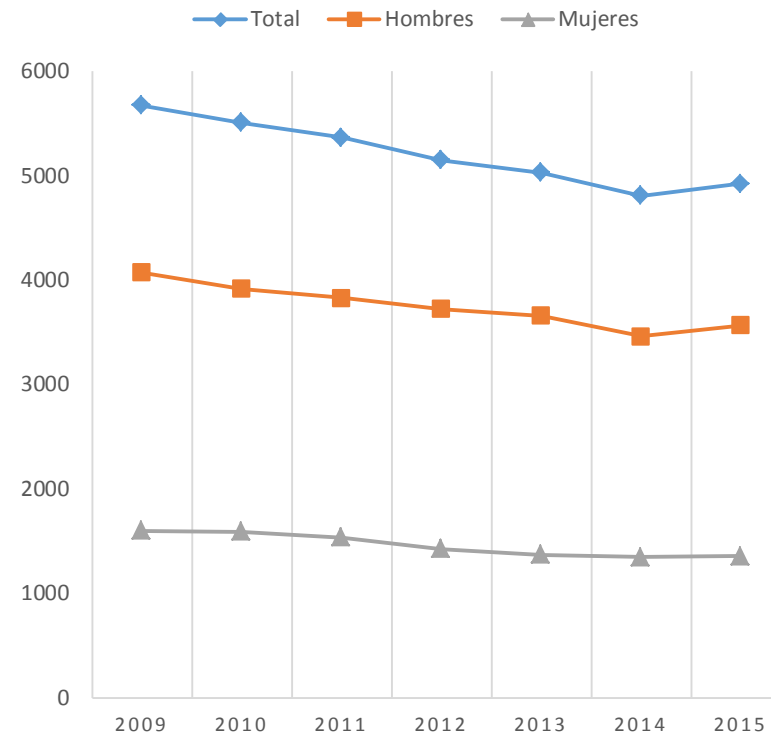
Disminución de la mortalidad en los pacientes con cirrosis

Mortalidad por cirrosis en hospitalizados



Schmidt ML. Gastroenterology 2015

Mortalidad por cirrosis en España



5000 MUERTES/AÑO
PREVALENCIA 4:1000 hab

Fuente INE

SHR Y PBE ↓↓
SEPSIS ↑

Complicaciones

Hipertensión portal

- Aumenta el flujo sanguíneo colateral y origina várices en el sistema GI, las cuales a menudo sangran ocasionando una urgencia médica.

Ascitis

- Es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal debido en parte a hipertensión portal.

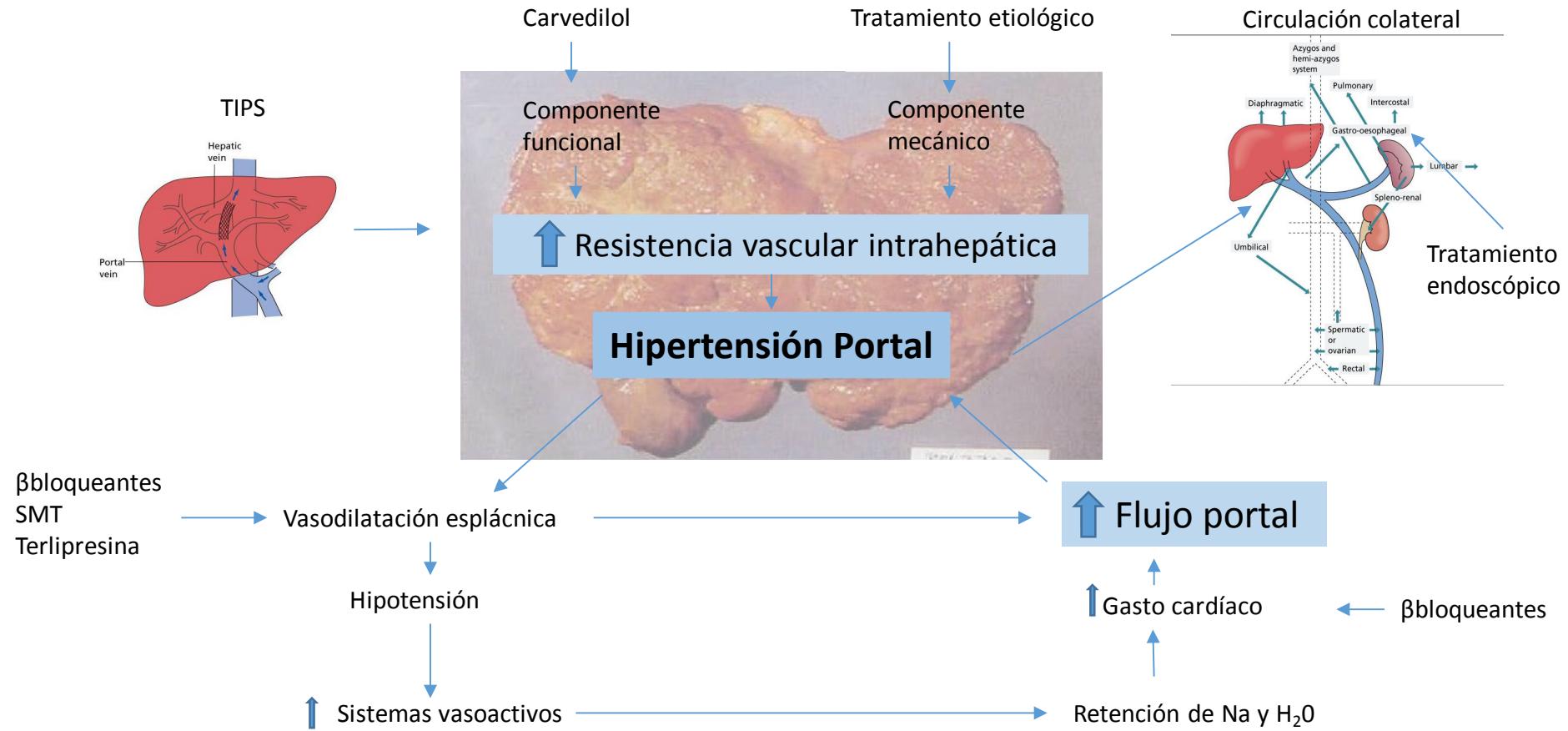
Encefalopatía hepática o portal

- Conlleva alteraciones neuromusculares y en la conducta.

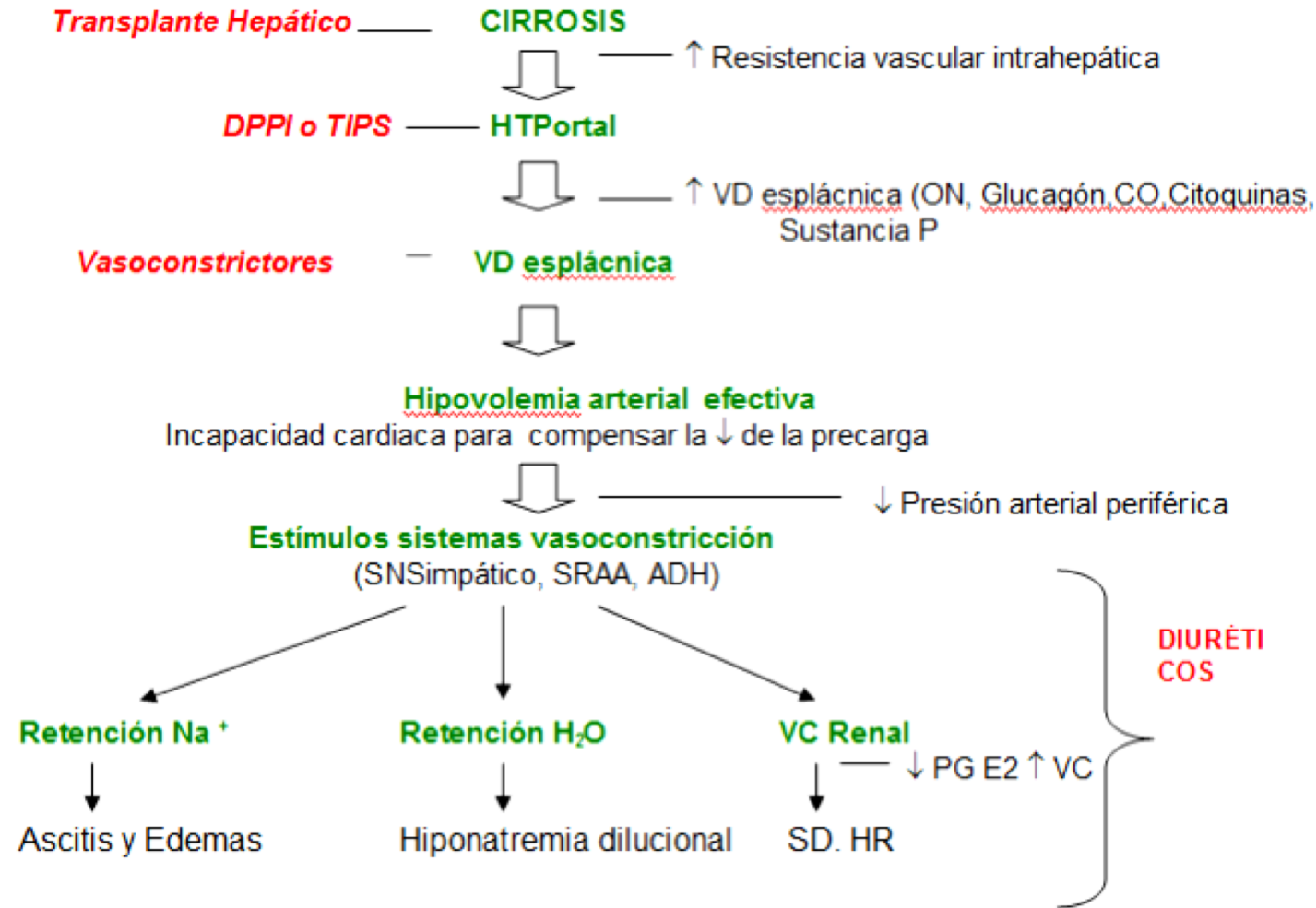
Mahan, K. (2001). *Nutrición y dietoterapia de krause*. (10 ed.). México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana.

Papadakis, M. (2013). *Diagnóstico clínico y tratamiento*. (52 ed.). México, D.F.: Manual moderno.

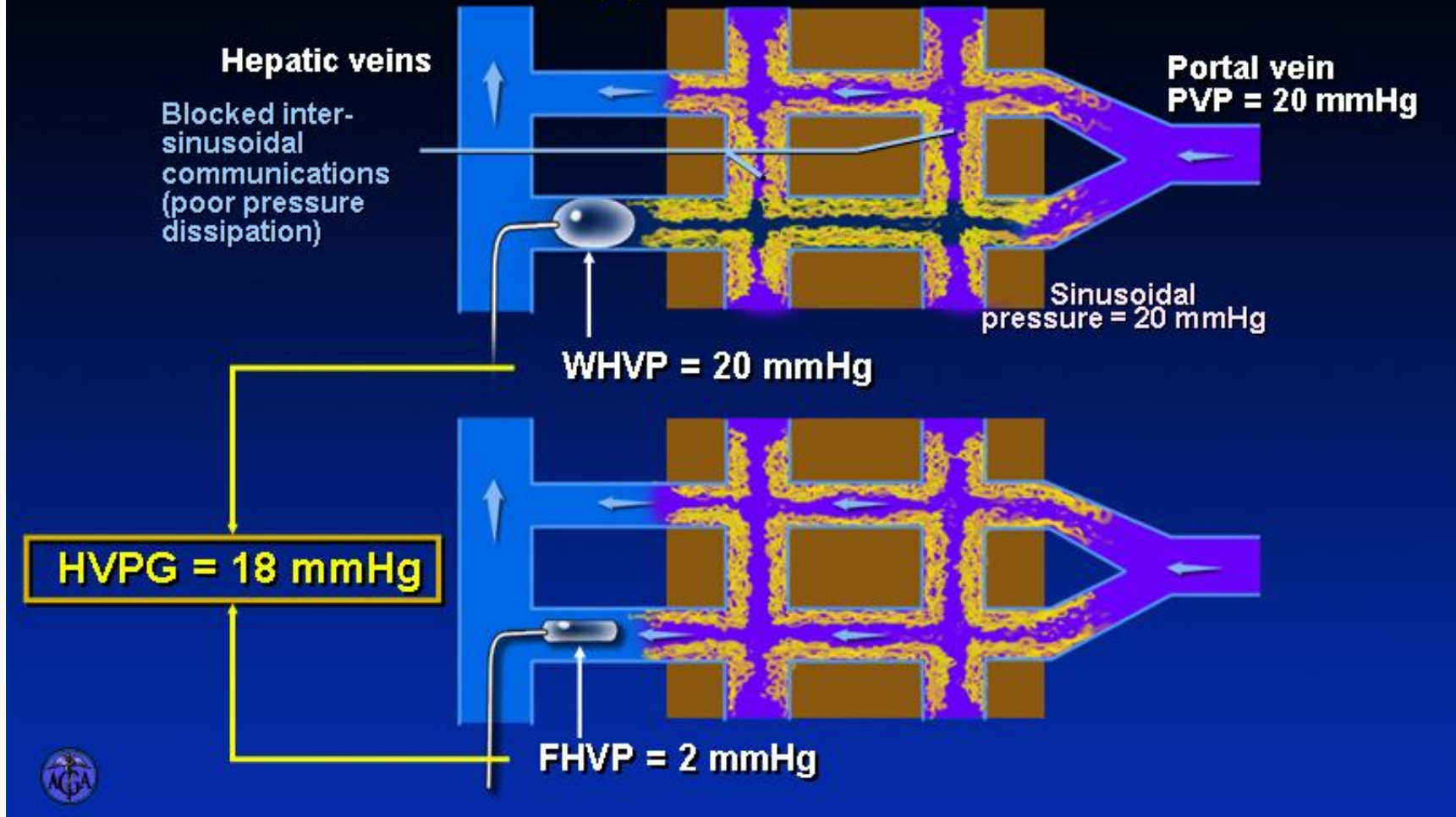
Bases fisiopatológicas para el tratamiento de la hipertensión portal



