



A.I.S.F.

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

**RACCOMANDAZIONI
PER LA DIAGNOSI
ED IL TRATTAMENTO
DEL PAZIENTE ASCITICO**

A cura della Commissione
“Ascite”

dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)



INDICE GENERALE

Prefazione	5
Criteri CeVEAS	6
<u>Diagnosi del paziente ascitico</u>	
Introduzione	7
Comportamento generale	7
Linee guida alla pratica clinica	10
La paracentesi esplorativa (scheda tecnica)	11
Impiego diagnostico della ecografia e del Doppler (scheda tecnica).....	13
Valutazione della funzione renale (scheda tecnica)	15
Definizione di ascite refrattaria e pseudorefrattaria (scheda tecnica)	17
Definizione di peritonite batterica spontanea (scheda tecnica)	21
Insufficienza renale e sindrome epatorenale.....	22
Classificazione secondo Child-Pugh (scheda tecnica).....	24
<u>Terapia del paziente cirrotico con ascite</u>	
Terapia del paziente con ascite non complicata: Introduzione:.....	25
La dieta iposodica.....	25
La terapia diuretica.....	26
Complicanze della terapia diuretica.....	27
Monitoraggio del paziente cirrotico con ascite in terapia diuretica.....	29
Controindicazioni alla terapia diuretica.....	29
Linee guida alla pratica clinica.....	32
Terapia del paziente cirrotico con ascite complicata.....	33
Ascite refrattaria.....	33
Peritonite batterica spontanea.....	35
Iponatremia.....	36
Insufficienza renale e sindrome epatorenale.....	37
Linee guida alla pratica clinica.....	42
La paracentesi evacuativa (scheda tecnica).....	44
Riespansione plasmatica (scheda tecnica).....	46
Shunt peritoneo-giugulare secondo la tecnica di LeVeen (scheda tecnica).....	48
TIPS (scheda tecnica).....	50
Diuretici impiegati nell'ascite (scheda tecnica).....	57
<u>Il paziente ascitico e il trapianto di fegato</u>	58

PREFAZIONE

Questo testo, redatto da una commissione di esperti sotto l'egida dell'AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato), è stato stilato con lo scopo di fornire uno strumento di confronto nell'approccio diagnostico e terapeutico del paziente cirrotico ascitico. Sulla base, infatti, dei progressi raggiunti negli ultimi anni dalla medicina, sempre più vengono offerte al medico nuove opportunità diagnostiche e nuove opzioni terapeutiche.

Non si è voluto creare un percorso obbligato perché in un caso complesso, come quello del paziente ascitico, sia l'approccio diagnostico che la terapia non possono seguire schemi fissi. Sarà il medico che, a conoscenza delle dimostrazioni ottenute dalla ricerca clinica (*evidence-based medicine*), dovrà orientare le proprie decisioni adeguandole ai singoli casi. D'altronde è noto come la trasferibilità dei risultati ottenuti nei trial clinici controllati, quando si passa alla pratica clinica quotidiana, sia talvolta imperfetta, soprattutto se non si tiene conto della peculiarità della popolazione studiata.

Le linee guida sono state distinte in tre capitoli ("*Diagnosi del paziente ascitico*", "*Terapia del paziente cirrotico con ascite*" e "*Il paziente ascitico e il trapianto di fegato*"), in cui si è cercato di riportare per ogni argomento quale sia il consenso ottenuto dagli esperti sulla base di ricerche pubblicate e riportate di volta in volta nella bibliografia di ogni paragrafo. Dove non si ritiene esista un consenso assoluto si è cercato di esporre le diverse opinioni imparzialmente in maniera che chi legge possa interpretare o eventualmente confrontare la propria esperienza con quella di altri. Il testo riporta in neretto i concetti essenziali. Al termine di ogni paragrafo sono riportate delle tabelle contenenti una sintesi concisa delle **linee guida alla pratica clinica**. Inoltre, a scopo di semplificazione, al termine dei primi due capitoli sono riportate delle **schede tecniche** che riguardano singole manovre, definizioni diagnostiche, o indicazioni e controindicazioni all'uso di farmaci.

La esposizione è stata arricchita, in questa edizione, dall'inserimento per ogni indicazione o raccomandazione del livello di evidenza e della forza della raccomandazione secondo i criteri CeVEAS di Modena (2000), qui di seguito riportati.



PROVE	
LIVELLO	DESCRIZIONE
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida
RACCOMANDAZIONI	
FORZA	DESCRIZIONE
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

DIAGNOSI DEL PAZIENTE ASCITICO

1. INTRODUZIONE

L'ascite è una frequente complicanza della cirrosi epatica, che a sua volta rappresenta la principale causa di ascite. Infatti, solo il 15% di tutte le asciti riconosce una causa diversa (processi infiammatori o neoplastici, cardiopatie, sindrome di Budd-Chiari, ecc.).¹ L'ascite del cirrotico è determinata dalla ipertensione portale, in particolare dall'aumento della pressione idrostatica nel letto sinusoidale epatico, ed è pertanto assimilabile ad un **versamento trasudatizio**. Almeno **il 50% dei pazienti affetti da cirrosi** va incontro a questa complicanza durante la propria vita. La comparsa di ascite nel cirrotico è, inoltre, un **segno prognostico negativo**: infatti la sopravvivenza media si riduce approssimativamente da circa 10 anni a 2-4 anni.²⁻⁴ Per quanto riguarda l'impatto di tale complicanza sulla ospedalizzazione, bisogna ricordare che la comparsa di ascite è una delle **cause principali di ricovero** del paziente epatopatico, assieme al sanguinamento gastroenterico, e che, spesso, la presenza di ascite allunga i tempi medi di ricovero del cirrotico.

I costi della ospedalizzazione di un paziente ascitico possono variare considerevolmente: se, infatti, i farmaci più impiegati, quali diuretici e lattulosio, sono relativamente economici, i rischi connessi alla presenza di ascite (infezione, insufficienza renale, squilibrio elettrolitico, ecc), oltre a prolungare la durata di ricovero, richiedono interventi diagnostici più complessi e terapie più costose.

Bibliografia

1. Runyon BA, Montano AA, Akrividis EA, Anrillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.
2. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Titò L, Badalamenti S, Jimenez W, Gaya J, Rivera F, Rodes J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-7.
3. Salerno F, Borroni GM, Moser P, Badalamenti S, Cassarà L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514-9.
4. Gentilini P, Laffi G, LaVilla G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini Raggi V, Melani L, Mazzanti R, Riccardi D, Pinzani M, Zignego AL. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;66:72.

2. COMPORTAMENTO GENERALE IN PRESENZA DI VERSAMENTO ASCITICO

2a. Esame clinico: Un attento esame clinico permette la diagnosi di versamento libero addominale quando la quantità di ascite supera i 1500 cc.^{1,2} In questo caso l'addome appare uniformemente disteso con aree ottuse (presenza di liquido) e aree timpaniche (anse intestinali meteoriche) che cambiano sede in relazione alla posizione assunta dal paziente. Tuttavia, in soggetti obesi o in caso di versamento modesto possono essere necessarie indagini più sofisticate del semplice esame clinico. Bisogna, inoltre, ricordare che, accertata la presenza di liquido libero in peritoneo, **si deve accertare quale sia la natura del versamento**, perchè l'ascite oltre che dalla cirrosi può essere causata da altri processi patologici. Perciò l'esame obiettivo e la raccolta anamnestica vanno indirizzati anche ad identificare segni o sintomi a carico di altri apparati (auscultazione cardiaca, rilievo di turgore delle giugulari o di edemi malleolari, dispnea, ecc).

2b. Ecografia addominale: Nel caso di versamento di modesta entità, e quando il risultato dell'esame clinico risulti incerto, il mezzo diagnostico migliore è l'indagine ecografica.^{3,4} **L'ecografia**

identifica anche minime quantità di liquido libero in peritoneo (100 ml), che si dispongono nelle regioni declivi (scavo pelvico in stazione eretta o zona periepatica e perisplenica in stazione supina). Inoltre, l'ecografia dà importanti informazioni sugli organi ipocondriaci (morfologia, struttura, dimensioni), sull'albero portale e sulle vie biliari, molto utili nella diagnosi eziologica (vedi scheda tecnica a pag. 13).

2c. Paracentesi esplorativa: è indicato praticare una paracentesi esplorativa⁵:

- in tutti i pazienti ricoverati per prima comparsa di ascite,
- nei casi in cui la natura del versamento sia dubbia
- nei casi in cui il paziente ascitico sia andato incontro ad un inatteso deterioramento delle condizioni cliniche generali,

La paracentesi permette di **classificare la natura del versamento** sulla base del **gradiente sierascitico della albumina (SAAG)**,⁶ **riconoscere i versamenti infetti** sulla base della **conta dei leucociti neutrofili** e dell'**esame colturale**,⁷ e **diagnosticare i versamenti di natura maligna** sulla base della **citologia**⁸ (vedi scheda tecnica a pag 11).

Nei casi di ascite conseguente ad ipertensione portale, si deve indagare la **causa della ipertensione portale** (cirrosi, sindrome di Budd-Chiari, cardiopatia congestizia, pericardite costrittiva, ecc.) e definire sia la severità dell'ascite, sia la gravità dell'epatopatia, sia infine lo stato funzionale del rene.

2d. Gravità dell'ascite: La gravità dell'ascite può essere espressa in termini semplicemente quantitativi (**ascite lieve, moderata o tesa o di primo, secondo e terzo grado**), che tuttavia hanno scarso significato in termini prognostici in quanto spesso non correlati alla risposta alla terapia. Al contrario, una classificazione più utile è quella secondo cui la gravità dell'ascite è direttamente proporzionale alle dosi di diuretico da impiegare e alla tolleranza del paziente per i farmaci. In tal caso l'ascite si definisce **responsiva o refrattaria**⁹ (vedi scheda tecnica a pag. 17). Naturalmente tra i pazienti con ascite responsiva si possono distinguere casi di differente gravità a seconda delle dosi minime efficaci di diuretico e soprattutto della necessità di associare al diuretico antialdosteronico dosi più o meno elevate di un diuretico dell'ansa. Bisogna ricordare che in circa il 5% dei casi l'ascite è aggravata dalla presenza consensuale di un **versamento pleurico o idrotorace**.¹⁰ In tali casi si deve stabilire se il versamento toracico sia conseguente a passaggio diretto del liquido ascitico attraverso il diaframma (ciò è altamente probabile quando le caratteristiche fisico-chimiche del liquido pleurico sono sovrapponibili a quelle dell'ascite). Nei casi dubbi si può iniettare in cavità peritoneale un colorante o, meglio, albumina marcata, per verificarne il rapido passaggio nella cavità pleurica.

2e. Severità della epatopatia: La severità della cirrosi può essere quantificata con lo **score di Child-Turcotte-Pugh**.¹¹ Tale *score* è dato dalla somma dei punteggi attribuiti a cinque variabili: ascite, encefalopatia, bilirubina, tempo di protrombina e albumina (vedi scheda tecnica a pag. 24). Benché il calcolo di questo *score* possa sembrare troppo semplice, esso si è dimostrato per lungo tempo superiore a qualsiasi altro mezzo di valutazione della probabilità di sopravvivenza del paziente cirrotico, compresi test dinamici di misura della riserva epatica funzionale (test al galattosio, test all'antipirina, MEGX test, test alla caffeina).¹² La principale limitazione della classificazione di Child è rappresentata dalla non linearità del punteggio delle singole variabili con conseguente effetto tetto (ad esempio un valore di 3 mg/dl o di 30 mg/dl di bilirubinemia dà sempre un punteggio di 3) e dalla soggettività per le variabili cliniche.



Bisogna rammentare che nel paziente ascitico, accanto ai parametri determinanti lo score di Child-Pugh, acquistano particolare valore predittivo anche parametri relativi allo stato emodinamico e alla funzionalità renale.¹³ Se, perciò, si desidera migliorare la capacità predittiva è consigliabile tenere in considerazione anche la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la sodiemia e il filtrato glomerulare (GFR).

Il MELD (Model for End Stage Liver Disease), ottenuto in soggetti cirrotici sottoposti a shunt portosistemico intraepatico e validato in candidati al trapianto di fegato, associa ad alcuni parametri di funzionalità epatica (albumina e bilirubina) anche il valore della creatinina, dimostrandosi un buon indice prognostico a breve termine,¹⁴ tuttavia non è mai stato validato in una popolazione di soli pazienti ascitici. Il calcolo dello score può essere ottenuto facilmente utilizzando il seguente sito: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel7.html>

2f. Funzione renale: La funzione renale può deteriorarsi nel paziente cirrotico, soprattutto in presenza di ascite. Tale deterioramento è quasi sempre di tipo funzionale, anche se talora si incontrano forme di danno organico, soprattutto di tipo immunologico, correlate alla eziologia della epatopatia (da IgA nei casi di patologia alcolica, da immunocomplessi nel caso di patologie virali).¹⁵ In tutti i pazienti ascitici, quindi, la funzione renale va indagata quanto prima (vedi scheda tecnica a pag 15) per impostare una corretta terapia.

Bibliografia

1. Williams JW, Simel DL. Does this patient have ascites? How to divine fluid in the abdomen. *JAMA* 1992;267:2645-2648.
2. Cattau EL Jr, Benjamin B, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical exam in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 1982;247:1164-1166.
3. Goldberg BB. Ultrasonic evaluation of intraperitoneal fluid. *JAMA* 1976;235:2427-2430.
4. Black M, Friedman AC. Ultrasound examination in the patient with ascites. *Ann Intern Med* 1989;110:253-255.
5. Hoefs JC. Diagnostic paracentesis. A potent clinical tool. *Gastroenterology* 1990;98:230-236.
6. Rector WG, Reynolds TB. Superiority of the serum-ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of "transudative" and "exudative" ascites. *Am J Med* 1984;77:83-85.
7. Runyon BA, Hoefs J. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:257-259.
8. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988;8:1104-1109.
9. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1996;23:164-176.
10. Llaneza P, Salt WB. Unilateral pleural effusion without clinical ascites in Laennec's cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1985;30:80-91.
11. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MG, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
12. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:269-276.
13. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Titò L, Badalamenti S, Jimenez W, Gaya J, Rivera F, Rodes J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-487.
14. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Rolland Dickson E, Ray Itim W. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
15. Badalamenti S, Graziani G, Salerno F, Ponticelli C. Hepatorenal syndrome. New perspectives in pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med* 1993;153:1957-1967.

Linee guida alla pratica clinica:

In sintesi, quando si valuta un paziente con ascite è necessario eseguire i seguenti accertamenti:

1. *accurato esame clinico del paziente, che permette di accertare la presenza del versamento nella maggior parte dei casi e che può indirizzare sulla natura del versamento. (VI-A)*
2. *ecografia addominale, che permette di identificare piccoli versamenti e di accertare le alterazioni morfostrutturali del fegato e di altri organi addominali. (V-A)*
3. *paracentesi esplorativa, con determinazione di albumina, leucociti e colture (I-A). Altri esami (amilasi, glucosio, LDH, bilirubina, citologia, ecc) sono opzionali e vanno richiesti solo in casi specifici.*
4. *calcolo dello score di Child-Pugh o del MELD, per valutare la severità della epatopatia e la prognosi. (III-A)*
5. *monitoraggio della sodiemia, potassiemia e della funzione renale, per orientare le scelte terapeutiche. (VI-A)*

Scheda tecnica

LA PARACENTESI ESPLORATIVA

Scopi della paracentesi diagnostica sono:

1. la diagnosi differenziale delle cause di ascite,
2. la diagnosi di peritonite batterica o di altre complicanze.

La paracentesi esplorativa è indicata nei seguenti casi:

- in tutti i pazienti ascitici in cui sia necessaria la diagnosi di natura dell'ascite,
- nella valutazione iniziale di ogni paziente ascitico ricoverato, e nella rivalutazione del paziente ascitico con peggioramento del quadro clinico, per escludere la presenza di infezione batterica o di altre complicanze (ad es.: emoperitoneo).

Si consiglia di eseguire le seguenti analisi:

1. **Gradiente siero-ascite di albumina (SAAG)**. La maggior parte dei casi di ascite è provocata da ipertensione portale, ma nella diagnostica differenziale occorre considerare anche le cause neoplastiche, lo scompenso cardiaco, la tubercolosi, le patologie pancreatiche e biliare, e la sindrome nefrosica. Il **gradiente siero-ascite di albumina (SAAG)**, calcolato come differenza assoluta delle concentrazioni di albumina nel siero e nell'ascite, **è il metodo più accurato per classificare l'ascite**, giacché classifica correttamente l'ascite nel 97% dei casi.¹ Un SAAG > 1.1 g/dl è indicativo di ipertensione portale la cui causa può essere una cirrosi, una sindrome di Budd-Chiari, uno scompenso cardiaco congestizio, o una pericardite costrittiva. Al contrario, un SAAG < 1.1 g/dl è indicativo di altre cause.² Va comunque ricordato che nei casi, peraltro infrequenti, in cui l'ascite riconosce più di una causa, se una di queste è rappresentata dall'ipertensione portale il SAAG sarà > 1.1 g/dl.
2. La conta dei **leucociti neutrofili** nel liquido ascitico è il test più rapido ed efficace per la diagnosi di infezione e si deve, pertanto, preferire ad altre indagini. Nell'ascite sterile la conta dei neutrofili è inferiore a 250/mmc, mentre nel caso di PBS la conta dei neutrofili è superiore a 250/mmc.³ La leucometria può essere effettuata con conta manuale o con coulter. Di recente è stato proposto anche l'impiego delle strisce per la determinazione dell'esterasi leucocitaria.^{4,5}
3. L'**esame colturale** del liquido è utile per confermare la diagnosi di infezione e identificare l'agente infettante. Le infezioni polimicrobiche sono suggestive per peritonite secondaria. **La coltura va fatta inoculando 10 ml di liquido ascitico appena prelevato in un brodo di coltura già pronto** (ad es.: nei flaconi predisposti per le emocolture) al letto del paziente.⁶ Questo metodo permette un considerevole incremento della percentuale di test positivi (sensibilità) rispetto al precedente uso di raccogliere il liquido ascitico in provetta sterile e trasferirlo al laboratorio di microbiologia senza brodo di coltura.

Siccome la prevalenza di colture positive in soggetti ascitici asintomatici, non ospedalizzati, è risultata intorno al 3.5%,⁷ non è consigliato sotto il profilo costo/beneficio praticare questo esame in questi casi, mentre sembra più opportuno indicarne l'esecuzione solo in caso di sospetto clinico di PBS, di leucometria neutrofila già risultata superiore a 250/mmc, o in presenza di encefalopatia epatica data la sua frequente associazione alla PBS.

4. **Dosaggio delle proteine totali.** Nei pazienti con concentrazione di proteine < 1 g/dl il rischio di sviluppare una peritonite batterica spontanea (PBS) è molto elevato.⁸ Inoltre, **la concentrazione delle proteine totali, della LDH e del glucosio** nell'ascite sono utili per distinguere la PBS (proteine < 1 g/dl, LDH normale, glucosio > 50 mg/dl) dalle forme di peritonite secondaria (proteine > 1 g/dl, LDH elevata, glucosio < 50 g/dl).⁹ Bisogna rammentare che valori di **LDH elevato e di glucosio ridotto** possono essere **presenti anche in asciti causate da carcinomatosi peritoneale**.
5. La **citologia** del liquido, la **ricerca di micobatteri** e la determinazione delle **amilasi** sono esami da eseguire solo nel sospetto rispettivamente di neoplasia, tubercolosi, pancreatite o perforazione intestinale.
6. La **bilirubina** può aumentare nell'ascite nei casi di perforazione delle vie biliari.
7. Nel caso di **ascite ematica** può essere utile valutare il valore di ematocrito sull'ascite e bisogna correggere la conta dei leucociti.

E' bene ricordare che alcuni esami impiegati un tempo, come la prova di Rivalta, il peso specifico, il pH e il dosaggio del lattato, sono attualmente obsoleti e sostituiti da esami più semplici e più precisi. Infine, la paracentesi esplorativa permette di riconoscere i versamenti chilosi e quelli ematici.

Bibliografia

1. Runyon BA, Montano AA, Akrividis EA, Anrillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.
2. Parè P, Talbot J, Hoefs JC. Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. *Gastroenterology* 1983;85:240-244.
3. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *DM-Dis Mon* 1985;31:1-48.
4. Castellote J., Lòpez C., Gornals J., Tremosa G., Rodríguez Farina E., Baliellas C., Domingo A., Xiol X. Rapid Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis by Use of Reagent Strips. *Hepatology* 2003; 37:893-896.
5. Angeloni S. Nicolini G. Merli M. Nicolao F. Pinto G. Aronne T. Attili AF. Riggio O: Validation of Automated Blood Cell Counter for the Determination of Polymorphonuclear Cell Count in the Ascitic Fluid of Cirrhotic Patients With or Without Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;8:1844-1848.
6. Runyon BA, Canawati HN, Akrivadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.
7. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS: Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:745-747.
8. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-1346.
9. Akrivadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.

