



**Servicio Gastroenterología
y Hepatología
Hospital Centenario**



Caso Clínico

Seminario Central 21/11/2007

Hombre de 63 años

ANTECEDENTES

- Etilismo de 320 gr/día desde los 20 años de edad y hasta los 56 años (abstinente hasta la actualidad)
- Hepatitis alcohólica en el año 1990
- HDA por várices esofágicas en el año 1995
- Diabetes (con insulina desde el año 2004)
- Sin antecedentes quirúrgicos

HISTORIA DE SU ENFERMEDAD

Portador de hepatopatía crónica en fase cirrótica de origen etílico, con marcadores virales (B y C) negativos, Child "B"

Desarrolló ascitis por primera vez en setiembre del 2000

Desde junio de 2006 desarrolla síndrome ascítico recidivante e hiponatremia, requiriendo numerosas paracentesis terapéuticas

En setiembre de 2006 se complica con insuficiencia renal manifestada por aumento de uremia y creatininemia, por lo cual se suspenden los diuréticos

Nunca había tenido PBE ni encefalopatía

En el exámen físico destacaban un moderado grado de desnutrición con masa muscular disminuída

Ascitis habitualmente a tensión con hernia umbilical reductible

Hígado no palpable y polo de bazo. Edemas en miembros inferiores escasos

HISTORIA DE SU ENFERMEDAD

Ecografía abdominal

Hígado disminuído de tamaño con francos signos de hepatopatía crónica. Ascitis abundante. Sin MOE

VEDA

Várices esofágicas grado II

Gastropatía hipertensiva leve

Ecocardiograma con Burbujas

Hipertrofia concéntrica moderada del VI. Estenosis aórtica moderada. Disfunción diastólica de grado I. Pasaje de burbujas de derecha a izquierda negativo

En febrero de este año se inician los trámites de consulta en el Hospital Argerich para transplante hepático

Se interna el 30/04/2007

Insuficiencia renal

Cuadro de anuria de 24 hs de evolución con aumento de creatininemia y uremia en laboratorio (3 y 160 respectivamente)

Al examen físico se presentaba sin encefalopatía, afebril, normotenso, abdomen a tensión por ascitis habitual y sin peritonismo, edemas en ambos miembros inferiores

Se realiza paracentesis que descarta una PBE (125 elementos)

En la orina presentaba “leucopiuria” por lo que se toman muestras de Uro y Hemocultivos y posteriormente comienza tratamiento con Ciprofloxacina ev

Comienza expansión plasmática con albúmina 1 fco cada 8 hs

	30/04/2007
Hcto	39%
GB	8000
Plaq	140000
VES	3
Ur	162
Cr	3
Na+ / K+	113 / 5,9
FA / GGT	484 / 170
TGO / TGP	43 / 32
LDH	368
Bb T / D	1,24 / 0,6
TP / TASA	17'' / 57%
Albumina	2,1

ORINA 24 hs	02/05/07
Diuresis	2200
Cl Cr	41 ml/min
Urea	16
Creat	955
Sodio (Na+)	13
Potasio (K+)	26
Proteínas	1,32

Evolución Clínica

Mejora la diuresis rápidamente, disminuye el peso. Se mantuvo afebril, normotenso, y hemodinámicamente estable sin cambios

Se realizó paracentesis terapéutica evacuando 5 lts de ascitis

La función renal no se modificó en el laboratorio (Ur y Cr sin mayores cambios)

Al 4º día de internación comienza con **Terlipresina** 1 ampolla cada 8 hs

Se repite orina de 24 hs

ORINA 24 hs	05/05/07
Diuresis	2500
Cl Cr	34 ml/min
Sodio (Na ⁺)	6
Potasio (K ⁺)	35

Evolución Clínica

Completó 7 días con albúmina y 3 conjuntamente con terlipresina

La diuresis se mantuvo 1,5 y 2,5 lts y el peso en descenso, pero con leve mejoría de la Uremia y Creatininemia

Requirió de nueva paracentesis evacuando 5 litros de ascitis

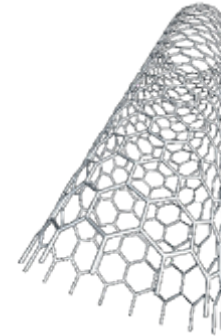
El 15° día de internación presenta nuevamente oligoanuria con aumento de uremia y creatininemia

Se reanuda tratamiento con Albúmina 1 fco cada 8 hs y Terlipresina 1 ampolla cada 8 hs

Se tramita colocación de TIPS

Evolución Clínica

El 18° día de internación se coloca TIPS



Se deriva para cuidados a Unidad coronaria por desarrollar Fibrilación Auricular durante el procedimiento

Se suspenden albúmina y terlipresina y se agrega fursemida (monitoreo con PVC)

Al 6° día post-colocación del TIPS desarrolla cuadro de hipotensión y edema de pulmón, instalando nuevamente oligoanuria con mayor aumento de uremia y creatininemia

Un Eco-doppler demostró permeabilidad del TIPS

Evolución Clínica

Persiste en oligoanuria e hipotensión. Agrega encefalopatía

Se interconsulta con servicio de Nefrología para evaluar posibilidad de diálisis

Mala evolución.

Óbito a los 26° días de internación y 9° día post-colocación de TIPS

	30/04/2007	07/05/2007	14/05/2007	17/05/2007	26/04/2007
Hcto	32%	29%	27%	26%	23%
GB	8000	8900	4560	4800	4320
Plaq	140000	123000	112000	110000	105000
VES	3				
Ur	162	77	112	82	130
Cr	3	1,4	1,81	1,27	2,9
Na+ / K+	113 / 5,9	116 / 4,4	118 / 4,74	111 / 4,5	126 / 4,3
TGO / TGP	43 / 32				
FA / GGT	484 / 170				
LDH	368				
Bb T / D	1,24 / 0,6	1,41 / 0,5		1,16 / 0,3	1,13 / 0,7
TP / TASA	17'' / 57%	15'' / 72%	17'' / 58%		15'' / 68%
Albumina	2,1	2,3	2,2	2,3	2,3