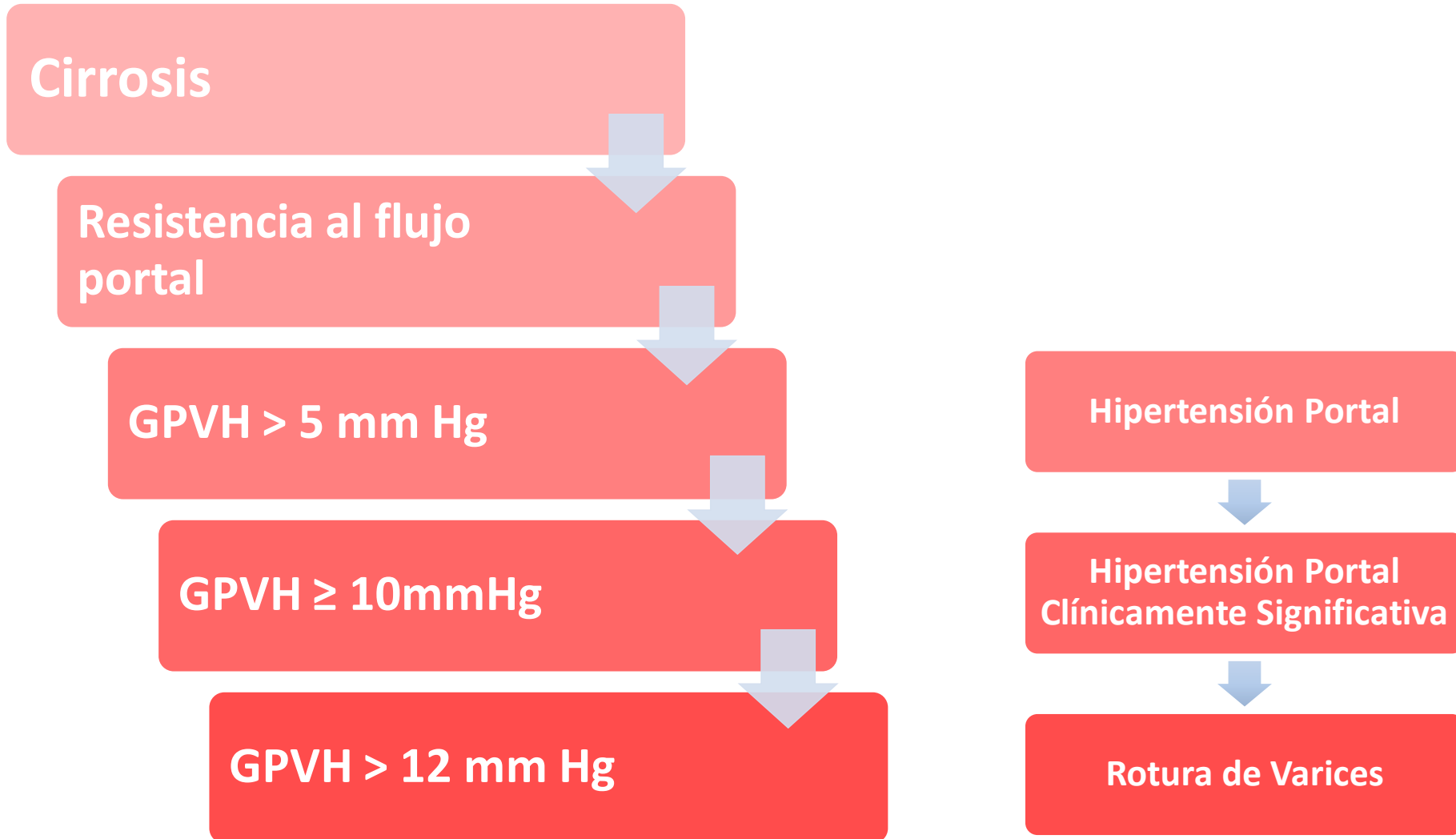
PATOGENIA DE LA ASCITIS



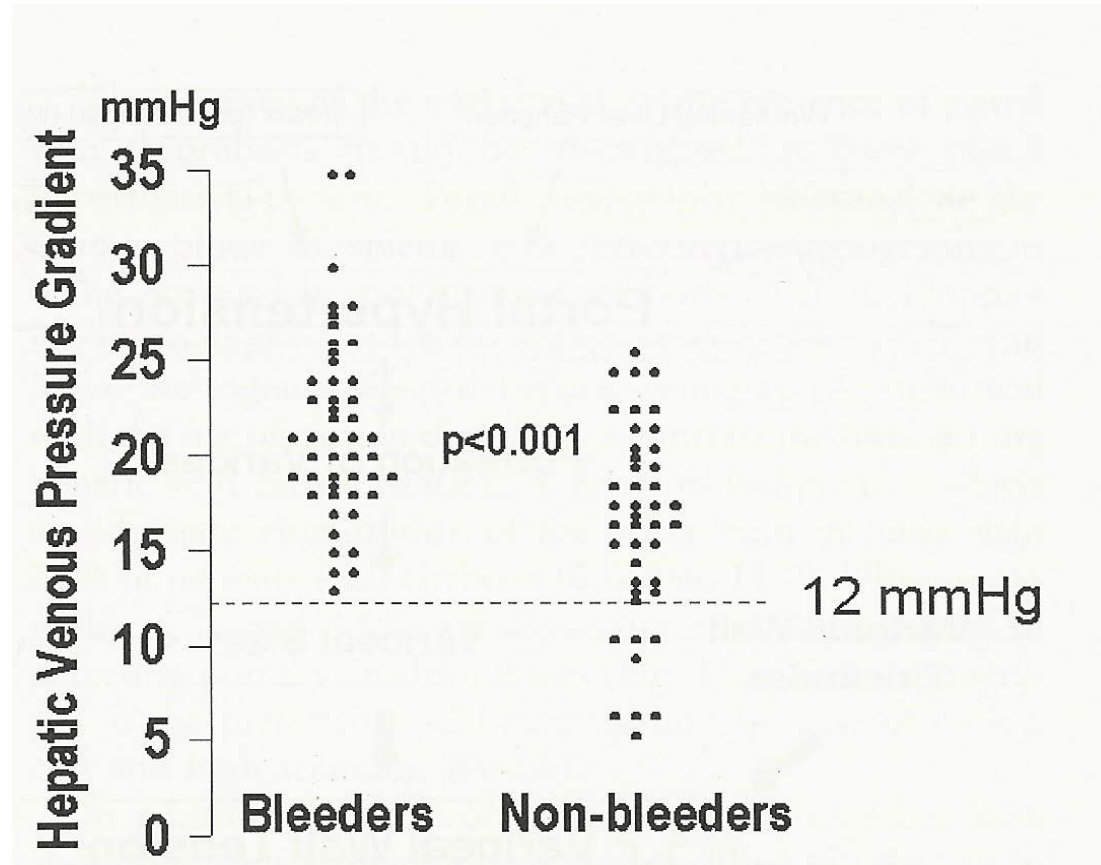
HVPG is Increased in Sinusoidal Portal Hypertension



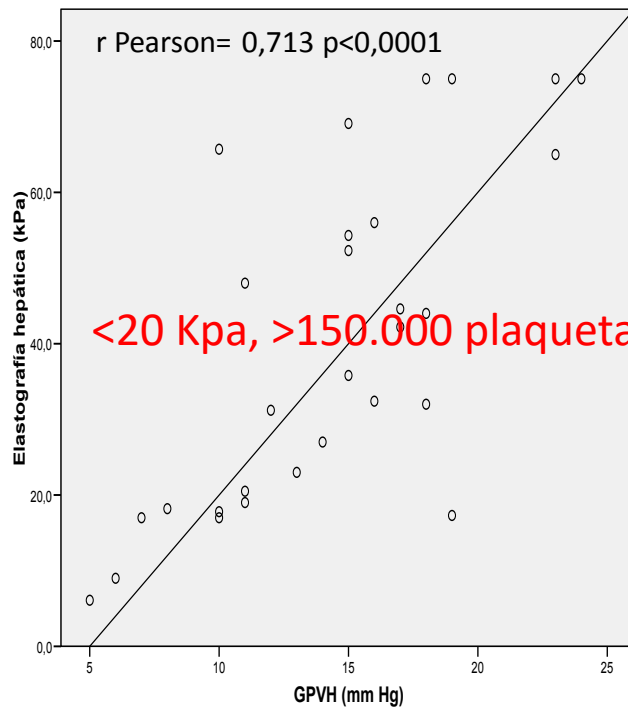
Estadios de la Hipertensión Portal



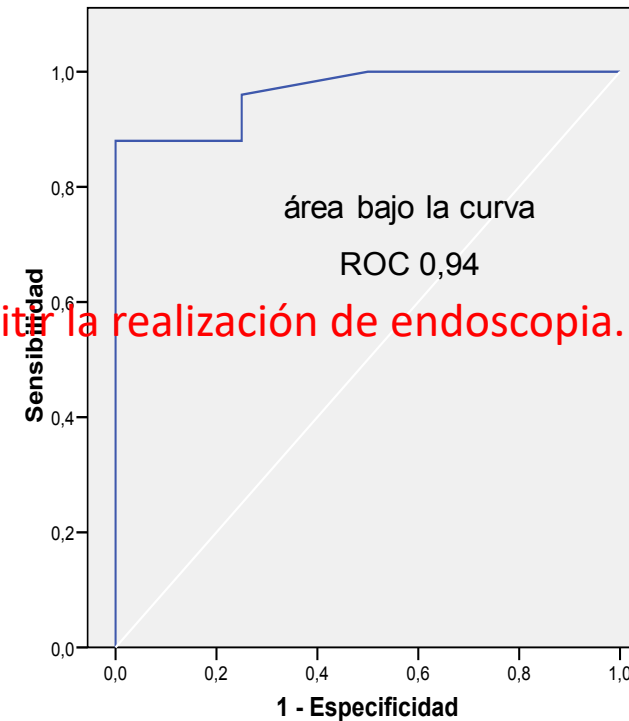
Gradiente de presión venoso hepático (GPVH) y hemorragia por varices



Elastografía hepática (EH) para medir la hipertensión portal significativa



<20 Kpa, >150.000 plaquetas se podría omitir la realización de endoscopia.



EH: 17,15 kPa. Gómez Escolar L. EASL Budapest 2009
EH: 20 kPa. Shi KQ. Liver Inter 2013

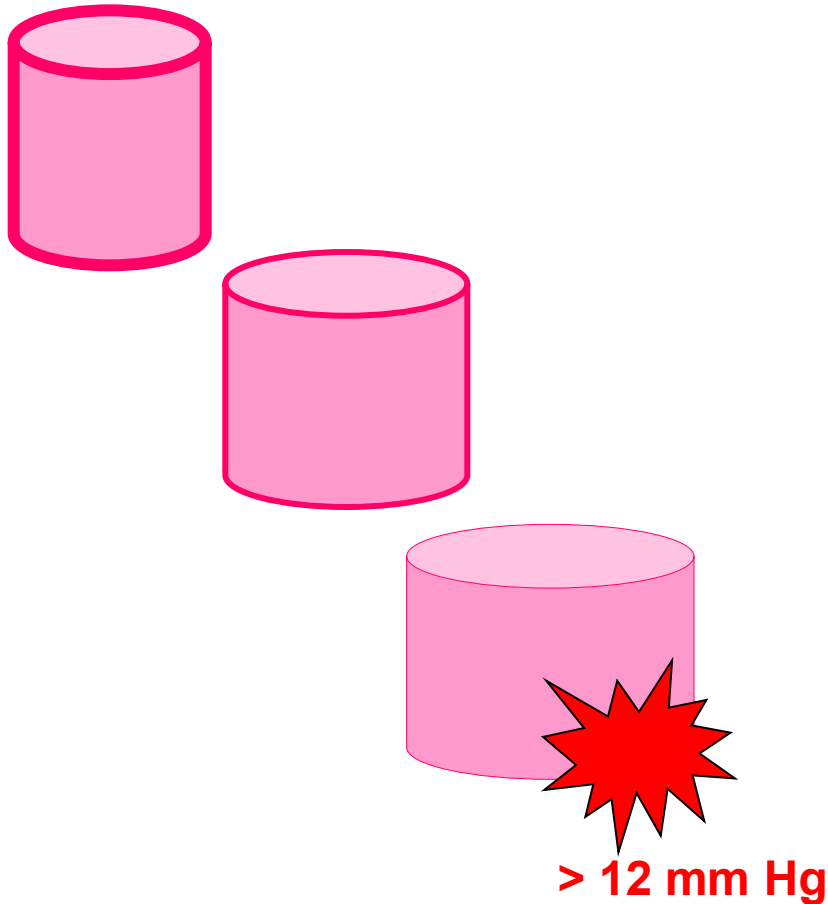
Tratamiento de la hemorragia por varices

Profilaxis primaria	Hemorragia aguda	Profilaxis secundaria
<ul style="list-style-type: none">• Propranolol• Nadolol• Carvedilol• Ligaduras	<ul style="list-style-type: none">• Somatostatina• Octreótido• Vasopresina• Terlipresina• Ligaduras• TIPS “precoz”	<ul style="list-style-type: none">• Propranolol• Nadolol• Ligaduras• TIPS• “A la carta*”

PROFILAXIS PRIMARIA

- INDICACIONES:
 - VARICES >5 MM
 - SIGNOS “ROJO CEREZA”
 - ESTADIO C DE CHILD

Hemorragia por varices: objetivos del tratamiento



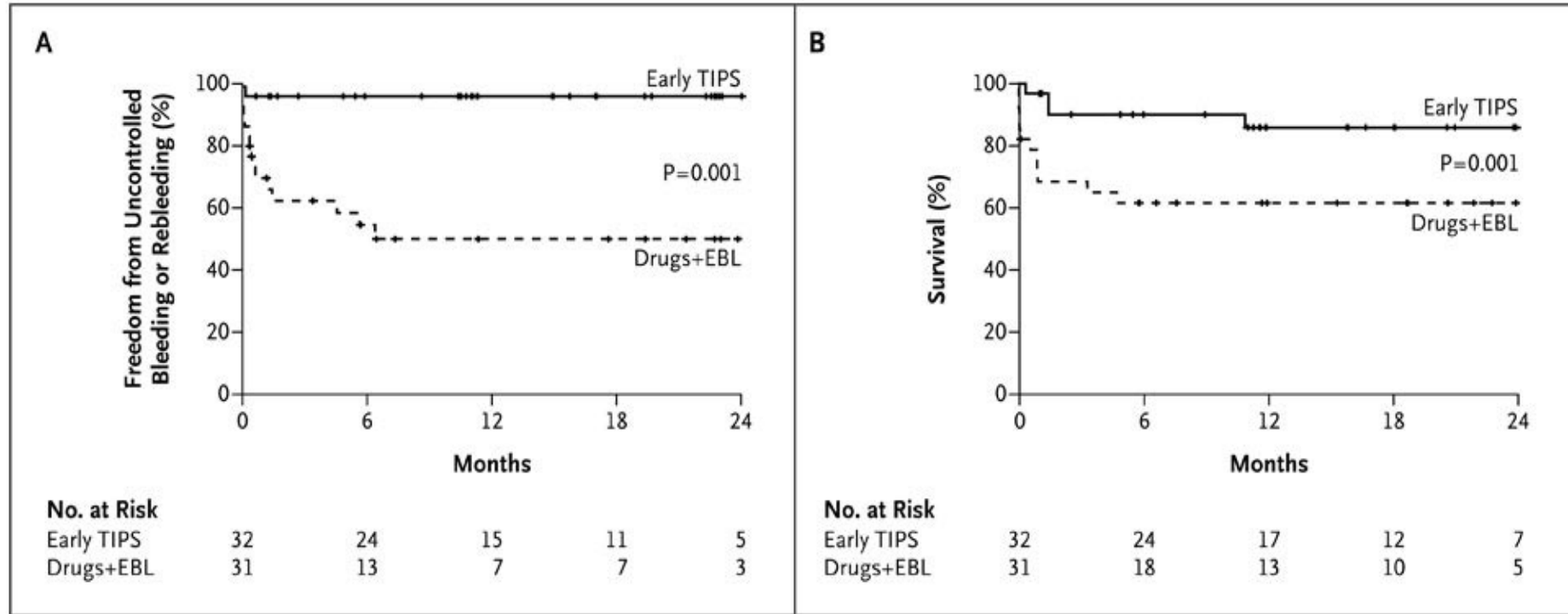
- Estabilización hemodinámica
 - Transfusión: Hb 7 g^{*}
- Hemostasia
- Prevención de la recidiva precoz
- Profilaxis de las complicaciones
 - Ceftriaxona^{**}
 - Encefalopatía

Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Practice Guidance Hepatology 2017