Linee guida alla pratica clinica:

In conclusione quando si pratica una paracentesi esplorativa si debbono richiedere le seguenti determinazioni:

1. determinazioni di routine:

- *conta dei leucociti neutrofili (I-A)*
- *dosaggio di albumina e calcolo del SAAG (III-B)*
- *dosaggio delle proteine totali (III-B)*

2. determinazioni utili in casi selezionati

- *colture in flaconi con brodo preconstituiti (III-A)*
- *esame citologico (carcinomatosi peritoneale) (III-B)*
- *glucosio, LDH (III-B)*
- *amilasi (pancreatite o perforazione intestinale) (V-B)*
- *bilirubina (perforazione delle vie biliari) (V-C)*
- *ricerca micobatteri (tubercolosi) (V-C)*

Scheda tecnica

IMPIEGO DIAGNOSTICO DELLA ECOGRAFIA E DEL DOPPLER

L'impiego dell'ecografia e del Doppler nel paziente ascitico procura al clinico numerose informazioni utili sia a scopo diagnostico che a scopo prognostico e terapeutico.^{1,2}

Scopi della ecografia nel paziente ascitico sono:

1. valutare la presenza e la quantità di ascite.
2. acquisire elementi utili per la diagnosi della causa di ascite e per la prognosi del paziente.

1. Rilievo di presenza di liquido libero in cavità peritoneale e quantificazione

Si indagano le seguenti regioni anatomiche:

- *sottodiaframmatica*: dove la presenza di ascite va distinta dai versamenti della base pleurica (le scansioni migliori sono quelle longitudinali per via trans o sottocostale)
- *sottoepatica*: la tasca di Morrison (fra fegato e rene) è una cavità virtuale talora sede di piccoli versamenti
- *retrocavità degli epiploon*
- *docce paravertebrali*
- *pelvi*: è il luogo dove più frequentemente si riscontra la presenza di piccole quantità di versamento, soprattutto se il paziente ha mantenuto la stazione eretta prima dell'esame. Bisogna distinguere l'ascite dal contenuto vescicale e la scansione migliore è quella longitudinale. Una vescica molto distesa può spiazzare il liquido dal cul di sacco peritoneale, e pertanto l'esame va eseguito dopo minzione.

Il versamento può essere **libero** (mobile: è comprimibile con la sonda e si sposta con il cambiamento di decubito), oppure **saccato** (i contorni del liquido sono arrotondati, e il liquido non contorna gli organi). L'ascite saccata va distinta da anse intestinali ripiene di liquido (valutare la peristalsi, i contorni), da raccolte retroperitoneali (ematomi, linfoceli, ecc.), da ascessi addominali, da masse a contenuto liquido (cisti, pseudocisti, linfomi, angiomi, ecc). Nell'ascite si possono riconoscere echi dispersi o stratificati nella parte più declive che possono essere indizio della presenza di pus o sangue.

2. Altre valutazioni utili alla diagnosi e alla prognosi

- Margini, dimensioni, morfologia e struttura del fegato (conferma la presenza di epatopatia cronica)
- Diametro della porta e pervietà del tronco portale e dei rami intraepatici (conferma la presenza di ipertensione portale)
- Valutazione Doppler della direzione di flusso ematico portale, della velocità di flusso, della portata ($V \times \text{Area}$), dell'indice di congestione ($V/\text{Diametro}$) e dell'indice di pulsatilità splenica (sono impiegati soprattutto a scopi di ricerca per stimare la severità della ipertensione portale in modo non invasivo, anche se per nessuno di questi indici si è dimostrata una correlazione con il gradiente di pressione portosistemico o HVPG).
- Pervietà, calibro e direzione di flusso delle vene sovraepatiche. Calibro e pervietà della vena cava inferiore (utile a diagnosticare le ipertensioni portali secondarie a cardiopatia congestizia o a sindrome di Budd-Chiari)
- Ecostruttura e dimensione della milza (3 diametri) (utile per stimare lo stato di splenomegalia)
- Spessore delle pareti della colecisti e suo contenuto (utile nel caso di processi infiammatori, colecistite, e nella diagnosi di colelitiasi)



- Pervietà e calibro delle vie biliari intra ed extraepatiche (utile nei casi di epatopatia da patologia biliare)
- Valutazione Doppler della velocità di flusso e della portata della arteria mesenterica superiore (è indicato soprattutto a scopo di ricerca per stimare la componente di iperafflusso della ipertensione portale)
- Dimensioni, morfologia e struttura dei reni (utile per escludere patologie renali organiche)
- Valutazione Doppler della perfusione renale e degli indici di resistenza parenchimale (è impiegato soprattutto a scopo di ricerca per stimare le alterazioni di perfusione renale)

Bibliografia

1. Goldberg BB. Ultrasonic evaluation of intraperitoneal fluid. JAMA 1976;235:2427-2430.
2. Black M, Friedman AC. Ultrasound examination in the patient with ascites. Ann Intern Med 1989;110:253-255.
3. Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Bombonato G, Gatta A Non invasive grading of the severity of portal hypertension in cirrhotic patients by echo-color doppler. Ultrasound Med Biol 2001;7:901-907.

Scheda tecnica
VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE

In tutti i pazienti ascitici si devono eseguire **l'esame delle urine** e la valutazione del **filtrato glomerulare (FG)**.

Nel paziente cirrotico senza patologia renale primitiva o secondaria in atto, il sedimento urinario è normale.

Per valutare il filtrato glomerulare bisogna ricordare che:

1. La **azotemia** è un parametro semplice di filtrato glomerulare ma molto impreciso, in primo luogo perché la maggior parte dei laboratori Italiani non misura l'azoto ureico, ma l'azoto non proteico; in secondo luogo perché risente della funzione epatica (la sintesi di urea ha luogo nel fegato), dello stato nutrizionale del paziente, del grado di "ipovolemia efficace", nonché di situazioni contingenti che possono determinarne sia un aumento (ad es.: sanguinamento gastroenterico) che una diminuzione (ad es.: restrizione dell'apporto proteico).
2. La **creatininemia** è altrettanto semplice ma anch'essa risente di situazioni contingenti e tende a sovrastimare la capacità di filtrazione glomerulare del paziente cirrotico,^{1,2} soprattutto per la riduzione delle masse muscolari che si verifica in questi pazienti, che quindi tendono ad avere valori ai limiti inferiori della norma o francamente ridotti. Per questa ragione è sempre utile conoscere la creatininemia "di base" del paziente e giudicare sospetto un incremento dei valori di creatininemia anche se questi rimangono entro i limiti della norma (< 1,2 mg/dl). Una stima del FG basata sulla creatininemia, più attendibile della semplice determinazione della creatinina sierica, può essere ottenuta utilizzando la formula di Cockcroft-Gault:

$$\text{cr cl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età in anni}) \times \text{peso corporeo in Kg}}{72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}} \quad \text{x 0,85 nelle donne}$$

per il cui calcolo è possibile utilizzare un regolo apposito o collegarsi al sito
<http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>;

3. La **clearance della creatinina** è una misura più attendibile, anche se soggetta ad errori se la raccolta delle urine non è precisa. Anch'essa può sovrastimare la funzione renale nel paziente cirrotico.^{1,2} Un modo per correggere la sovrastima del GFR dovuta a secrezione tubulare di creatinina potrebbe essere quello di eseguire la clearance somministrando al paziente cimetidina,³ anche se non esistono in tal senso studi controllati nel paziente epatopatico.
4. La **clearance della inulina** è un metodo molto preciso per misurare il filtrato glomerulare, ma richiede maggiore impegno e determinazioni più sofisticate. Viene pertanto utilizzata quasi esclusivamente per scopi di ricerca, analogamente alle altre tecniche di misurazione del filtrato basate sull'impiego di isotopi radioattivi.

Nella pratica clinica, si pone diagnosi di insufficienza renale quando la creatinemia supera il valore di 1.5 mg/dl. Nei casi con valori compresi fra 1 e 1.5 mg/dl è necessario misurare il FG, un valore < 40 ml/minuto è indicativo di insufficienza renale). Infine, un rapido incremento della creatinemia ($\geq 0,5$ mg/dl al giorno) è indicativo di insufficienza renale acuta. La condizione più frequente di insufficienza renale nel paziente ascitico è la **insufficienza renale funzionale** (aumento della creatinemia con esame urine normale). La diagnosi differenziale prevede la distinzione tra **azotemia prerenale** e **sindrome epatorenale** (vedi tabella 2 a pagina 23).

Bibliografia

1. Takabatake T, Ohta H, Ishida Y, Hara H, Ushioji Y, Hattori N. Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. Arch Intern Med 1988;148:1313-1315.
2. 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;154:201-205.
3. van Acker BAC, Koomen GCM, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. Lancet 1992;340:1326-1329.

Scheda tecnica

DEFINIZIONE DI ASCITE REFRATTARIA E PSEUDOREFRATTARIA

In termini strettamente semantici, la dizione di **ascite refrattaria** indica una condizione nella quale il riposo, una dieta opportuna ed il trattamento medico non sono più in grado di risolvere il versamento peritoneale. Questa semplice definizione comprende, tuttavia, situazioni che differiscono dal punto di vista fisiopatologico per i meccanismi che condizionano la refrattarietà. Non può meravigliare, quindi, se il termine “ascite refrattaria” ha spesso generato confusione e reso difficile paragonare casistiche cliniche provenienti da realtà differenti. Ciò ha indotto a proporre, a più riprese, specifici criteri classificativi. Secondo i criteri riportati dall’International Ascites Club,¹ per ascite refrattaria si intende quella situazione nella quale il versamento peritoneale non risponde alla restrizione dell’introito di cloruro di sodio (5 grammi/24 ore, equivalenti a 90 meq di sodio) ed alla somministrazione di dosi massimali di diuretici (spironolattone fino a 400 mg/die e furosemide fino a 160 mg/die), il che realizza la condizione di cosiddetta ascite resistente, ovvero il paziente sviluppa effetti collaterali di entità tale da precludere la somministrazione di dosi efficaci dei diuretici (ascite intrattabile).

Nella storia naturale del paziente con cirrosi e ascite l’entità della ritenzione renale di sodio aumenta con il progredire della malattia. Questo evento è strettamente legato alle alterazioni dell’emodinamica sistemica, portale e renale ed alla progressiva attivazione dei principali fattori neuroendocrini (sistema RAA e sistema nervoso simpatico) che le accompagna.²

La **perfusione renale ed il FG**, inizialmente mantenuti o poco ridotti, progressivamente diminuiscono e la ritenzione di sodio, inizialmente legata ad un riassorbimento di sodio localizzato prevalentemente a livello del tubulo distale, si accentua a causa sia della riduzione del carico di sodio filtrato, che di un intenso riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale. In queste condizioni la quantità di sodio che può raggiungere l’ansa di Henle e il tubulo distale, sedi ove si realizza l’azione, rispettivamente, dei diuretici d’ansa e antialdosteronici, è scarsa.³ Pertanto, la refrattarietà alla terapia rappresenta una conseguenza delle alterazioni del circolo portale, sistemico e renale che si realizzano nella storia naturale della cirrosi.

Ben diverse le condizioni in cui fattori intercorrenti, quali farmaci nefrotossici, riduzioni repentine della volemia, schemi terapeutici non corretti, possono alterare la risposta alla terapia diuretica. E’ chiaro che in questi ultimi casi la correzione di questi fattori può ripristinare la risposta alla terapia; pertanto in questi casi la diagnosi di ascite refrattaria non è giustificata.

Situazioni di refrattarietà: refrattarietà al trattamento diuretico può verificarsi, schematicamente, in casi di:

- a) risposta renale insufficiente a realizzare un bilancio idrosalino negativo, per:
 - insufficiente o errato trattamento diuretico
 - alterata farmacocinetica dei diuretici
 - insufficienza renale
- b) velocità di produzione di ascite che permane superiore alla capacità di drenaggio linfatico e alla velocità di riassorbimento peritoneale anche quando la diuresi abbia indotto una ipovolemia assoluta.

a1. Trattamento diuretico insufficiente o incongruo

Quando la refrattarietà scaturisce da un errato trattamento, ed è quindi da considerare iatrogena, è opportuno impiegare il termine di pseudorefrattarietà.

Per distinguere la pseudorefrattarietà dalla refrattarietà vera, bisogna ricordare che:

- i diuretici antialdosteronici sono indispensabili nella terapia dell'ascite perchè la ritenzione idrosalina del cirrotico è causata in gran parte da uno stato di iperaldosteronismo secondario che rende l'antialdosteronico più efficace dei diuretici dell'ansa impiegati in monoterapia.⁴ Gli antialdosteronici sono inoltre indispensabili affinché la sodioritenzione che si esercita nel tubulo distale non vanifichi l'azione dei diuretici più prossimali;^{4,5}
- la latenza di azione degli antialdosteronici è di 48-72 ore; pertanto, non è corretto giudicare la loro efficacia prima che sia trascorso un adeguato intervallo di tempo come con altre categorie di diuretici;
- il dosaggio dell'antialdosteronico deve essere proporzionale allo stato di iperaldosteronismo⁶ e, pertanto, non se ne deve sancire il fallimento finchè non si sia raggiunta la dose massima tollerata che, in base alle linee guida internazionali è di 400 mg/die;^{2,4}
- quando la ritenzione di sodio si verifica anche a livello del tubulo prossimale (pazienti con cirrosi avanzata), l'azione dell'antialdosteronico non è più sufficiente ed è, quindi, necessario associare un diuretico dell'ansa. Anche in tal caso, se le condizioni renali lo permettono, il dosaggio va incrementato progressivamente finchè la risposta non sia sufficiente, ricordando comunque che nel paziente cirrotico con dosi superiori a 160 mg/die difficilmente l'effetto diuretico della furosemide migliora senza determinare severi effetti collaterali.
- dosi eccessive di diuretici possono indurre ipovolemia. Questo rischio è particolarmente elevato con i diuretici dell'ansa, e vale la pena ricordare che l'induzione di un bilancio **idrosodico** negativo **tale da indurre una perdita di peso superiore a 800 g/die**, soprattutto in pazienti senza edemi declivi, provoca deplezione del volume circolante e iperazotemia.⁷ In queste circostanze un'ascite responsiva diviene refrattaria. Perciò, prima di porre diagnosi di ascite refrattaria è necessario escludere che una recente terapia diuretica incongrua abbia indotto una eccessiva ipovolemia.

a2. Alterata farmacocinetica dei diuretici

La **farmacocinetica** della furosemide può essere alterata nel paziente cirrotico per ragioni non ancora chiarite. In particolare, in alcuni pazienti il processo secretivo tubulare del farmaco sembra essere insufficiente con conseguente ridotta biodisponibilità a livello dei siti di attività, anche se su tale dato non esiste consenso assoluto.^{8,9} Alterazioni della farmacocinetica sono particolarmente evidenti in pazienti con ascite refrattaria.¹⁰

a3. Insufficienza renale

Una causa frequente di refrattarietà è rappresentata dalla **insufficienza renale**. La riduzione della velocità di filtrazione comporta sia avido riassorbimento sodico nel tubulo prossimale (cioè a monte dei siti di azione dei diuretici), sia insufficiente filtrazione o secrezione tubulare dei diuretici che, come la furosemide, agiscono sul versante luminale del tubulo. In presenza di insufficienza renale, è opportuno tentare di correggere un'eventuale deplezione del volume plasmatico, il che può ripristinare la responsività ai diuretici. Una condizione di insufficienza renale con transitoria refrattarietà è anche quella causata dalla somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei o di ami-

noglicosidi. In tal caso la sospensione dei farmaci è generalmente sufficiente a ripristinare la funzione renale e l'efficacia diuretica.¹¹

b. Rapida formazione di ascite

Si tratta dei casi meno frequenti, nei quali la presenza di particolari complicanze può aumentare la velocità di formazione di ascite (trombosi dell'asse portale, occlusione delle vene sovraepatiche, presenza di fistole artero-portali con inversione del flusso nella porta, sviluppo di epatocarcinoma, resezione epatica, ecc). Benché tali condizioni non si associno obbligatoriamente a refrattarietà dell'ascite, esse vanno prontamente riconosciute, per decidere se attuare trattamenti alternativi mirati.

Pertanto, sulla base delle considerazioni esposte, possiamo riportare la seguente definizione di ascite refrattaria:

1. Ascite che non può essere mobilizzata o la cui riformazione non può essere prevenuta da un trattamento medico intensivo (vedi sotto i criteri diagnostici).

Si distinguono due variabili:

1a. ascite resistente alla azione dei farmaci diuretici (insufficiente azione),

1b. ascite intrattabile con i diuretici (intolleranza alla dosi efficaci).

CRITERI DIAGNOSTICI PER L'ASCITE REFRATTARIA

Durata trattamento: il paziente deve essere in trattamento diuretico massimale (spironolattone 400 mg/die e furosemide 160 mg/die) da almeno una settimana e seguire una dieta ristretta in sodio pari a 90mEq (5,2g di sale)

Mancata risposta: perdita di peso minore di 0,8 Kg in 4 giorni ed escrezione di sodio urinario inferiore all'introito alimentare

Recidiva precoce dell'ascite: ricomparsa di ascite di grado 2 o 3 (cl clinicamente rilevabile) entro 4 settimane dalla sua mobilizzazione.

Complicanze che rendono intollerabile la somministrazione dei diuretici:

- Encefalopatia indotta dai diuretici: sviluppo di sintomi neurologici in assenza di altre cause scatenanti (sanguinamento, febbre ecc),
- Insufficienza renale: aumento della creatinina sierica di almeno il 100% del valore iniziale raggiungendo un valore assoluto >2mg/dl,
- Iponatremia: riduzione della concentrazione sierica di sodio maggiore di 10mEq/l tale da raggiungere un valore <125 mEq/l,
- Ipo o iperkaliemia: variazione della concentrazione sierica di potassio al di sotto di 3 mEq/l o oltre 6 mEq/l nonostante misure appropriate per normalizzare la potassiemia.

Secondo i dati di un unico lavoro,¹² i pazienti con ascite refrattaria possono essere rapidamente identificati misurando la risposta natriuretica ad 80 mg di furosemide e.v.: nelle successive 8 ore, infatti, i pazienti con ascite refrattaria eliminano meno di 50 mmol di sodio. Tuttavia, tale risultato non è stato ancora stato convalidato in casistiche più ampie, e pertanto il test non può ancora essere raccomandato per la pratica clinica.



Bibliografia

1. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1996;23:164-176.
2. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
3. Arroyo V, Guevara M., Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*; 2002;122:1658-1676.
4. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodes J. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in non-azotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1984;84:961-968.
5. Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Schrier RW, Rodes J. Pathophysiology of ascites and functional renal failure in cirrhosis. *J Hepatol* 1988;6:239-257.
6. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189-193.
7. Pokros TJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-1833.
8. Pinzani M, Daskalopoulos G, Laffi G, Gentilini P, Zipser RD. Altered furosemide pharmacokinetics in chronic alcoholic liver disease with ascites contributes to diuretic resistance. *Gastroenterology* 1987;92:294-298.
9. Sawhney VK, Gregory PB, Swezey SE, Blashke TF. Furosemide disposition in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1981;81:1012-1016.
10. Gentilini P, LaVilla G, Marra F, Carloni V, Melani L, Foschi M, Quartini M, Chibarro G, Candidi Tommasi A, Bernareggi A, Simoni A, Cotrozzi G, Buzzelli G, Laffi G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with refractory ascites. *J Hepatol* 1996;25:481-490.
11. Laffi G, LaVilla G, Pinzani M, Marra F, Gentilini P. Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. *Sem Liver Dis* 1997;17:530-548.
12. Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, Pomier-Layrargues G. Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 2001;33:28-31.

Scheda tecnica

DEFINIZIONE DI PERITONITE BATTERICA SPONTANEA (PBS)

Infezione del liquido ascitico sostenuta dalla localizzazione di batteri in assenza di contaminazione per contiguità (ad es.: perforazione intestinale, ascessi, diverticolite, colecistite batterica, ecc.) o di altri processi batterici principali (ad es.: broncopolmonite, endocardite, ecc).