Albumina + Terlipresina

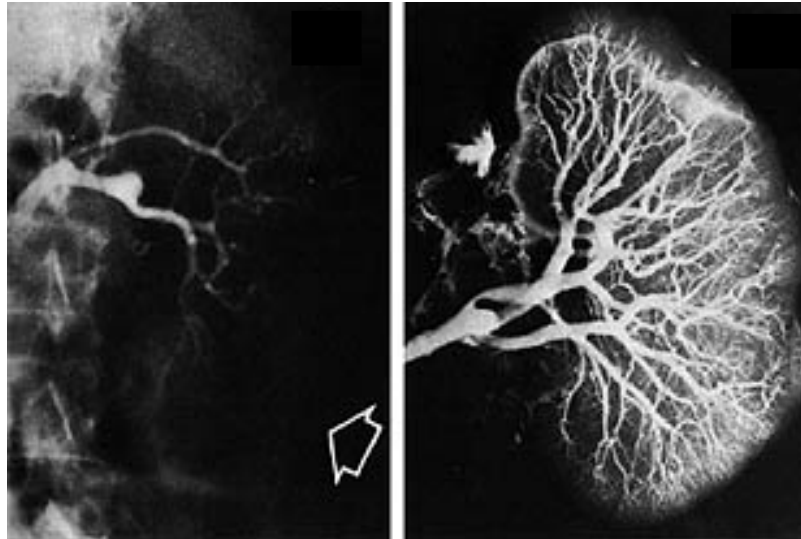
Albumina + Terlipresina

TIPS

Obito



Síndrome Hepatorrenal



**Servicio Gastroenterología y Hepatología
Hospital Centenario**

Perspectiva Histórica y Definición

La asociación entre enfermedad hepática y disfunción renal data desde hace más de 100 años

1863

2007



Perspectiva Histórica y Definición

Flint - 1863

Flint A. Clinical report on hydro-peritoneum based on an analysis of forty-six cases. Am J Med Sci 1863;45:306-

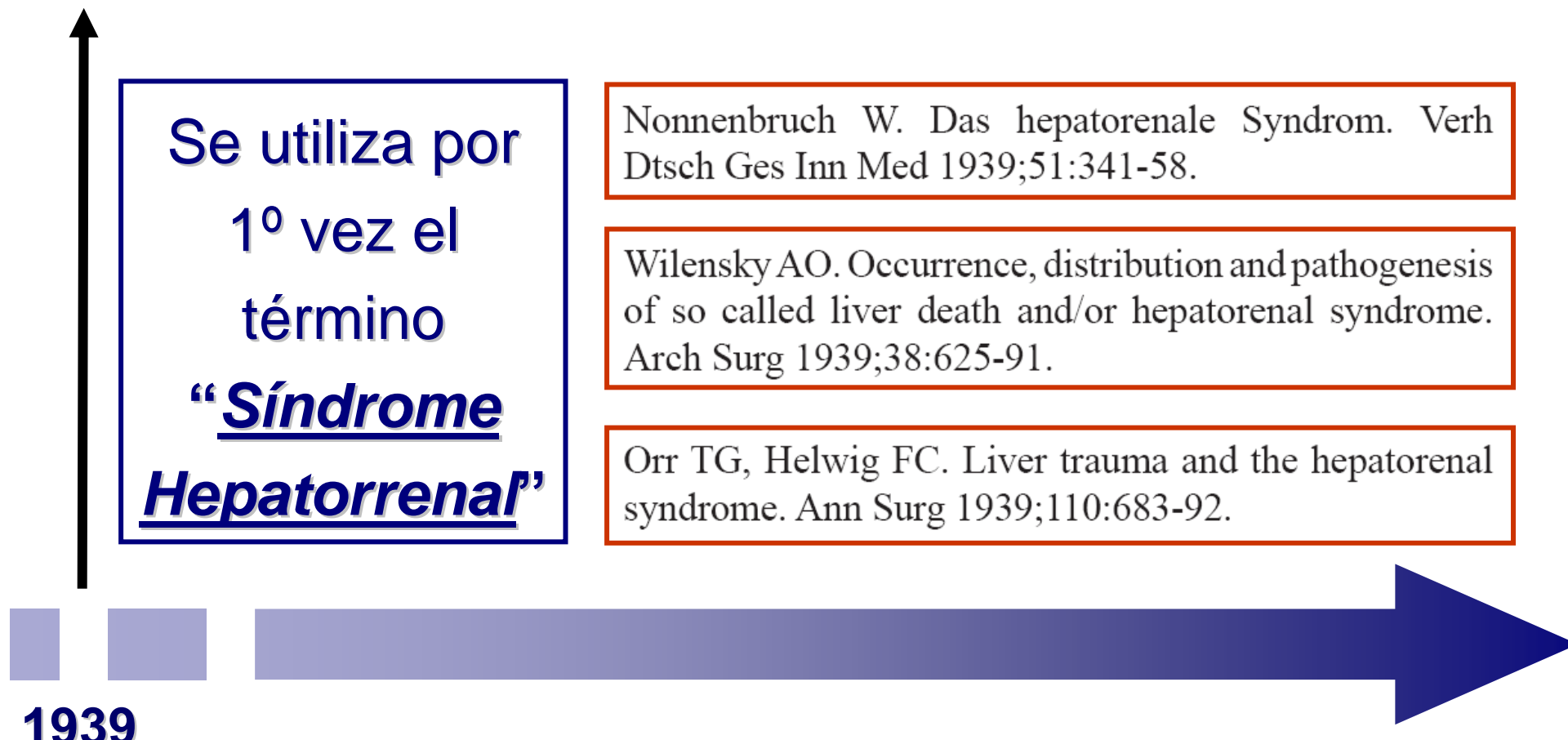
Frerichs - 1877

Frerichs FT. Tratado practico de las Enfermedades del Hígado, de los Vasos Hepaticos y de las Vias Biliares. Madrid: Libreria Extranjera y Nacional, científica y Literaria, 1877.

Fueron los primeros en reportar falla renal oligúrica en pacientes con cirrosis y ascitis en ausencia de alteraciones histológicas renales significativas

1863-1877

Perspectiva Histórica y Definición



Se utiliza por
1º vez el
término
**“Síndrome
Hepatorrenal”**

Nonnenbruch W. Das hepatorenale Syndrom. Verh Dtsch Ges Inn Med 1939;51:341-58.

Wilensky AO. Occurrence, distribution and pathogenesis of so called liver death and/or hepatorenal syndrome. Arch Surg 1939;38:625-91.

Orr TG, Helwig FC. Liver trauma and the hepatorenal syndrome. Ann Surg 1939;110:683-92.

1939

Perspectiva Histórica y Definición

Hecker y Sherlock - 1956

Hecker R, Sherlock S: Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 271: 1121-1125, 1956

Identificaron los primeros cambios electrolíticos y circulatorios en la enfermedad hepática terminal

1956

Perspectiva Histórica y Definición

Epstein - 1970

Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;49:175-85.

Aparece el concepto de vasoconstricción renal

1970

Perspectiva Histórica y Definición

Koppel MH, Coburn JN, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-71.

Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, et al. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:1155-9.

