

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE ASCITICO



a cura della commissione "Ascite"
della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato
Redatto da:
*Francesco Salerno (Coordinatore) - Paolo Angeli - Mauro Bernardi
Giacomo Laffi - Oliviero Riggio - Mario Salvagnini*

Indice

Prefazione	145
Diagnosi del paziente ascitico	146
Introduzione	146
Comportamento generale	147
Linee guida alla pratica clinica	149
La paracentesi esplorativa (scheda tecnica)	150
Impiego diagnostico della ecografia e del Doppler (scheda tecnica)	152
Valutazione della funzione renale (scheda tecnica)	154
Definizione di ascite refrattaria e pseudorefrattaria (scheda tecnica)	156
Definizione di peritonite batterica spontanea (scheda tecnica)	159
Classificazione secondo Child-Pugh (scheda tecnica)	160
Terapia del paziente cirrotico con ascite	161
Introduzione: variabilità della risposta alla terapia	161
Terapia del paziente ascitico non complicato	161
Linee guida alla pratica clinica	167
Terapia del paziente ascitico complicato	168
Linee guida alla pratica clinica	175
La paracentesi evacuativa (scheda tecnica)	177
Riexpansione plasmatica (scheda tecnica)	178
Shunt peritoneo-giugulare secondo la tecnica di LeVeen (scheda tecnica)	179
TIPS (scheda tecnica)	181
Diuretici impiegati nell'ascite (scheda tecnica)	185
Il paziente ascitico e il trapianto di fegato	186

PREFAZIONE

Queste linee guida sono state preparate dall'AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) per fornire uno strumento di confronto nell'approccio sia diagnostico che terapeutico del paziente ascitico. Attualmente, sulla base dei progressi raggiunti negli ultimi anni dalla medicina, vengono offerte al medico differenti opportunità diagnostiche e diverse opzioni terapeutiche. In questo ambito è bene applicare le indagini diagnostiche appropriate nel momento adatto, tenendo sempre presente il rapporto costo/beneficio di tali pratiche sia per il paziente che per la struttura sanitaria, e avere sempre chiari gli elementi sui quali basare la opzione terapeutica da scegliere di volta in volta.

Non si vuole creare un percorso obbligato, perchè 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, dovrà orientare le proprie decisioni adeguandole ai singoli casi (evidence-based medicine).

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 è discorsivo ma al termine di ogni paragrafo sono riportate delle sintesi concise delle linee guida alla pratica clinica. 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. Anche per queste linee guida la commissione ritiene che l'evoluzione delle conoscenze richiederà in futuro aggiornamenti periodici.

DIAGNOSI DEL PAZIENTE ASCITICO

1. INTRODUZIONE

L'ascite è una frequente complicanza della cirrosi epatica. L'ascite del cirrotico è causata dalla ipertensione portale, in particolare dall'aumento della pressione idrostatica nel letto sinusoidale epatico, ed è pertanto un versamento trasudatizio. L'ascite è una delle complicanze più frequenti della ipertensione portale, perchè almeno il 50% dei pazienti affetti da cirrosi va incontro a questa complicanza durante la propria vita. La comparsa di ascite nel cirrotico è un segno prognostico negativo: infatti la probabilità media di sopravvivenza si riduce da circa 10 a meno di 2 anni (1-3). 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, generalmente, la presenza di ascite allunga i tempi medi di ricovero.

I costi della ospedalizzazione di un paziente ascitico possono variare considerevolmente: se infatti i farmaci più impiegati, quali diuretici e lattulosio, sono considerati di basso costo, i rischi connessi alla presenza di ascite (infezione, insufficienza renale, squilibrio elettrolitico, ecc) spesso prolungano il periodo di ricovero, richiedono interventi diagnostici più complessi e terapie più costose. Tali considerazioni ci hanno indotto a definire delle linee guida che riguardano sia l'approccio diagnostico sia l'impiego delle risorse terapeutiche disponibili al fine di ottimizzare i costi e, soprattutto, migliorare la qualità della vita e la sopravvivenza di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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;88:514-519.
3. 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

2a. Esame clinico: La diagnosi di ascite è generalmente conseguibile con un attento esame clinico (1). 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, alcuni casi di versamento modesto possono richiedere 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 ipertensione portale può essere causata da processi infiammatori o neoplastici, e perchè l'ipertensione portale, oltre che nei casi di cirrosi, può essere presente in corso di altre patologie (cardiopatía dilatativa, pericardite costrittiva, sindrome di Budd-Chiari, ecc). Anche per orientarsi sulle diagnosi alternative alla cirrosi un attento esame obiettivo, accanto ad una accurata raccolta anamnestica, può essere di grande aiuto (ascoltazione del cuore, turgore delle giugulari, presenza di edemi malleolari, dispnea, ecc).

2b. Ecografia addominale: Nel caso di versamento modesto e quando l'esame clinico sia insufficiente, il mezzo diagnostico migliore è l'indagine ecografica (2,3). 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 (struttura, dimensioni), sull'albero portale e sulle vie biliari, molto utili nella diagnosi eziologica (vedi scheda tecnica).

2c. Paracentesi esplorativa: In tutti i pazienti ricoverati per prima comparsa di ascite, nei casi in cui la natura del versamento sia dubbia o nei casi in cui il paziente ascitico sia andato incontro ad un inspiegato deterioramento delle condizioni cliniche, è indicato praticare una paracentesi esplorativa (4) per classificare la natura del versamento sulla base del gradiente sieroscitico della albumina (SAAG) (5), riconoscere i versamenti infetti sulla base della conta leucocitaria e dell'esame colturale (6), e diagnosticare i versamenti di natura maligna sulla base della citologia (7) (vedi scheda tecnica).

Nei casi di ascite da ipertensione portale, si deve stabilire la causa della ipertensione portale (cirrosi, sindrome di Budd-Chiari, cardiopatía congestizia, pericardite costrittiva, ecc.) e quantificare sia la severità dell'ascite, sia la gravità della epatopatía, sia infine lo stato funzionale del rene.

2d. Gravità dell'ascite: La gravità dell'ascite può essere espressa come quantità di liquido libero in peritoneo (da pochi centilitri a parecchi litri), cosicchè l'ascite potrà essere lieve, moderata o tesa. Taluni hanno cercato di quantificare l'ascite con la metodica ecografica, ma tale misura è approssimativa. Queste classificazioni, tuttavia, non permettono di capire se l'ascite sia risolvibile con la terapia diuretica o meno e, pertanto, risultano poco utili dal punto di vista pratico. 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 (8) (vedi scheda tecnica). 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 impiegare solo il diuretico antialdosteronico oppure una associazione di diuretico antialdosteronico e diuretico dell'ansa. Bisogna, inoltre, ricordare che in circa il 5% dei casi l'ascite è aggravata dalla presenza consensuale di un versamento pleurico o idrotorace (9). In tali casi si deve stabilire se il versamento toracico è conseguente a passaggio diretto del liquido ascitico attraverso il diaframma e ciò è altamente sospetto 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 successivo passaggio nella cavità pleurica.

2e. Severità della epatopatia: La severità della cirrosi può essere quantificata con lo score di Child-Pugh (10). Tale score è dato dalla somma dei punteggi attribuiti a cinque variabili: ascite, encefalopatia, bilirubina, tempo di protrombina e albumina (vedi scheda tecnica). Benchè l'uso di questo score possa sembrare approssimativo, esso si è dimostrato 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) (11).

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 (12). 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). Un recente modello predittivo della clinica Mayo applicato ai pazienti portatori di stent intraepatico e ai pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato sembra essere particolarmente efficace. Questo modello si basa sui valori di PT, creatinina, bilirubina e sulla eziologia (13). Vi è ancora necessità di studi prospettici che valutino le capacità predittive di nuovi score ottenuti dalla associazione del Child-Pugh con parametri emodinamici o con altri tipi di indagine.

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) (14). In tutti i pazienti ascitici, quindi, la funzione renale va indagata quanto prima (vedi scheda tecnica) 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. Goldberg BB. Ultrasonic evaluation of intraperitoneal fluid. *JAMA* 1976;235:2427-2430.
3. Black M, Friedman AC. Ultrasound examination in the patient with ascites. *Ann Intern Med* 1989;110:253-255.
4. Hoefs JC. Diagnostic paracentesis. A potent clinical tool. *Gastroenterology* 1990;98:230-236.
5. 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.
6. Runyon BA, Hoefs J. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:257-259.
7. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988;8:1104-1109.
8. 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.
9. Llana P, Salt WB. Unilateral pleural effusion without clinical ascites in Laennec's cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1985;30:80-91.
10. 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.
11. Albers J, 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.
12. P 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.
13. 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.
14. Badalamenti S, Graziani G, Salerno F, Ponticelli C. Arch Intern Med. 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.
 2. ecografia addominale, che permette di identificare piccoli versamenti e di accertare le alterazioni morfologiche del fegato e di altri organi addominali.
 3. paracentesi esplorativa, con determinazione di albumina, LDH, leucociti e colture. Altri esami (amilasi, glucosio, bilirubina, citologia, ecc) sono opzionali.
 4. determinazione dello score di Child-Pugh, per valutare la severità della epatopatia e la prognosi.
 5. monitoraggio della sodiemia, potassiemia e della funzione renale, per orientare le scelte terapeutiche.
-

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).

Pertanto si consiglia di eseguire le seguenti analisi:

1. Gradiente siero-ascite di albumina (SAAG). La maggior parte dei casi di ascite è provocata dalla ipertensione portale, ma nella diagnostica differenziale occorre considerare anche le cause neoplastiche, lo scompenso cardiaco, la tubercolosi, le patologie pancreatiche e biliari, 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. 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 (1).
2. 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 (2). 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) (3). Bisogna rammentare che valori di LDH elevato e di glucosio ridotto possono essere presenti anche in asciti causate da carcinomatosi peritoneale.
3. 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.
4. La bilirubina può aumentare nell'ascite nei casi di perforazione delle vie biliari.
5. 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 (4).
6. L'esame colturale del liquido è utile per confermare la diagnosi di infezione e identificare l'agente infettante. Le infezioni polimicrobiche sono secondarie. La coltura va fatta inoculando 10-20 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 (5). 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. 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 perchè sostituiti da esami più semplici e più precisi. Infine, la paracentesi esplorativa permette di riconoscere precocemente le asciti chilose e quelle ematiche per l'aspetto macroscopico.

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

1. determinazioni di routine

- *conta dei leucociti neutrofili*
- *dosaggio di albumina e calcolo del SAAG*
- *dosaggio delle proteine totali, glucosio, LDH*
- *coltura in flaconi con brodo precostituiti*

2. determinazioni utili in casi selezionati

- *esame citologico (carcinomatosi peritoneale)*
- *amilasi (pancreatite o perforazione intestinale)*
- *bilirubina (perforazione delle vie biliari)*
- *ricerca micobatteri (tubercolosi)*

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-1346.
3. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
4. Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *DM-Dis Mon* 1985;31:1-48.
5. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.

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 sia 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 alla 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. L'ascite può essere libera e mobile (è comprimibile con la sonda e si sposta con il cambiamento di decubito), oppure saccata (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 (è impiegato soprattutto a scopi di ricerca per stimare la severità della ipertensione portale in modo non invasivo)
- 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)
- 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)
- Dimensioni, morfologia e struttura dei reni (utile per escludere patologie renali organiche)



- 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)
- 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.