**Villanueva C. NEJM 2013*

***Fernández J. Gastroenterology 2006*

“Early “ TIPS



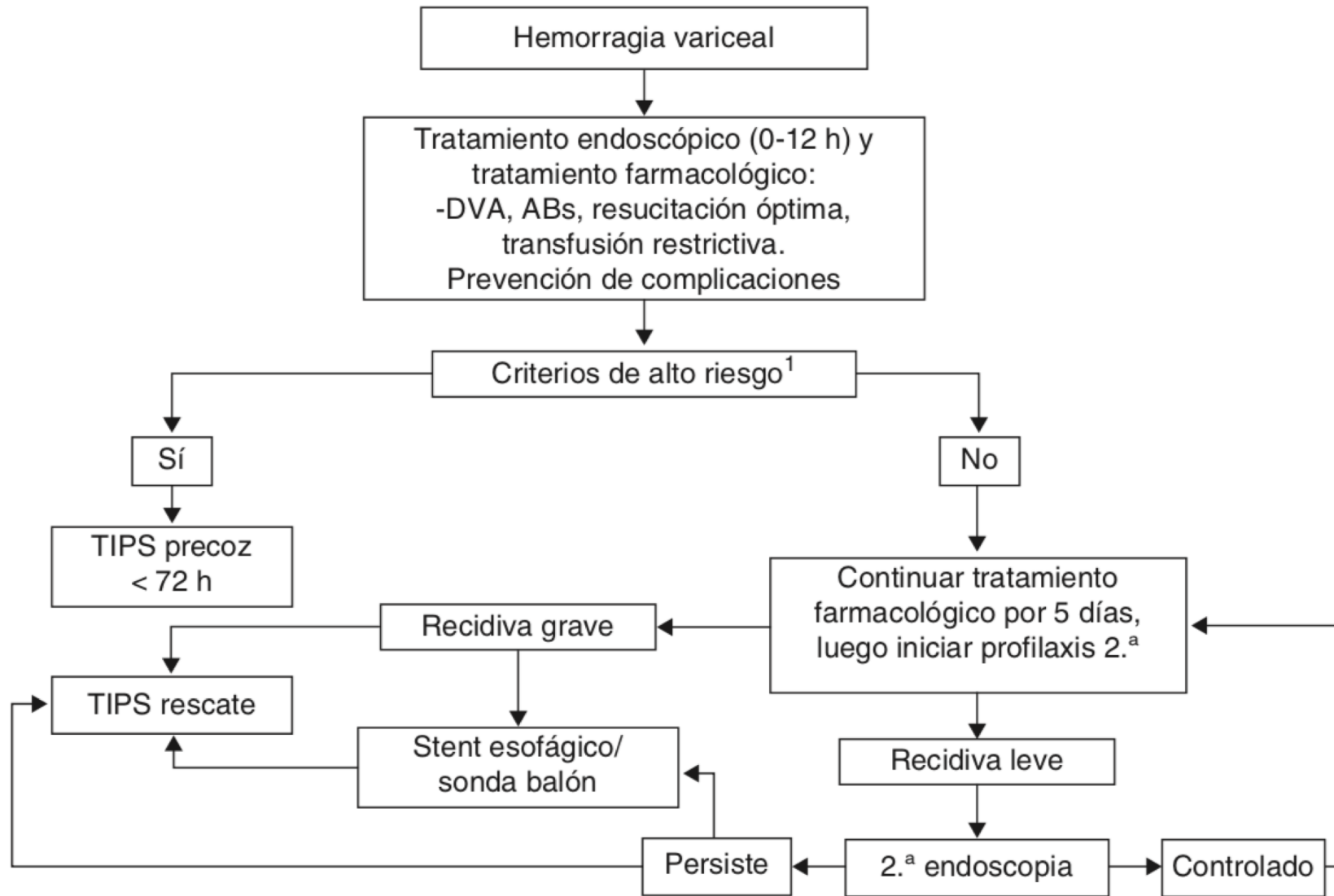
CHILD C

CHILD B CON SANGRADO ACTIVO EN ENDOSCOPIA

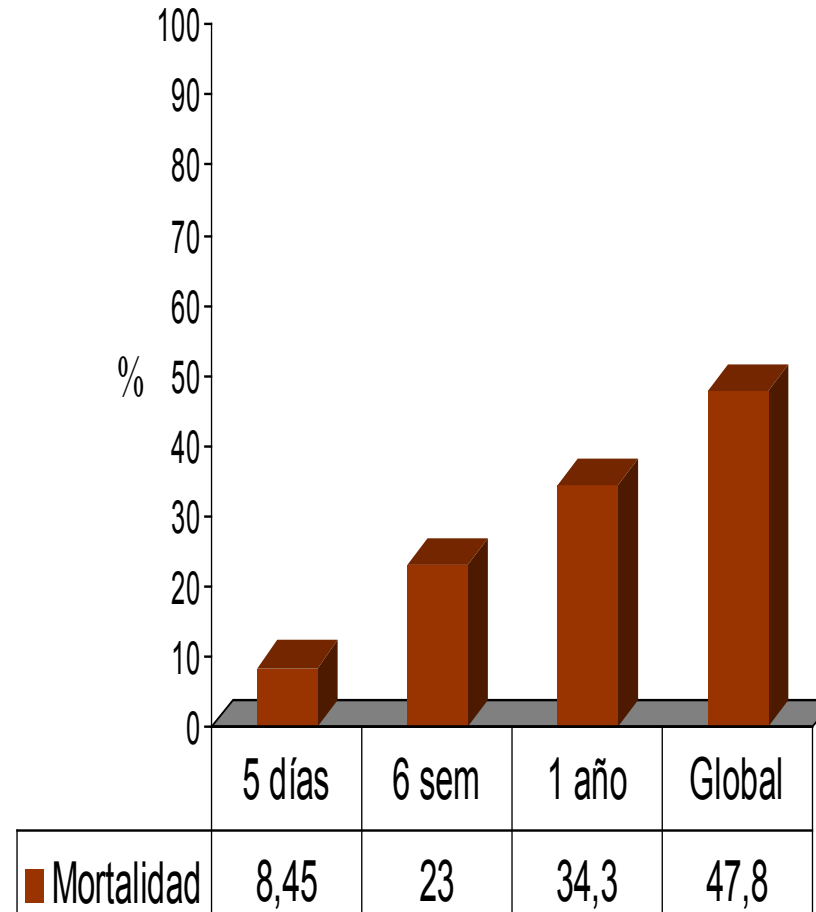
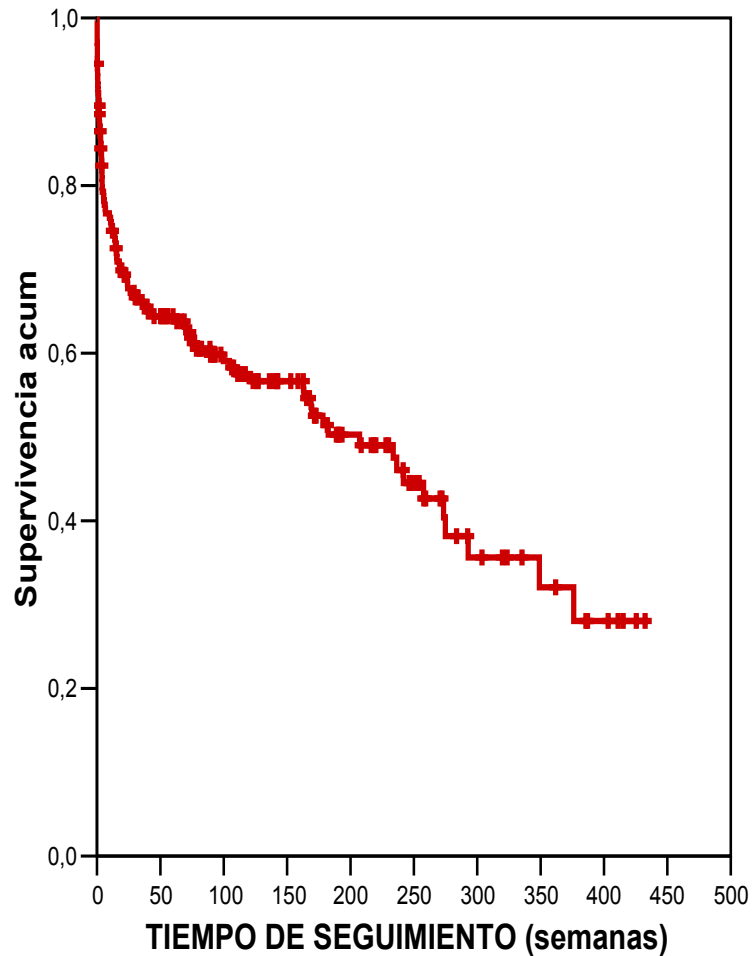
García-Pagán JC. NEJM 2010

CONTRAINDICACIONES DEL TIPS

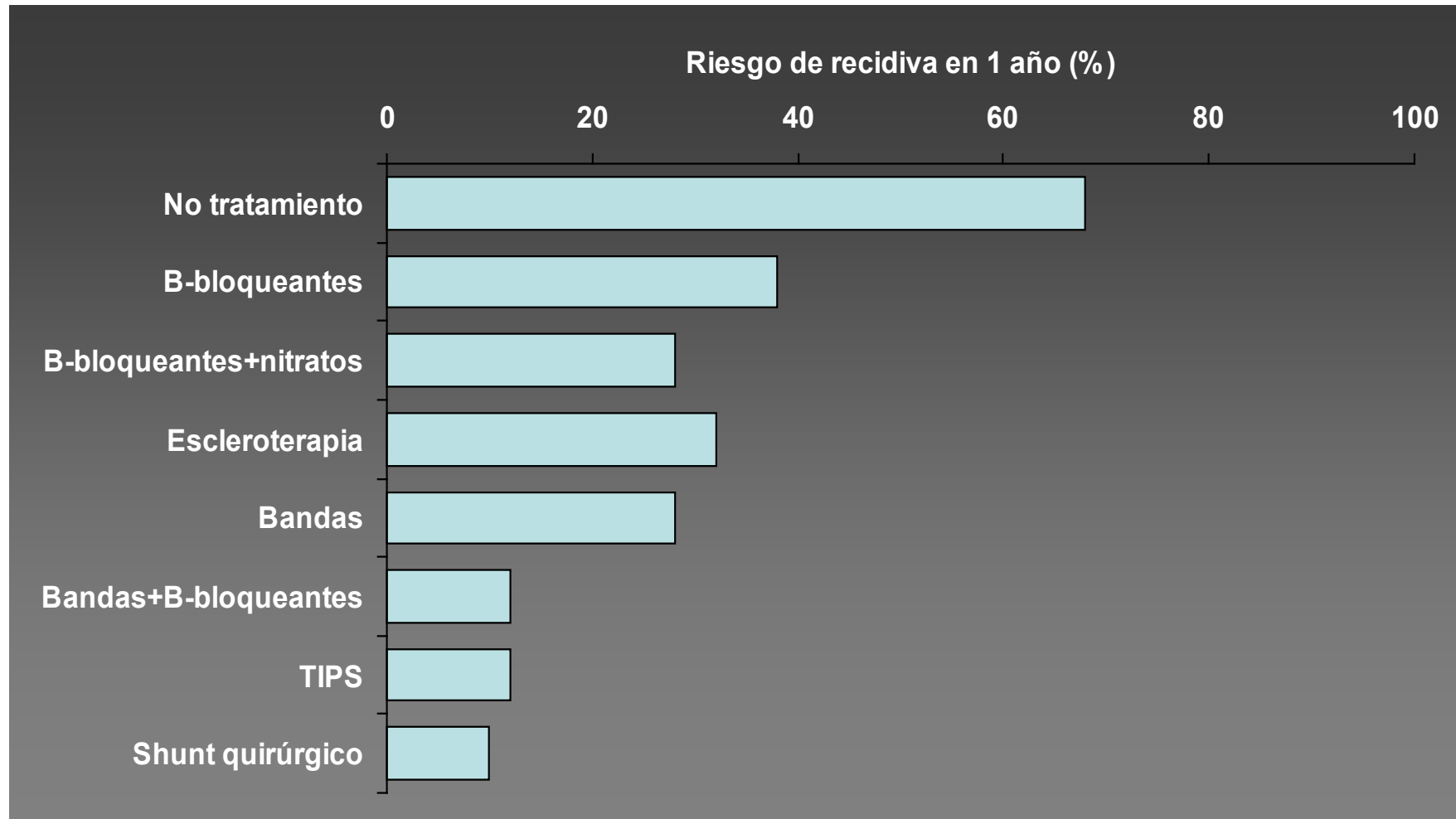
ABSOLUTAS	RELATIVAS
Insuficiencia cardiaca congestiva descompensada	Hepatocarcinoma (en el trayecto posible del TIPS)
Quistes hepáticos múltiples	Encefalopatía hepática crónica
Sepsis o infección sistémica no controlada	Fallo hepático severo
Obstrucción biliar completa	Hipertensión pulmonar moderada
Hipertensión pulmonar severa	Insuficiencia cardiaca compensada
Insuficiencia arterial de la arteria hepática	Cavernomatosis portal.



Hemorragia por varices: supervivencia global

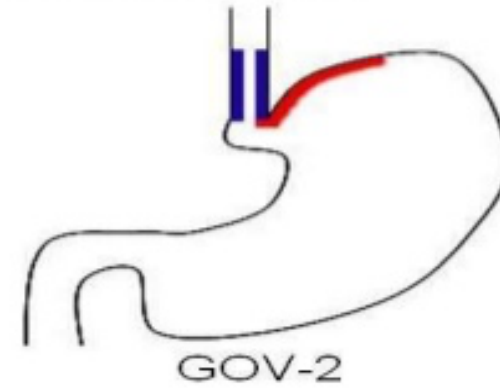
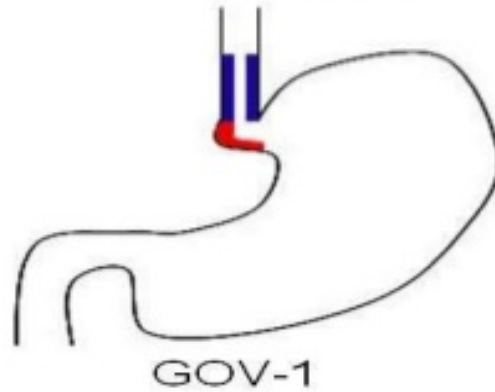


Eficacia de los tratamientos para la prevención de la hemorragia recurrente por varices

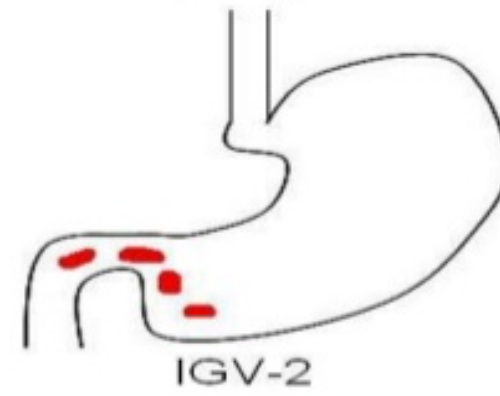
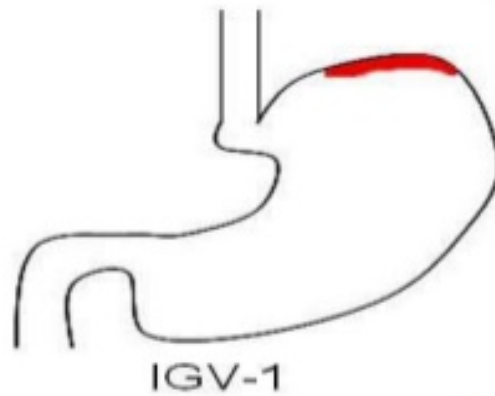


SARIN CLASSIFICATION

Gastro-esophageal varices (GOV)



Isolated gastric varices (IGV)



Riesgo hemorrágico IGV>GOV2>GOV1

Tratamiento de la hemorragia por varices gástricas: GOV2 - IGV1

Profilaxis primaria	Hemorragia aguda	Profilaxis secundaria
<ul style="list-style-type: none">• Propranolol (?)	<ul style="list-style-type: none">• Octreótido• Vasopresina• Somatostatina• Terlipresina• Ligaduras• Cianocrilato• TIPS	<ul style="list-style-type: none">• TIPS• BRTO



PROFILAXIS PRIMARIA

- GOV2 o IGV1, se pueden usar Betabloqueantes, datos no tan potentes como en las varices esofágicas.
- GOV 1 misma profilaxis que en las varices esofágicas.
- Ni TIPS ni BRTO indicadas de profilaxis primaria

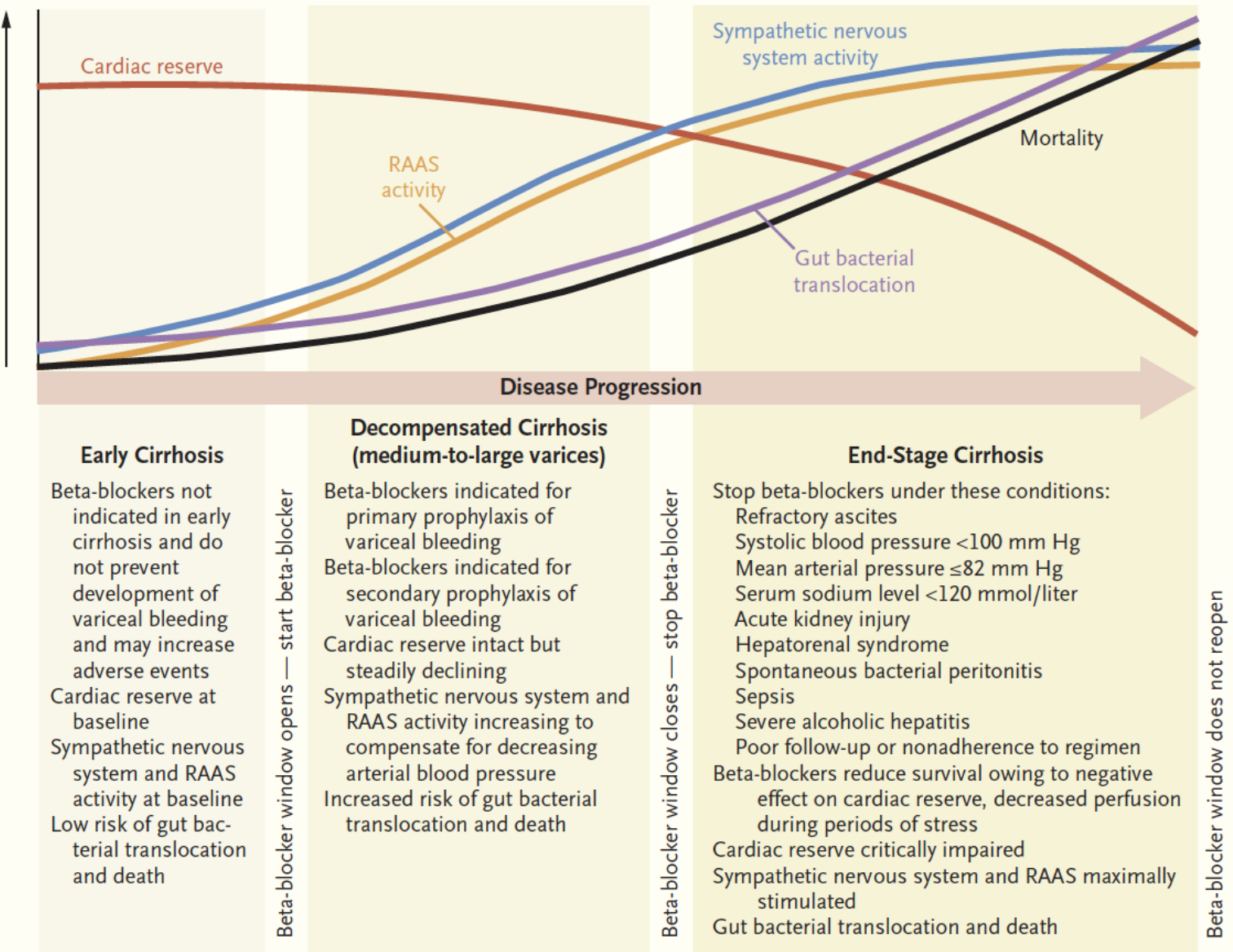
HEMORRAGIA AGUDA

- Medidas generales como en las varices esofágicas.
- GOV 1: CIANOCRILATO O BANDAS.
- GOV 2, IGV1 TIPS de elección. Cianocrilato si TIPS no posible.