Se estableció
que la falla
renal era
“funcional”

1863 -1877 – 1939 – 1956 – 1970

1969 - 1973

Perspectiva Histórica y Definición

Arroyo – Gines 1996

Arroyo V, Gines P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996;23:164-76.

El Club Internacional de Ascitis se reúne y consensúa “definición y criterios diagnósticos”

1863 -1877 – 1939 – 1956 – 1970 - 1973

1996

Definición - IAC

Síndrome que ocurre en pacientes con enfermedad del hígado crónica y avanzado fallo hepático e hipertensión portal, caracterizado por deterioro de la función renal y marcadas anomalías en la circulación arterial y en la actividad de los sistemas endógenos vasoactivos

- Complicación de la cirrosis aunque también del fallo hepático agudo
- No provoca daño estructural del parénquima renal
- La alteración es funcional
- Puede ser reversible y en algunos casos prevenible
- Puede ser espontáneo o desencadenado por factores precipitantes
- El diagnóstico es por exclusión (no existen marcadores específicos)
- El pronóstico sigue siendo malo y la sobrevida baja

Criterios diagnósticos - IAC

Criterios mayores

- Enfermedad hepática aguda o crónica, con insuficiencia hepática e hipertensión portal

- Proteinuria < 500 mg/día y ausencia de evidencia ecográfica de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa

o aumento del aclaramiento de creatinina de ≥ 11 \times 10 ml/min) tras la suspensión de los diuréticos y la expansión plasmática con 1,5 l de solución salina isotónica

- Proteinuria < 500 mg/día y ausencia de evidencia ecográfica de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa

Criterios diagnósticos - IAC

Criterios adicionales

- Volumen urinario < 500 ml/día
- Sodio urinario < 10 mEq/l
- Osmolaridad urinaria > osmolaridad plasmática
- Sedimento urinario con < 50 hematíes por campo de gran aumento
- Sodio sérico < 130 mEq/l

Epidemiología

Estimación epidemilógica poco conocida

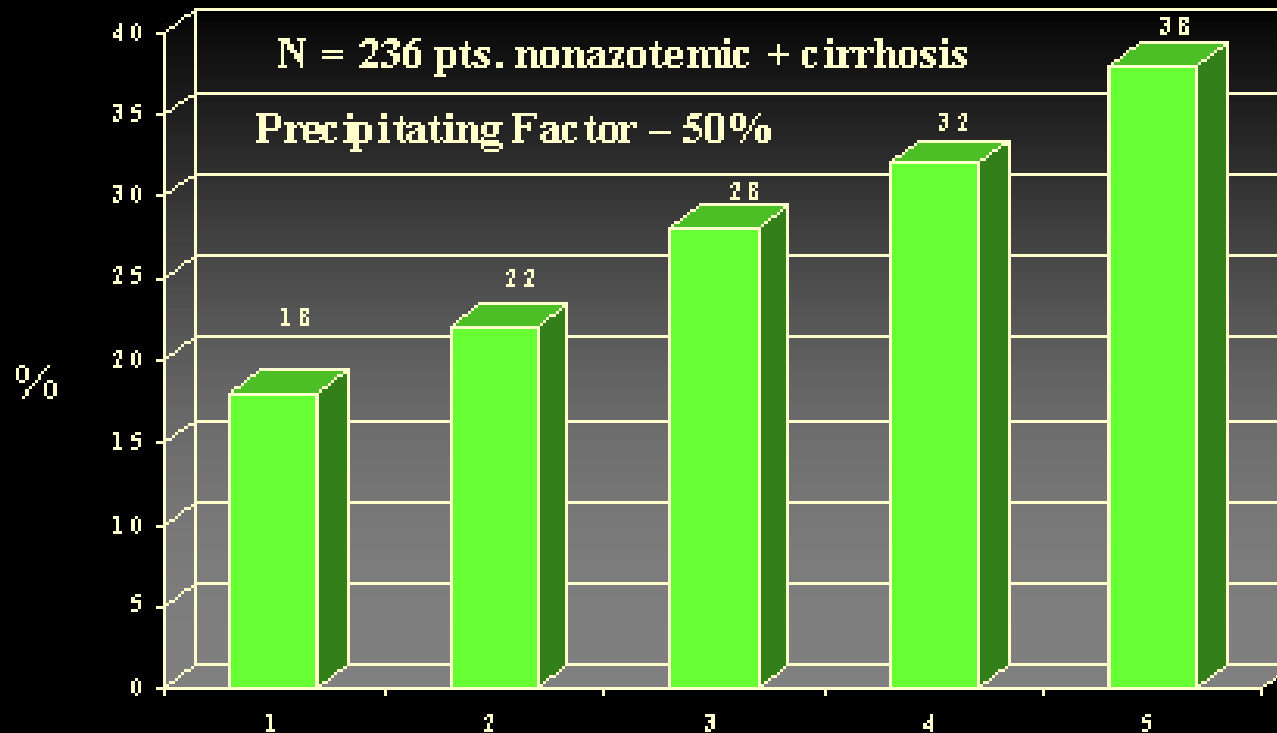
- La mayoría de los estudios clásicos fueron realizados años atrás y utilizaron criterios no estandarizados

Otras causas de falla renal ???

La incidencia referente que existe en la literatura posiblemente no refleje la situación actual