Sul piano fisiopatologico si ritiene che **le cause** della PBS siano:

- la **traslocazione batterica** di germi intestinali (in genere gram negativi) attraverso la mucosa enterica, i linfonodi mesenterici, il torrente ematico ed i sinusoidi epatici, favorita dalla ipertensione portale.^{1,2}
- la **compromissione del sistema reticolo-endoteliale e il difetto di difese antibatteriche proprio del liquido ascitico**.^{3,4}

La **diagnosi** di PBS si basa sulla **leucometria e sull'esame colturale** del liquido ascitico. Di recente è stato proposto come screening immediato al letto del paziente l'uso delle strisce per la determinazione dell'esterasi leucocitaria.⁵ La leucometria può essere effettuata manualmente o con coulter⁶ ed è diagnostica di PBS quando la conta dei leucociti neutrofili è $> 250/\text{mmc}$, mentre l'esame colturale permette di isolare il germe responsabile. Per distinguere, invece, la PBS dalle forme di peritonite secondaria, oltre alla esclusione di un focus infettivo primitivo, è utile sapere che le peritoniti secondarie sono spesso **polimicrobiche**, presentano una concentrazione di glucosio nell'ascite < 50 mg/dl, un rapporto $\text{LDH}_{\text{ascite}}/\text{LDH}_{\text{plasma}} > 1$, proteine totali > 1 g/dl, ed una leucometria del liquido che molto difficilmente si normalizza dopo le prime 48 ore di terapia antibiotica.

Varianti della classica PBS sono:

- la **batteriascite** (BA) in cui l'esame colturale è positivo nonostante una leucometria $< 250/\text{mmc}$;⁷
- la **neutrascite** (NA) in cui la leucometria è $> 250/\text{mmc}$ nonostante l'esame colturale sia negativo.⁸

La PBS e la neutrascite richiedono una terapia antibiotica immediata, mentre la batteriascite va ricontrollata con una seconda paracentesi a 48 ore. Se un prelievo di liquido ascitico effettuato dopo le prime 48 ore di terapia non mostra un calo significativo del numero di leucociti neutrofili, è da sospettare una peritonite secondaria o la presenza di un agente batterico resistente.

Bibliografia

1. Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993;17:1081-1085.
2. Runyon BA, Squires S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994;21:792-796
3. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piana C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infection and prognosis. *Hepatology* 1984;4:53-58.
4. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988;8:632-635.
5. Castellote J, López C., Gornals J., Tremosa G., Rodríguez Farina E., Baliellas C., Domingo A., Xiol X. Rapid Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis by Use of Reagent Strips. *Hepatology* 2003; 37:893-896.
6. Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, Attili AF, Riggio O: Validation of Automated Blood Cell Counter for the Determination of Polymorphonuclear Cell Count in the Ascitic Fluid of Cirrhotic Patients With or Without Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;8:1844-1848.
7. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacteriascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis *Hepatology* 1990;12:710-715.
8. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites : A variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209-1211.

Scheda tecnica
INSUFFICIENZA RENALE E SINDROME EPATORENALE

I pazienti affetti da cirrosi epatica sviluppano frequentemente insufficienza renale.¹

- L'instabilità emodinamica propria dei pazienti con cirrosi avanzata fa sì che deplezioni della volemia anche moderate (emorragia, diarrea, vomito, ecc.) inducano facilmente una classica **iperazotemia pre-renale**. Un analogo meccanismo fisiopatologico sta alla base dell'**insufficienza renale indotta da trattamento diuretico incongruo**.
- In caso di grave deplezione della volemia, tale da indurre prolungata ischemia renale può instaurarsi una **necrosi tubulare acuta**. Può essere indotta anche dall'impiego di farmaci nefrotossici (aminoglicosidi).
- Farmaci in grado di peggiorare la perfusione renale, quali **FANS** ed **ACE-inibitori**, possono indurre insufficienza renale in pazienti con cirrosi avanzata e sindrome circolatoria iperdinamica.^{2,3}
- Pazienti affetti da cirrosi correlata ad infezione virale B o C possono sviluppare **glomerulopatie**, in particolare una glomerulonefrite membranosa in caso di infezione da HBV ed una glomerulonefrite membranoso-proliferativa in caso di infezione da HCV e crioglobulinemia mista di tipo 2. I pazienti affetti da cirrosi alcolica possono sviluppare una **nefropatia da IgA**.
- La **sindrome epatorenale** è una forma di insufficienza renale funzionale dovuta ad un'intensa vasocostrizione intrarenale. Sul piano fisiopatologico, la sindrome ha un'origine emodinamica ed è legata alla presenza di marcata ipovolemia efficace secondaria a vasodilatazione del circolo sistemico, specie nell'area splancnica. Si distinguono due forme: **tipo 1**, rapidamente progressiva nell'arco di due settimane, e **tipo 2**, caratterizzata da ipercreatininemia relativamente stabile nel tempo. Quest'ultima rappresenta il substrato fisiopatologico di numerosi casi di ascite refrattaria. Il tasso annuo di comparsa della sindrome epatorenale nei pazienti con cirrosi ed ascite varia dal 5 al 10%. La sua prognosi è sfavorevole; la sopravvivenza dei soggetti affetti da sindrome epatorenale di tipo 1 è inferiore al 10% a tre mesi, con mediana inferiore a due settimane; la sopravvivenza per i soggetti affetti da sindrome epatorenale di tipo 2 è pari a circa il 15% a 3 anni.

Le tabelle riportano i principali elementi di diagnostica differenziale dell'insufficienza renale nel paziente cirrotico ed i criteri diagnostici di sindrome epatorenale sanciti dall'International Ascites Club ed accettati a livello internazionale.^{4,5}

Tabella 1. Diagnostica differenziale dell'insufficienza renale nel paziente cirrotico

TIPO	U_{Na} (mmol/L)	U_{osm}/P_{osm}	ASPETTI CLINICI
Pre-renale	< 15	> 1,1	Emorragia, vomito, diarrea Corretta dall'espansione volumetrica
Da diuretici	variabile	> 1,1	Calo ponderale > 1 Kg/die Corretta dalla sospensione dei diuretici ed espansione volumetrica
S. epatorenale	< 10	> 1,1	Spontanea, precipitata da sepsi Non corretta dall'espansione volumetrica
Necrosi tubulare acuta	> 15	< 1,1	Grave ipotensione, sepsi, farmaci nefrotossici
Cronica organica	> 15		variabile Crioglobulinemia, diabete, sindrome nefrosica, amiloidosi, M. di Berger

U_{Na}: concentrazione urinaria di sodio; U_{osm}: osmolarità urinaria; P_{osm}: osmolarità plasmatica

**Tabella 2. Criteri per la diagnosi di sindrome epatorenale.****Presenza di sindrome epatorenale**

- Creatininemia > 1,5 mg/dl o clearance della creatinina endogena delle 24 ore < 40 ml/min,
- Assenza di shock, infezione batterica in atto, deplezione volumetrica, assunzione di farmaci nefrotossici,
- Mancato miglioramento stabile della funzione renale (riduzione della creatininemia a valori \leq 1,5 mg/dl) dopo sospensione della terapia diuretica ed espansione plasmatica (1,5 L di soluzione fisiologica),
- Assenza di proteinuria (< 500 mg/die) o ematuria (< 50 emazie per campo ad elevato ingrandimento), salvo che il paziente non sia già noto portatore di nefropatia organica,
- Assenza di rilievi ultrasonografici di uropatia ostruttiva o nefropatia parenchimale,
- Concentrazione di sodio urinario < 10 mmol/L (non presente in tutti i casi di sindrome epatorenale).

Tipo di sindrome epatorenale

Tipo 1: progressivo peggioramento della funzionalità renale, definita come il raddoppio della creatininemia iniziale fino a valori > 2,5 mg/dl in meno di due settimane,

Tipo 2: peggioramento della funzionalità renale stabile o lentamente progressivo, tale da non soddisfare i criteri descritti per il tipo 1.

Bibliografia

1. Moreau R, Lebrech D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003; 37: 233-243.
2. Arroyo V, Ginés P, Rimola A, Rodés J. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 1986; 81 (Suppl 2B): 104-122.
3. Bernardi M, Trevisani F, Caraceni P. The renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. In: "The Liver and the Kidney", Schrier RW, Arroyo V, Rodés J, Ginés P, Blackwell Scientific Pub: Malden MA 1999, 175-197.
4. Arroyo V, Ginés P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1996;23:164-176.
5. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.



Scheda Tecnica
CLASSIFICAZIONE SECONDO CHILD-TURCOTTE-PUGH

Punteggio	0	1	2
• Encefalopatia	assente	lieve	severa
• Ascite	assente	trattabile	refrattaria
• Bilirubina (mg/dl) (nella PBC)	< 2 < 4	2 - 3 4 - 10	> 3 > 10
• Albumina (g/dl)	> 3	2.5 - 3	< 2.5
• Tempo di Protrombina (%) (prolungamento in secondi) Se si impiega INR	> 70 < 4 < 1.7	40 - 70 4 - 6 1.7-2.3	< 40 > 6 > 2.3
Classe A	punti 5-6		
Classe B	punti 7-9		
Classe C	punti 10-15		

TERAPIA DEL PAZIENTE CIRROTICO CON ASCITE

3. TERAPIA DEL PAZIENTE CIRROTICO CON ASCITE NON COMPLICATA

3a. Introduzione

La maggior parte dei pazienti cirrotici che sviluppa versamento ascitico può essere trattata in **maniera convenzionale** con una restrizione dell'apporto dietetico di sodio e somministrazione di diuretici. Il razionale di questo trattamento è quello di rendere il bilancio sodico negativo e, di conseguenza, mobilizzare il liquido intraddominale. Questo tipo di approccio è efficace nel 60-80% dei casi che, pertanto, vengono definiti portatori di un'ascite non complicata. Per **ascite complicata**, invece, si intendono tutte quelle situazioni cliniche che comportano una maggior compromissione dell'emodinamica sistemica e, quindi, della perfusione e della funzione renale, tale da ostacolare la risposta alla terapia convenzionale e richiedere opzioni terapeutiche più complesse. Le situazioni cliniche che definiscono l'ascite complicata sono:

- a) refrattarietà alla terapia convenzionale
- b) infezione del liquido ascitico o peritonite batterica spontanea,
- c) iponatremia,
- d) insufficienza renale.

A queste considerazioni va poi aggiunto che il trattamento convenzionale dell'ascite non complicata va applicato nel paziente che presenta un'ascite moderata o di grado 2. L'ascite di grado 1, evidenziata solo ecograficamente, generalmente non richiede alcun trattamento, mentre nel caso di ascite massiva o ascite di grado 3 la dieta iposodica e la terapia diuretica vanno applicate una volta ottenuta la mobilizzazione del versamento mediante paracentesi evacuativa totale.¹

3b. La dieta iposodica

In circa il 10%-20% dei pazienti cirrotici con ascite non complicata la mobilizzazione del versamento ascitico può essere ottenuta semplicemente osservando una dieta iposodica e riposo a letto (diuresi spontanea).²⁻⁵ La diuresi spontanea si verifica più frequentemente nei pazienti cirrotici con ascite di prima comparsa.^{3,5} Nonostante i risultati contraddittori dei trial clinici,⁶⁻¹⁰ la restrizione dell'apporto dietetico di sodio è consigliata pressoché universalmente perché ritenuta in grado di aumentare l'efficacia della terapia diuretica.¹ **Restrizioni troppo severe** dell'apporto di sodio (< 50 mmol/die), sebbene mobilizzino il versamento ascitico più rapidamente, possono rendere la dieta poco appetibile e comprometterne il valore nutritivo, favorendo in alcuni casi la comparsa di iponatremia. Esse inoltre non sembrano offrire alcun reale vantaggio rispetto a restrizioni del contenuto di sodio della dieta più moderate in termini di prevalenza della diuresi spontanea o riduzione della posologia dei diuretici.⁶ Recentemente l'International Ascites Club ha suggerito di restringere nei pazienti cirrotici con ascite il contenuto di sale da cucina nella dieta a 5.2 grammi al giorno; ciò equivale a 90 mmol/die. L'uso di sostituti del sale da cucina a base di potassio non è considerato opportuno per il rischio di iperpotassiemia.¹ L'educazione del paziente cirrotico con ascite alla dieta moderatamente iposodica rappresenta così un provvedimento di cruciale importanza nella pratica clinica.

In relazione al riposo a letto, invece, va osservato che non esistono dimostrazioni che esso abbia una rilevanza nella gestione del paziente con ascite non complicata, anche se evidenze sperimentali suggeriscono che nei pazienti cirrotici con ascite la posizione ortostatica causi attivazione di fattori antinatriuretici quali il sistema renina-angiotensina-aldosterone ed il sistema nervoso simpatico^{11,12} e riduca la risposta ai diuretici.¹²

3c. La terapia diuretica

Razionale. Un approccio razionale all'uso dei diuretici nel trattamento dell'ascite non complicata in corso di cirrosi deve tenere in considerazione la fisiopatologia della ritenzione idrosalina da un lato e le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei diuretici dall'altro. Nei pazienti con ascite non complicata e, quindi, per definizione, con normale funzionalità renale, la ritenzione renale di sodio rappresenta un evento tubulare. Un incremento del riassorbimento tubulare di sodio si verifica sia a livello del tubulo prossimale che a livello del tubulo distale.^{13,14} Nel paziente con cirrosi ed ascite non complicata la ritenzione renale del sodio si verifica soprattutto a livello del tubulo distale e correla con i livelli aumentati di aldosteronemia.¹⁵ Non sorprende quindi che, a dispetto di una potenza natriuretica inferiore, i **diuretici antialdosteronici** (spironolattone, canrenoato di potassio e canrenone) risultino più efficaci nel trattamento dell'ascite rispetto ai **diuretici dell'ansa** (furosemide, acido etacrinico, torasemide).¹⁶ Analogamente, non sorprende il fatto che i diuretici antialdosteronici risultino più efficaci rispetto ad altri diuretici "distali" che agiscono con meccanismo non di tipo anti-aldosteronico (amiloride e triamterene).¹⁷

Diuretico di prima scelta. Il diuretico di prima scelta nel trattamento dell'ascite non complicata è, quindi, l'anti-aldosteronico alla dose iniziale di 100-200 mg/die. In caso di mancata risposta la dose va aumentata in modo graduale, sino a raggiungere 400 mg/die. Dosi superiori non comportano un significativo aumento dell'efficacia del farmaco mentre espongono ad un elevato rischio di effetti collaterali.^{5,6} Il diuretico anti-aldosteronico va usato in monosomministrazione e assunto durante un pasto per migliorarne l'assorbimento. Per le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche l'anti-aldosteronico non agisce prima che siano trascorse almeno 48 ore dalla sua assunzione, di conseguenza l'eventuale incremento della dose andrà programmato dopo 3-5 giorni dalla dose iniziale.^{1,5,6} Per le stesse ragioni l'azione natriuretica dell'anti-aldosteronico si esaurisce solo dopo diversi giorni dalla sua sospensione. Il gradiente transtubulare di potassio ($TTKG = \text{potassio urinario} \times \text{potassio plasmatico}^{-1} / \text{osmolarità urinaria} \times \text{osmolarità plasmatica}^{-1}$) è un buon indice dell'attività aldosteronica, e può essere impiegato per regolare la posologia dell'anti-aldosteronico. Un valore di $TTKG < 3.0$ è infatti indicativo di un blocco completo dell'attività aldosteronica.¹⁸ L'amiloride (10-40 mg/die) può rappresentare un'alternativa agli anti-aldosteronici solo nei pazienti che non presentano una intensa attivazione del sistema renina angiotensina-aldosterone.¹⁷

Uso dei diuretici d'ansa. Se la monoterapia con un anti-aldosteronico non risulta efficace, si associa un diuretico dell'ansa. Quello più impiegato in questo contesto clinico è la furosemide alla dose iniziale di 25-50 mg/die. In caso di mancata risposta questa dose può essere gradualmente aumentata sino a 160 mg/die. Dosi superiori non appaiono giustificate, dato che la farmacocinetica della furosemide non è significativamente alterata nel paziente cirrotico con ascite non complicata.¹⁹ L'effetto della furosemide si manifesta entro 30-60 minuti dopo la somministrazione orale, raggiunge il suo massimo dopo 30-120 minuti e si esaurisce in 2-3 ore. La posologia può quindi essere regolata molto rapidamente. Inoltre, pur mancando studi relativi al modo più efficace e tollerato di ripartire la dose/die di un diuretico dell'ansa, si ritiene che una buona strategia terapeutica sia quella di ripartire la dose giornaliera in due o più somministrazioni. Nel soggetto normale, la torasemide ha un'azione più prolungata; peraltro, se differenti diuretici dell'ansa esplicano una azione natriuretica di differente potenza nel cirrotico non è mai stato appurato, così come non si è mai valutato se in alcuni casi la somministrazione parenterale possa migliorare la risposta.

La sopra descritta **terapia diuretica sequenziale** dell'ascite non complicata pur potendo risultare efficace in oltre il 90% dei casi^{5,6} e pur essendo ben tollerata, spesso richiede un tempo eccessivo. Di conseguenza, in molti centri il diuretico anti-aldosteronico ed il diuretico dell'ansa vengono com-

binati *ab initio*.²⁰ La **terapia combinata** prevede la somministrazione di un antialdosteronco alla dose/die di 100-200 mg e di 50 mg di furosemide come dose iniziale. In caso di mancata risposta le dosi vengono incrementate ogni 3-5 giorni sino a raggiungere le dosi massime di 400 mg e 160 mg, rispettivamente.^{1,20} Al di là dei potenziali vantaggi della terapia diuretica combinata, va osservato che nell'unico studio clinico controllato di confronto la terapia combinata è risultata equivalente sia in senso assoluto sia in termini di tempo rispetto alla terapia sequenziale.²¹ La terapia combinata ha, infatti, richiesto più frequenti riduzioni di dosaggio per diuresi eccessiva risultando nel complesso meno adatta ad un trattamento ambulatoriale dell'ascite non complicata.

3d. Complicanze della terapia diuretica. In studi clinici controllati condotti su pazienti cirrotici con ascite ma senza insufficienza renale, trattati con terapia diuretica sequenziale, la prevalenza delle complicanze è risultata inferiore al 20%.^{5,6} E' tuttavia verosimile che nella pratica clinica questa prevalenza sia superiore (20-40%),²³ essendo condizionata sia dalla tipologia dei pazienti sia dal tipo e dalle dosi dei diuretici impiegati.

L'insufficienza renale indotta dai diuretici è legata ad una riduzione del volume circolante e rappresenta spesso il risultato di una terapia diuretica troppo aggressiva in un paziente che presenta ascite ma non edemi declivi.²⁴ Si tratta in genere di un quadro di moderata compromissione della funzionale renale, che regredisce rapidamente con la sospensione della terapia stessa ed una adeguata espansione del volume plasmatico. Nonostante qualche caso aneddótico, non esistono sicure evidenze del fatto che la terapia diuretica possa precipitare una sindrome epatorenale.²⁵

La terapia diuretica può precipitare **un'encefalopatia epatica** nei pazienti cirrotici. Ciò avviene per l'induzione da parte dei diuretici dell'ansa di un'alcalosi ipokaliemica e la conseguente fuoriuscita dalla cellula di ioni K^+ che vengono rimpiazzati, per mantenere l'elettroneutralità, dal movimento in senso opposto degli H^+ . L'acidosi intracellulare che ne deriva rappresenta un potente stimolo per la produzione di ammoniaca da parte delle cellule tubulari renali.^{26,27} A questo meccanismo si possono associare sia il ruolo che alcuni diuretici hanno nell'alterare il ciclo dell'urea, e quindi ridurre la trasformazione dell'ammonio in urea,²⁸ sia il ruolo esercitato sulla genesi di edema cerebrale giocato dagli stati iponatremici conseguenti ad un uso eccessivo di diuretici.²⁹

Va osservato che **l'ipokaliemia** è un evento frequente solo nei pazienti cirrotici con ascite trattati con un diuretico dell'ansa o con un diuretico tiazidico non associato a dosi adeguate di anti-aldosteronico^{23,30}. Salvo rare eccezioni,⁵ infatti, la terapia diuretica combinata ne previene lo sviluppo.^{5,6}

L'iperkaliemia si sviluppa, invece, allorché gli anti-aldosteronici o altri diuretici risparmiatori di potassio non siano associati a dosi adeguate di un diuretico d'ansa, in particolare in soggetti con funzione renale compromessa. In tali casi l'iperkaliemia sembra essere legata, oltre che ad una riduzione dell'escrezione urinaria di potassio, anche ad una fuoriuscita di potassio dalle cellule per inibizione dell'attività aldosteronica a livello delle membrane plasmatiche e dalla acidosi metabolica che comporta tamponamento intracellulare degli idrogeneoni che vengono scambiati con ioni potassio.^{16,31}

Una temibile complicanza della terapia diuretica è **l'iponatremia** che si sviluppa nel 22-40% dei pazienti cirrotici con ascite.