Scheda tecnica

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE

In tutti i pazienti ascitici si devono eseguire l'esame urine e la misura della funzione glomerulare. Per valutare la funzione glomerulare bisogna ricordare che:

1. La azotemia è un parametro semplice di filtrato glomerulare ma spesso impreciso perchè risente dello stato nutrizionale del paziente e di situazioni contingenti (ad es. sanguinamento gastroenterico).
2. La creatininemia è altrettanto semplice ma anch'essa risente di situazioni contingenti e tende a sovrastimare lo capacità di filtrazione glomerulare del paziente cirrotico (1,2).
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.

Nella pratica clinica, si pone diagnosi di insufficienza renale quando la creatininemia supera il valore di 1.5 mg/dl. I casi con valori compresi fra 1 e 1.5 mg/dl vanno indagati più approfonditamente con una clearance. La condizione più frequente di insufficienza renale nel paziente ascitico è la insufficienza renale funzionale (aumento della creatinina con esame urine normale). La diagnosi differenziale prevede la distinzione tra iperazotemia prerenale (reversibile) e sindrome epatorenale (quasi sempre irreversibile).

Sono comuni ad entrambe queste due forme le seguenti caratteristiche:

- Peso Specifico (PS) delle urine > 1018
- U/P Osm (rapporto osmolarità urinaria/osmolarità plasmatica) > 1
- U/P creatinina > 30
- sodio urinario < 10 mmoli/litro
- assenza di alterazioni del sedimento urinario

Differentemente dalla iperazotemia prerenale, nella sindrome epatorenale non si ottiene un calo del 50% del valore di creatininemia dopo sospensione dei farmaci diuretici e riespansione volumica rapida con infusione ev di soluzione fisiologica (1500 cc).

La sindrome epatorenale può evolvere a necrosi tubulare acuta, caratterizzata da comparsa di alterazioni del sedimento (cilindri, emazie), PS < 1015, U/P Osm = 1, sodiuria > 20 mmoli/litro.

Altre possibili, ma meno frequenti, condizioni di disfunzione renale del paziente ascitico sono riportate di seguito con gli elementi diagnostici fra parentesi:

- pielonefrite (urinocoltura e leucocituria).
- glomerulonefrite (ematuria, proteinuria).
- sindrome nefrosica (determinazione quantitativa e qualitativa delle proteine urinarie).
- uropatie ostruttive (ecografia dell'apparato urinario).

Tabella. Diagnosi differenziale delle insufficienze renali nel paziente epatopatico.

	Iperazotemia prerenale	Sindrome epatorenale	Necrosi tubulare
Sodiuria (mmoli/l)	< 10	< 10	> 20
U/P Osm	> 1	> 1	= 1
U/P Creatinina	> 40	> 30	< 20
Sedimento	normale	normale	anormale
Risposta alla espansione	buona	assente	assente

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 trattamento medico non è più in grado di ridurre il versamento peritoneale. Questa definizione, chiara e semplice, finisce tuttavia per raggruppare situazioni che differiscono dal punto di vista fisiopatologico per i meccanismi che condizionano la refrattarietà al trattamento. Non può meravigliare quindi se il termine "ascite refrattaria" ha spesso generato confusione e reso difficile paragonare casistiche cliniche provenienti da sedi differenti. Ciò ha indotto a proporre, a più riprese, specifici criteri classificativi. Alla luce dei criteri riportati recentemente dall'International Ascites Club (1), per ascite refrattaria si intende quella situazione nella quale il versamento peritoneale non viene mobilizzato nonostante la aderenza ad una dieta iposodica (40 milliequivalenti/24 ore) e la assunzione di spironolattone fino a 400 mg/die e furosemide fino a 160 mg/die, sia quando il trattamento si rivela assolutamente inefficace (mancato calo ponderale), sia quando la comparsa di effetti collaterali ne impedisce la continuazione. Tuttavia, anche questa circostanziata definizione dà adito a interpretazioni diverse. E' quindi necessario premettere alcune considerazioni generali per giungere alla caratterizzazione di tutti i casi che rientrano nella definizione di refrattarietà.

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

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 dell'ascite scaturisce da un errato trattamento, ed è quindi in un certo senso iatrogena, è più opportuno impiegare il termine di pseudorefrattarietà.

Per non scambiare la pseudorefrattarietà con la refrattarietà vera, bisogna ricordare che:

- il diuretico antialdosteronico è indispensabile 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 (2) e, comunque, indispensabile affinché la sodioritenzione che si esercita nel tubulo distale non vanifichi l'azione dei diuretici prossimali (3);
- la latenza di azione degli antialdosteronici è superiore a 48 ore e, pertanto, per giudicare della efficacia di questi farmaci deve trascorrere più tempo che con altre categorie di diuretici;
- il dosaggio dell'antialdosteronico deve essere proporzionale allo stato di iperaldosteronismo e, pertanto, non si deve sancire il fallimento di questi farmaci finchè non si sia raggiunta la dose massima tollerata che, per i pazienti con buona funzione renale, è di 400 mg/die (4);
- quando l'ascite è caratterizzata anche da una abnorme ritenzione di sodio nel tubulo prossimale (pazienti con cirrosi avanzata), la azione dell'antialdosteronico non è più sufficiente e, quindi, si deve 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 difficilmente nel paziente cirrotico l'effetto diuretico della furosemide migliora con dosi superiori a 160 mg/die senza determinare severi effetti collaterali.

- una terapia basata su dosi eccessive di diuretico o su diuretici troppo potenti (ad es.: acido etacrinico) può indurre uno stato di riduzione del volume ematico circolante difficilmente compensabile. Questo rischio è particolarmente elevato con i diuretici dell'ansa, e vale la pena ricordare che l'induzione di un bilancio idrico negativo superiore a 800 ml/die, soprattutto in pazienti senza edemi declivi, provoca deplezione del volume circolante e iperazotemia prerenale (5). Non deve meravigliare, perciò, se in queste circostanze una ascite responsiva divenga refrattaria. Prima di porre diagnosi di ascite refrattaria è quindi necessario escludere che una recente terapia diuretica incongrua abbia indotto iperazotemia prerenale promuovendo un bilancio idrico negativo superiore a 800 ml al giorno.

a2. Alterata farmacocinetica dei diuretici

La farmacocinetica della furosemide può essere alterata nel paziente cirrotico per ragioni non ancora chiarite. In particolare, alcuni pazienti sembrano avere un ridotto processo secretivo tubulare del farmaco con conseguente ridotta biodisponibilità a livello dei siti di attività, anche se su tale dato non esiste consenso assoluto (6,7). Alterazioni della farmacocinetica sono particolarmente evidenti in pazienti con ascite refrattaria (8)

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 (prima dei siti di azione dei diuretici), sia insufficiente filtrazione o secrezione tubulare dei diuretici che, come la furosemide, agiscono sul versante luminale del tubulo. Anche per la insufficienza renale bisogna però assicurarsi di non essere dinanzi ad un caso di pseudorefrattarietà cioè un caso in cui le cause di insufficienza renale possono essere facilmente risolte e il paziente ritornare ad essere responsivo ai diuretici. Una condizione di insufficienza renale con transitoria refrattarietà è talvolta quella causata dalla somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei. In tale caso la sospensione dei farmaci è sufficiente per ottenere ripristino della funzione renale e della efficacia diuretica (9).

b. Rapida formazione di ascite

Si tratta dei casi meno frequenti, ma in cui la definizione di refrattarietà è più appropriata. In alcuni casi 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). Benchè tali condizioni non si associno obbligatoriamente a refrattarietà dell'ascite, esse vanno prontamente riconosciute, per decidere se attuare trattamenti alternativi meglio mirati.

Pertanto, sulla base delle considerazioni esposte, possiamo riportare le seguenti definizioni riguardanti la ascite refrattaria:

1. DEFINIZIONE

1. Ascite che non può essere mobilizzata o la cui riformazione non può essere prevenuta

Si distinguono:

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

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

2. CRITERI DIAGNOSTICI

- Mobilizzazione dell'ascite: riduzione del volume dell'ascite di almeno 1 grado (da tesa a moderata)
- Prevenzione della riformazione di ascite: possibilità di impedire la ricomparsa di versamento dopo evacuazione tramite paracentesi

- Dieta iposodica appropriata: 50 meq/die
- Dose massimale di diuretico: 400 mg per l'antialdosteronico e 160 mg per la furosemide
- Tempo di trattamento per definire la non risposta: almeno 1 settimana alla dose massima raggiunta
- Mancata risposta: riduzione del peso corporeo inferiore a 200 grammi/die e sodiuria inferiore a 50 meq/die
- Complicanze che rendono la somministrazione dei diuretici intollerabile:
 - Encefalopatia:** sviluppo di sintomi neurologici in assenza di altre cause scatenanti (sanguinamento, febbre, ecc)
 - Insufficienza renale:** aumento della creatinina serica di almeno il 100% del valore iniziale raggiungendo un valore assoluto > 2 mg/dl
 - Iponatremia:** riduzione della concentrazione serica di sodio maggiore di 10 mEq/l raggiungendo un valore < 125 mEq/l
 - Ipo o iperkaliemia:** riduzione della concentrazione serica di potassio al di sotto di 3 mEq/l o oltre 6 mEq/l nonostante misure dietetiche appropriate per normalizzare la potassiemia.

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Pokros TJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-1833.
6. 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.
7. Sawhney VK, Gregory PB, Swezey SE, Blashke TF. Furosemide disposition in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1981;81:1012-1016.
8. 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.
9. 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.

Scheda tecnica
DEFINIZIONE DI PERITONITE BATTERICA SPONTANEA

Infezione del liquido ascitico sostenuta dalla localizzazione di batteri in assenza di cause intraaddominali primitive (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 peritonite spontanea 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 nel liquido ascitico (3,4).

La diagnosi di peritonite batterica spontanea si basa sulla leucometria e sull'esame colturale del liquido ascitico. La leucometria è significativa quando la concentrazione dei neutrofili è $> 250/\text{mmc}$ mentre l'esame colturale permette di isolare il germe responsabile. Per distinguere, invece, la peritonite spontanea dalle forme di peritonite secondaria, oltre alla identificazione di un focus infettivo primitivo, è utile sapere che le peritoniti secondarie sono spesso polimicrobiche, che la concentrazione di glucosio nell'ascite è $< 50 \text{ mg/dl}$, il rapporto $\text{LDH}_{\text{ascite}}/\text{LDH}_{\text{plasma}}$ è > 1 , e la leucometria del liquido difficilmente si normalizza dopo le prime 48 ore di terapia antibiotica.

Varianti della classica peritonite batterica spontanea (SBP) sono:

- la batteriascite (BA) in cui l'esame colturale è positivo nonostante una leucometria $< 250/\text{mmc}$ (5)
- la neutroscite (NA) in cui la leucometria è $> 250/\text{mmc}$ nonostante l'esame colturale sia negativo (6).