Probabilidad de desarrollar Síndrome Hepatorrenal

Gines et al, Gastroenterology 1993; 1105:229-236



18% al año

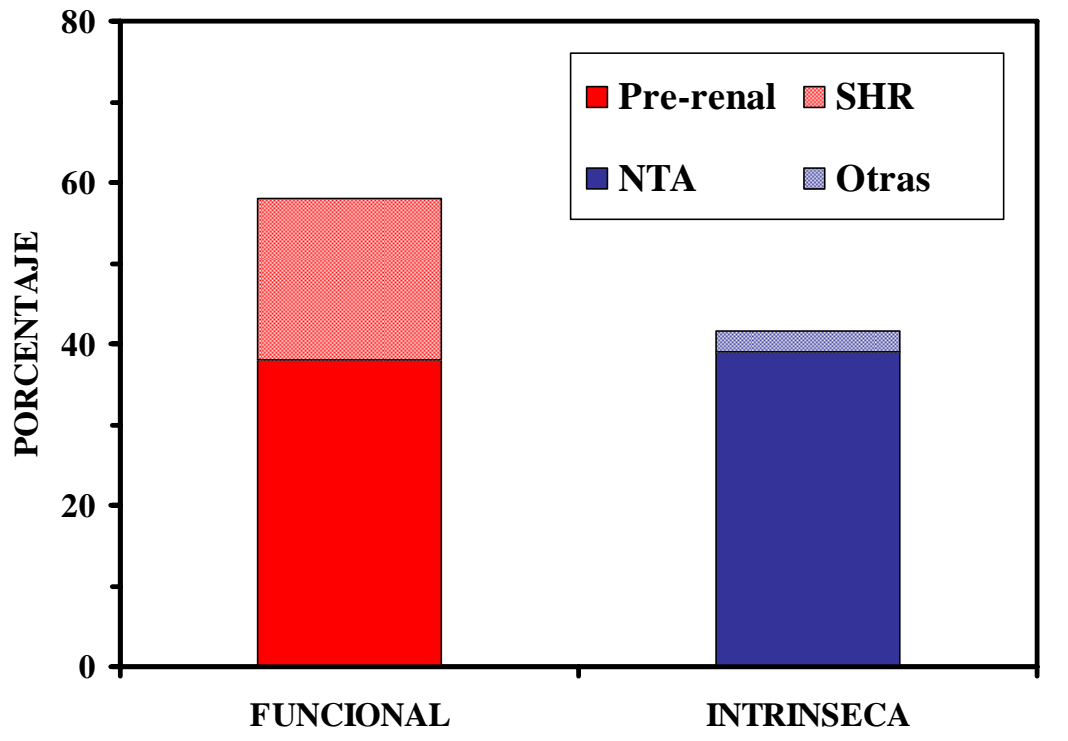
Years Followup

39% a los 5 años

Ginés, Arroyo, Rodés, The Lancet 2003; 362:1819-27

Epidemiología

Moreau R, Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 122: 923–930, 2002



Estudio multicéntrico retrospectivo de 423 pacientes con cirrosis e Insuficiencia renal

	IRA
<u>NTA</u>	<u>35%</u>
<u>Pre-renal</u>	32%
<u>SHR tipo I</u>	20%
<u>SHR tipo II</u>	6%
	<u>58%</u>

Patogenia

El “sello” fisiopatológico es la Vasoconstricción renal que comienza en etapas tempranas y progresa con el empeoramiento de la enfermedad hepática

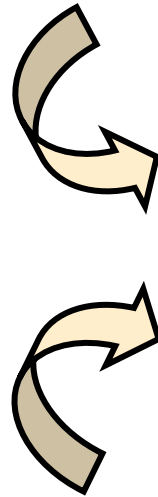
4 vías patogénicas relacionadas entre sí

Patogenia

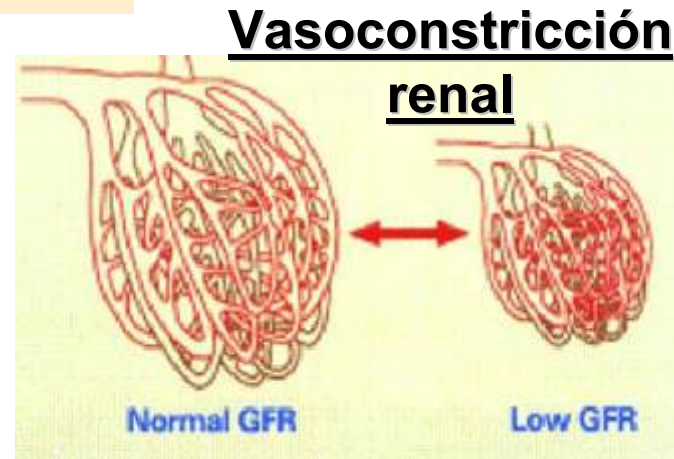
Vasodilatación perisférica
Circulación hiperdinámica

Vasodilatación esplácnica

↓
Volemia efectiva



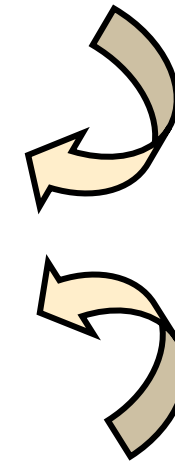
Disfunción
cardiaca



↓ FG

SHR

Estimulación
del SNS



Citoquinas y mediadores
químicos vasoactivos
(Oxido nítrico)

VASODILATACIÓN ARTERIAL

(Teoría de la vasodilatación)