E' legata alla incapacità del rene di eliminare acqua libera in relazione a:

1. aumentato riassorbimento di acqua libera per secrezione non osmotica di vasopressina,
2. ridotta produzione di acqua libera per riduzione del *delivery* di sodio all'ansa di Henle,
3. riduzione della sintesi renale di PGE_2 che, come noto, antagonizza l'azione tubulare della vasopressina.

Nella maggior parte dei pazienti **l'iponatremia è lieve** (concentrazione sierica di $\text{Na}^+ > 125$ mmol/l) e riconosce alcuni fattori precipitanti, in particolare le infezioni batteriche,^{32,33} l'uso di FANS o l'inadeguata espansione del volume plasmatico dopo paracentesi,³⁴ che vanno riconosciuti e corretti. In caso di iponatremia lieve e asintomatica la terapia diuretica può essere continuata, ma è consigliabile associare una riduzione dell'apporto idrico giornaliero (< 1 litro). I sintomi dell'iponatremia nel paziente cirrotico con ascite (apatia, nausea, vomito, alterazioni dello stato di coscienza e convulsioni) possono essere erroneamente attribuiti ad un quadro di encefalopatia, ma non differiscono comunque da quelli dell'iponatremia che si osserva in altre situazioni cliniche, per esempio lo scompenso cardiaco, che sono caratterizzate da un'espansione del volume extracellulare (iponatremia da diluizione). In caso di iponatremia l'indicazione alla restrizione dell'apporto idrico si basa sull'osservazione fisiopatologica che nei pazienti cirrotici con ascite ed iponatremia l'espansione del volume extracellulare è legata ad un eccesso d'acqua rispetto al sodio.³⁵ Di conseguenza, la restrizione dell'apporto idrico, anche se mai avvalorata da studi clinici controllati, è da preferire all'infusione di soluzioni ipertoniche di sodio, dal momento che quest'ultime possono aggravare l'ascite e/o gli edemi declivi. La restrizione dell'apporto idrico è, tuttavia, difficile da conseguire sul piano pratico perché il paziente cirrotico con ascite avverte spesso una accentuazione della sete determinata dagli alti livelli di angiotensina II e di ormone antidiuretico indotti dalla contrazione del volume circolante efficace.³⁶ In caso di **iponatremia grave** (concentrazione sierica di sodio < 125 mmol/l), o sintomatica, la terapia diuretica deve essere sospesa ed è indicato praticare una espansione del volume plasmatico. Solo in caso di concentrazioni di sodio < 110 mmol/l (**iponatremia severa**), che possono preludere a gravi complicanze neurologiche e alla morte, è indicata l'infusione di soluzioni saline ipertoniche evitando, comunque, correzioni troppo rapide che possono causare gravi danni neurologici.^{37,38} Un altro fattore importante nel trattamento dell'iponatremia è la correzione di un'eventuale ipokaliemia dal momento che quest'ultima aggrava la sete stimolando la liberazione di angiotensina II e soprattutto rafforza l'effetto della vasopressina sull'epitelio tubulare. L'iponatremia che si sviluppa spontaneamente sottende una grave compromissione dell'escrezione di acqua libera³⁹ e rappresenta un fattore prognostico negativo precedendo di poco lo sviluppo di una sindrome epatorenale.³³

La somministrazione di soli diuretici risparmiatori di potassio (antialdosteronici, amiloride) può indurre **un'acidosi metabolica** nei pazienti cirrotici con ascite, correlata a ridotta eliminazione urinaria di H^+ conseguente alla riduzione del voltaggio endoluminale per l'inibizione del riassorbimento del sodio.⁴⁰

La somministrazione di soli diuretici dell'ansa può, al contrario, indurre **un'alcalosi ipocloremica** per un'aumentata secrezione di H^+ a livello del dotto collettore legata a: 1) aumentato *delivery* distale di sodio, 2) aumentati livelli plasmatici di aldosterone, 3) coesistente ipokaliemia.^{23,37}

La più frequente complicanza legata all'uso dei diuretici antialdosteronici è la **ginecomastia**, talora associata a **mastodinia**. Essa è probabilmente legata alle alterazioni del metabolismo degli ormoni steroidei indotte o esacerbate dall'attività antiandrogenica dei diuretici antialdosteronici.⁴¹ Dosi elevate di spironolattone, infatti, riducono la sintesi di testosterone ed incrementano la conversione periferica del testosterone ad estradiolo, causando un effetto simil-estrogenico.^{42,43} La prevalenza della ginecomastia nei pazienti trattati con canrenone o con canrenoato di potassio sembra essere inferiore a quella osservata nei pazienti trattati con spironolattone^{44,45} ed è riportato che la ginecomastia indotta dallo spironolattone possa regredire quando il farmaco viene sostituito con canrenoato di potassio,⁴⁶ un anti-aldosteronico dotato di minore azione anti-androgenica.⁴⁷

Infine la terapia diuretica nei pazienti cirrotici con ascite è spesso penalizzata dalla comparsa o esacerbazione di **crampi muscolari** talora invalidanti.^{48,49} Si è ipotizzato che i crampi muscolari in corso di cirrosi siano favoriti dalla riduzione del volume circolante efficace e che i diuretici accen-

tuino questa sintomatologia attraverso un'ulteriore riduzione del volume plasmatico.⁴⁹ Nella pratica clinica la somministrazione settimanale di albumina può ridurre la frequenza e l'intensità dei crampi muscolari.⁴⁹ Anche la somministrazione di solfato di zinco,⁵⁰ di solfato di chinino o di chinidina⁵¹ può risultare efficace, ma l'impiego di quest'ultima è controindicato per il rischio aritmogeno.¹

3e. Controindicazioni alla terapia diuretica

L'impiego dei diuretici è controindicato:

nei pazienti con insufficienza renale funzionale (insufficienza renale di tipo prerenale o sindrome epatorenale),

nei pazienti con iponatremia grave (concentrazione sierica di sodio < 125 mmol/l) o sintomatica, nei pazienti con encefalopatia epatica severa.

I diuretici dell'ansa sono specificatamente controindicati quando la potassiemia è < 3.5 mmol/l, mentre i diuretici risparmiatori di potassio sono controindicati quando la potassiemia è > 6.0 mmol/l.¹

3f. Monitoraggio del paziente cirrotico con ascite in terapia diuretica

L'efficacia di una terapia diuretica va **monitorata** registrando **quotidianamente** il peso del paziente (misurato al mattino, a digiuno, dopo aver svuotato la vescica ed, eventualmente, evacuato). Una insufficiente risposta al trattamento è definita da una perdita di peso inferiore a 1 Kg durante la prima settimana e inferiore a 2 Kg per ogni settimana successiva sino ad ottenere un'adeguata mobilizzazione del versamento.¹ Una eccessiva risposta al trattamento è invece definita da un calo ponderale > 500 grammi/die nel paziente senza edemi declivi e > 1 Kg/die in quello con edemi.^{1,22} Una risposta eccessiva alla terapia diuretica prelude spesso alla sviluppo di effetti collaterali ed in particolare dell'insufficienza renale funzionale.

Dopo aver soddisfacentemente mobilizzato il versamento ascitico la posologia dei diuretici va ridotta fino alle dosi minime efficaci, cioè a quelle dosi che mantengano il paziente senza ascite o con ascite minima. Molti pazienti continueranno a richiedere anche nella fase di mantenimento una terapia diuretica combinata. Per altri sarà sufficiente l'impiego di 50-200 mg al giorno di un anti-aldosteronico.

La determinazione della sodiuria giornaliera può aiutare nei casi in cui la risposta al trattamento è dubbia. In caso di mancata o inadeguata risposta, è necessario escludere in primo luogo un eccessivo apporto di sodio nella dieta ed eventualmente la presenza di fattori interferenti con l'azione dei diuretici stessi. In tali circostanze l'osservare una sodiuria/die < 40 mmol/l è indicativo di resistenza all'azione dei diuretici, mentre il riscontro di una sodiuria/die > 90 mmol è indicativa di una scarsa aderenza alla dieta iposodica. Questo criterio vale sia nella messa a punto di una dose efficace di diuretico, sia soprattutto nella definizione di ascite resistente alle posologie massimali dei diuretici indicate in precedenza.

La gestione del paziente cirrotico con ascite non complicata può essere completamente ambulatoriale, ma la frequenza dei controlli clinici e quella degli esami bioumorali variano in funzione della fase della terapia. Durante la messa a punto della terapia diuretica efficace i controlli clinici e bioumorali devono essere frequenti. Il peso corporeo e la diuresi vanno monitorati giornalmente mentre la valutazione della creatininemia, azotemia e ionemia va prescritta settimanalmente. Nei pazienti cirrotici con ascite non complicata in terapia di mantenimento il peso corporeo può essere valutato una o due volte la settimana ed i parametri bioumorali sopra indicati possono essere ripetuti mensilmente.

In caso di improvvisa recidiva dell'ascite e/o improvvisa comparsa di insufficienza renale, il paziente va sottoposto ad una paracentesi esplorativa nell'ipotesi diagnostica di una PBS.



Bibliografia

1. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report of the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
2. Conn HO. Rational management of ascites. In: H. Popper, F. Shaffer, eds. *Progress in Liver Disease*, Vol. 4. New York. Grune and Stratton, 1972:269-280.
3. Arroyo V, Rodes J. A rational approach to the treatment of ascites. *Postgrad Med J* 1975;51:558-562.
4. Gentilini P, La Villa G, Laffi G, et al. Sodium retention in cirrhosis: aspects of pathophysiology and treatment. *Front Gastrointest Res* 1986;9:203-218.
5. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991;14:231-236.
6. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156-162.
7. Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. *Gut* 1978;19:549-553.
8. Strauss E, De Sa MF, Lacet CM, Cartapattida da Silva E, Dos Santos RW. Pradonização de conducta terapeutica das ascites do hepatoptata cronico. *Estudio prosectivo de 100 casos*. *GED* 1985;4:79-86.
9. Descos L, Gauthier A, Levy VG, et al. Comparison of six treatments of ascites in patients with liver cirrhosis. A clinical trial. *Hepatogastroenterology* 1983;30:15-20.
10. Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986;27:705-709.
11. Bernardi M, Santini C, Trevisani F, Baraldini M, Ligabue A, Gasparrini G. Renal function impairment induced by change in posture in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 1985;26:629-635.
12. Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Chistensen NJ. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effects of posture. *Br Med J* 1986;292:1351-1353.
13. Angeli P, De Bei E, Dalla Pria M, et al. Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. *Hepatology* 1992;15:651-654.
14. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111-117.
15. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189-193.
16. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1984;84:961-968.
17. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72-79.
18. Lim YS, Han JS, Kim KA, Yoon JH, Lee HS. Monitoring of transtubular potassium gradient in the diuretic management of patients with cirrhosis and scites. *Liver* 2002;22:426-432.
19. Brater DC. Clinical pharmacokinetics. In Eynoyan G, Martinez-Maldonado M eds. *The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine*. Grune & Stratton, Inc. Orlando, 1986:27-55.
20. Arroyo CV, Ginès P, Jiménez W, Rodés J. Ascites, renal failure, and electrolyte disorders in cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. In : McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J. eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Vol. 1. Oxford. Oxford University Press, 1991:429-470.
21. Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-192.
22. Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1970;282:1391-1395.
23. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A, Walker JG. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966;1:1049-1053.
24. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-1833.



25. Gregory P, Broekelschen PH, Hill Md, et al. Complications of diuresis in the alcoholic patient with ascites: a controlled trial. *Gastroenterology* 1977;73:534-538.
26. Baertl JM, Sancelta SM, Gabuzda GJ. Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis. *J Clin Invest* 1963;42:696-707.
27. Jaeger P, Karlmark B, Giebish G. Ammonium transport in rat cortical tubule: relationship to potassium metabolism. *Am J Physiol* 1983;245:F593-F600.
28. Haussinger D. Organization of hepatic nitrogen metabolism and its relation to acid-base homeostasis. *Klin Wochenschr* 1990;68:1096-1101.
29. Cordoba J, Gottstein J, Blei AT. Chronic hyponatremia exacerbates ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. *J Hepatol* 1998;29:589-594.
30. Lieberman FL, Reynolds TB. The use of ethacrinic acid in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1965;49:531-538.
31. Alexander EA, Levinsky NG. An extrarenal mechanism of potassium adaptation. *J Clin Invest* 1968;47:740-748.
32. Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herera L, Giron-Gonzales JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323-328.
33. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatremia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000;32:605-611.
34. Ginès P, Tito LL, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
35. Leaf A. The Clinical and physiologic significance of the serum sodium concentration. *N Engl J Med* 1962;267:77-83.
36. Weisinger RS, Blair-West JR, Burns P, Denton DA, McKinley MJ, Tarjan E. The role of angiotensin II in ingestive behavior. A brief review of angiotensin II, thirst and Na appetite. *Reg Peptide* 1996;66:73-81.
37. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill Intern Editions, 1989:601-638.
38. Laurenò R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57-62.
39. Vaamonde CA. Renal water handling in liver disease. In: Epstein M. ed. *The Kidney in liver disease*. Baltimore. Williams and Wilkins, 1988:1-72.
40. Gabow PA, Moore S, Schrier RW. Spironolactone induced hyperchloremic acidosis in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1979;90:338-340.
41. Johnson PJ. The effect of liver disease on the endocrine system. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J. eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Vol. 2. Oxford. Oxford University Press, 1991:1214-1224.
42. Loriaux DL, Menard R, Taylor A, Pita JC, Santen R. Spironolactone and endocrine dysfunction. *Ann Intern Med* 1976;85:630-636.
43. Corvol P, Michael P, Menard J, Freifild M, Mahoudeau J. Antiandrogenic effect of spironolactone: mechanism of action. *Endocrinology* 1975;97:52-58.
44. Bellati G, Ideo G. Gynaecomastia after spironolactone and potassium canrenoate. *Lancet* 1985;1:626.
45. Andriulli A, Arrigoni A, Gindro T, Karbowiak I, Buzzetti G, Armanini D. Canrenone and androgen receptor-active materials in plasma of cirrhotic patients during long-term K-canrenoate or spironolactone therapy. *Digestion* 1989;44:155-162.
46. Dupont A. Disappearance of spironolactone-induced gynecomastia during treatment with potassium canrenoate. *Lancet* 1985;2:731.
47. Francavilla A, Di Leo A, Eagon PK, et al. Effect of spironolactone and potassium canrenoate on cytosolic and nuclear androgen and estrogen receptors of rat liver. *Gastroenterology* 1987;93:681-686.
48. Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps: a symptom of liver cirrhosis? *J. Clin. Gastroenterol.* 1986;8:669-672.
49. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264-273.
50. Kagelmans M. Preliminary observation: oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients. *J Am Col Nutr* 2000;19:13-15.
51. Lee FY, Lee SD, Tsai YT, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. *J Hepatol* 1991;12:236-240.

Linee guida alla pratica clinica:

In sintesi la terapia del paziente cirrotico ascitico può essere orientata tenendo presenti i seguenti punti:

1. *La paracentesi evacuativa è il mezzo più efficace e rapido per rimuovere l'ascite (I-A); la paracentesi evacuativa richiede sempre una espansione del volume plasmatico da effettuarsi preferibilmente con soluzioni di albumina umana. (I-A)*
2. *Per trattare l'ascite conservativamente e per prevenire le recidive dopo paracentesi, si deve instaurare una dieta iposodica (< 90 meq/die) e somministrare farmaci diuretici.(III-A)*
3. *Il diuretico di prima scelta è l'antialdosteronico(II-A), la cui dose va progressivamente incrementata fino ad ottenere l'effetto desiderato. Dosi superiori a 400 mg/die sono sconsigliate.(V-B)*
4. *Nei casi in cui il diuretico antialdosteronico sia insufficiente, si associa un diuretico dell'ansa. La furosemide è il diuretico più usato e le dosi consigliate vanno da 25 a 160 mg/die in dosi refratte nella giornata. Dosi superiori sono sconsigliate.(V-B)*
5. *In caso di necessità si può iniziare subito un trattamento combinato (diuretico antialdosteronico + furosemide) monitorando attentamente la risposta.(V-B)*
6. *La risposta al trattamento diuretico si valuta monitorando le variazioni del peso corporeo e, nei casi dubbi, l'escrezione urinaria di sodio.(VI-A) Oltre al peso corporeo, si deve determinare la funzione renale e la concentrazione plasmatica di elettroliti.(VI-A) La periodicità di questi controlli è variabile in funzione delle condizioni cliniche, delle dosi di diuretico e della risposta ottenuta.*
7. *I casi che non rispondono alle dosi massime di diuretico o che sviluppano complicanze che non permettono di proseguire la somministrazione dei diuretici, ricadono nel gruppo di pazienti con ascite refrattaria e pertanto vanno trattati secondo le linee guida del paragrafo successivo.*

4. TERAPIA DEL PAZIENTE CIRROTICO CON ASCITE COMPLICATA

Per **ascite complicata** si intende quella condizione nella quale il paziente richiede un trattamento alternativo vuoi per la presenza di una mancata risposta al trattamento convenzionale, vuoi per controllare complicanze strettamente correlate alla ipertensione portale e all'ascite. Le più comuni situazioni con cui il medico si trova a confrontarsi sono:

1. Ascite refrattaria
2. Peritonite batterica spontanea
3. Iponatremia
4. Sindrome epatorenale

4a. Ascite refrattaria. La refrattarietà si manifesta nel 5-10% dei pazienti con cirrosi ed ascite. Questa prevalenza, che scaturisce dagli studi clinici controllati,¹ è probabilmente più elevata in casistiche di pazienti non selezionati come si osservano nella pratica clinica. Prima di prendere in considerazione le opzioni terapeutiche dell'ascite refrattaria è opportuno escludere di essere in presenza di uno stato di **pseudorefrattarietà** o **refrattarietà transitoria** (vedi scheda tecnica a pag. 17). In sintesi ricordiamo che la pseudorefrattarietà può essere determinata da un **uso incongruo di diuretici** (diuretici dell'ansa o tiazidici in monoterapia, dosaggio insufficiente di antialdosteronici, eccessivo dosaggio di diuretici dell'ansa) oppure dalla **presenza di insufficienza renale reversibile** (deplezione volemica, infezione batterica, recente impiego di FANS o di altri farmaci nefrotossici, recente pratica chirurgica).

Le risorse terapeutiche cui attingere in questi casi sono:

a) ristabilire un corretto impiego dei diuretici:

- introducendo un antialdosteronico o aumentandone la dose, qualora il difetto sia la mancata od inadeguata somministrazione;
- riducendo o sospendendo la terapia diuretica con contemporanea espansione della volemia, qualora il difetto sia un uso eccessivo di diuretici.

b) migliorare la funzione renale

- espandendo la volemia,
- risolvendo le infezioni con antibiotici appropriati ed eventuale impiego di albumina concentrata,
- sospendendo eventuali farmaci nefrotossici.

Escluse le condizioni di pseudorefrattarietà, si dovranno prendere in considerazione le seguenti opzioni terapeutiche:

- La **paracentesi evacuativa** rappresenta l'approccio terapeutico di prima scelta. Va, comunque, sottolineato che gli studi clinici controllati dedicati a questa procedura hanno valutato pazienti con ascite tesa o massiva, non necessariamente refrattaria.²⁻⁶ Non è quindi possibile assicurare che i risultati ottenuti in quelle popolazioni siano perfettamente trasferibili ai pazienti con ascite refrattaria. La paracentesi, benché assicuri un rapido sollievo al paziente, non è un trattamento risolutivo perchè l'ascite recidiva con velocità molto variabile da caso a caso. La dieta iposodica e la prosecuzione della terapia diuretica a dosaggi tali da non indurre effetti avversi può rallentare la recidiva del versamento. Se la recidiva provoca tensione addominale solo dopo un certo lasso di tempo (> 4 settimane), la **ripetizione della paracentesi** in regime di day-hospital è il trattamento preferibile. Se, invece, la recidiva procura tensione entro pochi giorni, l'elevata periodicità delle paracentesi compromette la qualità della vita del paziente e comporta costi elevati. In

linea di massima, quando si rendono necessarie più di 3 paracentesi/mese è opportuno prendere in considerazione pratiche terapeutiche alternative (vedi oltre).⁷ Per quanto riguarda la esecuzione della paracentesi e le modalità di riespansione della volemia, rimandiamo alle relative schede tecniche a pagina 44 e pagina 46.