Tutte queste condizioni richiedono una terapia antibiotica. Gli antibiotici di prima scelta sono le cefalosporine e i chinolonici. Se un prelievo di liquido ascitico effettuato dopo le prime 48 ore di terapia mostra ancora un elevato numero di neutrofili, è da sospettare una peritonite secondaria o la presenza di un agente batterico resistente agli antibiotici impiegati.

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, Sqier 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, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections 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. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacteriascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710-715.
6. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209-1211.

Scheda Tecnica
CLASSIFICAZIONE SECONDO CHILD-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)	> 70 < 4	40 - 70 4 - 6	< 40 > 6

Classe A punti 5-6
 Classe B punti 7-9
 Classe C punti 10-15

TERAPIA DEL PAZIENTE CIRROTICO CON ASCITE

1. INTRODUZIONE: Variabilità di risposta alla terapia

Nella maggior parte dei casi il paziente cirrotico che sviluppa ascite risponde ad un approccio terapeutico piuttosto semplice: riduzione dell'apporto di sodio con la dieta e incremento della perdita urinaria di sodio tramite la assunzione di diuretici. Tuttavia, soprattutto nei pazienti con una storia di recidiva di versamento ascitico, la risposta alla terapia medica può essere molto differente da caso a caso. Al fine di razionalizzare l'approccio terapeutico occorre definire le differenti situazioni cliniche che possono presentarsi. In modo schematico possiamo innanzitutto distinguere il paziente ascitico in complicato e non complicato. Il paziente complicato è quello che presenta alterazioni di accompagnamento (locali, renali, emodinamiche) che ne ostacolano la risposta terapeutica o che richiedono un approccio terapeutico più complesso. Tali pazienti possono essere ulteriormente suddivisi in:

- a) refrattari
- b) con infezione del liquido ascitico
- c) con insufficienza renale
- d) con iponatremia severa

Di converso il paziente non complicato è quello che, in assenza di tali alterazioni, risponde prontamente alla terapia convenzionale.

2. TERAPIA DEL PAZIENTE ASCITICO NON COMPLICATO

Non vi è dubbio che la terapia più efficace e rapida è quella della rimozione diretta del liquido ascitico (paracentesi evacuativa), procedura che, se accompagnata da adeguata riespansione plasmatica, si è dimostrata sicura e scevra da importanti complicanze. E' tuttavia altrettanto certo che, non agendo la paracentesi sui meccanismi fisiopatologici alla base della sodioritenzione, la successiva riformazione di ascite è un evento obbligato se non si instaurano provvedimenti terapeutici idonei a prevenirla. E' quindi necessario che in ogni paziente con versamento ascitico da ipertensione portale sia instaurato un corretto protocollo terapeutico atto a contrastare la ritenzione idro-sodica.

2a. Riposo a letto e dieta iposodica

Lo scopo del trattamento medico per l'ascite in pazienti cirrotici è quello di mobilizzare il fluido intra-addominale inducendo un bilancio sodico negativo. In circa il 20% dei casi, ciò può essere ottenuto semplicemente con il riposo a letto e la riduzione dell'assunzione di sodio con la dieta (1-4). Numerose evidenze suggeriscono che in questi pazienti la posizione ortostatica causa attivazione di alcuni fattori antinatriuretici come il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema nervoso simpatico (5). Ciò comporta che l'escrezione urinaria di sodio, come pure la risposta natriuretica ai diuretici, può essere ridotta dall'ortostatismo (6). E' quindi opportuno consigliare il riposo a letto a quei pazienti con cirrosi ed ascite che non stanno rispondendo soddisfacentemente alla terapia diuretica.

La semplice diminuzione dell'apporto di sodio con la dieta (da 40 a 80 mEq/die, sulla base delle necessità dietetiche individuali) è sufficiente ad ottenere la mobilizzazione dell'ascite (diuresi spontanea) in alcuni pazienti con ascite di prima comparsa, cioè in casi in cui l'escrezione urinaria di sodio è solo modestamente ridotta rispetto alla norma (2). Inoltre, nonostante i risultati negativi di alcuni trial clinici circa il ruolo della dieta iposodica (4,7-9), è opinione corrente che, in pazienti cirrotici in terapia diuretica, la restrizione dell'apporto di sodio aumenti l'efficacia dei diuretici e contribuisca pertanto a ridurre la posologia (10). L'impiego di una dieta a contenuto fisso di sodio permette, infine, un più facile controllo dell'efficacia della terapia farmacologica tramite la determinazione dell'escrezione urinaria di sodio.

Una riduzione severa nel contenuto di sodio nella dieta (meno di 40 mEq/die) è più difficile da ottenere senza alterare l'apporto nutritivo e la palatabilità della dieta stessa. Al momento attuale, pertanto, una restrizione troppo severa dell'apporto di sodio è sconsigliata perchè considerata potenzialmente dannosa (7).

2b. Trattamento diuretico

La terapia diuretica è il mezzo terapeutico più impiegato, soprattutto nel trattamento domiciliare del paziente ascitico. Tale terapia va impostata tenendo presenti le alterazioni fisiopatologiche che causano ritenzione idrosalina nel cirrotico ed il limite massimo di capacità di riassorbimento del liquido ascitico. Il tubulo prossimale è il sito primario della ritenzione renale di sodio mentre il tubulo distale, per il documentato iperaldosteronismo dei cirrotici con ascite, riassume la maggior parte di sodio che è sfuggita al tubulo prossimale, venendo così a determinare il livello finale di sodio urinario (11). Non sorprende, quindi, che la somministrazione di farmaci antialdosteronici a pazienti cirrotici ascitici con funzione renale conservata produca una buona risposta natriuretica nella maggior parte dei casi, mentre la somministrazione di dosi standard di un diuretico dell'ansa sia meno efficace (12). La terapia diuretica va quindi iniziata con dosi progressivamente crescenti di un diuretico antialdosteronico (spironolattone, canrenone, canrenoato di potassio), ricordando che la dose efficace può essere variabile da caso a caso. La dose iniziale consigliata è di 100-200 mg/die, con successivi eventuali incrementi fino a 400 mg/die. Dosi superiori non sembrano aumentare significativamente l'efficacia del farmaco mentre espongono a maggiori effetti collaterali. Date le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di questi farmaci (ottimo assorbimento nel tratto gastroenterico; emivita compresa tra 10 e 35 ore; metabolismo prevalentemente epatico) la somministrazione (preferibilmente non a digiuno) in dose unica o frazionata nell'arco della giornata è indifferente, mentre l'efficacia va giudicata dopo 3-5 giorni dalla prima somministrazione o dall'incremento della posologia. Infine, è utile sapere che, per gli stessi motivi di lunga emivita, l'effetto dell'antialdosteronico si esaurisce solo dopo parecchi giorni dalla sua sospensione.

Quando è necessario potenziare la risposta diuretica dell'antialdosteronico si associa un diuretico dell'ansa. Il più comunemente impiegato è la furosemide. La dose iniziale consigliata è di 25-50 mg/die, ma potrà essere incrementata fino a 160 mg/die in caso di mancata risposta. Essendo la risposta ai diuretici dell'ansa assai pronta, non è necessario attendere più giorni per modificare la posologia. Dosi più elevate di 160 mg/die nel paziente cirrotico sono raramente giustificate dai dati farmacocinetici relativi ai diuretici dell'ansa e vengono quindi sconsigliate.

Sebbene non sia ancora stata affrontata la questione della ripartizione della somministrazione del diuretico dell'ansa durante la giornata, si ritiene che una buona strategia terapeutica sia quella di somministrare la dose efficace ripartita in due o tre volte al giorno.

2c. Complicanze della terapia diuretica

L'uso dei diuretici nei pazienti cirrotici con ascite può provocare alcune complicanze quali: insufficienza renale, encefalopatia epatica, disordini nell'equilibrio elettrolitico ed acido-base, ginecomastia, crampi muscolari. In genere la prevalenza degli effetti collaterali indotti dai diuretici in pazienti cirrotici varia dal 20 al 40%, a seconda del farmaco utilizzato, delle dosi somministrate e delle caratteristiche cliniche del paziente. Tuttavia nei pazienti senza insufficienza renale la prevalenza degli effetti collaterali della terapia diuretica convenzionale è inferiore al 20% (3,4).

1. L'insufficienza renale indotta dai diuretici è ascrivibile ad una deplezione del volume intravascolare per una terapia diuretica troppo aggressiva. Nonostante casi aneddotici riportati in letteratura circa

il ruolo precipitante dei diuretici nello sviluppo della insufficienza renale funzionale o sindrome epato-renale, non esistono evidenze del fatto che lo sviluppo di una sindrome epato-renale sia più frequente nei pazienti trattati con diuretici (13). Quando compare insufficienza renale è comunque indicato sospendere la terapia diuretica e instaurare un adeguata riespansione del volume plasmatico.

2. I diuretici sono sempre stati considerati tra i fattori precipitanti l'encefalopatia epatica (14). Il meccanismo patogenetico principale è la aumentata produzione renale di ammonio secondaria ad un'alcalosi ipokaliemica indotta dai diuretici stessi. L'effetto renale dell'ipokaliemia sembra legato ad uno scambio intracellulare di cationi: ioni K^+ lasciano la cellula e per mantenere l'elettro-neutralità ioni H^+ extracellulari entrano nella cellula. L'acidosi intracellulare che ne deriva è un potente stimolo alla produzione di ammoniaca da parte delle cellule tubulari renali (15,16). A questo meccanismo sembra si possa associare per alcuni diuretici anche una alterazione del ciclo dell'urea con ridotta trasformazione epatica di ammonio in urea (17).
3. L'ipokaliemia è un evento frequente nei pazienti cirrotici trattati con diuretici dell'ansa o con diuretici del segmento diluente corticale (18,19). Salvo rare eccezioni (3), l'uso combinato in questi pazienti di un antialdosteronico e di un diuretico dell'ansa previene lo sviluppo dell'ipokaliemia.
4. Quando gli antialdosteronici, o altri risparmiatori di potassio, vengono utilizzati da soli, soprattutto in pazienti con funzione renale alterata, si può sviluppare iperkaliemia. Essa è attribuibile ad una diminuita escrezione urinaria di potassio. Tuttavia, avendo osservato che nei pazienti con cirrosi ed ascite la somministrazione di spironolattone produce incremento della potassiuria (12,20), è più probabile che la iperkaliemia in tali pazienti sia dovuta ad un passaggio del potassio dal compartimento intracellulare a quello extracellulare, per la inibizione dell'attività dell'aldosterone, e che pertanto rappresenti semplicemente una redistribuzione compartimentale dello ione nell'organismo (21).
5. Una temibile complicanza della terapia diuretica nei pazienti cirrotici è l'iponatremia. Essa si sviluppa nel 20-40% dei pazienti cirrotici e ascitici ospedalizzati che vengono trattati con terapia diuretica (18,22). Nella maggior parte dei casi l'iponatremia è lieve e asintomatica. Quando diviene più intensa (<125 mEq/l), invece, può causare importanti sintomi, quali anoressia, apatia, nausea, vomito, convulsioni. Una iponatremia lieve (> 125 mEq/l) non controindica la continuazione della terapia diuretica, che però va associata ad adeguata restrizione idrica (apporto idrico giornaliero < 1 litro) per evitare un ulteriore calo della sodiemia. Quando, invece, si determina iponatremia severa o sintomatica la terapia diuretica va sospesa ed è indicato riespandere la volemia con soluzioni a potere oncotico (albumina, mannitolo ecc). E' utile rammentare che talvolta la comparsa di iponatremia è favorita da altre complicanze, quali la febbre, il sanguinamento gastroenterico o dall'uso di farmaci nefrotossici (ad es.: FANS). In questi casi l'iponatremia è corretta solo dalla risoluzione della causa precipitante.
6. La somministrazione di diuretici del dotto collettore può indurre acidosi metabolica in alcuni pazienti con cirrosi epatica ed ascite (23). La causa sembra essere una ridotta eliminazione urinaria di ioni H^+ conseguente alla riduzione della negatività del voltaggio luminale dovuta all'inibizione del riassorbimento di sodio. Al contrario, l'uso dei soli diuretici dell'ansa potrebbe indurre un'alcalosi ipocloremica (18) per aumentata secrezione di ioni H^+ a livello distale. Ciò può essere dovuto a tre fattori: 1) aumentati livelli plasmatici di aldosterone, 2) aumentato delivery di sodio al tubulo distale, 3) ipokaliemia.
7. Nei pazienti cirrotici la complicanza più frequente dovuta all'uso dei diuretici è la ginecomastia. Tale disturbo è probabilmente conseguente ad alterazioni del metabolismo degli ormoni steroidei indotte o esacerbate dall'attività antiandrogena dello spironolattone (24). Dosi elevate di spironolattone riducono la biosintesi di testosterone ed incrementano la conversione periferica del testosterone a estradiolo causando un effetto simil-estrogenico (25). La presenza di ginecomastia indotta dallo