PROFILAXIS SECUNDARIA

- GOV 1 combinación de betabloqueantes y terapia endoscópica (bandas o cianocrilato).
- GOV 2- IGV1: TIPS o BRTO.
- Cianocrilato si TIPS o BRTO no posible.

Window Hypothesis



ASCITIS

Introducción

- **INTRODUCCIÓN**

- La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis. Hasta un 50% de los pacientes cirróticos la desarrollan en un periodo de 10-15 años. En general, las complicaciones más frecuentes de las cirrosis son:

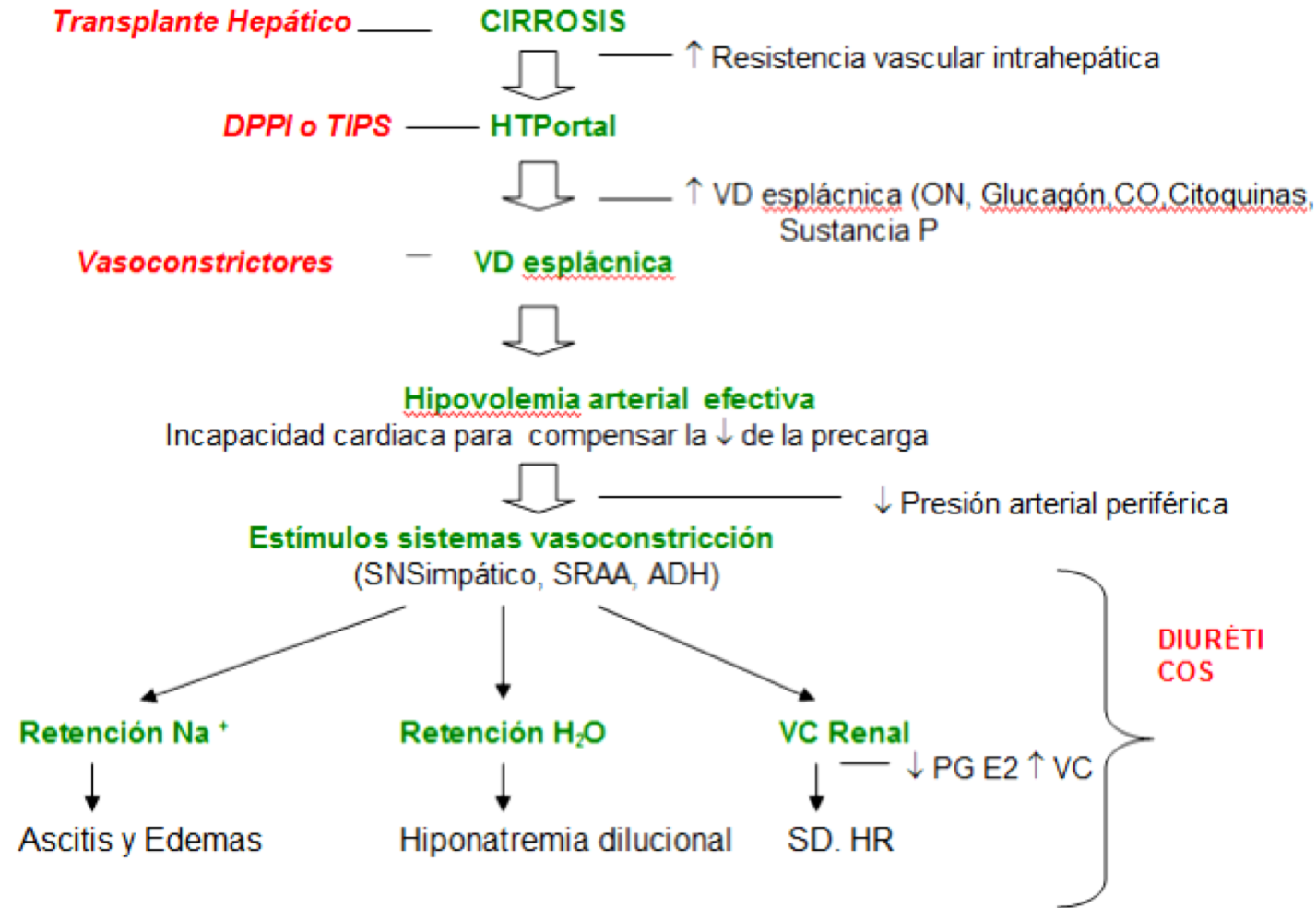
1. ascitis.
2. encefalopatía hepática.
3. hemorragia digestiva.

- Las causas más frecuente de ascitis son:

- a. en un 75% de los casos, es debida a la cirrosis.
- b. en el 25% restante, se debe a otras causas como son:

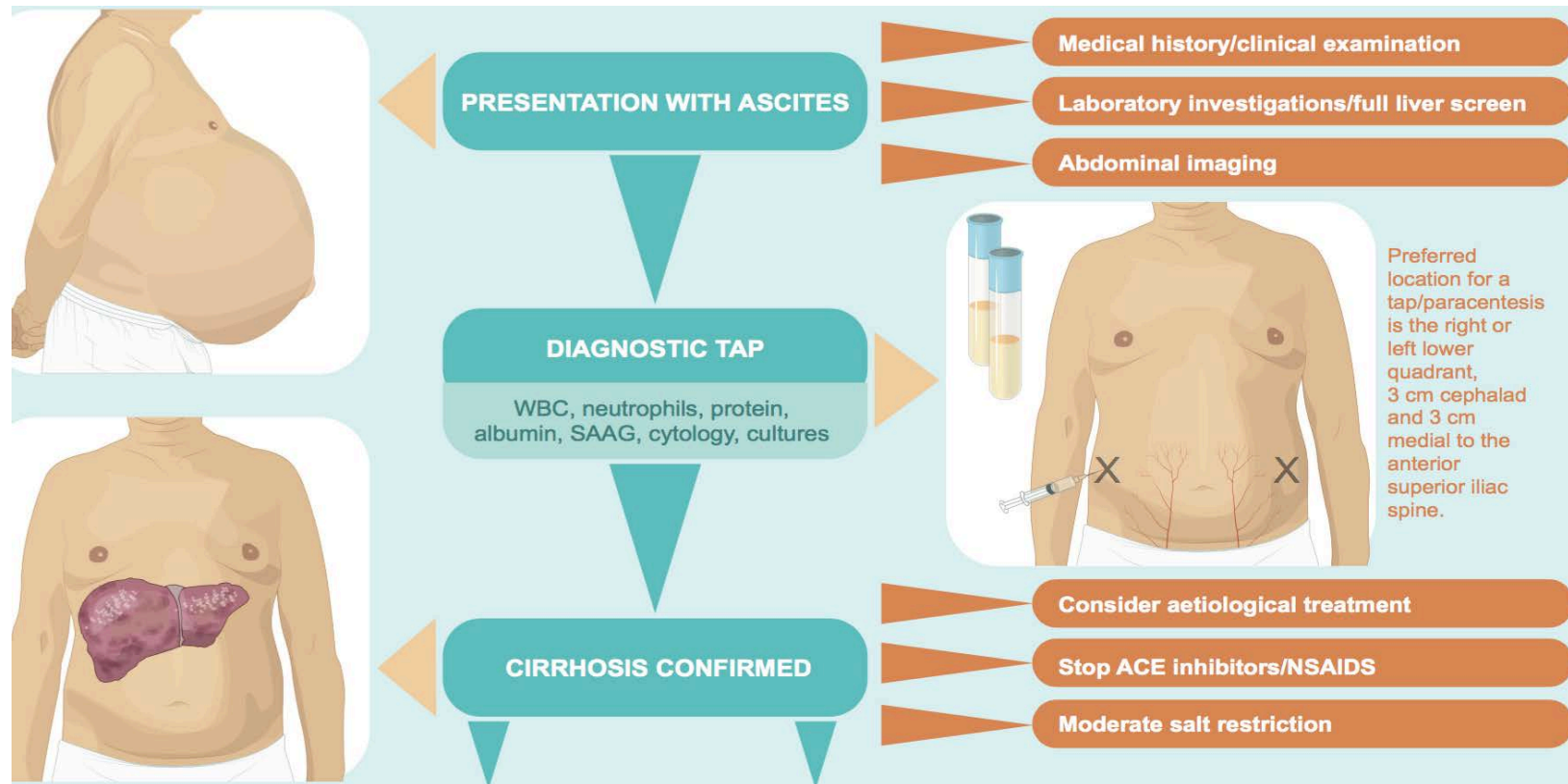
- Insuficiencia cardiaca.
- Pancreatitis.
- Neoplasias.

PATOGENIA DE LA ASCITIS



Diagnosis of ascites

Hepatology Snapshot



Ascitis en la cirrosis

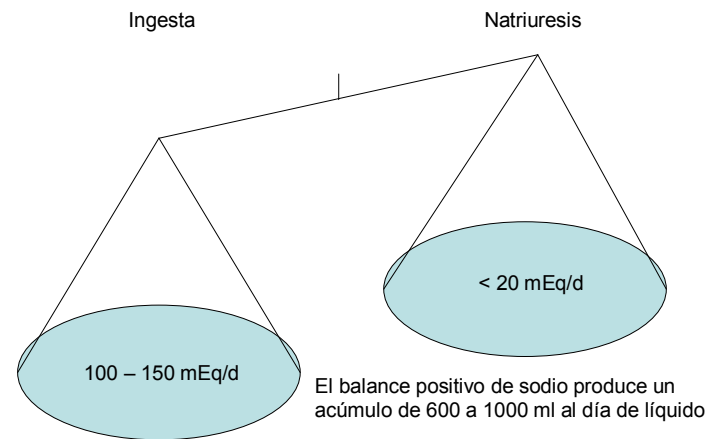


- **Gradiente albúmina $\geq 1,1$ g/dl**
 - Cirrosis
 - Insuficiencia cardíaca
 - Metástasis hepáticas múltiples
 - Pericarditis
 - S. De Budd Chiari
 - Trombosis portal
 - Hiperplasia nodular regenerativa
- **Gradiente albúmina $< 1,1$ g/dl**
 - Carcinomatosis peritoneal
 - Tuberculosis peritoneal
 - Pancreatitis
 - Serositis
 - S. Nefrótico

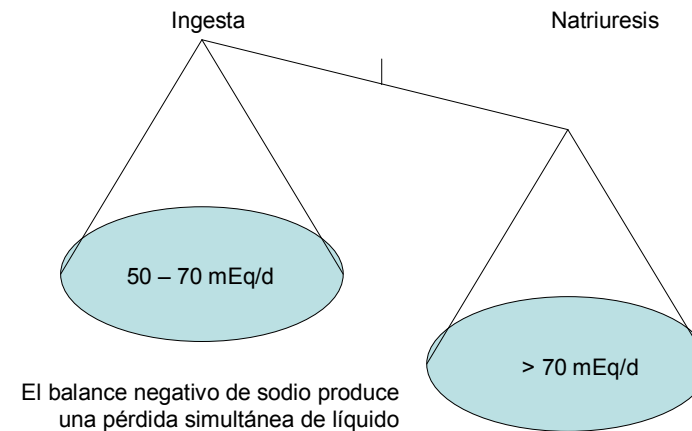
Runyon BA. Ann Intern Med. 1992

Tratamiento de la ascitis: balance negativo de Na

Balance del sodio en un paciente con cirrosis y ascitis

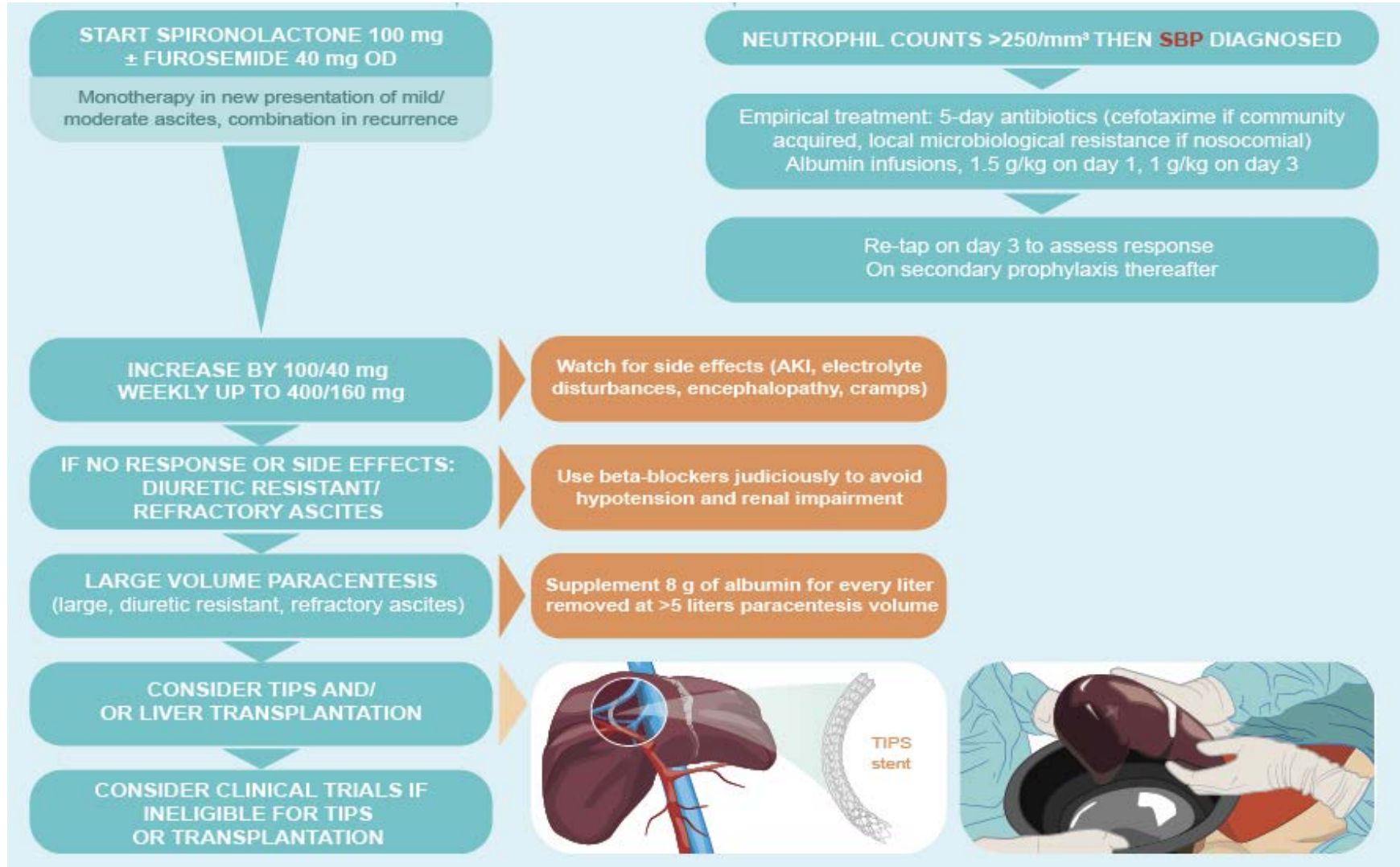


Balance del sodio en un paciente con cirrosis y ascitis
sometido a dieta hiposódica y diuréticos



Treatment of ascites

Hepatology Snapshot



ASCITIS GRADO 1 (solo detectable en ECO)

- No datos respecto a evolución y modificación de la historia natural mediante algún tratamiento.