citoquinas

MEDIADORES
QUÍMICOS

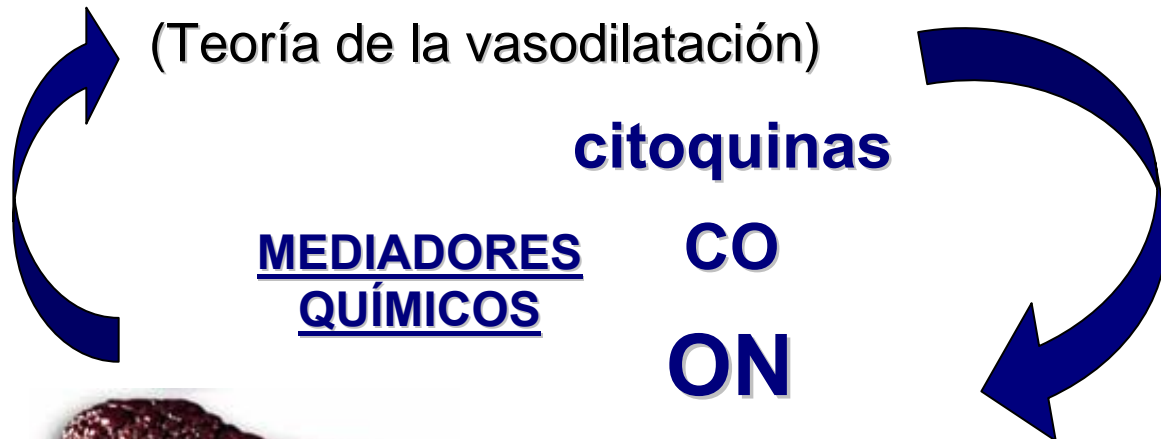
CO
ON

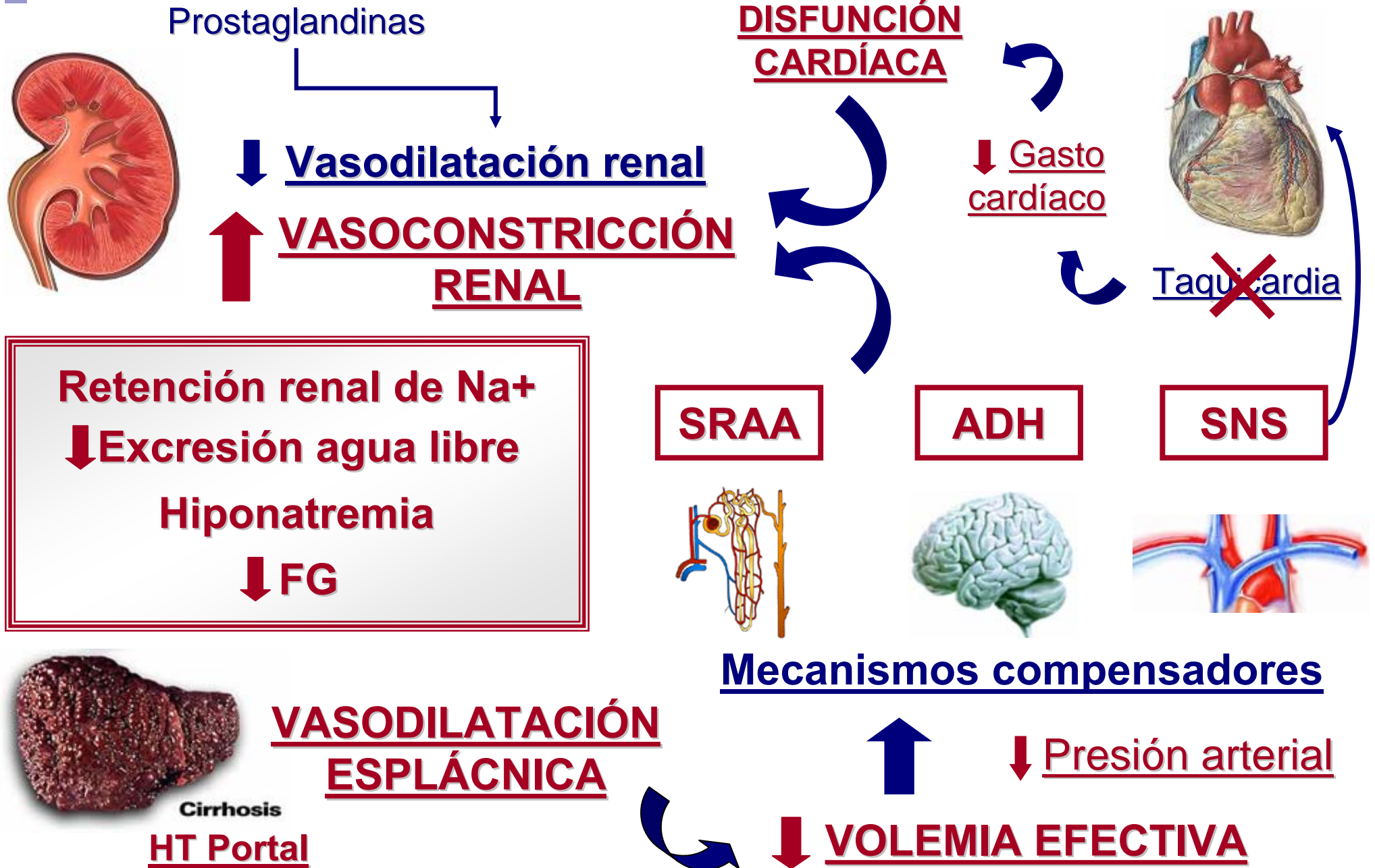


Cirrhosis

HT Portal

VASODILATACIÓN
ESPLÁCNICA





Patogenia

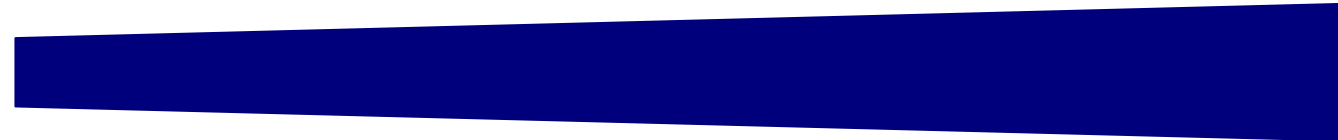
No ascitis

Ascitis

Ascitis Refractaria

SHR

**Vasodilatación
sistémica**



sistemas vasoconstrictores

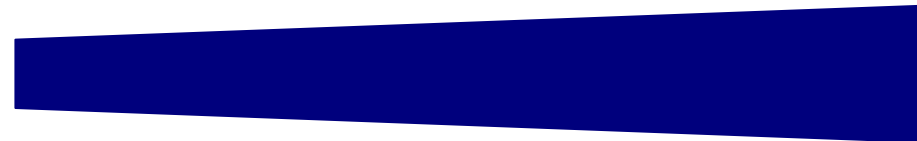


retención de sodio



retención de agua libre

**Vasoconstricción
renal**



Formas clínicas del SHR - IAC

Tipo 1

- **Rápido deterioro de la función renal, < 2 semanas (oliguria brusca)**

- **Duplicación de la creatinina sérica inicial (> 2.5 mg/dl) o disminución de 50% del CI creat (< 20 ml/min)**

- **Más frecuentemente precedido por factor precipitante (infecciones/PBE)**

- **Sobrevida de semanas**

Tipo 2

- **Deterioro más lento de la función renal (oliguria progresiva)**

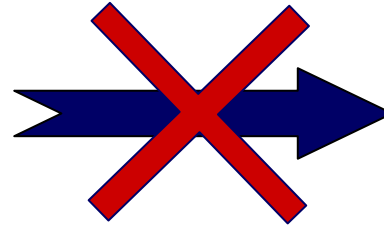
- **Forma más estable de insuficiencia renal (Cr: < 2,5 mg/dl) pero puede evolucionar al tipo I**

- **Evoluciona espontáneamente en un cuadro clínico de ascitis refractaria**

- **Mayor sobrevida (meses o más)**

Cuadro clínico

Severidad de
enfermedad hepática



Posibilidad de
desarrollar SHR

No hay asociación lineal directa

Puede presentarse en 2 situaciones clínicas definidas

**Sin Factor
precipitante**

Claudicación de mecanismos
compensadores espontáneamente

24%

**Con Factores
precipitantes**

Acentúan el deterioro de los
mecanismos compensadores

76%

Factores precipitantes

20% - 30%

Infecciones bacterianas (PBE)

Relación patogénica y cronológica

Paracentesis sin expansión plasmática adecuada

Hasta un 15% con el tipo 1

SHR

Hemorragia GI

+ frec causan NTA por shock

Diuréticos

No se ha demostrado evidencia en la asociación

Hepatitis alcohólica

Un 25% puede hacer SHR tipo 2

Cuadro clínico



**Ascitis
(refractaria)**

Oliguria progresiva o de comienzo brusco

Creatinina sérica aumentada

Hiponatremia dilucional

- Precede casi siempre al SHR
- Si no está presente plantear otros diagnósticos

**Edemas
perisféricos**

Hiperpotasemia

Acidosis metabólica

Son raros en el SHR

Diagnóstico

No existe rasgo
clínico o de
laboratorio específico

**Dificultades
diagnósticas**

Difícil diferenciación
con otras causas de
insuficiencia renal

El diagnóstico es por exclusión y siguiendo los criterios

Se necesitan sólo los criterios mayores

La biopsia renal raramente es requerida

Creatinina sérica (Marcador más aceptado)