spironolattone può diminuire o regredire del tutto quando il farmaco viene sostituito con canrenoato di potassio, farmaco dotato di minor azione antiandrogena (26-28).

8. Infine la terapia diuretica in pazienti cirrotici è spesso associata a comparsa di crampi muscolari. Anche se i crampi possono comparire in pazienti cirrotici senza ascite, e quindi non in terapia diuretica, la loro prevalenza e severità sono aumentate dall'assunzione di diuretici (29,30). E' stato ipotizzato che l'insorgenza dei crampi sia causata da una riduzione del volume circolante efficace e che i diuretici acuiscano questa sintomatologia attraverso un'ulteriore riduzione del volume plasmatico. Nella pratica clinica, la somministrazione orale di chinino o chinidina (31) o la somministrazione settimanale di albumina umana (29) può ridurre la frequenza e l'intensità dei crampi. Purtroppo l'uso della chinidina è attualmente sconsigliato per il rischio di comparsa di gravi aritmie (allungamento del Q-T, torsione di punta, ecc).

2d. Monitoraggio del paziente cirrotico ascitico in terapia

I parametri da controllare nel paziente cirrotico sottoposto a terapia diuretica sono quelli necessari a verificare l'efficacia della stessa e l'eventuale comparsa di complicanze. Per quanto concerne il primo punto sono essenziali alcuni parametri clinici quali: il peso corporeo (misurato al mattino a digiuno, dopo aver svuotato la vescica e, eventualmente, evacuato), la obiettività addominale, il volume urinario. Altri parametri, quali azotemia, creatininemia, elettroliti plasmatici e urinari, sono utili in casi particolari. Nei casi di risposta insoddisfacente alla terapia, una sodiuria inferiore a 40 meq/die è indicativa di un dosaggio diuretico insufficiente o di una resistenza alla azione dei diuretici, se invece la sodiuria fosse elevata (> 80 meq/die) bisogna sospettare un eccessivo introito di sodio con la dieta. Se, infine, i valori di azotemia e creatininemia si incrementano superando 50 mg/dl e 1.5 mg/dl rispettivamente, allora bisogna sospettare un effetto ipovolemico eccessivo del diuretico con conseguente iperazotemia prerenale.

La frequenza con cui eseguire i controlli clinici e di laboratorio può variare in funzione dello stato del paziente e, soprattutto, dello stadio del trattamento (se la posologia dei diuretici è già ritenuta efficace o se invece i farmaci vengono incrementati alla ricerca della dose efficace). Nel caso di inizio della terapia per un'ascite di prima comparsa o per una recidiva, il peso e la diuresi vanno controllati giornalmente, mentre la funzione renale e l'escrezione degli elettroliti vanno determinate almeno una volta alla settimana. Se il paziente ha però già presentato nella anamnesi episodi di insufficienza renale o se la creatininemia e la azotemia presentano valori iniziali già elevati, il controllo di laboratorio va effettuato almeno due volte alla settimana. Nei pazienti con posologia della terapia diuretica già definita (terapia di mantenimento), il peso potrà essere rilevato una volta alla settimana e i parametri di laboratorio ogni 4-8 settimane, salvo il caso in cui si sospettino effetti collaterali o insorgano episodi aggravanti (vomito, diarrea, febbre, ecc).

In occasione di complicanze indotte dai diuretici saranno utili anche le seguenti indagini: ECG (ipo o iperpotassiemia), ammoniemia (encefalopatia), magnesiemia e calcemia (crampi muscolari).

Infine è bene ricordare che una ecografia con eventuale studio Doppler può servire in casi che manifestano perdita di risposta al diuretico oppure sintomi specifici (dolore addominale, febbre), nel sospetto di episodi trombotici dell'asse splenoportale o di una degenerazione maligna della malattia.

2e. Paracentesi evacuativa

La paracentesi evacuativa ha rappresentato il trattamento di scelta dell'ascite fino agli anni cinquanta, ma fu successivamente abbandonata sia per il timore di gravi effetti collaterali (32) sia per la introduzione di farmaci diuretici sicuri ed efficaci. A partire dal 1987 sono stati, però, pubblicati numerosi studi controllati che hanno rivalutato gli effetti della paracentesi evacuativa associata a espansione del volume plasmatico nel trattamento dell'ascite tesa dei pazienti cirrotici. Questi studi hanno dimostrato che:

1. la paracentesi associata ad espansione con albumina umana è più efficace rispetto ai diuretici nel mobilizzare l'ascite (96 vs 73% dei casi, rispettivamente) con una minore prevalenza di complicanze (17 vs 61%, rispettivamente) e con tempi di ospedalizzazione minori (33-35).
2. l'espansione è indispensabile per prevenire la possibile ipovolemia ed evitare la insorgenza di iponatremia e insufficienza renale (36).
3. L'eliminazione completa del versamento ascitico con singola paracentesi (paracentesi totale) accompagnata da riespansione del volume plasmatico tramite infusione di albumina è altrettanto efficace e sicura quanto le paracentesi parziali quotidiane e ripetute (37).
4. Per ottenere una espansione plasmatica esistono alternative meno costose dell'albumina quali l'e-magel (38) e il destrano 70 (39). Tali prodotti sono tuttavia meno efficaci dell'albumina nel prevenire i segni della ipovolemia subclinica e vanno utilizzate solo in pazienti senza insufficienza renale e senza iponatremia.

Per quanto concerne l'esecuzione della paracentesi e le modalità di infusione di 'albumina o di altri espansori si rimanda alle schede tecniche "PARACENTESI EVACUATIVA" E "RIESPANSIONE PLASMATICA".

Dopo la esecuzione di una paracentesi va ripresa la somministrazione dei diuretici secondo le linee guida precedentemente esposte allo scopo di prevenire o comunque rallentare il riaccumulo di ascite.

La paracentesi evacuativa parziale (< 4 litri) non ha controindicazioni, mentre le controindicazioni alla paracentesi evacuativa totale comprendono:

- 1) le emorragie gastro-intestinali in atto,
- 2) la grave e progressiva compromissione della funzione renale,
- 3) l'encefalopatia porto-sistemica severa (grado III-IV),
- 4) la grave compromissione dell'emostasi (piastrine < 20.000/mmc e/o PT < 30%).

BIBLIOGRAFIA

1. Arroyo V, Rodes J. A rational approach to the treatment of ascites. *Postgrad Med J* 1975;51:558-562.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
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. 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.
9. Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986;27:705-709.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. In : McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J. eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Vol. 1. Oxford. Oxford University Press 1991:473-483.
15. Baertl JM, Sancelata SM, Gabuzda GJ. Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis. *J Clin Invest* 1963;42:696-707.
16. Jaeger P, Karlmark B, Giebisch G. Ammonium transport in rat cortical tubule: relationship to potassium metabolism. *Am J Physiol* 1983;245:F593-F600.
17. Haussinger D. Organization of hepatic nitrogen metabolism and its relation to acid-base homeostasis. *Klin Wochenschr* 1990;68:1096-1101.
18. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A, Walker JG. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966;1:1049-1053.
19. Lieberman FL, Reynolds TB. The use of ethacrinic acid in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1965;49:531-538.
20. Allgulander C, Beerman B, Sjogren A. Furosemide pharmacokinetics in patients with liver disease. *Clin Pharmacokinetics* 1980;5:570-575.
21. Alexander EA, Levinsky NG. An extrarenal mechanism of potassium adaptation. *J Clin Invest* 1968;47:740-748.
22. Strauss E, De Sa MF, Lacet CM, Cartapattida da Silva E, Regina dos Santos W. Standardization of a therapeutic approach for ascites due to chronic liver disease: a prospective study of 100 cases. *GED* 1985;4:79-86.
23. Gabow PA, Moore S, Schrier RW. Spironolactone induced hyperchloremic acidosis in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1979;90:338-340.
24. 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.
25. Loriaux DL, Menard R, Taylor A, Pita JC, Santen R. Spironolactone and endocrine dysfunction. *Ann Intern Med* 1976;85:630-636.
26. Bellati G, Ideo G. Gynaecomastia after spironolactone and potassium canrenoate. *Lancet* 1985;1:626.
27. 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.
28. Dupont A. Disappearance of spironolactone-induced gynecomastia during treatment with potassium canrenoate. *Lancet* 1985;2:731.
29. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264-273.
30. Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps: a symptom of liver cirrhosis? *J Clin Gastroenterol* 1986;8:669-672.

31. 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
32. Liebowitz HR. Hazards of abdominal paracentesis in the cirrhotic patient. *NY State Med J* 1962;62:1822-1826.
33. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
34. Salerno F, Badalamenti S, Tempini S et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat tense ascites in cirrhotic patients. *J Hepatol* 1987;5:102-108.
35. Sola R, Vila MC, Andreu M, Oliver MI, Coll S, Gana J, Ledesma S, Ginés P, Jiménez W, Arroyo V. Total paracentesis with dextran 40 vs diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282-288.
36. Ginés 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.
37. Tito LL, Ginés P, Arroyo V et al. Total paracentesis plus i.v. albumin infusion in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
38. Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of hemacel vs albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991;13:707-713.
39. Fassio E, Terg R, Landeira G et al. Paracentesis with dextran 70 vs paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990;99:1736-1744.