ASCITIS GRADO 2 (ASCITIS MODERADA)

- **Restricción sal en la dieta:**

- Resuelve 10% de ascitis sin más tratamiento.
- 80-120 mmol/día.
- <40 mmol/día puede favorecer hiponatremia, Insuf. renal, malnutrición.

- **Diuréticos:**

- No debe disminuir + de 0,5 Kg/día (no edemas), + de 1 Kd/día (si edemas)
- Espironolactona efecto diurético+antimineralcorticoide
- Amiloride (<efectivo que espironolactona, solo alternativo).

ASCITIS GRADO II. EASL (I)

- Primer episodio de ascitis comenzar con Espironolactona a dosis de 100 mg/d y subir 100 mg cada 72h hasta un máximo de 400 mg/d.
- En pacientes que no disminuyan al menos 2 kg por semana o pacientes con hiperpotasemia debe añadirse furosemida a dosis de 40 mg/d y subir en escalones de 40 mg hasta un máximo de 160 mg/d.
- Pacientes con ascitis de larga evolución o recurrente deben tomar ambos diuréticos.
- Torasemida puede utilizarse en pacientes con pobre respuesta a Furosemida.

ASCITIS GRADO II. EASL (II)

- No debe disminuir más de 0,5 kg/día sin edemas y no más de 1 kg/d si presenta edemas.
- Una vez que se haya resuelto el episodio de ascitis disminuir los diuréticos a la menor dosis posible.
- En las primeras semanas deberán realizarse controles clínicos y analíticos frecuentes.
- Deberá resolverse la Hemorragia digestiva, Insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hiponatremia o alteraciones del potasio, antes de iniciar tto diurético .

ASCITIS GRADO II. EASL (III)

- Se han de suspender los diuréticos si:
 - $\text{Na}^+ < 125 \text{ mmol/L}$
 - AKI
 - Empeoramiento de encefalopatía hepática.
 - Calambres musculares invalidantes.
 - Si $\text{K}^+ < 3 \text{ mmol/l}$ suspender furosemida, si $\text{K}^+ > 6 \text{ mmol/l}$ suspender espironolactona.
- Albúmina o baclofeno (10 mg/d, hasta un máximo de 30 mg/d) si calambres musculares.

ASCITIS GRADO III

- La primera línea de tto. es la paracentesis de gran volumen.
- Debe realizarse expansión plasmática para evitar DPP si paracentesis >5L
- La albúmina a dosis de 8 gr/l es superior a otros expansores plasmáticos.
- Si paracentesis <5L el riesgo de DPP es bajo, pero no está de más realizar expansión plasmática.
- Después de una paracentesis debe recibir la menor dosis de diuréticos posible para evitar la reaccumulación de líquido.
- El AKI ni la PBE no son contraindicaciones para la paracentesis de gran volumen.

DISFUNCION POSTPARACENTESIS

- Insuficiencia renal
- Hiponatremia dilucional
- Encefalopatía hepática
- Se asocia con disminución de la supervivencia

CONTRAINDICACIONES A LA PARACENTESIS

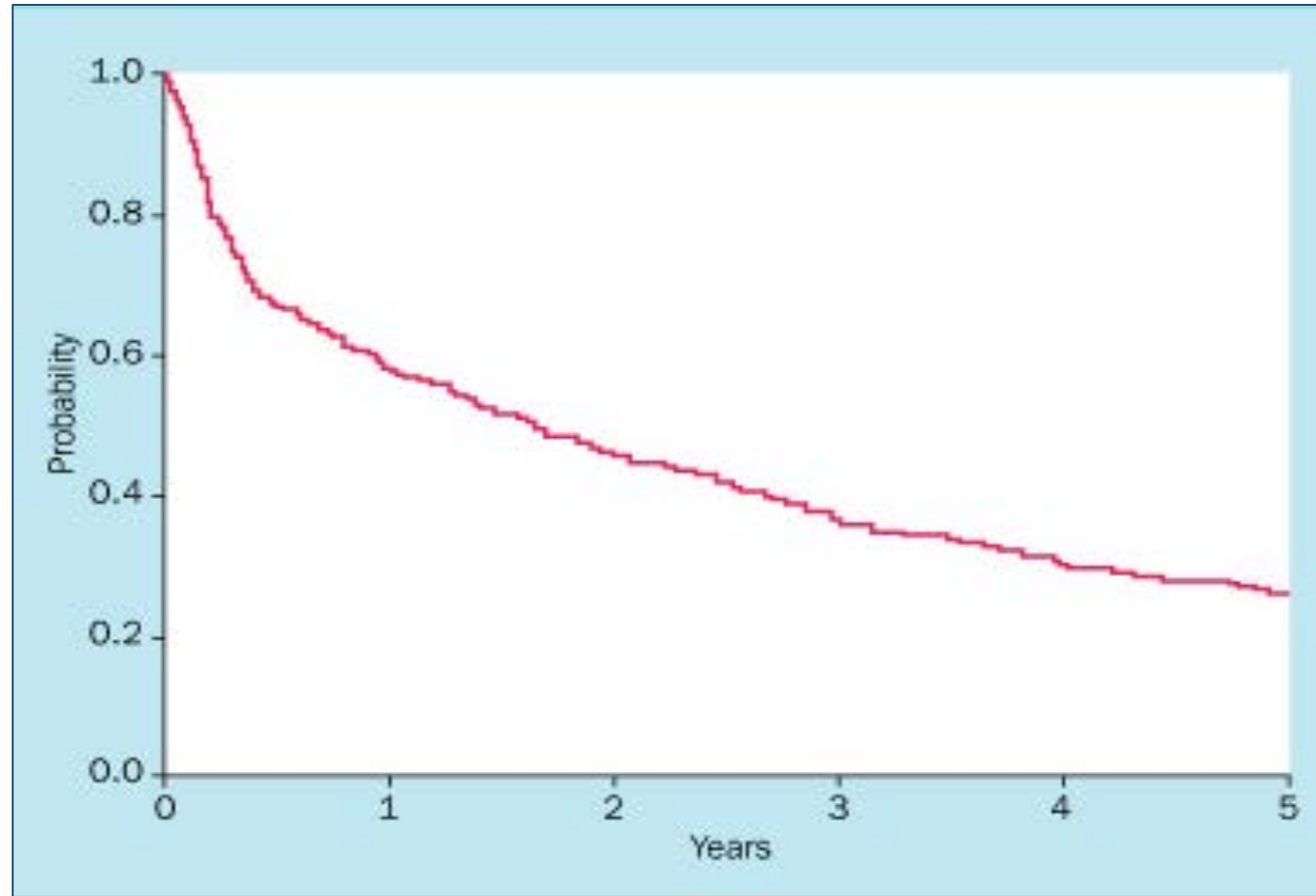
- Paciente no colaborador.
- Infección cutánea en el sitio de punción.
- Embarazo.
- Coagulopatía severa (fibrinólisis o CID)
- Distensión intestinal severa

FARMACOS A EVITAR SI ASCITIS

- AINES: retención de Na⁺, hiponatremia, AKI.
- IECAS: AKI
- AMINOGLUCOSIDOS: AKI.
- No contraindicados los contrastes radiológicos sin función renal normal. Valorar uso de profilaxis (hidratación con suero salino)

Supervivencia en los pacientes con ascitis

Mortalidad: 40% en 1 año
50% en 2 años

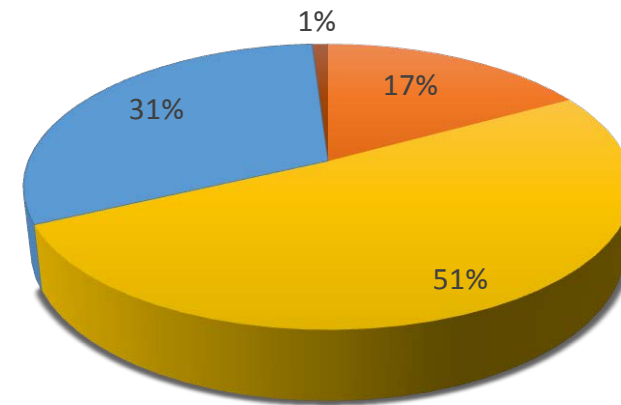
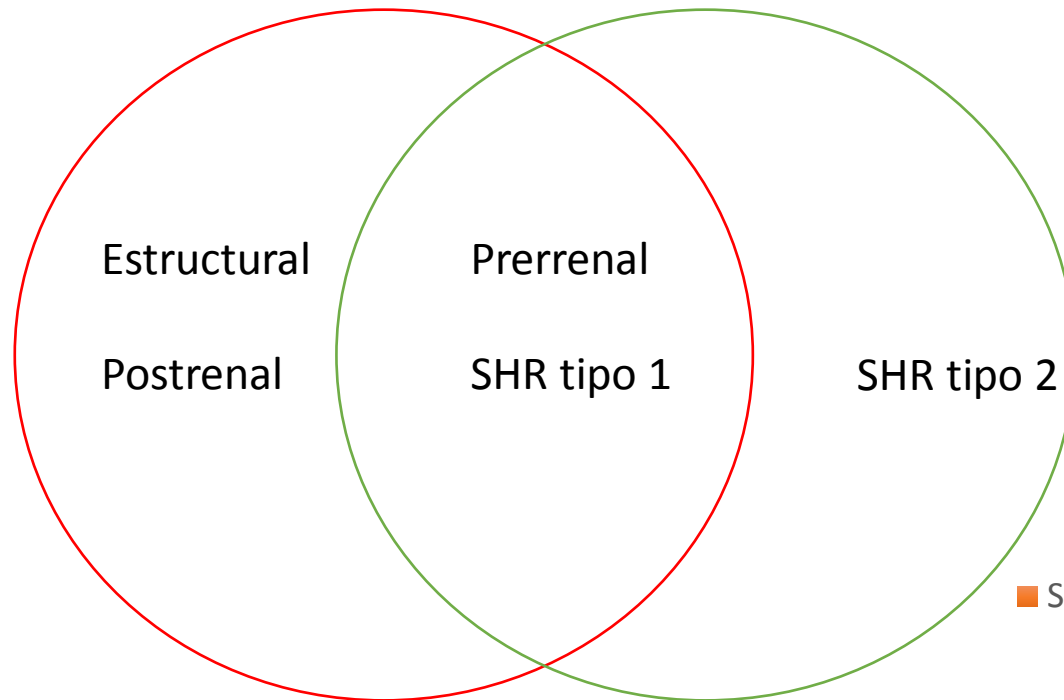


SD. HEPATORRENAL

Clasificación de la insuficiencia renal en la cirrosis

AKI

Insuficiencia renal funcional



■ SHR tipo 1 ■ Prerrenal ■ Estructural ■ Postrenal

Wong F. En Schiff ER. Diseases of the Liver. 2012

Estadios AKI	Criterio Creatinina	Criterio Flujo Urinario
Estadios AKI I	Incremento de la creatinina sérica mayor o igual a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$) o incremento mayor o igual a un 150%-200% del basal	Flujo urinario $< 0,5 \text{ ml/kg/hora}$ por > 6 horas
Estadios AKI II	Incremento de la creatinina sérica superior a un 200%-300% del valor basal	Flujo urinario $< 0,5 \text{ ml/kg/hora}$ por > 12 horas
Estadios AKI III	Incremento de la creatinina sérica superior a un 300% del basal o creatinina sérica $\geq 4,0 \text{ mg/dl}$ ($\geq 354 \mu\text{mol/L}$) después de un aumento agudo superior a $0,5 \text{ mg/dl}$ ($44 \mu\text{mol/L}$)	Flujo urinario $< 0,3 \text{ ml/kg/hora}$ por > 24 horas o anuria por 12 horas

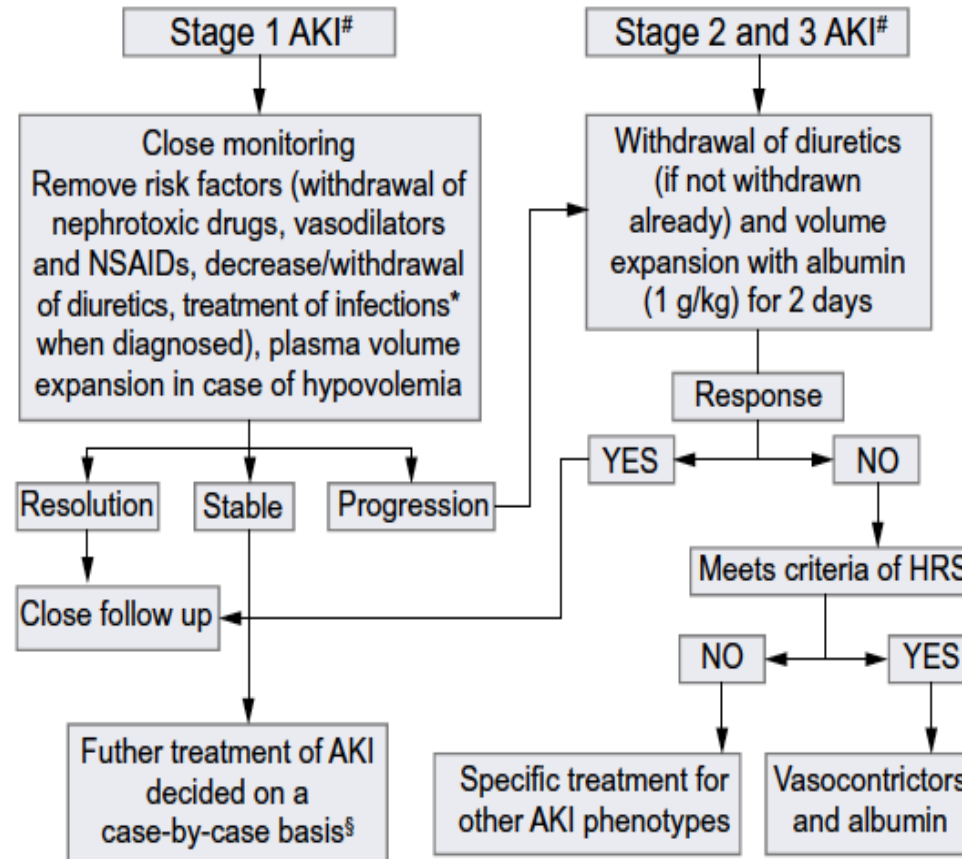
S. Hepatorrenal: definición y algoritmo de tratamiento

Definición

- Cirrosis con ascitis
- Creatinina sérica $\geq 1,5$
- Ausencia de mejoría tras retirada de diuréticos y expansión con albúmina
- Ausencia de shock
- Ausencia de agentes nefrotóxicos
- Ausencia de enfermedad renal intrínseca

Salerno F. Gut 2007

Algoritmo



Angeli P. J Hepatol 2015

(KDIGO) criteria for AKI:

Increase in sCr by ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours or increase ≥ 1.5 times baseline over the prior 7 days