- **Lo shunt transgiugulare intraepatico portosistemico (TIPS)** consiste in uno stent metallico intraepatico, posizionato mediante approccio angiografico fra una vena sovraepatica ed un ramo portale intraepatico. E' in grado di ridurre significativamente l'ipertensione portale ed ha, perciò, effetti favorevoli sulla perfusione renale e sull'escrezione renale di sodio, il che migliora la risposta ai diuretici con rallentamento della produzione di ascite fino alla sua risoluzione nell'arco di 4 settimane.⁸ La rapidità con la quale si verifica una risposta natriuretica soddisfacente è condizionata sfavorevolmente dall'età avanzata del paziente e dalla compromissione della velocità di filtrazione glomerulare pre-TIPS.⁹ A tutt'oggi sono stati pubblicati 5 studi clinici controllati e randomizzati che hanno confrontato l'efficacia del TIPS rispetto alla paracentesi evacuativa, quattro dei quali condotti su larghe casistiche.¹⁰⁻¹⁴ In tutti gli studi il TIPS si è dimostrato più efficace della paracentesi nel controllare il versamento ascitico. Gli effetti sulla sopravvivenza sono invece risultati contraddittori. In due studi la sopravvivenza è risultata immutata nei casi trattati con TIPS,^{11,12} mentre in altri due era superiore.^{10,13} Infine, nello studio francese,¹⁴ il più vecchio, la mortalità di pazienti appartenenti alla classe C di Child-Pugh è risultata più elevata dopo TIPS, ma va sottolineato che il numero di pazienti arruolato in quello studio era scarso, tale da poter comportare un errore statistico di secondo tipo. La qualità della vita, analizzata in un unico studio,¹² è migliorata in modo simile con entrambi i trattamenti. Un altro possibile vantaggio del TIPS sembra essere la prevenzione della sindrome epatorenale.¹¹ L'impiego del TIPS non ostacola un eventuale trapianto di fegato, ma comporta il rischio di complicazioni. Fra le più frequenti vi è la stenosi da iperplasia della neointima o l'occlusione completa per trombosi dello stent, il che avviene nel 70% dei casi/anno;¹² dati recenti, tuttavia, dimostrano un netta riduzione del tasso di stenosi utilizzando stent ricoperti al politetrafluoroetilene (PTFE).¹⁵ Un'ulteriore complicanza del TIPS è la comparsa o il peggioramento della encefalopatia epatica, specie nei pazienti che già presentavano questa manifestazione in condizioni di base e in quelli di età superiore a 60 anni.¹⁶ L'impiego del TIPS è associato ad una maggiore incidenza di encefalopatia moderata-grave solo in alcuni degli studi condotti in pazienti con ascite refrattaria,^{11,12} ma non in altri.^{10,13} Il TIPS aumenta bruscamente il pre-carico cardiaco e può precipitare un'insufficienza cardiaca in pazienti con cardiopatia e/o frazione di eiezione inferiore a 60%.¹⁷ D'altra parte, bisogna ricordare che in pazienti con frazione d'eiezione conservata ed ipovolemia efficace, il TIPS è invece in grado di migliorare la funzione cardiaca diastolica promovendo un incremento della volemia centrale.¹⁸ I pazienti con cirrosi in stadio avanzato sono a rischio di aritmia cardiaca come suggerito dal fatto che spesso presentano un allungamento dell'intervallo elettrocardiografico Q-T¹⁹ e si è osservato che l'inserzione di un TIPS ne comporta un ulteriore prolungamento.²⁰ E' consigliabile, pertanto, che i pazienti che hanno presentato eventi aritmici (soprattutto aritmie ipercinetiche ventricolari), raggiungano una stabilizzazione farmacologica prima della applicazione del TIPS.

Infine, la diversione del sangue portale può accelerare la progressione della insufficienza epatica. fino all'exitus.

Per comparare l'utilità e la potenziale pericolosità del TIPS è possibile fare riferimento ad un sistema di punteggio messo a punto dai ricercatori della Mayo Clinic, che si è dimostrato in grado di identificare in maniera attendibile i pazienti la cui sopravvivenza dopo TIPS è inferiore a 3 mesi.²¹

In conclusione, il TIPS non può ancora essere considerato un approccio routinario al trattamento dell'ascite refrattaria ed è opportuno che la sua applicazione avvenga in centri con provata esperienza.

Le più importanti controindicazioni al suo impiego sono rappresentate da: pre-esistenza di encefalopatia epatica moderata-grave; età superiore a 70 anni; pre-esistente patologia cardio-respiratoria (sebbene non vi siano studi controllati in merito, è prudente evitare l'applicazione di TIPS in pazienti con frazione di eiezione cardiaca 50%); punteggio di Child-Pugh superiore a 11.

Per le modalità di applicazione della TIPS si rimanda alla relativa [scheda tecnica a pag 50](#).

- Studi clinici controllati hanno dimostrato che le **sonde peritoneo-venose** permettono di ridurre la dose dei diuretici e di abbreviare l'ospedalizzazione dei pazienti con ascite refrattaria.^{22,23} Tuttavia, l'elevata frequenza con la quale la sonda si occlude, il rischio di frequenti e gravi complicazioni e la mancata dimostrazione di un effetto positivo sulla sopravvivenza rispetto alla terapia medica²² o alla paracentesi evacuativa²³ hanno fatto sì che tale procedura sia stata progressivamente abbandonata.

A ciò si aggiunga che l'estremità peritoneale della sonda può causare una peritonite plastica, tale, fra l'altro, da ostacolare un eventuale trapianto di fegato. L'impiego di queste sonde è oggi limitata ai pazienti non candidabili a trapianto di fegato o TIPS e che non intendono sottoporsi a paracentesi ripetute e ravvicinate nel tempo.

4b. Peritonite batterica spontanea (PBS). Il trattamento **antibiotico** va iniziato appena possibile. Una **terapia precoce** riduce, infatti, il rischio di mortalità ospedaliera di oltre il 50%.²⁴ In pratica, una conta dei leucociti neutrofili nel liquido ascitico >250/mmc, anche in assenza di sintomi, rappresenta una indicazione assoluta ad intraprendere un trattamento antibiotico, senza attendere l'esito dell'esame colturale. Quest'ultimo sarà utile solo per modificare il regime terapeutico nella eventualità di mancata risposta. L'insuccesso del trattamento è indicato dal deterioramento delle condizioni cliniche del paziente dopo l'inizio della terapia antibiotica ovvero dalla mancata riduzione del numero dei polimorfonucleati nell'ascite 48 ore dopo l'inizio del trattamento.

Siccome in circa il 70% dei casi i batteri responsabili sono Escherichia Coli e Klebsiella Pneumoniae, gli antibiotici da preferire sono quelli attivi sui batteri Gram-. In tal senso è utile ricordare che:

- L'antibiotico di prima scelta è il Cefotaxime. La dose consigliata, con funzione renale normale, è di 2 grammi ogni 8-12 ore. Cinque giorni di terapia assicurano risultati simili ad un trattamento di 10 giorni.²⁵
- Altre cefalosporine di II o III generazione (Ceftriaxone, Cefocid, ecc.) o l'associazione amoxicillina/acido clavulanico sono possibili alternative.²⁶
- Nei pazienti che presentano buone condizioni generali, l'impiego di un chinolonico per via orale (Ofloxacina, 400 mg ogni 12 ore) è risultato efficace quanto il Cefotaxime.²⁷
- Sono controindicati gli aminoglicosidi, perchè responsabili di nefrotossicità in un elevato numero di casi.
- Un unico studio clinico controllato ha dimostrato che associando alla terapia antibiotica un'espansione plasmatica mediante infusione di albumina umana (1.5 g/kg di peso corporeo all'atto della diagnosi e 1 g/kg dopo 48 ore) si riduce significativamente l'incidenza di insufficienza renale e la mortalità a breve e medio termine.²⁸ In attesa di nuovi trial clinici che definiscano il rapporto dose-effetto dell'uso di albumina e l'eventuale efficacia di espansori plasmatici artificiali, si ritiene che l'impiego di alte dosi di albumina nei pazienti cirrotici con PBS sia raccomandato.

La **profilassi primaria** è stata proposta in pazienti ascitici ad alto rischio di sviluppare PBS. Misure profilattiche generali sono la **astensione assoluta** dagli alcolici, la riduzione della permanenza in ospedale, la **astensione da manovre invasive** non strettamente necessarie (cateterismi, ecc.). Gli antibiotici vanno somministrati in alcune condizioni di rischio particolarmente elevato:

- in corso di **emorragia digestiva** dove sono frequenti le infezioni batteriche. Dato che i batteri responsabili sono frequentemente di origine intestinale, la somministrazione orale (o attraverso sondino naso-gastrico) di una associazione di antibiotici non assorbibili (sterilizzazione enterica: gentamicina 200 mg, vancomicina 500 mg e nistatina 10^6 unità, oppure neomicina 1 g, colistina 1.5×10^6 unità e nistatina 10^6 unità riduce consistentemente le complicanze infettive. Siccome la PBS è spesso causata da un germe aerobio Gram-, l'opzione profilattica attualmente consigliata è quella di effettuare una **decontaminazione intestinale selettiva**, risparmiando la popolazione aerobia Gram+. A tal fine si impiega un chinolonico (norfloxacina 400 mg ogni 12 ore).²⁹ La profilassi delle infezioni batteriche in caso di emorragia digestiva può essere altrettanto efficacemente effettuata con una terapia antibiotica parenterale (ofloxacina o ciprofloxacina associata ad ampicillina/acido clavulanico).²⁶ Una meta-analisi condotta su diversi studi controllati ha dimostrato un miglioramento significativo anche della sopravvivenza, indipendente dalla via di somministrazione degli antibiotici.³⁰
- In condizioni di aumentato rischio di sviluppo di PBS, come una scarsa **concentrazione proteica** nel liquido ascitico (<1 g/dl),¹⁵ una bilirubinemia >2.5 mg/dl ed un punteggio di Child-Pugh >12 .³¹ In questi casi i risultati di studi che hanno valutato l'efficacia della profilassi primaria con norfloxacina (400 mg/die), effettuata sia per il solo periodo di ospedalizzazione sia a più lungo termine, non sono sempre concordi. Per questa ragione, non vi è ancora consenso unanime circa l'opportunità di sottoporre a trattamento profilattico questi pazienti.²⁸
- La **profilassi secondaria** è indicata nei pazienti che sopravvivono ad un episodio di PBS; in questo gruppo, infatti, la probabilità di recidiva può raggiungere il 70% entro l'anno.²⁴ L'impiego di 400 mg/die di norfloxacina a oltranza riduce significativamente la percentuale di recidiva.³² Anche la somministrazione di trimetoprim-sulfametossazolo (800 mg/die, per cinque giorni/settimana) si è dimostrata efficace nella profilassi primaria e secondaria della PBS, senza causare importanti effetti collaterali, e rappresenta quindi una scelta alternativa a costo inferiore.³³ L'efficacia della profilassi antibiotica nel ridurre l'incidenza di infezioni (compresa la PBS) è stata confermata da una recente meta-analisi,³⁴ che ha dimostrato anche come questa pratica migliori la sopravvivenza.
- La profilassi mediante decontaminazione intestinale selettiva dei germi Gram- può favorire la selezione di una **flora batterica antibiotico-resistente**.³⁵ Di fatto, nei pazienti sottoposti a profilassi aumenta la probabilità di sviluppare infezioni sostenute da germi Gram+.³⁶ È, quindi, opportuno che i pazienti in profilassi con chinolonici o trimetoprim-sulfametossazolo che sviluppino una nuova infezione non vengano trattati con antibiotici della stessa categoria. In questi casi il cefotaxime sembra essere ancora una appropriata scelta empirica.

4c. Iponatremia. L'iponatremia del paziente cirrotico con ascite è, nella grande maggioranza dei casi, dovuta a "diluizione" dei soluti extracellulari, e quindi compare nonostante il pool totale di sodio sia aumentato. Ciò è causato dalla ridotta capacità del rene di eliminare acqua libera, conseguente ad una riduzione della volemia efficace. Tale condizione, infatti, stimola la secrezione non osmotica di ADH e compromette la perfusione renale, favorendo il riassorbimento prossimale di sodio con riduzione del trasporto distale dello ione. Ne consegue un'alterazione dei meccanismi di

diluizione urinaria a livello della branca ascendente dell'ansa di Henle e del tubulo contorto distale.³⁷ L'approccio terapeutico razionale, pertanto, prevede di:

- **ridurre l'apporto idrico**, suggerendo al paziente di consumare al massimo 1 litro/die, inclusi i liquidi necessari per la assunzione dei farmaci. Tale provvedimento è in genere efficace nei casi di iponatremia moderata (<130 meq/l). Non vi sono studi controllati in merito ed alcuni ritengono il provvedimento sostanzialmente inefficace e a rischio di peggiorare la ipovolemia.⁷ Nei casi più severi, comunque, è necessario assumere altri provvedimenti.
- **Sospendere**, almeno temporaneamente, **la somministrazione dei diuretici**.
- Praticare una **espansione della volemia**. Il mezzo ritenuto più efficace è l'albumina umana.³⁸ Se la filtrazione glomerulare è conservata, si può somministrare mannitolo, che, oltre all'effetto espansivo, riduce il riassorbimento del sodio nel tubulo prossimale e, perciò, aumenta il trasporto distale dello ione.

Non ci sono studi controllati che abbiano paragonato gli effetti di queste differenti manovre.

Non c'è indicazione a somministrare soluzioni saline ipertoniche, dal momento che il pool totale di sodio è aumentato. Va ricordato, inoltre, che la correzione di una iposodiemia grave (<125 meq/l) deve avvenire con gradualità (4-6 meq/die) pena il consistente rischio di danni neurologici irreversibili (mielinolisi pontina centrale).

Le prospettive future prevedono l'impiego di **farmaci aquaretici**, cioè inibitori della secrezione di ADH o antagonisti dei recettori V₂ dell'ADH. Per questi ultimi, sono stati pubblicati due studi aperti^{39,40} che hanno dimostrato come questi farmaci possano migliorare lo stato iponatremico di pazienti cirrotici in maniera dose-dipendente. Un potenziale effetto indesiderato è la disidratazione ipovolemica.

4d. Insufficienza renale e sindrome epatorenale. La comparsa di insufficienza renale impone di distinguere le forme funzionali (insufficienza renale pre-renale; insufficienza renale indotta da diuretici, FANS, ACE-inibitori; sindrome epatorenale) da quelle organiche (necrosi tubulare acuta; glomeruliti; nefrite tubulo-interstiziale acuta, pielonefrite, ecc.). I principali elementi di diagnostica differenziale sono riportati nella scheda tecnica INSUFFICIENZA RENALE a pag. 22).

- In caso di **insufficienza renale funzionale iatrogena** (uso improprio di diuretici, FANS, ACE-inibitori) è necessario identificare il farmaco responsabile, sospenderne la somministrazione, e procedere, specie in caso di eccesso di diuretici, ad espansione plasmatica.
- L'**insufficienza pre-renale classica** richiede la sospensione del trattamento diuretico eventualmente in corso e la espansione plasmatica con albumina umana, espansori plasmatici artificiali (poligelina, destrano 70) o soluzione fisiologica.
- La **sindrome epatorenale**, per definizione, non è corretta dalla sola espansione plasmatica (es.: infusione di 1,5 L di soluzione fisiologica). L'approccio terapeutico a questa condizione morbosa può essere così schematizzato:

1. **Controllo del volume dell'ascite.** Rappresenta uno dei maggiori problemi clinici, dal momento che l'uso dei diuretici non è in grado di indurre un bilancio sodico negativo. La **paracentesi evacuativa** associata ad espansione plasmatica (vedi scheda tecnica: PARACENTESI EVACUATIVA a pag. 47) rappresenta l'approccio di prima scelta.

2. **Modificazione della funzione renale.**

- a. L'infusione di **dopamina a dosi sub-pressorie** (2-4 mg/kg/minuto), impiegata tradizionalmente in questo contesto, si è dimostrata inefficace.^{41,42}

- b. Il contesto emodinamico della sindrome epatorenale rappresenta il substrato razionale all'impiego di **vasocostrittori** che, agendo sulle resistenze vascolari periferiche, possono migliorare la volemia efficace e, quindi, la perfusione renale. Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi non controllati che hanno valutato l'efficacia di trattamenti fondati sulla somministrazione di farmaci vasocostrittori (analoghi della vasopressina od agenti α -adrenergici) **ed albumina umana**, con risultati assai incoraggianti. Fra i diversi protocolli, meritano particolare attenzione la associazione tra noradrenalina ed albumina, che ha indotto la risoluzione della sindrome nell'86% dei pazienti trattati,⁴¹ l'associazione midodrina, octreotide ed albumina,⁴²⁻⁴⁴ ed infine la associazione terlipressina e albumina.⁴³⁻⁴⁵ In uno studio caso-controllo l'associazione **midodrina** (fino a 12,5 mg x 3/die per os al fine di raggiungere un incremento della pressione arteriosa media di 15 mmHg), **octreotide** (fino a 200 mg x 3/die s.c.) e **albumina umana** (20-40 g/die) è risultata superiore alla dopamina nel migliorare la funzione renale e la sopravvivenza in pazienti affetti da sindrome epatorenale di tipo 1.⁴² Wong et al.⁴⁴ hanno recentemente ottenuto regressione della insufficienza renale in 10 di 14 casi con sindrome epatorenale di tipo 1 utilizzando midodrina, octreotide e albumina. In 5 di questi pazienti il successivo impiego di TIPS ha permesso una sopravvivenza media superiore all'anno.

Lo schema terapeutico fondato sull'impiego della **terlipressina** prevede una dose iniziale pari a 0,5 mg e.v. ogni 4 ore), da aumentare a 1, ed eventualmente 2 mg, ogni terzo giorno in caso di mancato effetto. L'**albumina umana** viene infusa in ragione di 1 g/Kg di peso corporeo in prima giornata e di 20-40 g/die successivamente. In uno studio pilota, questo trattamento ha indotto la risoluzione della sindrome epatorenale in 7 pazienti su 9.⁴⁵ Questi risultati sono stati confermati da un successivo studio prospettico non controllato, che ha anche dimostrato l'importanza sostanziale della somministrazione di albumina.⁴⁶ Infatti, il numero di risposte ottenuto nei pazienti sottoposti a trattamento combinato era significativamente superiore a quello ottenuto in coloro che avevano ricevuto la sola terlipressina, con effetto favorevole sulla sopravvivenza. Questo approccio è efficace nella sindrome epatorenale sia di tipo 1 che di tipo 2. Ulteriore convalida è giunta da un ampio studio retrospettivo francese,⁴⁵ che ha anche confermato l'osservazione che la gravità della cirrosi condiziona sostanzialmente l'efficacia del trattamento: la sopravvivenza dei pazienti con punteggio di Child-Pugh ≥ 11 era peggiore di quella dei casi con punteggio inferiore. È interessante sottolineare che, in parecchi casi, l'insufficienza renale non ricorre alla sospensione del trattamento. Questi risultati sono estremamente importanti, specie nei pazienti candidati o candidabili a trapianto di fegato in considerazione del rischio rappresentato dalla insufficienza renale pre-operatoria. Un recente studio caso-controllo ha dimostrato che la correzione della sindrome epatorenale ottenuta con terlipressina prima del trapianto garantisce un maggiore successo del trapianto ed un migliore *outcome* a lungo termine.⁴⁸

- c. L'efficacia dello **shunt intraepatico portosistemico (TIPS)** è stata valutata da due studi non controllati. Nel primo si è osservato un miglioramento della funzionalità renale in 6 su 7 pazienti affetti da sindrome epatorenale di tipo 1. La sopravvivenza media fu di 4,7 mesi; 3 pazienti sopravvissero più di tre mesi.⁴⁹ Nel secondo furono arruolati 21 pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1 e 20 pazienti con sindrome epatorenale di tipo 2.⁵⁰ In 10 casi fu attuato un trattamento conservativo a causa di insufficienza epatica avanzata. Il TIPS comportò un miglioramento della funzionalità renale media. La sopravvivenza complessiva a 3, 6, 12 e 18 mesi fu, rispettivamente 81, 71, 48 e 35%; i pazienti con sindrome epatorenale di tipo 2 ebbero una sopravvivenza ad un anno più elevata di quelli con sindrome epatorenale di tipo 1 (50% vs 20%). Solo il 10% dei pazienti che non ricevette il trattamento con TIPS sopravvisse più di tre mesi.