1º PASO

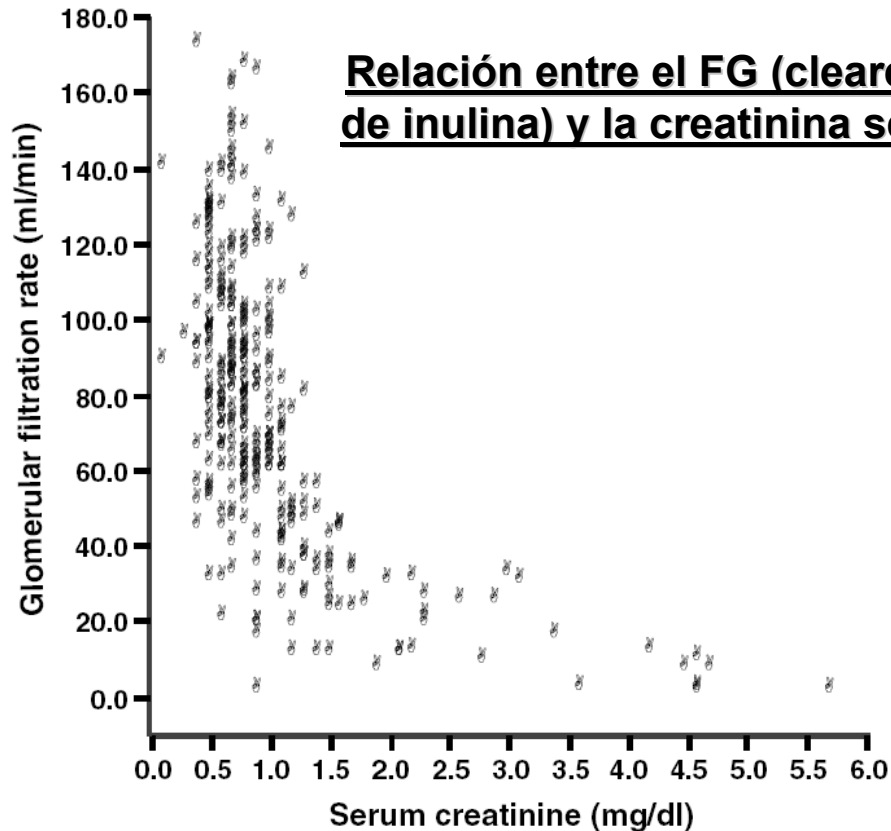
Identificar la existencia de Falla Renal =



Filtrado Glomerular

Técnicas invasivas y no disponibles

Relación entre el FG (clearance de inulina) y la creatinina sérica



LIMITACIONES

Malnutrición del cirrótico

Masa muscular disminuida

↓ Producción de Creatinina

Falsos diagnósticos negativos

2º PASO

Excluir otras causas de insuficiencia renal del cirrótico

Diagnostico diferencial de la IRA en pacientes con enfermedad hepática

	Pre-R	SHR	NTA
Na Orina	< 20	< 10	> 30
U/P Cr	> 40	> 40	< 20
U Osm	> plasm	> plasm	= plasm
Sedim U	N	N	Alter

Prerenal causes

intravascular volume depletion and hypotension
gastrointestinal fluid loss (nasogastric suction) or pooling of fluid (pancreatitis, bowel disease)
trauma, surgery, burns

Decreased effective intravascular volume

congestive heart failure or other causes of myocardial failure
nephrotic syndrome, infection caused by spontaneous bacterial peritonitis

HRS types 1 and 2

Anaphylaxis

Anesthetic agents

Renal artery or renal vein occlusion by thrombosis; atheroembolism

Intrinsic causes

tubular necrosis
ischemic (as a consequence of above-mentioned prerenal events)
toxic as a result of drugs, organic solvents (carbon tetrachloride, ethylene glycol), heavy metals (mercury, cisplatin), heme pigments (rhabdomyolysis), myeloma light chain

Interstitial nephritis related to drugs, infection, cancer or sarcoidosis

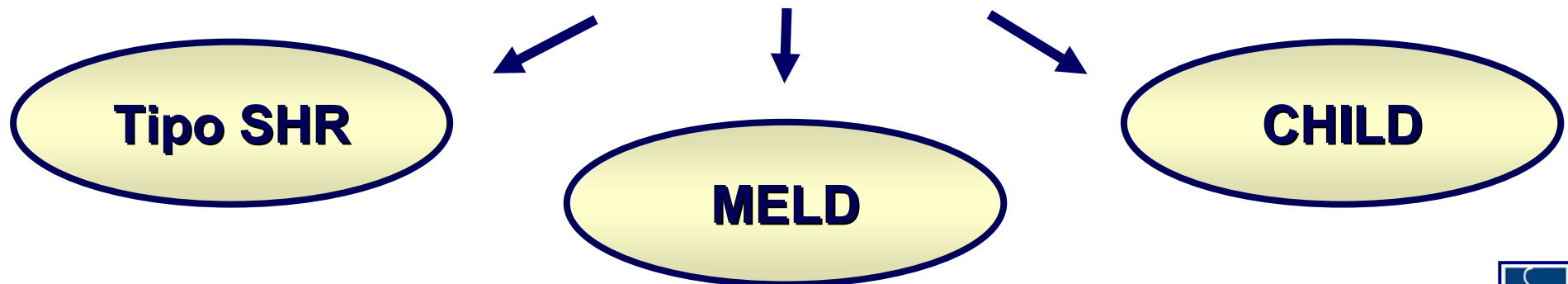
Postrenal causes

upper urinary tract obstruction: Ureteral obstruction of one or both kidneys
lower urinary tract obstruction: Bladder-outlet obstruction