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; la paracentesi evacuativa richiede sempre una riespansione del volume plasmatico da effettuarsi preferibilmente con soluzioni di albumina umana.
 2. Per trattare l'ascite conservativamente e per prevenire la recidiva di ascite dopo paracentesi, si deve instaurare una dieta iposodica (40-80 meq/die) e somministrare farmaci diuretici.
 3. Il diuretico di prima scelta è l'antialdosteronico, la cui dose va progressivamente incrementata fino ad ottenere l'effetto desiderato. Dosi superiori a 400 mg/die sono sconsigliate.
 4. Nei casi in cui il diuretico antialdosteronico da solo 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.
 5. La risposta al trattamento diuretico si valuta monitorando le variazioni del peso corporeo e, nei casi dubbi, l'escrezione urinaria di sodio. I pazienti sottoposti a terapia diuretica debbono essere controllati periodicamente determinando oltre al peso corporeo, la funzione renale e la concentrazione plasmatica di elettroliti. La periodicità di questi controlli è variabile in funzione delle condizioni cliniche, delle dosi di diuretico e della risposta ottenuta.
 6. 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.
-

3. TERAPIA DEL PAZIENTE ASCITICO COMPLICATO

Per paziente complicato si intende quel soggetto che per differenti ragioni presenta una mancata risposta al trattamento o richiede un trattamento alternativo per controllare l'ascite o presenta importanti complicanze strettamente correlate alla presenza di ipertensione portale e ascite che richiedono terapie aggiuntive. In sintesi le più comuni situazione con cui il medico si può trovare a confrontarsi sono:

- Refrattarietà
- Peritonite batterica spontanea
- Iponatremia
- Sindrome epatorenale

3a. Ascite refrattaria.

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 DEFINIZIONE DI ASCITE REFRAATTARIA).

In sintesi ricordiamo che la pseudorefrattarietà può essere determinata da un uso incongruo di diuretici (uso di diuretici dell'ansa o tiazidici in monoterapia, dosaggio insufficiente di antialdosteronici, eccessivo dosaggio di diuretici dell'ansa) oppure per la presenza di insufficienza renale reversibile (deplezione volêmica, infezione batterica in corso, recente impiego di FANS o di altri farmaci nefrotossici, recente chirurgia).

Le manovre terapeutiche da attuare in questo casi sono:

- a) ristabilire un corretto impiego dei diuretici reintroducendo l'antialdosteronico o incrementandone la dose, qualora il difetto fosse la mancata somministrazione o una somministrazione inadeguata; ridurre o sospendere la terapia diuretica provvedendo ad una adeguata riespansione della volêmica, qualora il difetto fosse un uso eccessivo di diuretici.
- b) migliorare la funzione renale ripristinando il volume di liquido perso, risolvendo le infezioni con antibiotici appropriati, sospendendo eventuali farmaci nefrotossici.

Escluse tutte le condizioni di pseudorefrattarietà, si dovranno prendere in considerazione le possibili opzioni di terapia della refrattarietà.

- 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 (1-5). Non è quindi possibile assicurare che i risultati ottenuti in quelle popolazioni siano perfettamente trasferibili a soli pazienti con refrattarietà. Bisogna invece ricordare che la paracentesi, benchè molto efficace nell'assicurare rapido benessere al paziente, non è un trattamento definitivamente risolutivo perchè l'ascite recidiva con velocità molto variabile da caso a caso. 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 attualmente preferito dalla maggior parte dei clinici. Se, invece, la recidiva procura tensione entro pochi giorni, allora la frequente periodicità delle evacuazioni può causare peggioramento della qualità della vita del paziente oltre che un costo elevato ed una gestione del ricovero più difficile. Per quanto riguarda la esecuzione della paracentesi e le modalità di riespansione della volêmica, rimandiamo alle relative schede tecniche.

- Le sonde peritoneo-venose possono rappresentare una soluzione nei casi in cui le paracentesi sono mal tollerate o debbono essere praticate troppo frequentemente (6,7). Sono disponibili diversi tipi di sonde, le più diffuse sono lo shunt di LeVeen e quello di Denver. Sono costituite da un doppio catetere: il primo multiforato viene posizionato in cavità addominale, il secondo percorre un tragitto sottocutaneo toracico e, attraverso la vena giugulare o succlavia, termina nella vena cava superiore o in atrio destro. Le due parti sono connesse da una valvola unidirezionale con filtro. Il liquido ascitico, per effetto del gradiente pressorio fra i due estremi, viene drenato dalla cavità addominale direttamente nel torrente circolatorio. Ciò permette di ottenere contemporaneamente detensione dell'addome ed espansione della volemia. Alcuni studi hanno dimostrato che l'emodinamica sistemica migliora e che talora anche la funzione renale può migliorare con recupero della risposta ai diuretici (8). Va, però, considerato che la applicazione di queste sonde a pazienti con cirrosi severa è spesso gravata da complicanze (vedi scheda tecnica). E' opportuno pertanto che la manovra sia effettuata da personale con specifica esperienza. I pazienti trattati con sonda peritoneo-venosa vengono riospedalizzati per recidiva di ascite meno frequentemente dei pazienti trattati con paracentesi evacuativa (6,7). Tuttavia le altre complicanze e la sopravvivenza non sono differenti. Tra le complicanze e le cause di fallimento della sonda peritoneo-venosa, bisogna tenere sempre presenti la trombosi venosa profonda nella sede di sbocco del catetere, la ostruzione e le infezioni della valvola.
- Lo Shunt transgiugulare intraepatico portosistemico (TIPS) provoca una decompressione della ipertensione portale con indubbi effetti favorevoli sulla produzione di ascite. In alcune esperienze non controllate la risposta al diuretico fu migliorata e il dosaggio dei diuretici ridotto o addirittura sospeso (9). Tuttavia, nel 10-20% dei casi, nonostante una corretta inserzione dello stent, non si ottenevano risultati significativi e la ascite rimase refrattaria (9). Un primo studio randomizzato e controllato dimostrò che, benchè la TIPS fosse più efficace della paracentesi nel controllo dell'ascite a lungo termine, il rischio di morte era molto elevato soprattutto nei pazienti che appartenevano alla classe C di Child. Tale risultato, tuttavia, fu ottenuto su un campione di pazienti di numero troppo limitato che non escludeva un errore statistico di secondo tipo. Più recentemente, sono stati pubblicati i risultati di un altro trial randomizzato e controllato eseguito su 60 pazienti con ascite refrattaria o ricorrente che dimostra invece una sopravvivenza tendenzialmente migliore nei pazienti trattati con TIPS rispetto a quelli trattati con paracentesi, e soprattutto un migliore controllo della recidiva di ascite (10). Per le modalità di applicazione della TIPS si rimanda alla relativa scheda tecnica.

3b. Peritonite batterica spontanea (PBS).

Il trattamento antibiotico va iniziato al più presto possibile. Una terapia precoce, infatti, riduce il rischio di mortalità ospedaliera di oltre il 50% (11). In pratica, una conta dei leucociti neutrofili nel liquido ascitico > 250/mmc, anche in assenza di sintomi, rappresenta un'indicazione assoluta al trattamento antibiotico, senza attendere l'esito dell'esame colturale. Questo sarà utile solo per modificare il regime terapeutico nella eventualità di mancata risposta.

Siccome nel 70% dei casi i germi 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. Il dosaggio consigliato, se la funzione renale è buona, è di 2 grammi ogni 8 o 12 ore. Cinque giorni di terapia sono sufficienti (12).
- Altre cefalosporine di II o III generazione (Ceftriaxone, Cefocid, ecc) sono possibili alternative.
- Nei casi in cui il paziente mostri buone condizioni generali, l'impiego di un chinolonico per via orale (Ofloxacina, 400 mg ogni 12 ore) è una alternativa efficace quanto il Cefotaxime (13).

- Si devono evitare gli aminoglicosidi, perchè responsabili di nefrotossicità in un elevato numero di casi. Recentemente è stato dimostrato che i pazienti con SBP risentono favorevolmente di un trattamento espansivo con albumina umana da associare al trattamento antibiotico: l'impiego di albumina nelle dosi di 1.5 grammi per kg di peso corporeo all'atto della diagnosi e di una seconda dose di 1 grammo/kg al terzo giorno in associazione alla summenzionata terapia antibiotica ridusse significativamente l'incidenza di insufficienza renale e la mortalità a breve e lungo termine (14). In attesa di nuovi trial clinici che definiscano il rapporto dose-effetto dell'uso di albumina, si ritiene che il risultato del trial di Sort e coll. giustifichi l'impiego di alte dosi di albumina nei pazienti cirrotici con SBP. 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 sono più frequenti le infezioni batteriche. Dato che i batteri responsabili sono più spesso quelli di origine intestinale, la somministrazione orale o attraverso sondino nasogastrico di una associazione di antibiotici non assorbibili (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 dovuta ad un germe aerobio Gram -, è stato proposto di operare nel paziente ascitico una sterilizzazione intestinale selettiva, risparmiando la popolazione aerobia Gram +. A tal fine si può impiegare un chinolonico (Norfloxacina 400 mg ogni 12 ore). Tale procedura ha dimostrato di ridurre l'incidenza di PBS e di altre localizzazioni batteriche, senza purtroppo migliorare la sopravvivenza dei pazienti (15). E' stato anche proposto di operare la decontaminazione intestinale selettiva in tutti i pazienti cirrotici ricoverati in unità di terapia intensiva, indipendentemente dalle cause di ricovero.
- Un'altra condizione di aumentato rischio di sviluppare PBS è una scarsa concentrazione proteica nel liquido ascitico (< 1 g/dl) (16). In questi casi la somministrazione di 400 mg/die di norfloxacina per tutto il periodo di ospedalizzazione ha ridotto significativamente gli episodi di PBS e di altre infezioni, con tendenza a migliorare anche la sopravvivenza. La utilità di un trattamento antibiotico profilattico prolungato oltre il periodo di ricovero è dubbia. Se infatti il numero di episodi di PBS viene ridotto, tuttavia il rischio di sviluppo di ceppi batterici resistenti a molti antibiotici è elevato.

La profilassi secondaria è stata proposta quando si è osservato che i pazienti che sopravvivono ad un episodio di PBS hanno una probabilità di recidiva del 70% entro un anno (11). La somministrazione di 400 mg/die di norfloxacina a oltranza riduce significativamente la percentuale di recidiva (17). Anche la somministrazione orale 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, pertanto, rappresenta una scelta alternativa al chinolonico a costo inferiore (18).

Anche nel caso della profilassi secondaria esistono, comunque, perplessità sulla opportunità di instaurare un trattamento che può selezionare una flora batterica antibiotico-resistente e taluni ritengono vantaggioso non profilassare questi pazienti ma monitorare attentamente il decorso clinico ed intraprendere cicli di antibiotico-terapia ogniqualvolta si abbia il sospetto di una infezione.

3c. Insufficienza renale e Sindrome epatorenale.

Come già detto precedentemente, il paziente cirrotico ascitico può sviluppare uno stato di insufficienza renale. Bisogna distinguere le condizioni di iperazotemia prerenale dalla sindrome epatorenale (19). Nel primo caso la rimozione delle cause di ipovolemia, eventualmente associata ad una espansione della

volemia, è sufficiente a normalizzare la funzione renale. Risulta chiaro, pertanto, come, prima di decidere quale terapia intraprendere, sia utile ridurre o sospendere temporaneamente la terapia diuretica, anche a costo di vedere incrementare l'edema.