Pur alla luce di questi risultati, è necessario ricordare che il TIPS è una procedura che espone al rischio di complicanze (encefalopatia, occlusione dello stent, insufficienza epatica terminale, ecc.), ed è sconsigliato in pazienti con insufficienza epatica severa (bilirubinemia > 5 mg/dl, Child-Pugh score >11). Pertanto, il suo impiego non può essere proposto in tutti i casi di sindrome epatorenale e deve, comunque, essere praticato solo in centri con esperienza specifica.

- d. L'emodialisi standard è tradizionalmente considerata inefficace nel trattamento della sindrome epatorenale ed il suo impiego è comunque limitato dalla frequente incidenza di grave ipotensione arteriosa, legata all'instabilità emodinamica di questi pazienti. L'emofiltrazione veno-venosa continua è teoricamente meglio tollerata, ma non vi sono evidenze convincenti sotto questo profilo.⁵¹
- e. Un certo interesse ha suscitato l'uso del "**molecular adsorbent recirculating system**" (MARS), che consiste in un metodo dialitico modificato che impiega un dialisato contenente albumina che ricircola attraverso colonne contenenti carbone attivato e scambiatori ionici. Uno studio prospettico controllato ha confrontato l'efficacia di questa metodica (8 pazienti) con quella dell'emodifiltrazione (5 pazienti) nel trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1.⁵² Il trattamento con MARS ha permesso una sopravvivenza a 7 e 30 giorni pari, rispettivamente, a 37,5 e 25% e significativamente superiore a quella associata al trattamento dialitico (nessuna sopravvivenza superiore a 7 giorni). L'interesse per questa esperienza è corroborato dal fatto che i pazienti selezionati erano affetti da cirrosi con insufficienza epatica grave (punteggio medio di Child-Turcotte-Pugh >12), nei quali approcci alternativi, quali il trattamento con vasocostrittori ed il TIPS, sembrano dare scarsi risultati.

Bibliografia

1. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, Trevisani F, Gasbarrini G, Naccarato R, Gentilini P. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156-162.
2. Gines P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, Rimola A, Viver J, Camps J, Jimenez W, Mastai R, Gaya J, Rodes J. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
3. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S, Bellati G, Roffi L. Repeated paracentesis and iv albumin infusion to treat 'tense' ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102-108.
4. Titò L, Gines P, Arroyo V, Planas R, Panes J, Rimola A, Llach J, Humbert P, Badalamenti S, Jimenez W, Rodes J. Total paracentesis associated with intravenous infusion albumin in the management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
5. Planas R, Gines P, Arroyo V, Llach J, Panes J, Vargas V, Salmeron JM, Gines A, Toledo C, Rimola A, Jimenez W, Asbert M, Gassul MA, Rodes J. Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990;99:1736-1744.
6. Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of hemaccel vs albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991;13:707-713.
7. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
8. Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis LM. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on systemic and renal hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-822.
9. Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis LM. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997;112:889-907.
10. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707.

11. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath P, Ruiz del Arbol L, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. A multicenter randomized comparative study. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
12. Sanyal A, Gennings C, Reddy KR, Wong F, Kowdley K, Benner K, Mc-Cashland T, and the North American Study for Treatment of Refractory Ascites. A randomized controlled study of TIPS versus large volume paracentesis in the treatment of refractory ascites *Gastroenterology* 2003;124:634-643.
13. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Riggio O, Valeriano V, Nicolini A, Salvatori F, et al. Randomized controlled study of TIPS vs paracentesis with albumin in cirrhosis with refractory ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
14. Lebrec D, Giuly N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, Lassen C, Benhamou JP, Erlinger S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135-144.
15. Saxon RR, Timmermans HA, Uchida BT, Petersen BD, Benner KG, Rabkin J, Keller FS. Stent-grafts for revision of TIPS stenoses and occlusions: a clinical pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:539-548.
16. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP 3rd, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt; results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994;20:46-55.
17. Azoulay D, Castaing D, Dennison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994;19:129-132.
18. Salerno F, Cazzaniga M, Pagnozzi G, Cirello I, Nicolini A, Mereaglia D, Burdick L. Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different "effective" blood volume. *Hepatology* 2003;38:1370-1377.
19. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Savelli F, Simoni P, Contin M, Raimondo G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity and etiology of the disease, and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998;27:28-34.
20. Trevisani F, Merli M, Savelli F, Valeriano V, Zambruni A, Riggio O, Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M. Q-T interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2003;38:461-467.
21. 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;31:864-871.
22. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, Nemchausky BA, Greenlee HB, Allen JI, Allen MJ, et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Engl J Med* 1989;321:1632-1638.
23. Gines P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panes J, Hoyos M, Viladomiu L, Rimola A, Morillas R, Salmeron JM, Gines A, Esteban F, Rodes J. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991;325:829-835.
24. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Sem Liver Dis* 1997;17:203-216.
25. Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, Guarner C, Planas R, Sola R, Vargas V, Casafont F, Marco F, Navasa M, Banares R, Arroyo V, Rodes J. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674-679.
26. Rimola A, Garcia-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;32:142-153.
27. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, Marco F, Guarner C, Forne M, Planas R, Banares R, Castells L, Jimenez de Anta MT, Arroyo V, Rodes J. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
28. Sort P, Navas M, Arroyo V, Aldegue X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J. 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.
29. Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral nonadsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotic with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463-467.
30. Bernard B, Grange JD, Nguyen Khac E, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.



31. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, Coll S, Oliver MI. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133-1138.
32. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forne M, Miranda ML, Llach J, Salmeron JM, Esteve M, Marques JT, Jimenez de Anta MT, Arroyo V, Rodes J. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
33. Singh N, Gayowsky T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595-598.
34. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:193-200.
35. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
36. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998;26:1066-1070.
37. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, Lliard JF, Martin P, Schrier RW. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-864.
38. McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204-207.
39. Gerbes AL, Güllberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, Djian J, and The VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-939.
40. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ, for The North American VPA-985 Study Group. The effect of VPA-985, a vasopressin receptor antagonist, on water metabolism in patients with hyponatremia: a multicenter randomized placebo controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-191.
41. Salo J, Gines A, Quer JC, Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Gines P, Bataller R, Planas R, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Renal and neurohormonal changes following simultaneous administration of systemic vasoconstrictors and dopamine or prostacyclin in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1996;25:916-923.
42. 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;29:1690-1697.
43. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Dhumeaux D. Effects of noradrenaline and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-380.
44. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
45. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-48.
46. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
47. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, Abergel A, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and Type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-930.
48. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Rodes J. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-146.
49. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.
50. 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;47:288-295.
51. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II. *Liver Transpl* 2002;8:193-211.
52. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, Berger ED, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Loock J, Lohr JM, Liebe S, Emmrich J, Kortzen G, Schmidt R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-286.

Linee guida alla pratica clinica:

In sintesi la terapia dei pazienti con ascite complicata prevede le seguenti opzioni:

A. Ascite refrattaria

1. *Escludere sempre che la refrattarietà sia apparente o transitoria (pseudorefrattarietà)*
2. *La paracentesi evacuativa totale è l'opzione terapeutica di prima scelta e va associata ad una adeguata riespansione volêmica. (I-A)*
3. *Nei pazienti che non tollerano la paracentesi, o per i quali siano richieste paracentesi troppo frequenti, previa opportuna selezione, è impiegabile il TIPS. (I-B) E' opportuno che il TIPS venga applicato presso centri di provata esperienza. Le principali controindicazioni sono: pre-esistenza di encefalopatia epatica moderata-grave e/o malattie cardio-respiratorie; età superiore a 70 anni; punteggio di Child-Pugh superiore a 11.*
4. *Dato che l'impiego di sonde peritoneovenose (LeVeen o Denver) è gravato da frequente fallimento e possibili complicanze, tali da non controbilanciarne gli effetti favorevoli, la loro utilizzazione va limitata a casi specifici (pazienti non candidabili a trapianto di fegato o TIPS e che non intendono sottoporsi a paracentesi ripetute e ravvicinate nel tempo). (I-A)*

B. Peritonite batterica spontanea (PBS)

1. *Gli episodi di PBS vanno trattati con urgenza. Quando la leucometria del liquido ascitico rivela un numero di neutrofili >250/mmc, si deve somministrare l'antibiotico (prima scelta: Cefotaxime 4-6 grammi/die), senza attendere il risultato dell'esame colturale. (I-A)*
2. *L'efficacia della terapia antibiotica va verificata con un controllo della leucometria nell'ascite a 48 ore di tempo dall'inizio della terapia. Nei casi di mancata risposta al primo antibiotico, l'antibiogramma può indicare le alternative più valide. (II-B)*
3. *L'espansione plasmatica mediante infusione di albumina umana (1.5 g/kg di peso corporeo all'atto della diagnosi e 1 g/kg dopo 48 ore) è raccomandata perché permette di prevenire l'insufficienza renale e di ridurre la mortalità. (II-A)*
4. *La profilassi primaria è raccomandata nei pazienti con sanguinamento digestivo; la classe di antibiotici preferita è quella dei chinolonici. (I-A)*
L'utilità di questa pratica in pazienti altrimenti a rischio di sviluppare PBS (ad es.: pazienti con concentrazione proteica nel liquido ascitico < 1 g/dl e bilirubina > 2,5 mg/dl) è dibattuta. (I-C)
5. *La profilassi secondaria a lungo termine è fortemente raccomandata nei pazienti che hanno superato un primo episodio di PBS. Si attua con norfloxacina alla dose di 400 mg/die; un'alternativa è rappresentata dal trimetoprim-sulfametossazolo (160 + 800 mg/die, per cinque giorni/settimana). (I-A)*
6. *Le infezioni che si manifestano in pazienti sottoposti a terapia antibiotica profilattica con chinolonici possono essere sostenute da germi Gram+ e/o resistenti ai chinolonici. In questi casi l'antibiotico da impiegare empiricamente rimane il Cefotaxime e il risultato delle colture (liquido ascitico e sangue) guiderà le successive scelte. (V-A)*

C. Iponatremia

1. *Il primo approccio terapeutico della iponatremia è la riduzione del consumo di liquidi. (VI-B)*
2. *Nei casi di iponatremia grave (<125 meq/l) si consiglia di sospendere i farmaci diuretici e, eventualmente, praticare piccole paracentesi per controllare l'ascite. (VI-A)*
3. *In tali casi una manovra spesso efficace è quella di espandere la volemia con albumina umana (20 g/die per almeno 3 giorni). (III-A)*



4. La somministrazione di mannitolo (praticata con attenzione al flusso urinario), oltre a provocare espansione volemica, può incrementare direttamente il distal delivery del sodio perchè inibisce il riassorbimento prossimale del sodio. **(VI-B)**
5. La correzione della iponatremia deve, comunque, essere graduale per evitare il rischio di danni cerebrali. **(V-A)**

D. Sindrome epatorenale.

1. Bisogna distinguere la sindrome epatorenale che non risente della semplice espansione della volemia dalla iperazotemia prerenale (risponde ad una espansione sostenuta).
2. Per controllare il versamento ascitico non impiegare diuretici, ma effettuare paracentesi di volume limitato associate alla somministrazione di albumina umana. **(VI-B)**
3. L'impiego di regimi terapeutici basati sulla somministrazione combinata di vasocostrittori (analoghi della vasopressina od agenti α -adrenergici) ed albumina umana è in grado di migliorare la funzionalità renale, risolvere la sindrome epatorenale e prolungare la sopravvivenza in un numero elevato di casi*. Tale approccio è particolarmente utile in pazienti candidati a trapianto di fegato, quale provvedimento-ponte in attesa dell'intervento e per migliorare la prognosi post-intervento. **(V-A)**
4. In casi selezionati, specie in pazienti non candidabili a trapianto di fegato, può essere preso in considerazione l'impianto di TIPS. **(V-C)**
5. Le tecniche emodialitiche sono inefficaci e comunque poco praticabili a causa dell'instabilità emodinamica di questi pazienti. Nei casi con grave insufficienza epatica si può prendere in considerazione l'impiego di MARS. **(II- B)**
6. L'unica opzione terapeutica in grado di assicurare la risoluzione definitiva dell'affezione è rappresentata dal trapianto ortotopico di fegato. Perciò, quando possibile, i pazienti con sindrome epatorenale in atto o pregressa devono essere posti in lista d'attesa. **(V-A)**

* Combinazione di:

- A) - Noradrenalina (0,5 – 3 mg/h, e.v.,
oppure
- Midodrina (7,5 mg [fino a 12,5 mg] x 3/die p.o.) associata ad Octreotide
(100 mg [fino a 200 mg] x 3/die s.c.),
oppure
- Terlipressina (0,5 – 2 mg/4 – 12 h e.v.)
con
- B) - Albumina umana (1 g/Kg in prima giornata, poi 20-40 g/die)

Durata della terapia: 5 – 15 giorni

Obiettivo: riduzione della creatininemia a valori < 1,5 mg/dl.

Scheda tecnica

LA PARACENTESI EVACUATIVA

Indicazioni:

- ascite tesa (di grado III secondo lo IAC)
- ascite refrattaria

Controindicazioni:

Sebbene i trial sull'uso della paracentesi abbiano escluso pazienti con emorragie gastrointestinali in atto, insufficienza renale, peritonite batterica spontanea, encefalopatia porto-sistemica grave, ipotensione e ittero, non ci sono evidenze che le suddette complicazioni siano da considerare controindicazioni alla paracentesi.¹ Analogamente, non ci sono evidenze per porre una soglia al valore delle piastrine e dei parametri della coagulazione al di sotto delle quali la paracentesi sia controindicata.² Uno studio recente ha riportato che la paracentesi può essere eseguita senza rischi in pazienti con conta piastrinica tra 19.000 e 341.000 e con INR tra 0.9 e 8.7.³ Non esistono dati che supportino la necessità di infondere plasma o piastrine prima della paracentesi.

Sebbene siano state descritte complicanze anche gravi come infezioni, emorragie o perforazioni, queste si verificano molto raramente (meno di 1/1000 paracentesi) ed i casi fatali sono sporadici.⁴ Le complicanze più comuni sono la disfunzione emodinamica post-paracentesi e l'insufficienza renale. Queste complicanze si verificano soprattutto per paracentesi superiori a 5 litri e la loro incidenza può essere ridotta con una adeguata espansione plasmatica.

Un caso particolare è rappresentato dal riscontro inatteso di liquido emorragico. Ciò può essere provocato da un sanguinamento spontaneo intracavitario generalmente secondario a tumore epatico, oppure a lesione di un vaso della parete peritoneale durante la manovra. Non esistono indicazioni provate da evidenza sul comportamento da tenersi. E' consigliabile monitorare i parametri vitali del paziente (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria) ed interrompere la manovra nei casi di intolleranza o insofferenza del paziente. Conclusa la manovra è indicato monitorare l'emocromo, o per lo meno l'ematocrito, per almeno 24 ore.

La paracentesi viene comunemente eseguita in pazienti ospedalizzati o in regime di day hospital, ma non ci sono motivi per ritenere che, seguendo adeguate modalità, non possa essere eseguita in pazienti ambulatoriali o a domicilio. Uno studio ha dimostrato che dopo *training* adeguato la paracentesi può essere eseguita da personale infermieristico specializzato, non medico.³

Modalità di esecuzione:

La paracentesi va sempre eseguita in condizioni di **assoluta sterilità**. L'addome deve essere deterso, disinfettato accuratamente e ricoperto con telino sterile. Il medico deve indossare camice, mascherina e guanti sterili durante l'intera procedura. Il paziente viene posto in parziale decubito laterale sinistro o in decubito supino. In caso di paracentesi evacuativa può essere praticata anestesia locale mediante infiltrazione del piano cutaneo, sottocutaneo, muscolare e peritoneale con marcaina o lidocaina nel punto prescelto per l'inserzione dell'ago da paracentesi. Solitamente l'inserzione dell'ago ha luogo nel quadrante infero-laterale sinistro dopo aver determinato la sede tramite percussione. Il punto di inserzione dell'ago può comunque essere cambiato su base individuale in relazione alla presenza di cicatrici chirurgiche e/o grossi circoli venosi collaterali e, nei casi dubbi, va individuato tramite preliminare esame ecografico. Come ago da paracentesi si può impiegare un ago di Kuss dotato di un mandrino appuntito della lunghezza di 7 cm e del calibro di 17 G o un ago-cannula monouso tra i numerosi disponibili (ago di Caldwell). Una volta inserito l'ago, il mandrino viene



rimosso e il liquido drenato a caduta oppure la cannula viene collegata ad una pompa aspirante. L'impiego della pompa consente di abbreviare i tempi della procedura. La pressione di aspirazione va regolata tra i 15 e i 20 mmHg. Se si persegue una paracentesi evacuativa completa, la stessa ha termine quando il deflusso del liquido ascitico attraverso la cannula diviene intermittente nonostante prudenti modificazioni della posizione della cannula e/o modificazioni della posizione del paziente (per es.: accentuazione del decubito laterale sinistro).

Dopo la rimozione della cannula il tramite viene chiuso con collodio o con cerotti a pressione. E' consigliabile che il paziente rimanga reclinato sul lato opposto a quello della paracentesi per evitare la fuoriuscita spontanea di liquido ascitico.

Riespansione del volume plasmatico: L'utilizzo dell'albumina (in ragione di 8 grammi per litro di ascite rimossa) e/o dei *plasma expanders* per l'espansione del volume plasmatico deve essere attuata secondo le norme contenute nella scheda tecnica a pag. 46 relativa alla riespansione plasmatica.

Bibliografia

1. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
2. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-856.
3. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, Kamath PS. Performance standard for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-488.
4. Runyon BA, Montano AA, Akrividis EA, Anrillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.

Scheda tecnica

RIESPANSIONE PLASMATICA

Indicazioni:

A. Paracentesi evacuativa

(per questa indicazione l'albumina è prescrivibile con la nota AIFA n°15)

Un unico studio controllato ha confrontato l'espansione con albumina alla non espansione in cirrotici sottoposti a paracentesi evacuativa totale, non necessariamente affetti da ascite refrattaria, ed ha dimostrato una significativa riduzione di effetti collaterali (insufficienza renale ed iposodemia) nel gruppo trattato con albumina. L'espansione plasmatica con albumina è in grado di ridurre l'incidenza della disfunzione emodinamica (o ipovolemia) post-paracentesi che può manifestarsi in fino al 70% dei cirrotici sottoposti a sottrazioni di liquido ascitico superiori a 5 litri e non trattati con espansione. Dato il costo della albumina, la sua efficacia è stata confrontata con quella di espansori plasmatici sintetici (poligelina e destrano). Sono attualmente disponibili 5 studi controllati. L'efficacia degli espansori plasmatici sintetici è risultata pari a quella dell'albumina se si considerano gli effetti collaterali clinicamente evidenti, ma inferiore all'albumina per quanto riguarda l'elevazione della attività reninica (**disfunzione circolatoria post-paracentesi**).

Modalità pratica:

- Soluzioni: albumina umana al 20-25% in quantità pari a 8 g di albumina per litro sottratto, ovvero (per paracentesi inferiori a 5 litri) poligelina (*emagel*) pari a 175-200 ml per litro sottratto.
- Modalità: somministrazione per via e.v. con inizio contemporaneo o al massimo entro il termine della paracentesi. Alcuni suggeriscono di suddividere la somministrazione di albumina in due fasi: la prima durante l'evacuazione e la seconda a distanza di alcune ore dal termine della evacuazione. La velocità di infusione non deve superare i 16 g/ora per l'albumina e i 250 ml/ora per la poligelina.
- Monitoraggio: pressione arteriosa e frequenza cardiaca all'inizio, metà e alla fine dell'infusione.

B. Insufficienza renale post-PBS

Un trial randomizzato e controllato ha riportato una riduzione significativa dell'incidenza di insufficienza renale e di mortalità in pazienti cirrotici affetti da PBS trattati con terapia antibiotica ed albumina rispetto a quelli trattati con il solo antibiotico. Non sono disponibili studi con espansori plasmatici sintetici.

Le dosi di albumina utilizzata è stata 1.5 g/kg di peso al momento della diagnosi di PBS e 1 g/kg dopo 48 ore.

C. Sindrome epatorenale

Diversi studi non controllati hanno mostrato che la somministrazione di vasocostrittori come terlipressina, noradrenalina e midodrina associati o meno all'infusione di albumina sono in grado di migliorare la funzione renale e la sopravvivenza in pazienti con sindrome epatorenale. In alcuni studi è stato dimostrato a posteriori che l'impiego della albumina era indipendentemente correlato al successo del trattamento.

Le dosi di albumina utilizzate variano da 20 a 40 grammi al giorno.