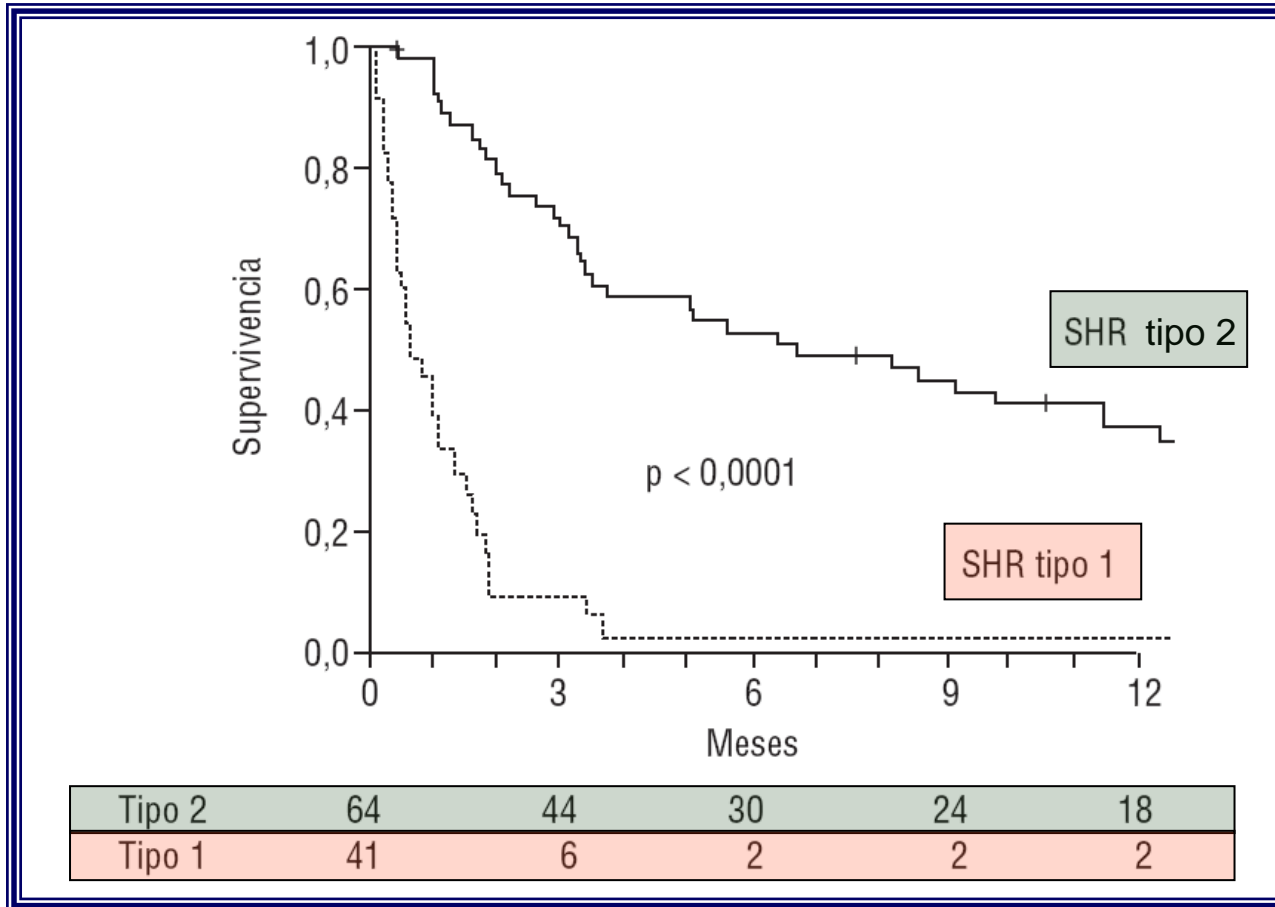
Pronóstico

- De todas las complicaciones del cirrótico el SHR es la peor
- La expectativa de vida es muy baja y la recuperación espontánea muy rara