SINDROME HEPATORRENAL

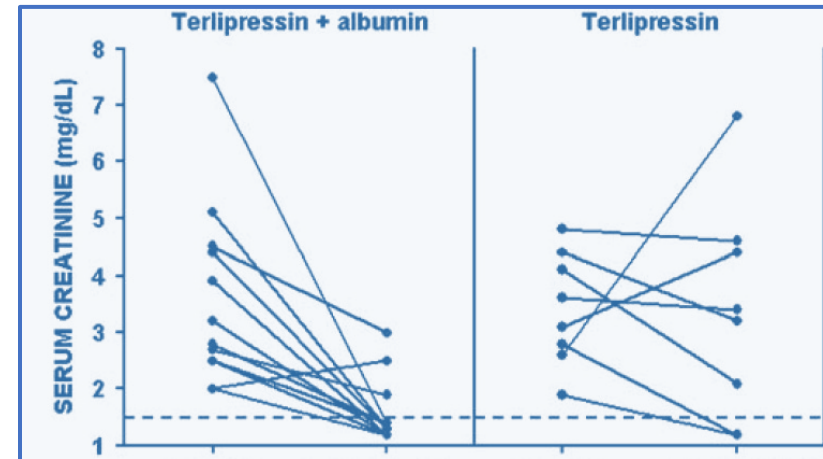
- IR renal funcional ($Cr > 1,5$ mg/dl) sin lesión orgánica del riñón, en pacientes con cirrosis hepática avanzada o hepatopatía fulminante.
- Descartadas otras causas de IR prerrenal, shock, sepsis, AINES, etc.
- No mejoría tras suspender diuréticos y expansión de volumen
- Generalmente excreción $Na < 10$ meq/día
- Consecuencia de una vasoconstricción renal
- Desencadenantes: PBE, HDA, cirugía, infecciones, paracentesis

TIPOS DE S. HEPATORRENAL

- TIPO 1. **deterioro rápido de la función renal**, alcanzando más de 2,5 mg/dL de creatinina en menos de 2 semanas. Mortalidad del 90%
- TIPO 2. **deterioro más estable de la función renal**, con valores de creatinina entre 1,5 mg/dL y 2,5 mg/dL durante varias semanas. Se da en el marco de ascitis refractaria. Mortalidad del 50%

Tratamiento del S. Hepatorrenal

- Terlipresina
- Noradrenalina
- Midodrina + Octreótido
- TIPS
- TOH



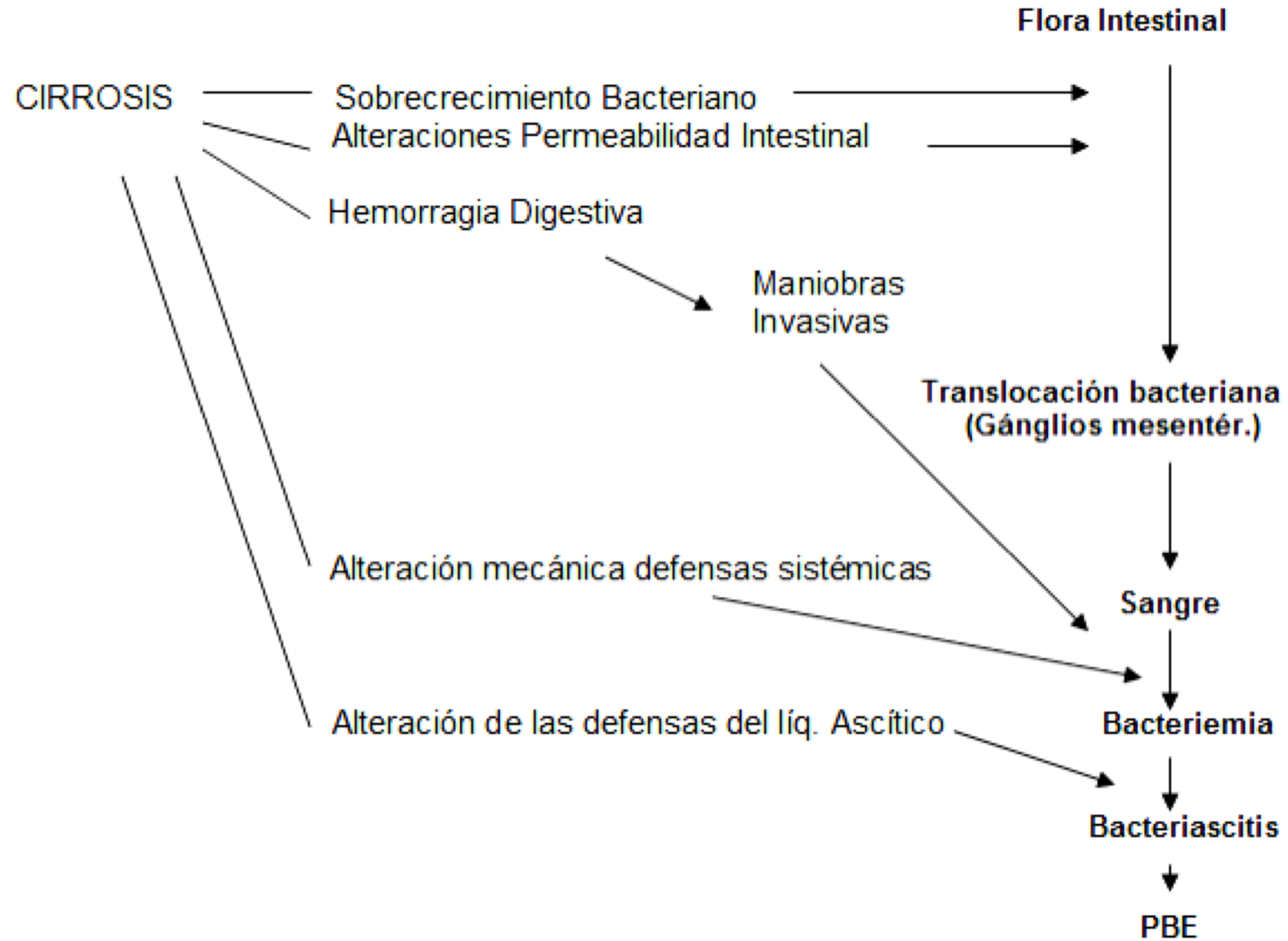
Ortega R. Hepatology 2002

*perfusión continua (glucosado)

Cavallin M. Hepatology 2016

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA PATOGENIA



FACTORES PREDISPONENTES DE PBE

- Gravedad de la Enf. Hepática
- Ascitis y Proteínas LA < 1-1,5 g/dl
- Episodio previo de PBE
- Maniobras invasivas
- Alcoholismo
- malnutrición

Tipos de cultivo y PMN en LA

	Cultivo L. Ascítico	PMN/LA/uL
Normal	-	<250
PBE	+	>250
Bacteriascitis	+	<250
Ascitis neutrocítica (PBE con cultivo) Variante de PBE	-	>250

DIAGNOSTICO: 10 ml de LA en frascos de hemocultivos + recuento PMN

Infección del líquido ascítico / pleural

Condición	Recomendación
Paracentesis	Hospitalización, hemorragia, shock, fiebre, dolor abdominal, diarrea, deterioro de la función hepática o renal
PBE	≥ 250 PMN Cefotaxima 2 g / 8 h, albúmina
PBS	≥ 250 PMN, PT, glucosa, LDH TAC
Bacteriascitis	< 250 PMN , cultivo (+), signos de infección Cefotaxima 2 g / 8 h
EBP	≥ 250 PMN Cefotaxima 2 g / 8 h

BACTERIAS MÁS FRECUENTES

Organismo	Número de aislamientos (%)					
	Bhuva et al. (51)	Dupeyron et al. (52)	do Amaral et al. (54)	Reginato et al. (55)	Bobadilla et al. (56)	Astencio et al. (45)
<i>Escherichia coli</i>	46	43	25,5	31,7	71,4	52,6
<i>Streptococcus</i> sp.	30	15	8,5	7,9	7,1	15,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	10	14,9	7,9	14,2	21
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	7	10,6	7,9	-	-

Tb Enterococo faecalis, Enterococo faecium Enterobacter cloacae

TRATAMIENTO DE PBE

- PBE, Ascitis neutrocítica y bacteriascitis en 2 ocasiones o más
- Albúmina iv (evita SHR) + AB
 - cefotaxima o ceftriaxona o Aztreonam
 - Amoxicilina clavulánico.
 - Quinolonas

Evaluar disminucion de neutrófilos <250 o bajada $>$ de 50% en 48-72 h.

Mantener tto 5 días.

PREVENCION PBE

NORFLOXACINO 400 MG/DIA

- HDA: NORFLOXACINO 400 MG/12 H 7 DIAS

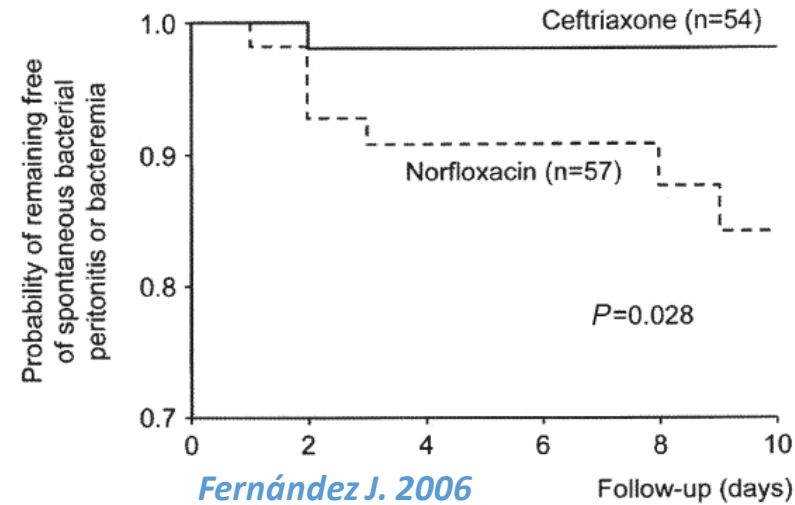
PBE

Proteinas LA < 1 g/dl, o BT > 3,2 mg/dl o PLT < 90.000

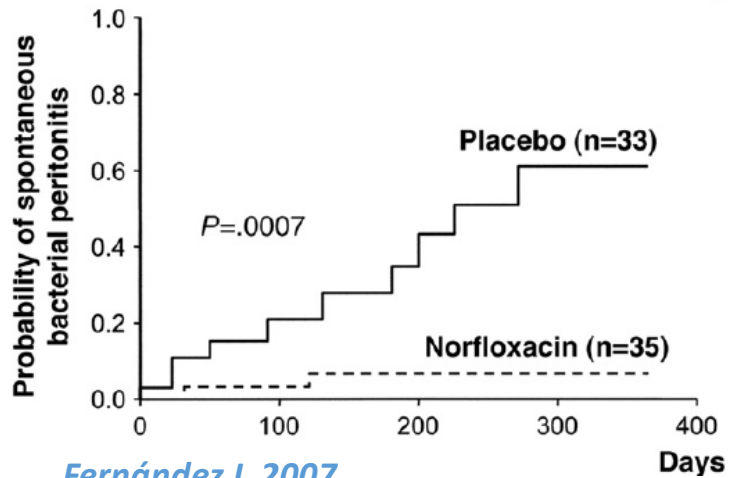
Espera de TH

Profilaxis de la PBE

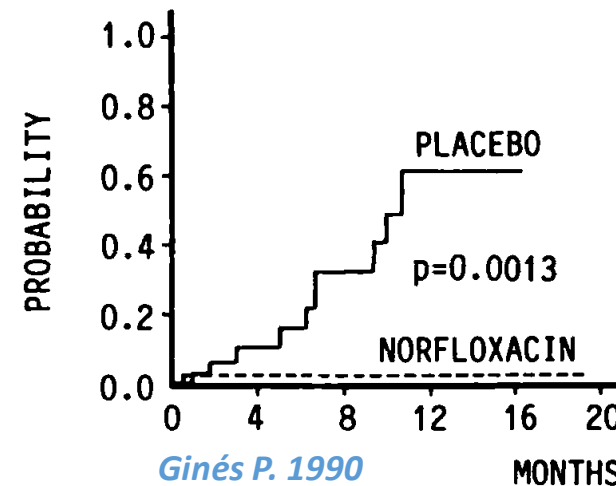
Pacientes con hemorragia digestiva



Pacientes con proteínas en LA < 15 g / L



Pacientes con PBE previa

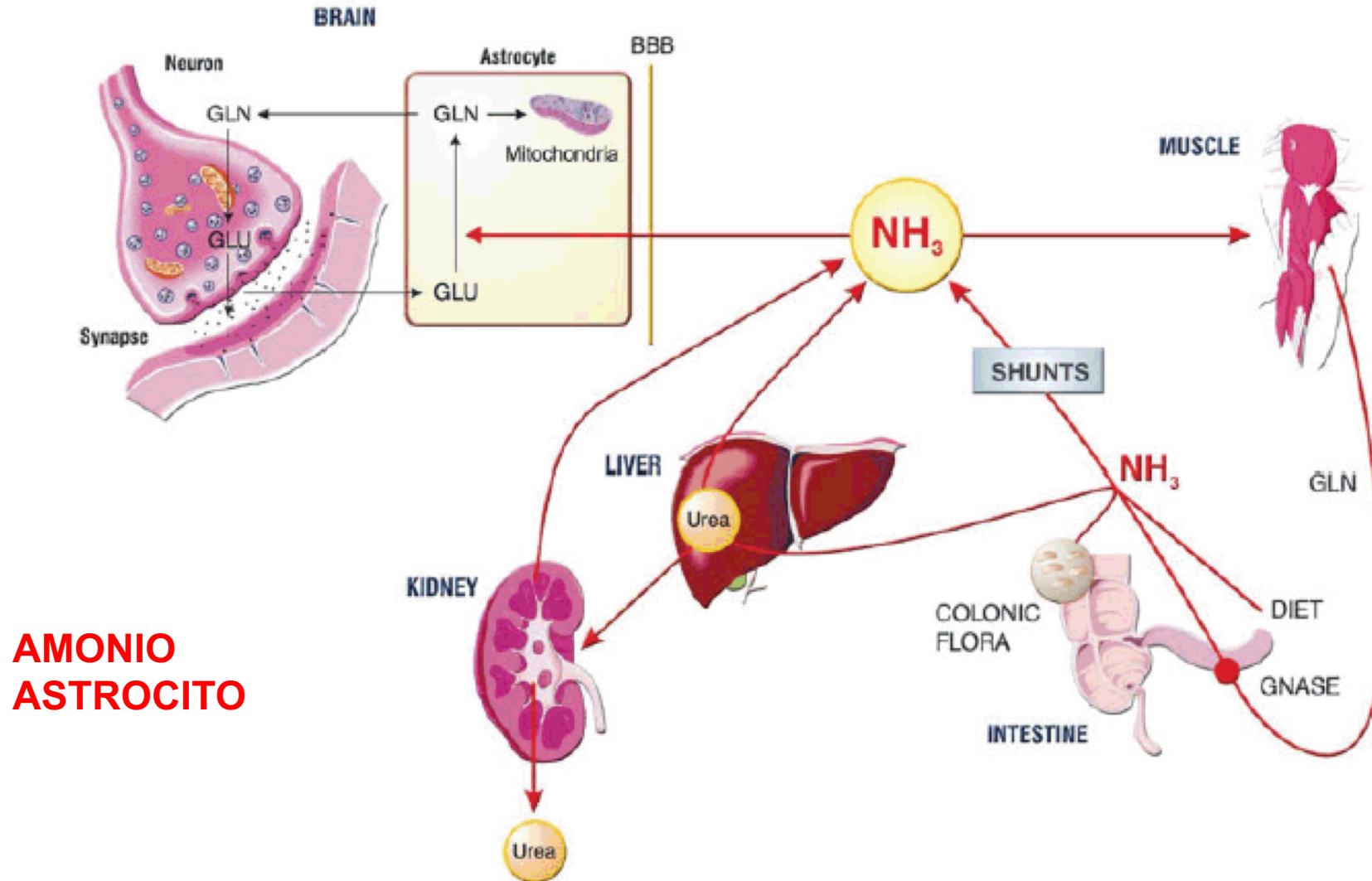


ENCEFALOPATIA HEPATICA

Patogenia de la EH

Medscape®

www.medscape.com



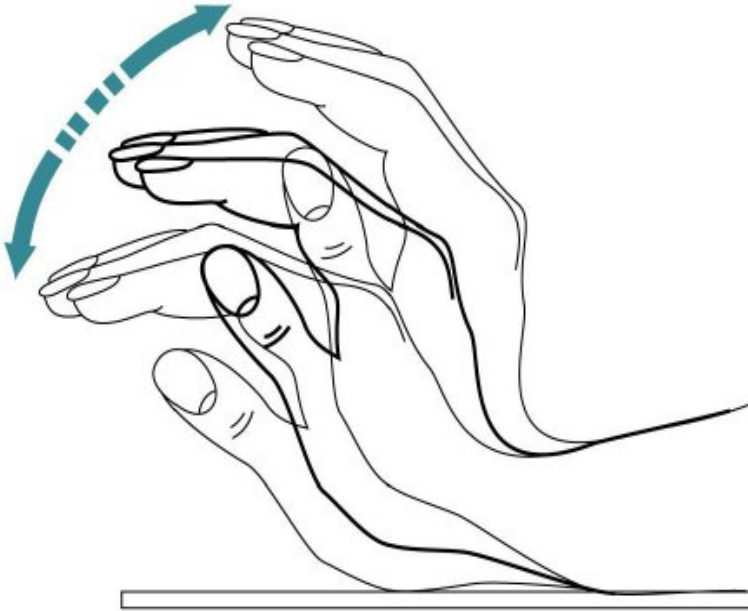
EH. Neurotoxinas

- **AMONIO:** Principal factor implicado en la EH
Favorece el EDEMA CEREBRAL (ASTROCITOS)
- **Benzodiazepinas endógenas y sistema GABA**
- **Manganeso:**
 - Causa la hiperintensidad de los ganglios de la base (RM).
 - Responsable de los síntomas extrapiramidales
- **AA aromáticos** (triptófano, serotonina)
- **Respuesta inflamatoria**

EH. Astrocitos

- **Principal célula implicada en la EH**
- Edema astrocitario por hiperamonemia
- Degeneración astrocitaria de Alzheimer tipo II (por acúmulo de agua en el astrocito) en pacientes que fallecen de EH

Encefalopatía hepática



West Haven Criteria

- I. Ausencias. Euforia o ansiedad. Periodo de atención reducido. Deterioro en sumar o restar. Alteración del ritmo del sueño.
- II. Letargia o apatía. Desorientación en el tiempo. Cambios en la personalidad. Conducta inapropiada. Dispraxia. Asterixis
- III. Somnolencia. Confusión. Desorientación. Conducta extraña.
- IV. Coma

Conn HO. Gastroenterology 1977

EH. Grados

Grado Clínico	Signos Clínicos	Asterixis
Grado I Pródromo	Alerta. Euforia / Depresión. Escasa concentración. Retardo mental (Bradipsiquia). Inversión del ritmo vigilia-sueño.	+ / -
Grado II Pre-Coma	Amodorramiento. Letargia. Conducta inapropiada. Desorientación.	+
Grado III Coma temprano	Estuporoso pero “despertable”. Confusión clara. Lenguaje incoherente.	+
Grado IV Coma profundo	Coma. Escasa / nula respuesta a estímulos dolorosos.	-

Encefalopatía Mínima: afectación de la calidad de vida

Encefalopatía hepática mínima

Es una disfunción cerebral leve que no puede ser detectada en la exploración clínica convencional, el diagnóstico se puede establecer mediante pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas.