D. Iponatremia

Dato che la riduzione della volemia efficace ed il conseguente aumento dell'ADH sono la causa principale dell'iponatriemia diluizionale, l'espansione plasmatica rappresenta un approccio razionale. Questa viene generalmente effettuata con espansori plasmatici o con albumina ma non ci sono studi controllati sull'argomento.

E. Altre condizioni

L'ipovolemia efficace causata o aggravata da situazioni ipovolemizzanti non specifiche del cirrotico, quali sanguinamento, sudorazione profusa, febbre, diuresi eccessiva da incongrua somministrazione di diuretici, sono anch'esse correggibili mediante espansione plasmatica. Le soluzioni utilizzabili sono:

- soluzioni saline: solo in pazienti in condizione di eccessiva disidratazione (elevati valori di uricemia, azotemia, creatininemia) e in associazione con soluzioni a potere oncotico.
- soluzioni a potere oncotico (albumina, plasma fresco, poligelina, destrano etc.), indicate per la correzione di stati ipovolemici, avendo un'azione più duratura delle precedenti, con modalità e quantità variabili a seconda dello stato emodinamico.

Scheda Tecnica

SHUNT PERITONEO-GIUGULARE SECONDO LA TECNICA DI LEVEEN

Indicazione:

1. ascite refrattaria

Controindicazioni:

1. insufficienza cardiaca,
2. emorragie gastro-intestinali in atto,
3. grave compromissione dell'emostasi (conta piastrinica <40.000 elementi/mm³ e/o attività protrombinica <40 %), oppure evidenza di coagulazione intravascolare disseminata (progressiva riduzione dell'attività protrombinica, della fibrinogenemia e del numero delle piastrine)
4. infezioni in atto (in particolare è necessario escludere la peritonite batterica).

Fase preoperatoria:

1. definizione della classe di rischio secondo la classificazione di Child-Turcotte-Pugh (Vedi scheda tecnica a pag. 24),
2. valutazione dei parametri di emostasi (piastrine, attività protrombinica, tempo di tromblastina parziale, fibrinogenemia, attività antitrombinica III e D-dimero),
3. valutazione ed eventuale trattamento farmacologico e/o endoscopico di varici esofagee ad elevato rischio emorragico,
4. rimozione pre-chirurgica di tutto il liquido ascitico e sua sostituzione con soluzione fisiologica a 37 °C in rapporto 1:2, onde evitare la immissione in circolo di sostanze procoagulanti con innesco di una coagulopatia intravascolare disseminata,
5. avvio della profilassi antibiotica sistemica per via parenterale il giorno precedente la procedura chirurgica.

Fase postoperatoria:

1. fasciatura addominale e ginnastica respiratoria per facilitare il funzionamento dello shunt,
2. profilassi antibiotica sistemica per via parenterale per almeno 4 giorni dopo l'intervento,
3. nutrizione parenterale totale limitatamente alla prima giornata e successiva pronta ripresa dell'alimentazione orale,
4. ripresa della terapia diuretica sino dalla prima giornata con dosi dettate dalla diuresi, dagli indici di funzione renale e dalle modificazioni del peso corporeo,
5. monitoraggio dell'emoglobina (o ematocrito), della conta piastrinica e dei parametri coagulativi (attività protrombinica, tempo di tromblastina parziale, fibrinogenemia, attività antitrombinica III e D-dimero): ogni 8 ore per la prima giornata e successivamente ogni 24-48 ore nella prima settimana,
6. monitoraggio giornaliero di peso corporeo, diuresi, natriuresi, azotemia, creatininemia, sodiemia, potassiemia per la prima settimana e modificazione della terapia diuretica su base individuale,
7. successivi controlli su base individuale (indicativamente settimanali il primo mese, bimestrali successivamente).

La verifica della pervietà dello shunt può essere affidata alla puntura diretta trascutanea dello shunt mediante un ago tipo butterfly 23G a livello della terza o quarta costa sull'emiclaveare. La procedura richiede una profilassi antibiotica sistemica potendo causare batteriemia. La pervietà dell'estremità inserita nella vena giugulare è dimostrata dal reflusso ematico che si ottiene esercitando una aspirazione per mezzo di una siringa. Il test viene completato dimostrando il corretto funzionamento valvolare con l'aspirazione del liquido ascitico dopo aver ostruito la porzione distale del catetere comprimendo tra la clavicola e le dita. Questa metodica va conclusa con un accurato lavaggio dello shunt con soluzione fisiologica. Il malfunzionamento dello shunt, sospettato su base clinica (ricidiva di un versamento ascitico massivo) può essere confermato, oltre che con la tecnica succitata, anche con esame scintigrafico dopo iniezione intraperitoneale di albumina marcata.

Scheda tecnica
TIPS: indicazioni, controindicazioni e metodologia

Indicazioni:

A. Ascite refrattaria

Il TIPS non ha alcun ruolo nella terapia dell'ascite non complicata, anche di grado 3,¹ mentre può essere impiegato nell'ascite refrattaria alla terapia diuretica o nell'ascite recidivante, le cui definizioni sono state riportate nella prima parte.

Finora sono stati pubblicati 5 RCT di confronto tra TIPS e paracentesi evacuativa nel trattamento dell'ascite refrattaria o recidivante.²⁻⁶ E' verosimile che le conclusioni dei suddetti trials siano applicabili anche ai casi di idrotorace refrattario, ma al momento non sono disponibili studi controllati sull'argomento.

Come già esposto nella parte riservata al trattamento dell'ascite refrattaria, in tutti i 5 trials si è evidenziata una buona efficacia nel controllo dell'ascite da parte del TIPS, mentre gli effetti sulla sopravvivenza sono rimasti controversi. Uno studio ha anche evidenziato una minore incidenza di sindrome epato-renale.⁴ I due trattamenti (TIPS e paracentesi) sono risultati simili in termini di episodi di encefalopatia³⁻⁶ anche se gli episodi di grado severo sono risultati più frequenti dopo TIPS.^{4,6} Un solo studio ha considerato i costi evidenziando un maggiore costo del TIPS.⁵ Questi dati andranno verificati con l'impiego dei nuovi stent ricoperti, che hanno notevolmente ridotto il rischio di malfunzionamento dello shunt, una delle cause più frequenti di ospedalizzazione dopo TIPS.^{7,8}

Il TIPS è quindi proponibile nel trattamento dell'ascite refrattaria. I pazienti vanno selezionati sulla base dei criteri adottati nei trials controllati finora pubblicati (Tabella 1). I risultati non univoci in termini di sopravvivenza impediscono, tuttavia, di adottare il TIPS come prima opzione di intervento nei pazienti con ascite refrattaria o recidivante. Il TIPS rimane, quindi, indicato quando la frequenza delle paracentesi necessarie a controllare l'ascite diviene inaccettabile. Un possibile criterio è quello di proporre il TIPS

Tabella 1: TIPS VS PARACENTESI: Criteri di esclusione adottati nei 5 trials controllati randomizzati finora pubblicati*.

RCT	Età	Encefalopatia	Bilirubina mg/dl	Creatinina mg/dl	INR	Stato cardio- respiratorio	Altro
Francia	> 70	In atto	-	> 1.7	-	-	-
Germania	-	In atto > II grado	> 5	> 3	-	-	Necessità di più di una paracentesi a settimana
Spagna	> 75	Cronica	> 10	> 3	> 2.5	Insuff. cardiaca o respiratoria	
USA	-	In atto > II grado	> 5	> 1.5	> 2	Scompenso cardia- co congestizio	
Italia	>72	Ricorrente o in atto	> 6	> 3	-	Disfunzione car- diaca o polmonare grave	Score di Child-Pugh > 11

* Altri criteri di esclusione tecnici come trombosi portale, sepsi, PBS, epatocarcinoma, insufficienza renale organica sono stati adottati da tutti gli studi.

quando il numero delle paracentesi è maggiore di 3 al mese.¹ Criteri aggiuntivi di opportunità possono essere una funzione epatica relativamente conservata, la presenza di altre complicanze della ipertensione portale (ad es.: elevato rischio di emorragia digestiva) e l'essere candidato a trapianto epatico.

B. Sindrome epatorenale

Al momento non sono disponibili studi controllati sull'utilizzo del TIPS nella sindrome epato-renale. Il numero totale dei pazienti inclusi in studi non controllati finora pubblicati è dell'ordine di poche decine⁹⁻¹⁰ e riguarda prevalentemente pazienti affetti da SER di tipo 1.

Recentemente il TIPS è stato utilizzato in un gruppo di pazienti con sindrome epatorenale selezionato sulla base della risposta positiva alla terapia medica (albumina + midodrina + octreotide).¹¹ Anche questo approccio, benché razionale, necessita di validazione.

Sulla base di tali dati si ritiene che il TIPS debba essere utilizzato nella sindrome epatorenale esclusivamente nell'ambito di studi controllati.

Metodologia: A differenza del sanguinamento da varici esofago-gastriche refrattario alla terapia standard, l'ascite refrattaria non è una indicazione assoluta al TIPS, e, pertanto, l'accurata selezione dei pazienti da avviare al TIPS per ascite refrattaria o recidivante è essenziale.

L'attuazione di un programma terapeutico che utilizzi il TIPS nell'ascite refrattaria deve tenere conto di una serie di aspetti tecnici di seguito riassunti.

- Il TIPS è una procedura invasiva associata ad una mortalità dell'1-2%,^{12,13} pertanto per la sua applicazione sono necessari:
 - Strutture ed apparecchiature adeguate (radiologia interventistica, ultrasonografia, endoscopia, reperibilità chirurgica, unità di terapia intensiva),
 - Personale con esperienza generale di radiologia interventistica epato-biliare e specifica nella procedura,
 - Personale con esperienza nella terapia e nella gestione delle complicanze dell'ipertensione portale,
 - Un protocollo definito per il follow-up dei pazienti.

Controindicazioni

- Assolute

1. encefalopatia ricorrente o in atto,
2. shunt cardiaco destro-sinistro,
3. fegato policistico,
4. presenza di neoplasie o altre lesioni che occupano il tratto tra la vena epatica e la porta,
5. invasione neoplastica della porta e cavernomatosi portale.
6. Lo **scompenso cardiaco** è anche una controindicazione assoluta, tuttavia i criteri attraverso i quali un paziente cirrotico possa dopo TIPS mantenere una adeguata funzione cardiaca non sono stati completamente definiti. Pertanto non esiste un parametro clinico o strumentale su cui basare la valutazione del rischio cardiovascolare.

- Relative

1. score di Child-Pugh >11 (a meno che il paziente sia in lista attiva di trapianto),
2. ittero: i pazienti con bilirubina superiore a 3 mg/dl devono essere sottoposti a TIPS con estrema cautela, anche se i trial controllati hanno usato limiti di 5, 6 o 10 mg/dl.
3. sepsi,
4. presenza di vie biliari dilatate,
5. trombosi parziale della porta.

• **Valutazione del paziente prima della procedura**

L'ecografia con Doppler è utile a valutare la pervietà dell'asse portale e delle vene epatiche, la presenza di lesioni occupanti spazio, fegato policistico e dilatazione delle vie biliari.

La TC può fornire ulteriori informazioni sulla posizione, dimensioni ed orientamento della porta. Tuttavia, specie in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso del mezzo di contrasto non è giustificato.

Una **valutazione cardiologica** completa con ECG ed **ecocardiogramma** va sempre eseguita.

E' raccomandata una valutazione basale dello score di Child-Turcotte-Pugh, emoglobina, piastrine, INR, funzione renale e MELD. La presenza anamnestica di encefalopatia deve essere accuratamente ricercata.

L'idrotorace destro significativo rende più complicata la procedura e pertanto deve essere evacuato subito prima dell'intervento.

• **Tecnica operatoria**

E' richiesta l'assistenza anestesiológica (anestesia generale o sedazione profonda) durante la procedura ed il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio cardiorespiratorio.

E' raccomandata una **profilassi antibiotica** da iniziare prima dell'intervento e proseguire per 48 ore (piperacillina o amoxicillina/acido clavulanico).

L'accesso venoso preferenziale è la vena giugulare interna destra, altri possibili accessi sono la vena giugulare interna sinistra, la vena giugulare esterna e la vena femorale.

E' preferibile il cateterismo della **vena sovraepatica destra** per la sua posizione anatomica, tuttavia è possibile utilizzare la sovraepatica media o sinistra. L'ingresso del tramite intraepatico è in genere eseguito in prossimità dell'origine della sovraepatica.

La localizzazione della porta può essere effettuata con guida ecografica o portografia con iniezione di CO₂ nella sovraepatica.

La puntura nel ramo destro o sinistro della porta deve avvenire nel loro tratto intraepatico. La **puntura sull'ilo**, infatti, è gravata dal rischio di **emoperitoneo**.

La dilatazione del tramite viene fatta con palloncino da 10 mm e nel tramite viene impiantato uno stent metallico di circa 6 cm di lunghezza. Il posizionamento ideale è sulla sovraepatica al limite con la cava e sulla porta 1 cm almeno al di sotto dello sbocco del tramite. E' da evitare il prolungamento dello stent in atrio.

Dal 2000 sono disponibili nuovi stent ricoperti di materiale inerte (PTFE) e un kit predisposto alla costruzione di una anastomosi porto-sistemica con tali stent. Il posizionamento dei nuovi stent è diverso per il fatto che la parte non ricoperta deve essere correttamente posizionata in porta e lo stent deve ricoprire completamente il tratto tra la porta o la giunzione della vena sovraepatica e la vena cava inferiore. Per i particolari tecnici si rimanda alla letteratura sull'argomento.^{7,8,14}

Alla fine della procedura occorre effettuare una portografia per la valutazione del corretto funzion-

amento dello shunt (buon flusso del m.d.c. attraverso lo stent fino in atrio) e di eventuali malposizionamenti (stent troppo corto, sproporzione di calibro tra sovraepatica e stent, particolari angolature ed eventuali trombi).

La scomparsa della evidenza angiografica delle varici, essendo influenzata dalla sede e dalla pressione dell'iniezione, non permette un giudizio sicuro circa l'efficacia dello shunt.

Una misurazione della pressione nella cava inferiore (o nella vena sovraepatica) e nella porta deve essere effettuata prima della dilatazione del tramite per ottenere una valutazione basale del **gradiente porto-sistemico** o porto-epatico e ripetuta dopo aver posizionato lo stent. Per i particolari tecnici di tale misurazione si rimanda al documento AISF sulla ipertensione portale. La pressione atriale non dovrebbe essere utilizzata per il calcolo del gradiente, tuttavia la sua misurazione può essere utile per evidenziare un aumento della pressione venosa centrale da sovraccarico cardiaco destro. Non c'è accordo sui valori di gradiente ottimali alla fine della procedura. Alcuni autori ritengono efficace la riduzione del 50% del gradiente di base,^{15,16} altri suggeriscono di dilatare lo shunt fino ad un gradiente <12 mmHg.¹⁷ Tuttavia, un gradiente molto basso o l'uso di stent di diametro superiore ai 10 mm sono associati ad una elevata incidenza di encefalopatia dopo TIPS¹⁸ e quindi sono da evitare specie in pazienti con età > 65 anni o con storia di encefalopatia.¹⁹ Cause di non riduzione del gradiente sono: stent troppo corto rispetto al tramite, angolature dello shunt con la porta, sproporzione di calibro tra vena sovraepatica e stent. In alcuni casi si rende necessaria l'angioplastica con posizionamento di stent in sovraepatica o in porta, più raramente la creazione di un doppio shunt.

• **Complicanze**

L'incidenza di complicanze correlate alla procedura è circa del 10%.²⁰ Le complicanze minori sono: ematoma nella sede dell'accesso venoso, dolore, febbre, aritmie cardiache, anemia emolitica, reazione al mezzo di contrasto, puntura degli organi addominali. Le complicanze maggiori sono: emoperitoneo, emobilia, sepsi, migrazione dello stent, edema polmonare, insufficienza epatica, trombosi dello shunt.

Nei pazienti con trombosi portale le manovre di disostruzione possono essere associate ad embolia polmonare. Inoltre, sempre in questi pazienti una ecocardiografia preliminare è necessaria e l'evidenza di uno shunt cardiaco destro-sinistro rappresenta una controindicazione alla procedura per il pericolo di embolie sistemiche.

La mortalità correlata alla procedura è dell'1-2%^{12,13,15,16} e dipende dall'esperienza dell'operatore, dal grado di insufficienza epatica del paziente e dalla presenza di co-morbidità.

Le complicanze tardive più frequenti del TIPS sono la stenosi dello shunt, l'encefalopatia epatica e l'insufficienza epatica.

- **Profilassi e gestione delle complicanze**

Per la profilassi delle infezioni si impiegano antibiotici a largo spettro, quali amoxicillina/acido clavulanico o piperacillina.¹³ La presenza di infezione o colonizzazione batterica delle vie biliari (anastomosi bilio-digestive) può essere causa di **sepsi** dopo il TIPS. La sepsi è anche una causa frequente di decesso in pazienti con polmonite ab ingestis sottoposti a TIPS per sanguinamento inarrestabile.²¹ Lo stent è potenzialmente un sito di colonizzazione batterica ed il suo posizionamento in corso di sepsi va evitato.

La **trombosi** dello shunt può avvenire nel 10% dei casi²² causandone il fallimento precoce. Sebbene alcuni autori abbiano utilizzato eparina o anticoagulanti²² per prevenire tale complicanza, non si ritiene vi sia sufficiente evidenza per suggerirne l'uso routinario nei pazienti sottoposti a TIPS.

Episodi di **encefalopatia** possono manifestarsi nel 30-50% dei pazienti specie nei primi mesi dopo la procedura. In non più del 10% dei casi l'encefalopatia è cronica ed invalidante.^{18,23,24} La dieta ipoproteica ed i disaccaridi non assorbibili sono stati utilizzati per la profilassi di questa complicanza in analogia con quanto evidenziato per la profilassi dell'encefalopatia dopo shunt chirurgico. Un unico studio controllato non ha tuttavia documentato una maggiore efficacia né dei disaccaridi né degli antibiotici non assorbibili rispetto al placebo.²⁵ In casi rari l'encefalopatia si risolve solo con l'occlusione o la riduzione del diametro dello shunt.²⁶ La prevenzione dell'encefalopatia post-TIPS è ottenibile, quindi, solo attraverso una accurata selezione dei pazienti, escludendo quelli a maggior rischio di sviluppare tale complicanza. I fattori che sono risultati associati allo sviluppo di encefalopatia post-TIPS sono i pregressi episodi di encefalopatia (l'encefalopatia ricorrente o in atto è una controindicazione), l'età maggiore di 65 anni e l'appartenenza al gruppo C di Child-Turcotte-Pugh.^{18,27}

La **stenosi** dello shunt, dovuta ad eccessiva proliferazione neointimale all'interno dello stent è un evento frequente negli stent non ricoperti (>65% ad un anno) ed è la principale causa di malfunzionamento dello shunt.^{15,16,28} Le cause non sono note e non c'è al momento alcun sistema efficace per predire o prevenire il malfunzionamento dello shunt. I nuovi stent ricoperti hanno notevolmente ridotto tale evenienza, dimostrando una pervietà primaria almeno doppia di quelli tradizionali.¹⁴

Il malfunzionamento dello shunt determina il ristabilirsi dell'ipertensione portale e, eventualmente, la ricomparsa delle sue complicanze. Tuttavia interventi per ristabilire la funzionalità dello shunt sono possibili nella maggior parte dei pazienti e la **pervietà assistita** dello shunt raggiunge, nelle casistiche maggiori il 90% a due anni.¹⁵ Adeguati procedimenti diagnostici ed un regolare follow-up clinico e strumentale, sono utili per diagnosticare il malfunzionamento dello shunt prima della recidiva delle complicanze dell'ipertensione portale.

• **Valutazione del paziente dopo TIPS e durante il follow-up**

Inserito il TIPS il paziente diviene più responsivo ai diuretici, il cui uso deve quindi essere regolato in base alle nuove necessità cliniche del paziente ed alla nuova tollerabilità. Le altre misure terapeutiche utili al trattamento dell'ascite (riposo, dieta iposodica) vanno adottate a seconda delle necessità. La risoluzione dell'ascite può avvenire lentamente ed è di solito completa entro le successive 4 settimane.