Determinantes del pronóstico



Pronóstico

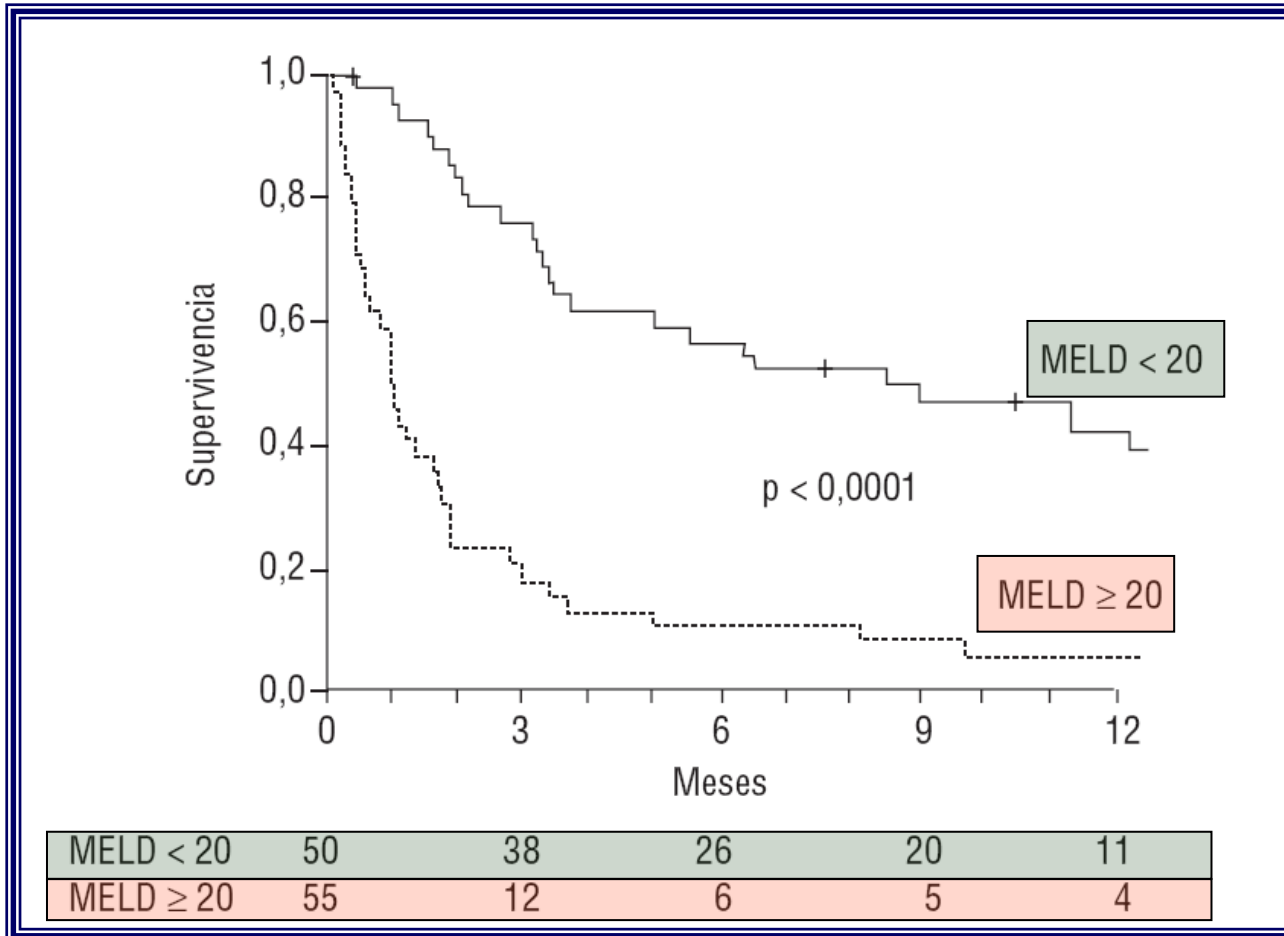


Tipo SHR

**Tipo 1 sobrevive $\frac{1}{2}$
de 2 semanas**

**Tipo 2 sobrevive $\frac{1}{2}$
de 6 meses**

Pronóstico



MELD

MELD > 20 sobrevive
1/2 de 1 mes

MELD < 20 sobrevive
1/2 de 8 meses

Tratamiento

MEDIDAS GENERALES

Restringir la ingesta de líquidos

VASOCONSTRICTORES

Soluciones salinas no son aconsejables

TIPS

No administrar diuréticos

Atender estado nutricional del paciente

TRANSPLANTE HEPÁTICO

HEMODIÁLISIS / MARS

VASOCONSTRICTORES

Producen vasoconstricción en el territorio esplácnico que origina una redistribución de flujo y aumenta la perfusión renal

En estudios no controlados se han utilizado 2 tipos:

Análogos de la vasopresina

Terlipresina

Ornipresina

Receptores V1 de la vasopresina

Agonistas α -adrenérgicos

Norepinefrina

Midodrina

Receptores α -1 adrenérgicos

Autor	Tratamiento	n	Respuesta ^a	Sobrevida > 1 mes
<p>Se administran junto con albúmina para aumentar el efecto sobre el volumen arterial efectivo</p>				
DuVoux et al	Noradrenalina + albúmina	12	10 (83%)	6 (50%)
Moreau et al ¹⁵	Terlipresina \pm albúmina	99	58 (59%)	70 (40%)
Sanyal ³²	Albúmina \pm terlipresina	56	15 (27%) ^b	19 (34%) ^c

VASOCONSTRICTORES

Análogos de la vasopresina

El más utilizado en los estudios y el que demostró mayor eficacia es la Terlipresina

Agonistas α -adrenérgicos

Aparentemente tendrían una eficacia similar a la Terlipresina

Alternativa de bajo costo

Dosis

Terlipresina 0,5-2 mg en bolos cada 4-6 h durante 15 días

Noradrenalina 0,5-3 mg/h en infusión i.v. durante 15 días

Midodrina 7,5-12,5 mg cada 8 h durante un mes (Ventaja de VO)

Ornipresina no se utiliza por las complicaciones isquémicas

Albúmina es de 1 g/kg el 1º día, seguida de 20-40 g/día los días posteriores

TIPS

Mejora la función circulatoria

Reduce la actividad de los sistemas vasoconstrictores

Se asocia con un incremento de la perfusión renal y del FG

Produce una disminución de la concentración de creatinina hasta en un 60% de los pacientes

Hasta el momento no se han realizado estudios que comparen los vasoconstrictores con TIPS en el SHR tipo 1

TRANSPLANTE HEPÁTICO

Tratamiento de elección

La corta expectativa de vida y el tiempo en lista de espera son los inconvenientes más importantes

Transplantados + SHR

Transplantados sin SHR

Más complicaciones

Más días en UTI

Mayor mortalidad

El SHR debe tratarse antes del trasplante para mejorar la función renal

Reduce la morbimortalidad postrasplante

TRANSPLANTE HEPÁTICO

Las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales desaparecen habitualmente dentro del 1º mes postrasplante

Ciclosporina A y Tracrolimus

pueden producir insuficiencia renal

Retrasar su administración hasta que la función renal comience a mejorar, habitualmente 48-72 h postrasplante

HEMODIÁLISIS / MARS

Hemodiálisis se ha utilizado como tratamiento del SHR tipo 1

No es bien tolerada y se desarrollan efectos adversos importantes como hipotensión, diátesis hemorrágica e infecciones

MARS → **Molecular Adsorbent Recirculating System**

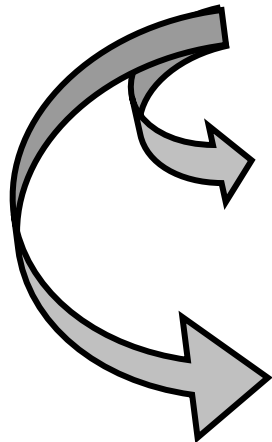


Mitzen SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000;6:277-86.

Se ha descrito una cierta mejoría de la función renal y de la supervivencia en una pequeña serie de pacientes

Prevención

Se ha demostrado que el desarrollo del SHR puede prevenirse en 2 situaciones específicas



Hepatitis Alcohólica grave

Peritonitis Bacteriana Espontánea

Dos estudios controlados y aleatorizados

Prevención

PBE

Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, 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.

Albúmina 1,5 g/kg ev en el momento del diagnóstico

Luego 1 g/kg ev a las 48 h, asociado a los ATB

**Demostró significativa
reducción en el
desarrollo de SHR
(10% vs 33%)**

**Diferencias significativas en la
incidencia de mortalidad**

**Hospitalaria:
10% contra el 29%**

**A los 3 meses:
22% contra el 41%**

Prevención

Hepatitis alcohólica grave

Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.

Administración de pentoxifilina 1200 mg/día vo

**Redujo la incidencia del SHR
del 35% al 8%**

**Redujo la mortalidad
hospitalaria del 46% al 24%**

**con respecto a los pacientes
del grupo control placebo**

Tratamiento

Recomendaciones para el tratamiento del síndrome hepatorrenal tipo 1

- Evaluación del paciente para trasplante hepático
- Comenzar tratamiento con vasoconstrictores más albúmina
- Considerar la posibilidad de derivación percutánea portosistémica intrahepática en pacientes sin insuficiencia hepática grave en caso de falta de respuesta a los vasoconstrictores
- Considerar hemodiálisis en caso de edema pulmonar, hipercalemia grave o acidosis metabólica que no responde al tratamiento convencional

Tratamiento

Recomendaciones para el tratamiento del síndrome hepatorrenal tipo 2

- Evaluación del paciente para trasplante hepático
- Tratamiento de la ascitis con diuréticos sólo si causa natriuresis significativa (> 30 mEq/día)
- Restringir la ingesta de sodio a 40-80 mEq/día
- Indicar paracentesis periódicas con albúmina para el tratamiento de la ascitis recurrente o de gran volumen
- Restricción hídrica en caso de hiponatremia dilucional
- Considerar vasoconstrictores o derivación percutánea portosistémica intrahepática antes del trasplante hepático



Gracias por su atención !!!