Al contrario, la sindrome epatorenale non risponde più alla sola espansione volemica. Ad esclusione del trapianto di fegato non esistono procedure terapeutiche completamente efficaci nel ristabilire una normale funzione renale. Il trattamento del paziente con sindrome epatorenale è pertanto finalizzato a controllare i sintomi e possibilmente a prolungare la sopravvivenza e viene qui di seguito 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 se non a costo di importanti effetti collaterali. La paracentesi evacuativa rappresenta, allora, un mezzo agevole per controllare il versamento, ricordando la necessità di associare l'infusione di soluzioni oncotiche quali l'albumina umana (vedi scheda tecnica). Lo shunt peritoneo-venoso (8) è stato considerato da alcuni efficace nel migliorare la funzione renale oltreché nel risolvere il versamento. I risultati degli studi condotti in tal senso sono quasi sempre aneddotici o non controllati. E' certo che lo shunt peritoneo-venoso, pur potendo migliorare la qualità della vita del paziente, non ne aumenta la sopravvivenza. Alcuni sconsigliano tale procedura in pazienti in attesa di trapianto di fegato per il rischio che si sviluppi una peritonite plastica.

2. Correzione delle conseguenze della insufficienza renale.

La dialisi rappresenta, idealmente, un mezzo efficace per stabilizzare la funzione renale, che permette anche di rimuovere il sovraccarico di volume e di correggere le alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base (20). Purtroppo, però, le esperienze maturate in tal senso sono negative. Con la dialisi peritoneale è difficile regolare lo scambio dei soluti, si aumenta la deplezione proteica e ci si espone al rischio di coagulopatia. L'impiego della emodialisi è spesso ostacolato dalla instabilità emodinamica del paziente cirrotico con ascite che è a rischio di grave ipotensione. La emofiltrazione arteriosa sembra rappresentare una valida alternativa, essendo meglio tollerata, tuttavia mancano ancora esperienze consistenti per affermarne la utilità.

3. Modificazione della funzione renale.

- a. Viene impiegata spesso la dopamina in infusione continua a dosi sub-pressorie (2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$), che stimolando i recettori dopaminergici periferici aumenta la perfusione renale e migliora la risposta ai diuretici. E' però difficile ottenere un risultato duraturo.
- b. L'importanza attribuita alla produzione renale di prostaglandine vasodilatatrici per antagonizzare i fattori vasocostrittori attivi nella cirrosi ha spinto alcuni autori a impiegare prostaglandine della serie A e E, o loro precursori. I risultati però sono stati negativi.
- c. 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. Le proposte terapeutiche in tal senso sono state numerose, molte ancora preliminari. Il metaraminolo è un composto simpatico-mimetico con prevalente effetto sui recettori vascolari α -adrenergici. Infuso a dosi tali da elevare la pressione arteriosa di 25 mmHg si è dimostrato capace di aumentare la clearance della creatinina, la diuresi e la escrezione di sodio. La octapressina (2-fenilalanina-8-lisin vasopressina), infusa a dosaggi variabili da 0.001 a 0.0016 unità al minuto, ha migliorato la perfusione renale nei soggetti in cui la pressione arteriosa aumentava di almeno 5 mmHg. Un altro analogo della vasopressina, la ornipressina

(8-ornitin vasopressina) somministrato per via centrale alla velocità di 6 unità/ora ha prodotto un netto incremento della perfusione renale, del filtrato glomerulare, della diuresi e della escrezione urinaria di sodio (21). Parallelamente si è assistito a una riduzione della frequenza cardiaca e della gittata sistolica con aumento delle resistenze periferiche. Anche in questo caso, comunque, gli effetti sono rapidamente scomparsi alla sospensione dell'infusione. Più recentemente la somministrazione di ornipressina associata ad infusione di albumina umana per 15 giorni consecutivi in 8 pazienti ha prodotto un miglioramento stabile della funzione renale, ma ha dovuto essere interrotta in 4 casi per sopravvenute complicanze ischemiche. Un altro vasocostrittore utilizzato recentemente è la midodrina, α -adrenergico impiegato spesso nel trattamento della ipotensione ortostatica. La sua somministrazione (per os o vena) a dose tale da aumentare la pressione arteriosa di 15 mmHg, associata alla somministrazione di octreotide (100 o 200 μ g sottocute ogni 8 ore) e albumina umana al 20% (100 ml al giorno), ha determinato un discreto incremento della perfusione renale e del GFR (22). Sono in corso ora studi controllati finalizzati a valutare la efficacia clinica del trattamento.

- d. Lo shunt intraepatico portosistemico (TIPS) è in grado di decomprimere il sistema venoso portale, redistribuendo al sistema vascolare generale il volume intrappolato nell'area splanchnica e, pertanto, migliora la volemia efficace. I contributi clinici a favore del suo impiego nella sindrome epatorenale sono in aumento, tuttavia bisogna sottolineare che essi sono spesso aneddotici e che non sempre i pazienti trattati erano affetti da una vera sindrome epatorenale. Nell'esperienza più recente (23) sono stati trattati 16 pazienti con un miglioramento significativo della funzione renale nell'81% dei casi. Anche la mortalità sembrava ridursi, perchè il 75% dei casi sopravviveva dopo 3 mesi e la sopravvivenza stimata a 6 e 12 mesi era rispettivamente di 68 e 56%, cifre decisamente più alte di quelle ottenibili con un trattamento medico conservativo. Pur alla luce di questi risultati si deve ricordare che la TIPS è una procedura che espone ad alcuni rischi (encefalopatia, trombosi venosa, ecc), che richiede l'impiego di discrete quantità di mezzo di contrasto con possibile ulteriore deterioramento acuto della funzione renale, che è controindicata in pazienti con insufficienza epatica troppo severa (bilirubina > 5 mg/dl, Child-Pugh score > 12, ecc). Pertanto, il suo impiego non può essere allargato a tutti i casi di sindrome epatorenale e deve, comunque, essere praticato solo in centri con esperienza specifica e nell'ambito di protocolli di studio sulla efficacia.

3d. Iponatremia.

La iponatremia del paziente cirrotico con ascite è dovuta a "diluizione" dei soluti extracellulari. Ciò è causato dalla ridotta capacità del rene ad eliminare acqua libera con conseguente riduzione della concentrazione di sodio, nonostante il suo pool totale sia aumentato. L'approccio terapeutico razionale, pertanto, prevede:

- Ridurre l'apporto idrico, suggerendo al paziente di consumare meno di 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). Nei casi più severi è necessario associare altre manovre.
- Sospendere, almeno temporaneamente, la somministrazione dei diuretici.
- Praticare una espansione della volemia. Il mezzo ritenuto più efficace è la albumina umana. In casi con GFR normale si può somministrare mannitolo, che oltre all'effetto espansivo riduce il riassorbimento del sodio nel tubulo prossimale e, perciò, aumenta il cosiddetto "distal delivery". Non ci sono studi controllati che paragonino gli effetti di queste differenti manovre.

Non è indicata la somministrazione di soluzioni saline ipertoniche, dal momento che il pool totale di sodio è già aumentato. Va ricordato, inoltre, che la correzione di una iposodiemia severa (< 125 meq/l) deve essere graduale (4-6 meq/die) per il rischio di danni neurologici da mielinolisi pontina centrale.

Le prospettive future prevedono l'impiego di farmaci aquaretici, cioè inibitori della secrezione di ADH o antagonisti dei recettori V_2 dell'ADH. La somministrazione di questi farmaci ad animali da esperimento ha indotto un incremento della escrezione della acqua libera e della osmolarità plasmatica. Tuttavia per un impiego nell'uomo è necessario attendere che venga dimostrata la loro piena tollerabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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 Eng J Med* 1991;325:829-835.
7. Gines A, Planas R, Angeli P, Guarner C, Salerno F, Gines P, Salo J, Rodriguez N, Domenech E, Soriano G, Rodes J. Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites using LeVeen shunt with titanium tip: comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 1995;22:124-131.
8. Epstein M. Peritoneovenous shunt in the management of ascites and the hepatorenal syndrome. In "The kidney in liver disease" 4th ed. Murray E. ed. Hanley and Belfus Inc, Philadelphia, 1996, pp 491-506.
9. Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Eng J Med* 1995;332:1192-1197.
10. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Eng J Med* 2000;342:1701-7.
11. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Sem Liver Dis* 1997;17:203-216.
12. 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.
13. 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.
14. Sort P, Navas M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Eng J M* 1999;341:403-9.
15. 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.



16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Sem Liver Dis* 1997;17:233-247.
20. Perez GO, Golper TA, Epstein M, Oster JR. Dialysis, Hemofiltration and other extracorporeal techniques in the treatment of the renal complications of liver disease. In "The kidney in liver disease" 4th ed. Epstein M ed. Hanley and Belfus Inc, Philadelphia 1996, pp 517-528.
21. Barnardo DE, Summerskill WH, Strong GC, Baldus WP. Renal function, renin activity and endogenous vasoactive substances in cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1970;15:419-425.
22. Lenz K, Hortnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, Laggner A, Grimm G, Gerbes AL. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects of renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991;101:1060-1067.
23. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Con P, Caregaro L, Cameriero V, Sticca A, Maffei-Faccioli A, Gatta A. Reversal of type I hepatorenal syndrome with the combined administration of midodrine and octreotide (Abstract). *Hepatology* 1997;26(suppl):287A.
24. Breusing KA, Textor J, Strunk H, Klehr HU, Schild H, Sauerbruch T. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 1997;349:697-698.

Linee guida alla pratica clinica:

In sintesi la terapia dei pazienti ascitici complicati prevede le seguenti condizioni:

A. Ascite refrattaria

1. Escludere sempre che la refrattarietà sia apparente o transitoria (pseudorefrattarietà)
2. La paracentesi evacuativa totale è la opzione terapeutica più semplice (prima scelta). Va sempre associata ad una adeguata riespansione volemica.
3. Nei pazienti che non tollerano la paracentesi o per i quali siano necessarie paracentesi troppo frequenti per una eccessiva velocità di recidiva, è impiegabile la sonda peritoneovenosa (LeVeen o Denver) la cui efficacia è più duratura. L'inserzione di una sonda peritoneovenosa va eseguita da personale competente, ricordando che il paziente è esposto a rischio di complicanze a breve e lungo termine.
4. La TIPS non è ancora un trattamento della ascite refrattaria codificato, perchè esiste un unico trial controllato a favore del suo impiego. La sua indicazione, pertanto, va limitata a pazienti (preferibilmente di classe B di Child) trattati nell'ambito di protocolli sperimentali.

B. Peritonite batterica spontanea (PBS)

1. Gli episodi di PBS vanno trattati con urgenza. Quando la leucometria del liquido ascitico mostra una concentrazione di neutrofili $> 250/\text{mmc}$, si deve somministrare l'antibiotico (prima scelta: Cefotaxime 2-6 grammi/die), senza attendere il risultato dell'esame colturale.
2. L'efficacia della terapia antibiotica va verificata con un controllo della leucometria nell'ascite a 48 ore di distanza dall'inizio della terapia. Nei casi di mancata risposta al primo antibiotico, l'antibiogramma può indicare le alternative più valide.
3. La associazione di generose dosi di albumina umana a scopo espansivo, da somministrare nei primi 3 giorni di terapia, è consigliata vivamente perchè permette di prevenire l'insufficienza renale e di ridurre la mortalità.
4. La profilassi primaria della PBS intraospedaliera può essere eseguita in sottogruppi di pazienti particolarmente a rischio (ad es.: pazienti con concentrazione proteica nel liquido ascitico $< 1 \text{ g/dl}$, pazienti con sanguinamento gastroenterico). La classe di antibiotici preferita è quella dei chinolonici.
5. La opportunità di praticare una profilassi secondaria a lungo termine nei pazienti che hanno superato un primo episodio di PBS è stata convalidata da diversi studi controllati. Se la si deve attuare è consigliabile impiegare norfloxacin alla dose di 400 mg in una unica somministrazione giornaliera.