- 2/3 en pacientes cirróticos
 - Evolución hacia EH manifiesta
 - MC: daño a la percepción visual y orientación visuoespacial, procesos mentales lentos, pérdida de memoria, hipoprosexia y disminución de la concentración.
 - Screening: de rutina vs actividad de riesgo.
- + se pueden recomendar disacáridos no absorbibles
- Sin evidencia de que medidas de profilaxis disminuyan la progresión a EH manifiesta.

Alteración
de la
conciencia

Factores precipitantes*

Causas
alternativas

Episódica	Recurrente
Infecciones	Trastorno hidroelectrolítico
Hemorragia	Infecciones
Sobredosis de diuréticos	No identificado
Trastorno hidroelectrolítico	Estreñimiento
Estreñimiento	Sobredosis de diuréticos
No identificado	Hemorragia

* Por orden de frecuencia decreciente

Factores
precipitantes

Tratamiento
empírico



AASLD PRACTICE
GUIDELINE

Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease:
2014 Practice Guideline by AASLD and EASL

EH Aguda.

¿Qué medidas tomamos por guardia?

- 1) Descartar otros diagnosticos alternativos.
- 2) Detectar factores precipitantes
- 3) Búsqueda de probables focos infecciosos frecuentes en el paciente cirrotico.
- 4) Medidas terapeuticas

Diagnosticos diferenciales

Causas metabolicas

- **Hipoglucemia**
- **Hipoxia**
- Hiponatremia

Causas vasculares

- ACV
- HSA

Trauma

MEC

Farmacos o toxinas

- Alcohol (intoxicacion, sme abstinencia, encefalopatia de Wernike)

EH. Tratamiento (1)

- 1. Corrección de factores precipitantes.**
- 2. Descartar infecciones**
- 3. Disminución del Amoniaco Intestinal:**
 - **Disacáridos no absorbibles* . Lactulosa. Lactitol** (Vía oral / Enemas)
Incorporan amoniaco a la flora intestinal, efecto catártico
 - **Antibióticos no absorbibles.** Destruyen las bacterias proteolíticas productoras de nitrógeno
 - **Rifaximina*** (útil en el tratamiento y prevención de la EH)
 - Otros: Neomicina / Paromomicina/Metronidazol.
 - **No útil la restricción proteica** (por desnutrición y aumento del catabolismo)

EH. Tratamiento (2)

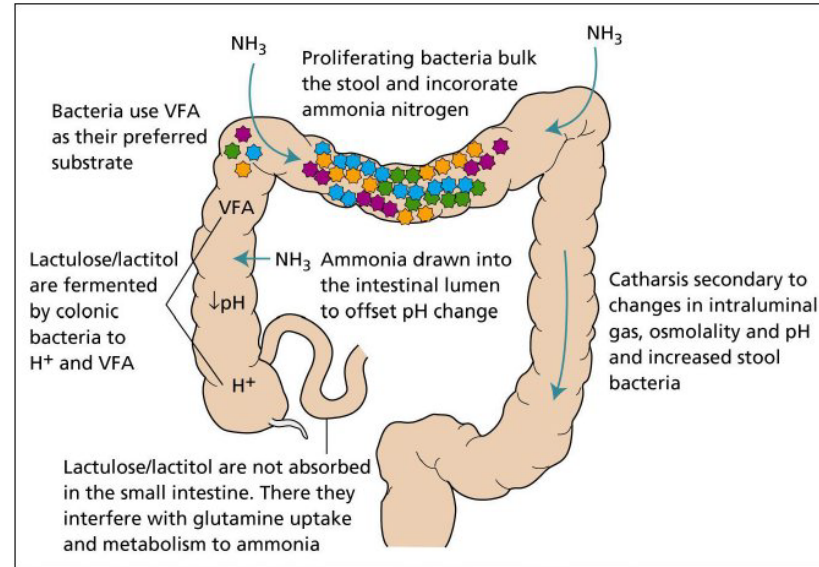
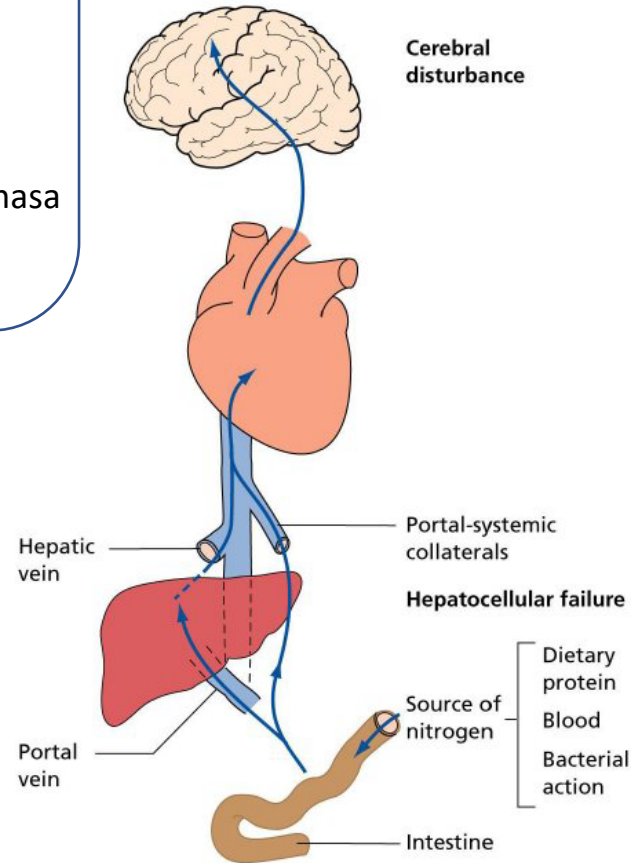
4. **Oclusión de colaterales portosistémicas.** En encefalopatía recurrente, función hepática adecuada
Encefalopatía por TIPS: colocar prótesis de menor calibre
5. **Otros:**
 - Flumazenil IV. Antagonista de Receptor de BZD
 - Moduladores del metabolismo del amoníaco (reducen el amonio plasmático)
 - L-ornitina L-aspartato (LOLA)
 - Probióticos (?)
 - Zinc
 - Terapias de detoxificación: MARS...
6. **Trasplante hepático.**

Lactulosa/Lactitol en la encefalopatía hepática

Laxante (↑ osmolaridad y ↓ pH)

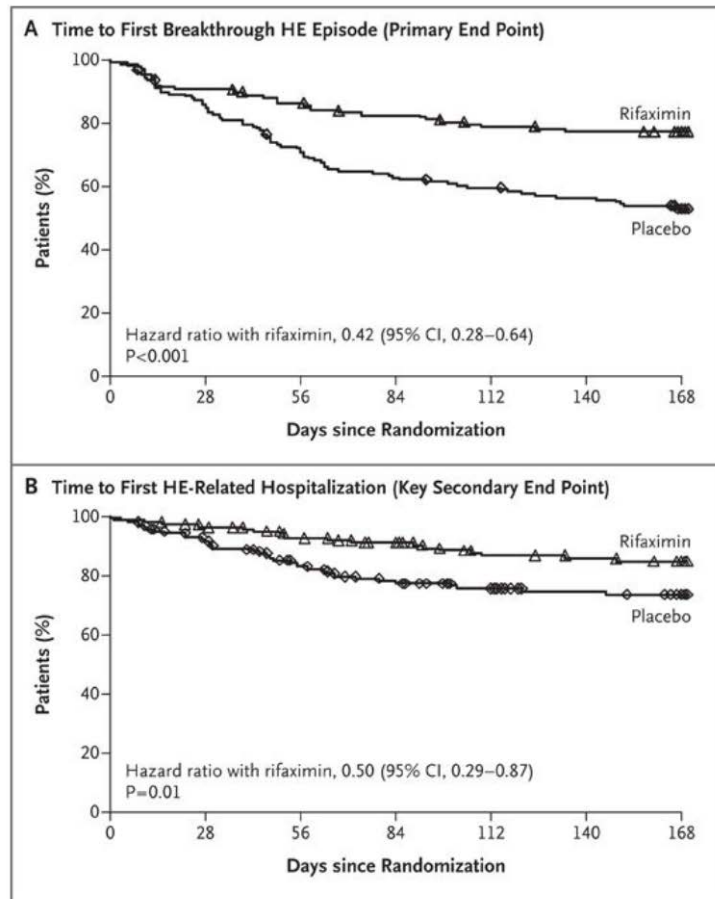
Captación de NH_3 por bacterias

Disminución síntesis amonio
(inhibición de síntesis de glutaminasa)



Antibióticos en la encefalopatía hepática

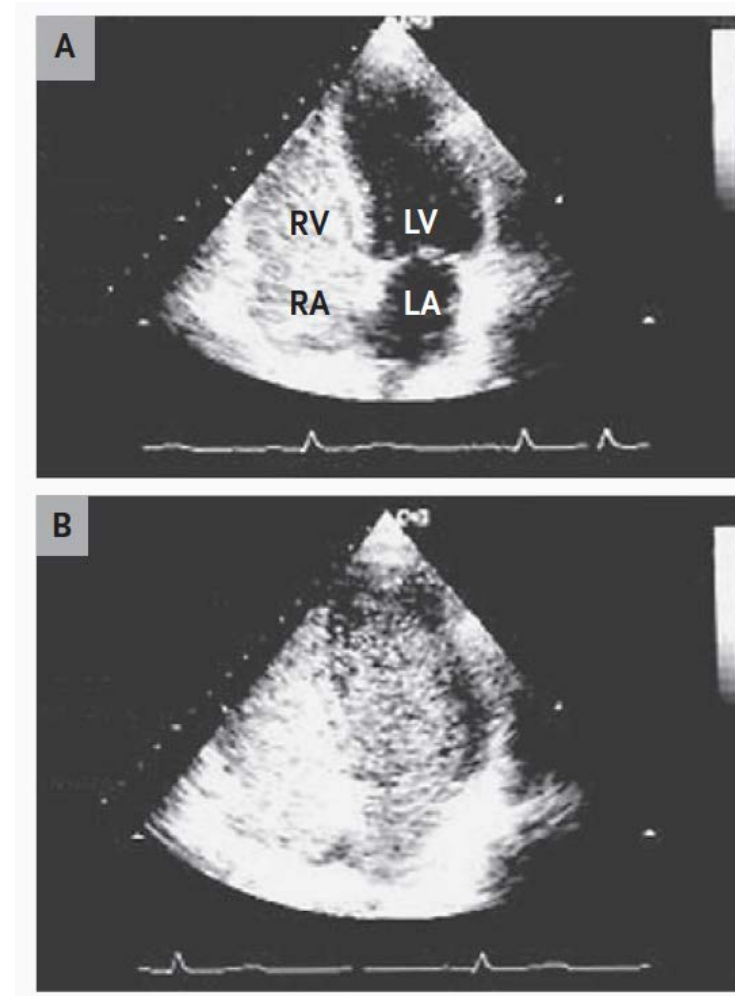
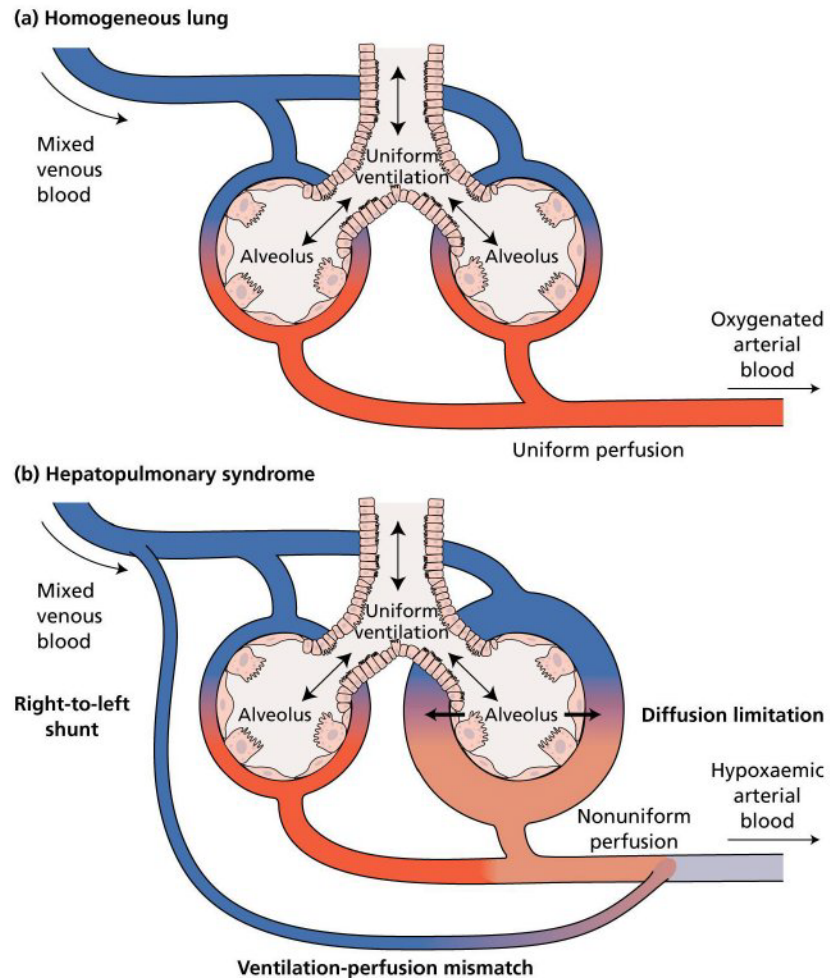
Rifaximina



- Rifaximina
 - *Bass NM. NEJM 2010*
- Metronidazol
 - *Morgan MH. Gut 1982*
- Neomicina
 - *Hawkins RA, Adv Exp Med Biol 1994*



Síndrome hepato-pulmonar



SD HEPATOPULMONAR

- Prevalencia entre el 5-32% de los cirróticos.
- Provocado por VD intrapulmonar, o por shunt av pulmonares.
- Disnea y platipnea, ortodeoxia. Síntomas más característicos.
- Sospechar si $PO_2 < 80$ mmHg y/o gradiente alveolo-arterial ≥ 15 mmHg, se puede sospechar si $SatO_2$ en pulsioximetría $< 96\%$ (S 100% y E 88%).
- Dx mediante ecocordio con burbujas, + si aparición en AI entre los 3-6 ciclos cardiacos.
- Inyección de MAA, +invasivo – sensible.