Per la sua facilità di esecuzione, il relativo basso costo, la disponibilità sul territorio, la non invasività e l'accuratezza diagnostica, l'esame **Doppler** del paziente sottoposto a TIPS rappresenta l'esame di scelta per il monitoraggio della funzionalità dello shunt.²⁸ L'ecoDoppler è più accurato nel dimostrare l'occlusione completa piuttosto che la presenza di stenosi dello shunt.²⁹ L'esame va eseguito nelle prime 48 ore allo scopo di identificare eventuali difetti di posizionamento, dislocazioni, trombosi dello stent o dei vasi aggrediti nel corso della manovra, rilevare la presenza di raccolte ematiche intra o retroperitoneali o di emobilia. L'esame va ripetuto ad una settimana, tre e sei mesi dopo il posizionamento. Successivamente il paziente va ricontrollato ogni sei mesi. Ogni volta che lo stent viene revisionato il conteggio dei controlli viene riazzerato.

La valutazione Doppler dello stent deve essere effettuata con apparecchiatura adeguata corredata di almeno due sonde: una settoriale ed una convex, di frequenza compresa tra 2.5 e 5 Mhz. Un tale corredo consente di ovviare a quasi tutte le difficoltà che si possono incontrare. In molti casi una corretta finestra acustica può essere acquisita solo con scansioni intercostali. E' indispensabile la disponibilità della funzione Doppler pulsato e Color Doppler. La disponibilità del Power Doppler



può consentire di eseguire un esame accurato della pervietà dello stent anche nei casi nei quali non è possibile ottenere un corretto angolo di insonazione.

Una endoscopia superiore (**EGDS**) entro il primo mese è anche utile per valutare la scomparsa di varici esofago-gastriche eventualmente presenti prima del TIPS o la riduzione del loro diametro. La ricomparsa delle varici, infatti, suggerisce un malfunzionamento dello shunt. La sensibilità di tale metodo è bassa ma la specificità buona. La EGDS dovrebbe essere effettuata nel caso che il malfunzionamento dello shunt sia sospettato all'ecoDoppler o clinicamente (ricomparsa di ascite) e, comunque, almeno una volta l'anno.

La portografia e la **misurazione del gradiente porto epatico** rappresentano il modo più diretto per la conferma della diagnosi di malfunzionamento dello shunt e permettono la correzione del malfunzionamento nella maggioranza dei casi.

- **Trattamento del malfunzionamento dello shunt**

La diagnosi di malfunzionamento non deve necessariamente comportare la revisione dello shunt in pazienti che non presentino problemi clinici.¹⁹ Non esistono dati univoci per determinare quale sia il grado di malfunzionamento che deve indurre ad una revisione dello shunt. In alcuni pazienti lo sviluppo della stenosi riduce la frequenza di encefalopatia mentre la sua correzione può farla recidivare.¹⁸

Se clinicamente indicato, l'occlusione e la stenosi vanno risolte ricanalizzando o ridilatando il tramite mediante angioplastica con palloncino oppure inserendo un secondo stent all'interno del primo. Se un'occlusione non è risolvibile, è possibile costruire un secondo shunt parallelo al primo.



Bibliografia

1. Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The TIPS procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192-1197.
2. Lebrech D, Giuly N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, Gadano A, Lassen C, Benhamou JP, Erlinger S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135-144.
3. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707.
4. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath P, Ruiz del Arbol L, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. A multicenter randomized comparative study. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
5. Sanyal A, Gennings C, Reddy KR, Wong F, Kowdley K, Benner K, Mc-Cashland T, and the North American Study for Treatment of Refractory Ascites. A randomized controlled study of TIPS versus large volume paracentesis in the treatment of refractory ascites *Gastroenterology* 2003;124:634-643.
6. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Riggio O, Valeriano V, Nicolini A, Salvatori F, et al. Randomized controlled study of TIPS vs paracentesis with albumin in cirrhosis with refractory ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
7. Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G, Pepino D, Riggio O, Passariello R. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology* 2004;231:820-30.
8. Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, De Santis A, Fanelli F, Pepino D, Attili AF, Rossi P, Riggio O. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol* 2004;99:280-5.
9. 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;47:288-295.
10. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.
11. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
12. Kerlan RK Jr, LaBerge JM, Gordon RL, Ring EJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Am J Radiol* 1995;164:1059-1066.
13. Shiffman ML, Jeffers L, Hoofnagle JH, Tralka TS. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension and its complications: A conference sponsored by the National Digestive Disease Advisory Board. *Hepatology* 1995;22:1591-1597.
14. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, Peron JM, Abraldes JG, Bouchard L, Bilbao JJ, Bosch J, Rousseau H, Vinel JP. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004;126:469-475.
15. LaBerge JM, Ring EJ, Gordon RL, Lake JR, Doherty MM, Somberg KA, Roberts JP, Ascher NL. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with the wallstent endoprosthesis: results in 100 patients. *Radiology* 1993;187:413-420.
16. Rossle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau JM, Berger E, Blum U, Gabelmann A, Hauenstein K. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:165-171.
17. Bosch J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in Portal hypertension II. De Franchis R. Ed. pp127-137; Blackwell Science Ltd. 1996.
18. Riggio O, Merlli M, Pedretti G, Servi R, Meddi P, Lionetti R, Rossi P, Bezzi M, Salvatori F, Ugolotti U, Fiaccadori F, Capocaccia L. Hepatic encephalopathy after Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Dig Dis Sci* 1996;41:578-584.
19. Consensus Statements: TIPS in Portal hypertension II. de Franchis R. Ed. pp138-139; Blackwell Science Ltd. 1996
20. Freedman AM, Sanyal AJ, Tisnado J, Cole PE, Shiffman ML, Luketic VA, Purdum PP, Darcy MD, Posner MP. Complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a comprehensive review. *Radiographics* 1993;13:1185-1210.



21. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J, Cole PE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996;111:1277-1283.
22. Sauer P, Theilmann L, Herrmann S, Bruckner T, Roeren T, Richter G, Stremmel W, Stiehl A. Phenprocoumon for prevention of shunt occlusion after TIPS : a randomised trial. *Hepatology* 1996;24:1433-1436.
23. Sanyal A, Gennings C, Reddy KR, Wong F, Kowdley K, Benner K, Mc-Cashland T, and the North American Study for Treatment of Refractory Ascites. A randomized controlled study of TIPS versus large volume paracentesis in the treatment of refractory ascites *Gastroenterology* 2003;124:634-643.
24. Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, Doherty-Simor MM, Bachetti P, Roberts JP, Lake JR. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 1995;90:549-555.
25. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori F M, Bezzi M, Attili A F, Merli M. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005;42:674-679.
26. Riggio O, Nicolao F, Angeloni S, Masini A, Salvatori F, Fanelli F, Efrati C, Merli M. Intractable hepatic encephalopathy after tips with polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:570-572.
27. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP 3rd, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994;20:46-55.
28. Lind CD, Malisch TW, Chong WK, Richards WO, Pinson CW, Meranze SG, Mazer M. Incidence of shunt occlusion or stenosis following transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Gastroenterology* 1994;106:1277-1283.
29. Longo JM, Bilbao JI, Rousseau HP, Garcia-Villareal L, Vinel JP, Zozaya JM, Joffre FG, Prieto J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: evaluation with doppler sonography. *Radiology* 1993;186:529-534.

Scheda tecnica
DIURETICI IMPIEGATI NELL'ASCITE

	DOSAGGIO GIORNALIERO	SEDE -AZIONE	ASSORBIMENTO INTESTINALE	EMIVITA
ANTIALDOSTERONICI				
(SPIRONOLATTONE, CANRENONE, K-CANRENOATO)	100-400 mg	tubulo distale	90%	12-36 ore
DIURETICI DELL'ANSA				
FUROSEMIDE	25-125 mg	ansa di Henle	40-60 %	1-2 h.
TORASEMIDE	10-40mg	ansa di Henle	80 %	5 h
ALTRI RISPARMATORI DI POTASSIO				
AMILORIDE	5-20 mg	tubulo collettore	30-90 %	6-10 h
TRIAMTERENE	100-300 mg	tubulo collettore	30-70 %	3-5 h

IL PAZIENTE ASCITICO E IL TRAPIANTO DI FEGATO

Da parecchi anni, più propriamente dai primi anni '80 quando è stata introdotta la **ciclosporina A**, il trapianto di fegato è divenuto una opzione terapeutica proponibile per i pazienti con grave epatopatia. Tuttavia, la bassa disponibilità di organi trapiantabili non ha permesso in passato di estendere tale opzione a tutti i potenziali candidati. Negli ultimi anni, però, il numero di donazioni in Italia è aumentato considerevolmente ponendo la nostra nazione fra le prime in Europa e nel mondo come rapporto organi donati/densità della popolazione residente. Ciononostante, lo squilibrio ancora esistente tra richiesta e disponibilità, l'elevata necessità di risorse e, non ultimo, l'impegno fisico e psicologico richiesto al candidato rendono ancora attuale il problema di selezionare i pazienti sulla base di precisi criteri di valutazione della gravità della malattia e della sua prognosi.

Non esiste, purtroppo, un sistema universalmente accettato di giudizio sulla **opportunità di effettuare un trapianto ad un paziente epatopatico**, e non è raro che un paziente rifiutato da un centro trapianti possa essere accettato da un altro centro. La accettabilità individuale dipende in gran parte dalla **consistenza della lista di attesa** già presente in ogni singolo centro, ma anche dalla variabilità nel giudizio prognostico.

Da un punto di vista ideale il trapianto dovrebbe essere preso in considerazione: a) per i casi nei quali lo stadio della malattia comporta una aspettativa di vita troppo breve e per cui la sostituzione dell'organo assicura una maggiore probabilità di sopravvivenza, b) per i casi in cui le condizioni cliniche stiano determinando un **deterioramento della qualità della vita** per cui il trapianto dia affidabili garanzie di miglioramento. Naturalmente l'opzione trapianto va perseguita quando altre possibilità terapeutiche più conservative siano state scartate.

Un problema particolarmente importante per tutti i pazienti candidati a trapianto ed in particolare per il paziente ascitico o con insufficienza renale è il periodo di attesa che si deve trascorrere in lista prima di ricevere un organo. Tale problema è stato affrontato negli Stati Uniti, ed anche in alcuni centri italiani, con la introduzione dello score MELD che permette di aggiornare facilmente la lista e, quindi, di offrire maggiori garanzie a chi versa in condizioni più gravi. Benché questo metodo abbia dato discreti risultati, sembra essere ancora perfezionabile e perciò potrebbero venire introdotte delle modifiche in futuro, come è già stato fatto per la presenza di epatocarcinoma e di grave insufficienza renale.

Non bisogna tralasciare l'**aspetto psicologico e sociale** del trapianto di fegato, cioè il fatto che il trapianto può rappresentare per il paziente ed i familiari un evento traumatizzante per molteplici ragioni tra cui: accettazione del concetto di irreversibilità della malattia, necessità di frequenti ospedalizzazioni e impiego di metodiche diagnostiche invasive per definire la candidabilità del paziente, rischio di esclusione e, infine, se candidato, attesa e incertezza di essere trapiantato in tempo utile. Pertanto, il risultato del trapianto deve tenere in considerazione non solo l'aspetto organico ma anche l'equilibrio psichico dell'individuo.

Tutto ciò comporta il fatto che il parere **se e quando avviare un paziente alla valutazione di trapiantabilità** è un atto di responsabilità che richiede un equilibrato giudizio complessivo. Tale giudizio scaturirà spesso dal parere di differenti specialisti, ricordando comunque che si sta decidendo una scelta terapeutica per un individuo e non per una malattia.¹

Considerando il problema ascite, è evidente che la **comparsa di ascite** in un paziente cirrotico rappresenta un **segno prognostico negativo** (la probabilità di sopravvivenza a 4-5 anni è ridotta mediamente al 40-50%), e, soprattutto nei casi di ascite refrattaria, comporta un **peggioramento della**

qualità di vita. Pertanto in ogni paziente cirrotico ascitico la opzione trapianto merita di essere presa in seria considerazione fin dall'inizio. Tuttavia, la reale probabilità di sopravvivenza del paziente ascitico è molto variabile da caso a caso, dipendendo dal tipo di ascite (complicata o non complicata), dalla severità della epatopatia (classe di Child-Turcotte-Pugh o MELD), dalla eziologia (virale, alcolica ecc), e da eventi intercorrenti difficilmente prevedibili come il sanguinamento gastroenterico e le infezioni.

Bisogna rammentare che l'ascite è di per sè un **fattore prognostico negativo** anche per il trapianto, infatti è dimostrato che i pazienti ascitici hanno un maggior rischio di sviluppare infezione e insufficienza renale nel primo periodo post-trapianto.² Da un punto di vista pratico, è consigliabile, quando un paziente cirrotico sviluppa ascite, operare una iniziale selezione del paziente prendendo in considerazione i seguenti parametri:

1. età del paziente,
2. eziologia della epatopatia,
3. severità della epatopatia (classe di Child-Turcotte-Pugh e MELD score),
4. severità della ipertensione portale,
5. severità dell'ascite,
6. criteri generali di esclusione (gravi cardiopatie, vasculopatie, patologie cerebrali, tumori extraepatici, ecc.),

1. L'**età** del paziente è uno dei criteri da considerare, data la necessità di operare una selezione fra i pazienti potenzialmente candidabili. Attualmente molti centri hanno però ridimensionato questo criterio essendo aumentata la disponibilità di organi ed essendo aumentati gli interventi con *split liver* e le donazioni da vivente.
2. La **eziologia** della malattia epatica è un altro dato fondamentale, perchè il risultato del trapianto è migliore nei casi di **cirrosi biliare primitiva** o di **cirrosi alcolica** (soprattutto se si ha garanzia che il paziente rispetti una assoluta astinenza). Al contrario nei casi di patologia **virale** (soprattutto da virus C) la probabilità di **ricidiva della malattia** a breve tempo dal trapianto è elevata e talora la recidiva comporta una malattia cronica ad evoluzione molto più rapida della malattia originaria. Per i pazienti la cui eziologia è sostenuta dal virus B, bisogna rammentare la importanza dello stato di replicazione sul successo del trapianto, e pertanto è indispensabile eseguire periodicamente la determinazione quantitativa dell'HBV-DNA e instaurare al momento più opportuno una terapia antivirale. Nel periodo post trapianto è comunque indispensabile attuare una immunoprofilassi passiva³ ed una terapia antivirale.
3. La **severità della epatopatia** è un altro parametro da valutare con molta attenzione. Lo score di Child-Turcotte-Pugh (vedi scheda tecnica a pag. 24) è un metodo abbastanza semplice ed oggettivo. Se il paziente si trova in classe C (score 10-15) ha una spettanza di vita molto breve. Tuttavia, bisogna rammentare che anche questo score può essere influenzato da eventi intercorrenti (febbre, disidratazione, emorragia, ecc.) e che pertanto lo si deve calcolare dopo la loro completa risoluzione. Più recentemente è stato introdotto lo score MELD che si basa sul valore di tre parametri: INR, bilirubinemia e creatininemia: la sua efficacia predittiva è buona soprattutto a breve termine di tempo.

4. **L'ipertensione portale** rappresenta la principale complicanza che porta al decesso il paziente cirrotico (emorragia, insufficienza renale, scompenso cardiaco, ecc). Da ciò si evince come una valutazione precisa del grado di ipertensione portale possa aiutare il clinico a determinare la prognosi del paziente. Esistono **segni indiretti** molto utili (presenza e severità delle varici, severità dell'ascite, splenomegalia, piastrinopenia) rilevabili alla gastroscopia, alla ecografia e con esami routinari di laboratorio. Esiste la possibilità di una **valutazione invasiva** della pressione portale (misurazione del gradiente portoepatico tramite cateterismo venoso transgiugulare o transfemorale) che ha dimostrato di essere un importante segno prognostico nei pazienti cirrotici con varici⁴ ed in quelli sottoposti ad intervento chirurgico di resezione epatica,⁵ ma che non è stata studiata nei candidati a trapianto.
5. La **severità dell'ascite**, oltre a rappresentare un segno indiretto di gravità della ipertensione portale, rappresenta di per sè un importante fattore di rischio. I pazienti con ascite refrattaria o, comunque, con frequenti recidive di ascite sono esposti principalmente a due rischi: **infezione batterica** (peritonite batterica spontanea) e **insufficienza renale**. Entrambe queste complicanze comportano un alto rischio di mortalità^{6,7} e talora collocano il paziente in una fascia di rischio troppo elevato per il trapianto. E' per tale motivo che il paziente cirrotico deve essere considerato per il trapianto prima che la ascite sia divenuta troppo severa. Bisogna rammentare che la terapia con terlipressina e albumina può risolvere una sindrome epatorenale e permettere un trapianto di fegato con chance di successo analoghe a quelle di pazienti con normale funzione renale.⁸
6. Infine, esistono molti criteri di esclusione. Alcuni di questi sono accertabili solo **tramite esami invasivi** o comunque sofisticati, eseguibili solo dopo aver comunicato al paziente la proposta di trapianto per averne il consenso. Altre esclusioni invece possono essere verificate dal medico sulla base della storia clinica del paziente stesso o con esami molto semplici, e pertanto eseguibili prima che al paziente sia comunicata la nostra proposta. Fra i criteri di esclusione più semplici dobbiamo considerare:
 - malattie extraepatiche invalidanti, limitanti la sopravvivenza o comportanti un alto rischio operatorio (ad es.: cardiopatia grave, vasculopatia grave, neoplasie, broncopneumopatie croniche avanzate, cerebropatie, ecc.),
 - neoplasia epatica avanzata (attualmente si tende a considerare trapiantabili i pazienti con un unico nodulo di diametro inferiore a 5 cm o fino a tre noduli di diametro inferiore a 3 cm e con buona riserva funzionale epatica),
 - complicanze che impediscano la buona riuscita dell'innesto del nuovo organo (ad es. trombosi completa dell'albero portale, malformazioni vascolari, ecc.).

E' bene rammentare infine che, in tutti i casi in cui il medico si ritrovi in difficoltà a decidere quale soluzione sia la migliore per il proprio paziente, il consulto di uno dei centri specialistici presenti in molte città italiane ed in particolare dell'AISF (vedi documento AISF sul trapianto di fegato) sarà il miglior modo per arrivare ad una decisione.



Bibliografia

1. Balart LA. The role of the clinician in the selection of patients for liver transplantation. in "Selection of patients for organ transplantation". Med Clin North Am 1992;76:1219-1225.
2. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arulnaden JL, Reynes M, Benhamou JP, Brechot C, Bismuth H. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. Lancet 1991;337:813-815.
3. Rimola A, Gavaler S, Schade RR, El-Lankany S, Starzl TE, Van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. Gastroenterology 1987;93:148-156.
4. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, Sacerdoti D, Angeli A, Gatta A. Prognostic usefulness of hepatic catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. Gastroenterology 1992;102:973-979.
5. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodes J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology 1996;111:1018-1022.
6. Llach J, Rimola A, Navasa M, Gines P, Salmeron JM, Gines A, Arroyo V, Rodes J. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. Hepatology 1992;16:724-727.
7. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salò J, Jimenez W, Inglada L, Navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V, Rodes J. Gastroenterology 1993;105:229-236.
8. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Rodes J. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. J Hepatol 2004;40:140-146.



Questo documento è stato redatto dalla commissione AISF “Ascite”:
Francesco Salerno (coordinatore), Paolo Angeli, Mauro Bernardi, Giacomo Laffi,
Oliviero Riggio, Mario Salvagnini.

Un particolare ringraziamento viene rivolto ai revisori del manoscritto, i cui apprezzati commenti si sono rivelati utili a migliorare il testo sia dal punto di vista del contenuto tecnico-scientifico, sia nella presentazione editoriale:

Antonio Ascione,

Direttore della U.O. complessa di Epatologia; Azienda Ospedaliera “A. Cardarelli”, Napoli;

Salvatore Badalamenti,

Responsabile dell divisione di urgenza ed emergenza, Istituto Clinico Humanitas, Milano;

Giacomo Benetti,

preside della Scuola di formazione specifica in Medicina Generale della Regione Veneto;

Giorgio La Villa,

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze;

Renato Ometto,

U.O di Cardiologia, Ospedale Generale di Vicenza;

Claudio Puoti,

Direttore della U.O. Complessa di Medicina Interna e Malattie Digestive; Ospedale di Marino;

Stefano Faenza,

U.O. Anestesia e Rianimazione Policlinico S. Orsola-Malpighi Bologna;

Stefano Fagiuoli,

Gastroenterologia, Azienda Ospedale Università di Padova.

Il documento è stato realizzato con il contributo del “Gruppo di Cooperazione A.I.S.F.-Industrie”

Astellas Pharma S.p.A., Bayer Diagnostics S.r.l., GiEnne Pharma S.p.A.,

Gilead Sciences S.r.l., GlaxoSmithKline S.p.A., Hardis S.p.A.,

I.B.I. - Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A.,

Roche S.p.A., Schering-Plough S.p.A.