C. Iponatremia

1. Il primo approccio terapeutico della iponatremia nel cirrotico è la riduzione del consumo di liquidi.
2. Nei casi di iponatremia severa ($< 125 \text{ meq/l}$) si consiglia di sospendere i farmaci diuretici ed eventualmente di praticare piccole paracentesi per controllare l'ascite.
3. In tali casi una manovra spesso efficace è quella di espandere la volemia con albumina umana (20 grammi/die per almeno 3 giorni).
4. La somministrazione di mannitolo, oltre a provocare espansione volemica, può incrementare direttamente il distal delivery renale perchè inibisce il riassorbimento prossimale del sodio.
5. La correzione della iponatremia deve comunque essere graduale per evitare il rischio di danni cerebrali.

D. Sindrome epatorenale.

Per questa condizione non disponiamo di terapie risolutive efficaci ad eccezione dei casi sottoponibili a trapianto di fegato. Negli altri casi la terapia è indirizzata a prolungare la sopravvivenza e a limitare i sintomi.

1. Bisogna distinguere la sindrome epatorenale (non risponde alla espansione della volemia) dalla iperazotemia prerenale (risponde ad una espansione sostenuta).
2. Per controllare il contemporaneo versamento ascitico non impiegare diuretici, ma eventualmente paracentesi di volume limitato associate alla somministrazione di albumina umana. Lo shunt peritoneo-venoso può essere impiegato in casi selezionati.
3. Per correggere le conseguenze della insufficienza renale la dialisi è difficilmente applicabile per i connessi effetti collaterali, mentre la emofiltrazione arteriosa sembra essere molto meglio tollerata ma ancora poco impiegata.
4. Per migliorare la funzione renale sono stati tentati diversi trattamenti:
 - a. la infusione di dopamina a dosi subpressorie è molto ben tollerata ma il suo effetto è generalmente parziale e transitorio;
 - b. le prostaglandine A o E ed i loro analoghi sono inefficaci;
 - c. i vasostrittori sembrano produrre risultati più consistenti, si possono usare degli analoghi della vasopressina (ponendo attenzione agli effetti collaterali vascolari) come la ornipressina, oppure la midodrina (associata a octreotide). L'efficacia di questi farmaci merita comunque una conferma clinica tramite studi controllati;
 - d. lo shunt intraepatico portosistemico (TIPS) è un trattamento promettente anche se la indispensabile selezione dei pazienti da trattare per evitare conseguenze negative della derivazione può ridurre notevolmente la sua applicabilità pratica. E' comunque necessario attendere conferme da studi controllati anche con questo approccio terapeutico.

Scheda tecnica
LA PARACENTESI EVACUATIVA

Indicazioni:

- ascite tesa o massiva
- ascite refrattaria

Controindicazioni alla paracentesi totale:*

- shock
- grave e progressiva compromissione della funzione renale (sindrome epato-renale di tipo I),
- encefalopatia porto-sistemica severa (III o IV grado),
- grave alterazione dell'emostasi (conta piastrinica < 40.000 /mm³ o attività protrombinica < 40 %).

Modalità di esecuzione:

La paracentesi evacuativa completa o comunque di grande volume va eseguita in condizioni di assoluta sterilità. L'addome deve essere deterso, disinfettato e ricoperto con telino sterile. Il medico deve indossare camice, mascherina e guanti sterili durante l'intera procedura. Può essere praticata anestesia locale con infiltrazione del piano cutaneo, sottocutaneo, muscolare e peritoneale con marcaina o lidocaina. Solitamente l'inserzione dell'ago ha luogo tra il terzo medio ed il terzo esterno della linea che collega la cicatrice ombelicale con la spina iliaca antero-superiore di sinistra o comunque nel quadrante addominale inferiore sinistro. 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 talora 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 minimo di 17 G o un ago monouso tra i numerosi disponibili (per es. ago di Caldwell o Bauer atraumatic needle). 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 la procedura. La pressione di aspirazione va regolata tra i 15 e i 20 mm Hg. 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. Il paziente deve rimanere reclinato sul lato opposto a quello della paracentesi per evitare la fuoriuscita spontanea di liquido ascitico.

In occasione di ogni paracentesi evacuativa si devono raccogliere campioni di liquido ascitico per la leucometria, gli esami colturali e gli esami biochimici e citologici secondo quanto indicato nella scheda tecnica relativa alla paracentesi esplorativa.

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

* Per le evacuazioni inferiori ai 4 litri non esistono controindicazioni.

Scheda tecnica
RIESPANSIONE PLASMATICA

Indicazioni:

- ipovolemia efficace causata o aggravata da situazioni ipovolemizzanti quali: sanguinamento, sudorazione profusa, febbre, diuresi eccessiva da incongrua somministrazione di diuretici.
- paracentesi evacuativa

Soluzioni utilizzabili:

- soluzioni saline: solo in pazienti in condizione di eccessiva disidratazione (elevati valori di uricemia, azotemia, creatininemia) e in associazione con soluzione a potere oncotico.
- soluzioni a potere oncotico (albumina, plasma fresco, emagel, 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.

Riespansione in corso di paracentesi evacuativa:

- Soluzioni: albumina umana al 20-25% in quantità pari a 8 g di albumina per litro sottratto, ovvero emagel pari a 175 ml per litro sottratto.
- Modalità: somministrazione per via e.v. con inizio contemporaneo o al massimo entro il termine della paracentesi. La velocità di infusione non deve superare i 16 g/ora per l' albumina e i 250 ml/ora per l'emagel
- Monitoraggio di pressione arteriosa e frequenza cardiaca all'inizio, metà e alla fine dell' infusione

Scheda Tecnica
SHUNT PERITONEO-GIUGULARE SECONDO LA TECNICA DI LE VEEN

Indicazione:**1. ascite refrattaria****Controindicazioni:**

1. insufficienza cardiaca,
2. emorragie gastro-intestinali in atto,
3. grave e progressiva compromissione della funzione renale (sindrome epato-renale di tipo I),
4. grave compromissione dell'emostasi (conta piastrinica < 40.000 elementi/ mm^3 e/o attività protrombinica < 40 %)
5. infezioni in atto (in particolare è necessario escludere la peritonite batterica).

Fase preoperatoria:

1. definizione della classe di rischio secondo la classificazione di Child-Pugh (Vedi scheda tecnica),
2. valutazione dei parametri di emostasi (piastrine, attività protrombinica, tempo di tromblastina parziale, fibrinogenemia, attività antitrombinica III e prodotti di degradazione della fibrina),
3. valutazione ed eventuale trattamento farmacologico e/o endoscopico di varici esofagee ad elevato rischio emorragico,
4. paracentesi evacuativa pre-chirurgia con rimozione di tutto il liquido ascitico e sua sostituzione con soluzione fisiologica a 37°C in rapporto 1:2 onde evitare la rapida immissione in circolo di sostanze procoagulanti che possono innescare una coagulopatia intravascolare disseminata. L'espansione del volume plasmatico dopo la paracentesi evacuativa deve essere effettuata secondo le indicazioni già scritte nella scheda tecnica relativa alla paracentesi evacuativa,
5. avvio della profilassi antibiotica per via parenterale il giorno precedente la procedura chirurgica.

Fase postoperatoria:

1. fasciatura addominale e fisiokinesiterapia 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 prodotti di degradazione della fibrina): ogni 6-8 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 transcutanea 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 viene conclusa dal lavaggio dello shunt con soluzione fisiologica. Il malfunzionamento dello shunt, sospettato su base clinica (recidiva 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:

Al momento attuale il TIPS (shunt intraepatico porto sistemico) non rappresenta una indicazione specifica nel trattamento convenzionale dell'ascite, e va utilizzato nel trattamento dell'ascite refrattaria solo nell'ambito di studi controllati atti a dimostrarne la efficacia e gli effetti collaterali.

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

Il TIPS è una procedura invasiva associata ad una mortalità dell'1-2% (1-3), pertanto per la sua applicazione sono necessari (4):

- 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 (minimo 10 procedure eseguite personalmente con supervisione).
- Personale con esperienza nella terapia e nella gestione delle complicanze dell'ipertensione portale.
- Un protocollo definito per il follow-up dei pazienti.

Controindicazioni assolute al TIPS:

- Scopenso cardiaco,
- Shunt cardiaco destro-sinistro,
- Fegato policistico,
- Presenza di neoplasie o altre lesioni che occupano il tratto tra vena epatica e porta
- Cavernomatosi o trombosi completa della porta

In pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh >12) il TIPS è sconsigliato se il paziente non è in lista di attesa per trapianto o non ha un sanguinamento attivo non altrimenti controllabile.

Controindicazioni relative al TIPS:

- Sepsi,
- Presenza di vie biliari dilatate
- Encefalopatia cronica o ricorrente
- Trombosi parziale della porta*

• il TIPS può essere effettuato in alcuni pazienti con trombosi portale (5), a patto che esista un flusso almeno parziale nella porta. In questi casi la ricanalizzazione del vaso può essere fatta sia posizionando uno stent intraportale sia mediante trombolisi. La successiva costruzione dello shunt intraepatico determina un aumento del flusso portale che facilita la risoluzione della trombosi e ne impedisce la recidiva. Non sono tuttavia disponibili dati sulla funzionalità dello shunt a lungo termine e sull'efficacia clinica del TIPS in questi pazienti.

Valutazione del paziente prima della procedura.

L'ecoDoppler è necessario per valutare la pervietà dell'asse portale e delle vene epatiche, la presenza di lesioni occupanti spazio, fegato policistico e dilatazione delle vie biliari. Molti radiologi eseguono anche una arteriografia preliminare del tripode celiaco e della arteria mesenterica con studio dei ritorni venosi. La TAC può fornire ulteriori informazioni sulla posizione, dimensioni ed orientamento della porta.

Una preliminare valutazione cardiologica va sempre eseguita ed un ecocardiogramma è indispensabile soprattutto nei casi di ascite refrattaria e nei pazienti con cirrosi alcolica.

E' raccomandata una valutazione basale dello score di Child-Pugh, Hb, piastrine, PT e PTT, Bilirubina totale e frazionata, della funzione renale e della presenza anamnestica di encefalopatia.

Va esclusa la presenza di idrotorace destro significativo che rende più complicata la procedura e che pertanto deve essere evacuato prima dell'intervento.