SD HEPATOPULMONAR

- Infrecuente la resolución espontánea.
- No terapias farmacológicas efectivas.
- TIPS (datos insuficientes), puede aumentar al VD.
- Embolización de Shunt si comunicaciones AV..
- TOH

SD HEPATOPULMONAR. TOH

- Reversión completa en el 85% de los pacientes.
- $PO_2 < 60$ mmHg debe ser valorado para TOH.
- $PO_2 < 45$ mmHg aumenta el riesgo de mortalidad posTOH

SD. PORTOPULMONAR

- Hipertensión pulmonar en ausencia de otras causas, en paciente con HTP.
- Asintomático (+frec), disnea, signos de de fallo cardiaco dcho.
- Grados:
 - Leve: PSAP 25-35 mmHg
 - Moderada: PSAP 35-45 mmHg
 - Severa: PSAP >45 mmHg
- Diagnóstico por ecocordio.
- Valorar cateterismo dcho (valoración preTOH).

SD PORTOPULMONAR

- Prevalencia del 3-10%.
- Factores de riesgo: Mujer, enf autoinmune.
- No asociación con severidad de insuf. Hepática ni de HTP.

SD. PORTOPULMONAR. TRATAMIENTO

- ANTAGONISTAS RECEPTORES ENDOTELINA
 - BOSENTAN
 - AMBRISANTAN, MACITENTAN.
- INHIBIDORES SUBTIPO 5 FOSFODIESTERASA
 - SILDENAFILO (riesgo de HDA varicosa)
- ANALOGOS PROSTACICLINAS
 - EPOPROSTENOL
 - ILOPROST

TIPS contraindicación relativa si PSAP >35.

Suspender Betabloqueantes.

SD PORTOPULMONAR. TOH

- PSAP > 45 mmHg contraindicación.
- Iniciar TTO de la Hipertensión pulmonar y reevaluar.

Principales complicaciones de la cirrosis

- **Hipertensión portal:** Ascitis, Hemorragia por varices
- **Malignidad:** Carcinoma hepatocelular, Colangiocarcinoma
- **Infecciones bacterianas:** Bacteriemia, Clostridium D, Celulitis, Neumonía, PBE
- **Cardiopulmonares:** Cardiomiopatía, Hidrotórax, Hipertensión portopulmonar, S. Hepatopulmonar
- **Gastrointestinales:** Hemorragia no varicosa, Enteropatía pierdeproteínas, Trombosis venosa

- **Renales:** 'AKI', S. Hepatorrenal
- **Metabólicas:** Insuficiencia suprarrenal, Hipogonadismo, Hiponatremia, Malnutrición, Osteoporosis
- **Neuropsiquiátricas:** Encefalopatía, Depresión
- **Hematológicas:** Anemia, Hipercoagulabilidad, Hiperesplenismo, Coagulopatía
- **Causa desconocida:** Calambres musculares, Disfunción eréctil, Fatiga, Prurito

SD. BUDD-CHIARI

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI (BCS)

“Obstrucción a la salida del flujo venoso hepático, localizada desde las pequeñas vénulas hepáticas hasta la entrada de la vena cava inferior a la aurícula derecha”

PRIMARIO

SECUNDARIO: compresión/invasión por tumores, abscesos o quistes

EPIDEMIOLOGÍA

- Enfermedad rara
- Predomina ligeramente en mujeres
- Más frecuente 3ª-4ª década
- Mayor incidencia en Asia
- 15% se asocia a trombosis venosa portal

ETIOLOGÍA

	%
Trombofilia hereditaria	21
Trombofilia adquirida	44
Neoplasias mieloproliferativas (JAK2+)	49
Factores hormonales	38
- Anticonceptivos orales	3
- Embarazo	6
Hemoglobinuria paroxística nocturna	19
Otros factores sistémicos	23

- En más del 80% se identifica una enf. subyacente
- 25-46% más de un factor etiológico

ETIOLOGÍA

TROMBOFILIA HEREDITARIA: mutación G1691A f V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, deficiencia prot. C, deficiencia prot. S

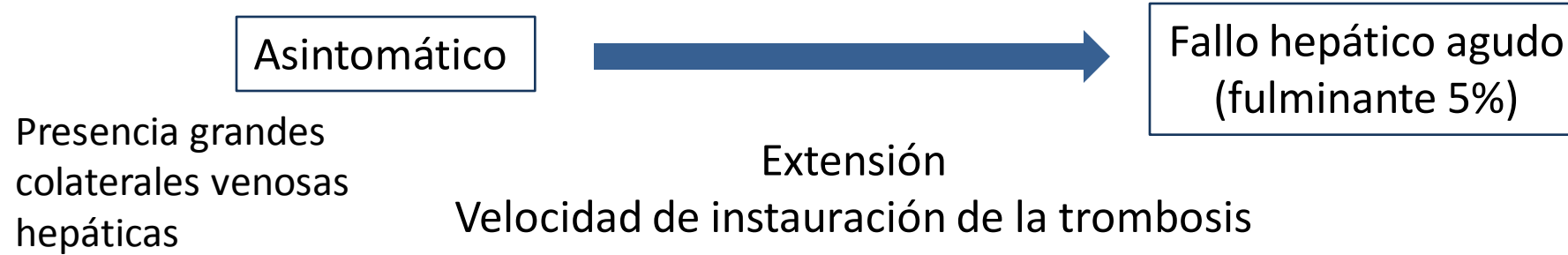
TROMBOFILIA ADQUIRIDA: sínd. antifosfolípido, hiperhomocisteinemia, hemoglobinuria paroxística nocturna

ENFS MIELOPROLIFERATIVAS: policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática

FACTORES HORMONALES: anticonceptivos orales, embarazo (3 meses antes)

FACTORES SISTÉMICOS: enf. tejido conectivo, EII, Behçet, sarcoidosis, vasculitis

CLÍNICA



Ascitis 83%
Hepatomegalia 67%
Dolor abdominal 61%
Varices esofagogástricas 58%
Hemorragia digestiva 5%

AGUDO

- dolor abdominal y ascitis importante
- AST y ALT 100-600 UI/ml
- FA x2-3vn
- BT poco elevada

SUBAGUDO

- ascitis
- escasa necrosis hepatocelular

CRÓNICO

- datos hepatopatía crónica
- complicaciones HTportal
- bioquímica hepática normal o poco alterada
- hipoalbuminemia

DIAGNÓSTICO RADIOLOGÍCO

Eco-doppler (sensibilidad 75%)

- material ecogénico en una o más venas suprahepáticas, con ausencia de flujo en la totalidad del vaso o distalmente a la trombosis
- ausencia total de una o más venas suprahepáticas (cordón hiperecogénico)
- vena hepática sustituida por vaso tortuoso

- hepatomegalia heterogénea y ascitis (BCS agudo), aspecto cirrosis (BCS crónico)
- dilatación de la vena caudada
- existencia colaterales veno-venosas intrahepáticas, portosistémicas y vena porta
- nódulos hepáticos (BCS crónico): asemejan a la hiperplasia nodular focal.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

TC y Resonancia Magnética

- confirmar diagnóstico si no se dispone de ecografista con experiencia.
- caracterización nódulos

Venografía

- si anteriores pruebas no son diagnósticas
- caracterización anatomía previo a tratamiento

Biopsia hepática si las técnicas de imagen no demuestran obstrucción, para valorar trombosis de pequeñas venas hepáticas

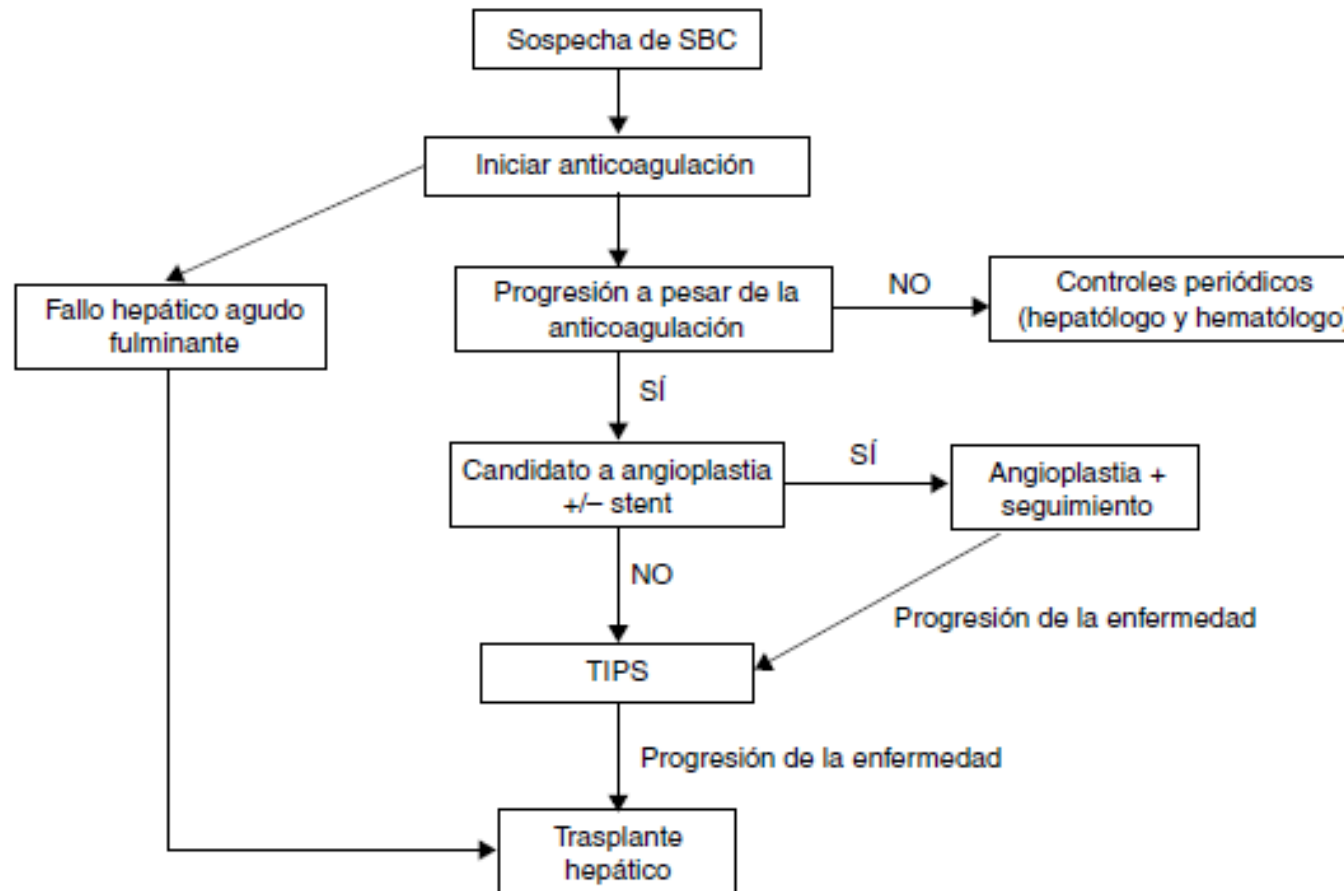
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

HEMATÓLOGO

- ✓ Estudio sangre periférica: alteraciones enmascaradas por la HTP
- ✓ Mutación JAK2 V617F (enfs. mieloproliferativos)
- ✓ Mutación CALR (calrreticulina)
- ✓ Citometría de flujo (hemoglobinuria paroxística nocturna)
- ✓ Factor V de Leiden y mutaciones G20210A protrombina
- ✓ Anticoagulante lúpico
- ✓ Anti- β 2-glicoproteína I (síndrome antifosfolípido)
- ✓ Niveles antitrombina, proteína C y proteína S (si nivel protrombina normal)
- ✓ Biopsia médula ósea

TRATAMIENTO

- Causa protrombótica subyacente
- Disminuir congestión hepática
- Prevenir y tratar complicaciones HTportal



ANTICOAGULACIÓN

Precoz

Indefinida

Acenocumarol o warfarina (INR 2-3)



ANGIOPLASTIA +/- STENT

Si estenosis segmentarias o parciales o cortas de las vs suprahepáticas o de la VCI. Inconveniente: reestenosis (se evitan con stent)



TIPS

Tratamiento derivativo de elección

Prótesis recubiertas

BCS-TIPS PI ≥ 7 ----- considerar TOH (edad, bilirrubina, INR)



CIRUGÍA

Solo si imposibilidad de tratamiento endovascular



TRASPLANTE HEPÁTICO

Si no es posible la derivación o cirrosis

PRONÓSTICO

- Sin tratamiento mortalidad 90% a los 3 años
- Con tratamiento supervivencia 1, 2 y 5 años: 87, 82 y 74%
- Posibilidad desarrollo HCC
- **EMBARAZO**
 - excelente pronóstico materno si enfermedad controlada
 - menos favorable para el feto
 - si tratamiento con antagonistas vitamina K: riesgo de abortos y malformaciones (cambiar a HBPM y monitorizar actividad de anti-Xa)

Darwish. Ann Intern Med 2009;151:167-175

Seijo et al. Hepatology 2013;57:1962-1968

EASL Clinical Practice Guidelines; Vascular diseases of the liver. J Hepatol 2015

TRASTORNOS DE COAGULACION CIRROSIS

- El hígado sintetiza la mayoría de factores de coagulación y sus inhibidores.
- En la cirrosis:
 - Trombopenia
 - Disminución de factores procoagulantes e inhibidores
 - Disminución de proteínas fibrinolíticas
 - Aumento F VIII y F Von Willebrand.

Cuadro 1. Factores de coagulación, inhibidores y síntesis.

Factor	Síntesis	Función
Procoagulantes		
Fibrinógeno	Hígado, sitios extrahepáticos	Precursor de fibrina
Factor II (protrombina)	Hígado	Precursor de la trombina
Factor V	Hígado, endotelio, plaquetas	Cofactor en complejo protrombinasa
Factor VII	Hígado	Unido al factor tisular activa a factores IX y X
Factor VIII	Hígado, sitios extrahepáticos	Cofactor
Factor IX	Hígado	Activa al factor X
Factor X	Hígado	Convierte protrombina a trombina
Factor XI	Hígado	Activa al factor IX
Factor XII	Hígado	Activa al factor XI
Factor XIII	Hígado, sitios extrahepáticos	Une polímeros de fibrina
Precalicroína	Hígado	Activa al factor XII
Cinógenos de alto peso molecular	Hígado	Activación del cofactor de factores XII y XI, genera bradicininas
Factor tisular (factor III)	Endotelio, monocitos	Cofactor
Anticoagulantes		
Antitrombina III	Hígado, sitios extrahepáticos	Inactiva la trombina, factores IXa, Xa, XIa, XIIa
Cofactor II de heparina	Hígado	Inactiva la trombina
Proteína C	Hígado, endotelio	Inactiva factores Va y VIIIa
Proteína S	Hígado, endotelio	Aumenta actividad de proteína C
Heparan sulfato	Endotelio	Ligadora de antitrombina III
Trombomodulina	Endotelio	Receptor de trombina permitiendo la unión a proteína c
TFPI (1-2)	Endotelio, hígado	Inhibe factores VIIa, Xa
Fibrinolíticos		
Plasminógeno	Hígado	Precursor de la plasmina
tPA	Endotelio	Activa plasminógeno
Urocinasa	Riñón	Activa plasminógeno
Antifibrinolíticos		
Inhibidor de tPA-1	Endotelio, hígado, plaquetas	Inhibe tPA
Inhibidor de tPA-2	leucocitos	Inhibe tPA
α_2 -antiplasmina	Hígado	Inactiva a la plasmina
TAFI	Hígado	Inhibe la activación del plasminógeno

TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; tPA: activador tisular del plasminógeno; TAFI: Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina.

TROMBOPENIA

- 30-64% de los cirróticos.
- No se suele asociar a sangrados espontáneos
- Esplenomegalia (no relación tamaño de bazo/cifras de plaquetas).
- Disminución síntesis hepática de Trombopoyetina (maduración megacariocitos y formación de plaquetas maduras).

FACTORES DE COAGULACIÓN

- Disminución de F II, V, VII, IX, X y protrombina.
- Disminución de Factor VII más relacionado con el alargamiento del TP.
- Posteriormente la disminución de F XI y XII producen alargamiento del PTTA.
- También disminución de Antitromobina III, Prot C y Prot S. Estado procoagulante.