Durante la tecnica operatoria sono necessari:

- 1) assistenza anestesiológica (anestesia generale o sedazione profonda)
- 2) monitoraggio cardiorespiratorio
- 3) esecuzione di portografia alla fine della procedura per la valutazione del corretto funzionamento dello shunt o di eventuali malposizionamenti (stent troppo corto, sproporzione di calibro tra sovraepatica e stent, particolari angolature ed eventuali trombi).
- 4) misurazione del Gradiente Pressorio Portosistemico da effettuarsi prima della inserzione dello stent e al termine della procedura. Un gradiente finale molto basso o l'uso di stent di diametro superiore ai 10 mm sono associati ad una alta incidenza di encefalopatia dopo TIPS (6) e quindi da evitare specie in pazienti con età > 65 anni e con storia di encefalopatia (7). Il gradiente ideale è compreso fra 8 e 10 mm Hg. Cause di mancata riduzione del gradiente possono essere: stent troppo corto rispetto al tramite, angolature dello shunt con la porta, sproporzione di calibro tra sovraepatica e stent.

Complicanze:

Nelle casistiche maggiori l'incidenza di complicanze correlate alla procedura è del 10% (8).

complicanze minori:

- 1) ematoma nella sede dell'accesso venoso,
- 2) dolore,
- 3) febbre,
- 4) aritmie cardiache,
- 5) anemia emolitica,
- 6) reazione al mezzo di contrasto,
- 7) puntura degli organi addominali.

complicanze maggiori:

- 1) emoperitoneo,
- 2) emobilia,
- 3) sepsi,
- 4) migrazione dello stent,
- 5) edema polmonare,
- 6) insufficienza epatica,
- 7) trombosi dello shunt.

Nei pazienti con trombosi portale le manovre di disostruzione possono essere associate ad embolia polmonare. In questi pazienti una ecocardiografia preliminare è necessaria e l'evidenza di una comunicazione cardiaca destro-sinistro rappresenta una controindicazione alla procedura per il pericolo di embolie sistemiche.

Le complicanze tardive del TIPS sono:

- 1) stenosi dello shunt,
- 2) encefalopatia epatica,
- 3) insufficienza epatica.

Profilassi e gestione delle complicanze.

La profilassi delle infezioni va sempre eseguita con antibiotici a largo spettro (ad es. Piperacillina) (4). La sepsi è risultata essere una causa frequente di decesso in pazienti con polmonite ab ingestis sottoposti a TIPS per sanguinamento inarrestabile (8). Lo stent è potenzialmente un sito di colonizzazione batterica ed il suo posizionamento in corso di sepsi è controindicato.

La trombosi dello shunt avviene nel 10% dei casi provocandone l'occlusione precoce (9). Sebbene alcuni autori utilizzino eparina o anticoagulanti orali per prevenire tale complicanza, non vi sono sufficienti dati disponibili per considerare l'uso di questi prodotti utile.

Episodi di encefalopatia si manifestano nel 30-50% dei pazienti nei primi mesi dopo la procedura. In meno del 10% dei casi l'encefalopatia è cronica ed invalidante (6,9,10) e può richiedere la revisione del calibro dello stent o la sua occlusione (3). La dieta ipoproteica ed i disaccaridi non assorbibili sono utilizzati per la profilassi di questa complicanza in analogia con quanto evidenziato per la profilassi dell'encefalopatia dopo shunt chirurgico. Non sono tuttavia disponibili studi controllati sulla loro efficacia dopo TIPS.

La stenosi dello shunt, dovuta ad eccessiva proliferazione neointimale all'interno dello stent è un evento frequente (oltre il 65% dei casi) ed è la principale causa di malfunzionamento dello shunt (2,3,11). Le cause non sono note e non c'è al momento alcun sistema efficace per predire o prevenire il malfunzionamento dello shunt (7). Interventi per ristabilire la buona 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 (12). Adeguati procedimenti diagnostici ed un regolare predefinito follow-up clinico e strumentale del paziente sono quindi necessari per diagnosticare il malfunzionamento dello shunt prima del ripresentarsi delle complicanze dell'ipertensione portale.

Valutazione del paziente dopo TIPS e durante il follow-up.

L'esame Doppler del paziente sottoposto a TIPS rappresenta l'esame di scelta per il monitoraggio della funzionalità dello shunt (11). L'esame deve essere eseguito nelle prime 48 ore allo scopo di identificare eventuali difetti di posizionamento, dislocazioni, trombosi precoci dello stent o dei vasi aggrediti nel corso della manovra, presenza di raccolte ematiche intra o retroperitoneali o di emobilia. L'esame deve essere ripetuto ad una settimana, tre e sei mesi dopo il posizionamento. Successivamente il paziente deve essere ricontrollato ogni sei mesi. Ogni volta che lo stent viene revisionato angiograficamente il conteggio del tempo dei controlli Doppler deve essere riazzerato.

E' indispensabile disporre della funzione Doppler pulsato e Color Doppler. La disponibilità del Power Doppler può consentire di effettuare un esame accurato della pervietà dello stent anche in quei casi nei quali non è possibile ottenere un corretto angolo di insonazione.

Una gastroscopia ad un mese dal posizionamento dello stent può essere utile per una valutazione basale delle varici dopo TIPS. La gastroscopia va ripetuta ogniqualvolta si sospetti un malfunzionamento dello shunt all'ecoDoppler o clinicamente (ricomparsa di ascite), ed in ogni caso almeno una volta all'anno.

La portografia e la misurazione del gradiente porto epatico rappresentano il modo più diretto per la diagnosi di malfunzionamento dello shunt ma non esistono accordi sulla necessità di ripetere routinariamente tale metodica e sulle modalità di valutazione.

Trattamento del malfunzionamento dello shunt.

L'occlusione e la stenosi possono essere risolte ricanalizzando o ridilatando il tramite mediante angioplastica con palloncino oppure ponendo un secondo stent coassiale all'interno del primo. Se un'occlusione non può essere risolta è possibile costruire un secondo shunt parallelo al primo.

BIBLIOGRAFIA

1. Kerlan RK Jr et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Am J Radiol* 1995;164:1059-1066
2. 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.
3. Rossle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau JM, Berger E, Blum U, Gabelmann A, Hauenstein K, Langer M, Gerok W. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:165-171.
4. 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.
5. Huber M et al. Interventional therapy of portal vein occlusion in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:102 (Abstract).
6. Riggio O, Merli 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 Shunt intraepatico portosistemico.
7. Consensus Statements: TIPS. in "Portal hypertension II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies". DeFranchis R Ed. Blackwell Science Ltd, Oxford. 1996:138-139.
8. 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.
9. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy following transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): results of a prospective randomized controlled study. *Hepatology* 1994;20:46-55.
10. Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, Doherty-Simon 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.
11. 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.
12. 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.

Scheda tecnica
DIURETICI IMPIEGATI NELL'ASCITE

	DOSAGGIO GIORNALIERO	SEDE -AZIONE	ASSORB. INTESTINALE	EMIVITA
ANTIADOSTERONICI (SPIRONOLATONE, CANRENONE, CANRENOATO DI K)	50-400 mg	tubulo distale	70-100%	12-36ore
ALTRI RISPARMATORI DI POTASSIO AMILORIDE TRIAMTERENE	5-20mg 50-300mg	tubulo collettore tubulo collettore	30-90 % 30-70 %	6-10 h 5-13h
DIURETICI DELL'ANSA FUROSEMIDE TORASEMIDE Bumetanide Acido etacrinico	25-150 mg 10-40mg 0.5-10mg 50-400mg	ansa di Henle ansa di Henle ansa di Henle ansa di Henle	40-60 % 80 % 95% 90-100%	1-2 h. 5 h 2-3 h 1-2 h
DIURETICI DEL TUBUOLO CONVOLUTO DISTALE Idroclorotiazide Metolazone	25-100mg 2.5-10mg	tubulo distale tubulo distale	65-75% 65%	5-15 h 40 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 disponibilità di organi trapiantabili non permette di estendere tale opzione a tutti i potenziali candidati. Ciò rende necessario 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, ed è frequente che un paziente rifiutato da un centro trapianti possa essere accettato da un secondo centro. La accettabilità individuale dipende in gran parte dalla consistenza della lista di attesa già presente in ogni singolo centro.

Da un punto di vista ideale il trapianto dovrebbe essere preso in considerazione: a) per i casi nei quali la malattia limita la probabilità di sopravvivenza e per cui la sostituzione dell'organo assicura una maggiore sopravvivenza, (b) per i casi in cui le condizioni cliniche hanno causato un deterioramento della qualità della vita per cui il trapianto dia affidabili garanzie di miglioramento. Naturalmente l'opzione trapianto va perseguita solo quando si sia ormai escluso esistano altre possibilità terapeutiche più conservative.

Non bisogna però tralasciare l'aspetto psicologico e sociale di questo intervento, 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. 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 2 e 5 anni è ridotta mediamente al 50 e al 20% rispettivamente), 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. 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-Pugh), dalla eziologia (virale, alcolica ecc), e da eventi intercorrenti imprevedibili come il sanguinamento gastroenterico e le infezioni.

Bisogna rammentare che l'ascite è di per sé 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). E' per questo motivo che, spesso, il paziente con ascite refrattaria e segni di insufficienza renale, benchè a rischio di precoce mortalità, non viene incluso tra i candidati al trapianto.

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-Pugh)
4. severità della ipertensione portale
5. severità dell'ascite
6. criteri di eventuale esclusione

1. L'età del paziente è il primo criterio da considerare, dato che la necessità di operare una selezione fra i pazienti potenzialmente candidabili fa sì che il trapianto di fegato sia difficile per individui oltre i 55 anni di età e praticamente impossibile oltre i 65.
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 (se si ha garanzia che il paziente rispetti una assoluta astinenza). Al contrario nei casi di patologia virale la probabilità di recidiva 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 necessità di arrivare al trapianto con segni di replicazione virale negativi, e pertanto è indispensabile eseguire periodicamente la determinazione quantitativa dell'HBV-DNA e delle IgM anti HBc. I pazienti con attiva replicazione virale potranno essere considerati candidabili solo se in grado di negativizzare la replicazione con la somministrazione di specifici farmaci antivirali. Nel periodo post trapianto è comunque indispensabile attuare una immunoprofilassi passiva continua (3).
3. La severità della epatopatia è un altro parametro da valutare con molta attenzione. Lo score di Child-Pugh (vedi scheda tecnica) 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 lo score di Child-Pugh può essere influenzato da eventi intercorrenti (febbre, disidratazione, emorragia, ecc.) e che pertanto lo si deve calcolare dopo la loro completa risoluzione.
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 ipertensione portale (misurazione del gradiente portoepatico tramite cateterismo venoso transgiugulare o transfemorale) che ha dimostrato di essere un importante segno prognostico nei pazienti cirrotici con varici (4) 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 collocano il paziente in una fascia di rischio 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.

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, AIDS conclamata, ecc)
 - presenza di neoplasia epatica avanzata (attualmente vengono considerati trapiantabili solo i pazienti con un uno o due noduli piccoli di HCC, buona funzione epatica, e senza metastasi)
 - presenza di 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 a non saper decidere quale soluzione sia la migliore per il proprio paziente, il consulto di uno dei centri specialistici presenti in molte città italiane sarà il miglior modo per arrivare ad una decisione conclusiva.

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.

**La commissione ringrazia per il loro contributo:
Livio Capocaccia - Adriano De Santis - Antonio Francavilla
Angelo Gatta - Paolo Gentilini - Giuseppe Giusti - Giorgia La Villa - Enrico Roda**