

Atti di Convegni

IL MANAGEMENT DELL'ASCITE NELLA CIRROSI EPATICA THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ASCITES CAUSED BY CIRRHOSIS

P. MONTANARI

Unità Operativa di Medicina Interna - Ospedale E. Franchini - Montecchio - AUSL di Reggio Emilia

INTRODUZIONE

L'ascite è la complicanza più comune della cirrosi epatica. Si sviluppa nelle fasi più tardive della malattia quando si è instaurata severa ipertensione portale ed insufficienza epatica (1). E' un marcatore prognostico importante in quanto la mortalità a tre anni dalla comparsa dell'ascite risulta intorno al 50% (2).

In questo articolo viene discussa la terapia dell'ascite e della sindrome epatorenale (SER) senza entrare nei dettagli della fisiopatologia per la quale si rimanda ad articoli specifici di riferimento (3). Inoltre non verrà trattato il ruolo del trapianto di fegato che rappresenta la risoluzione finale nel trattamento della cirrosi scompensata. Le linee guida dell'Associazione dello studio del fegato americana (AASL) sono del 1998 (4). E' di recente pubblicazione il report dell'International Ascites Club Consensus Meeting che, seppure non vera e propria linea guida, può essere considerato il documento di riferimento principale più aggiornato (5). Un altro eccellente articolo sulla materia è pubblicato da Vicente Arroyo sul vol. 38 del 2003 del Journal of Hepatology (3).

DEFINIZIONI

Ascite non complicata.

E' l'ascite non infetta e non associata a SER. Si distingue in ascite di *grado 1* quando è di grado lieve e verificabile solo in ecografia, di *grado 2* quando è di grado moderato e verificabile con le comuni manovre semeiologiche fisiche ed infine di *grado 3 o tesa* quando è di grado elevato e determina una marcata distensione addominale.

Ascite refrattaria. E' l'ascite che non può essere mobilizzata o la cui precoce ricorrenza (ad esempio dopo paracentesi) non può essere prevenuta dalla terapia medica. Essa include due differenti sottotipi:

- a.) *Ascite resistente ai diuretici:* dovuta a perdita di risposta al massimo dosaggio diuretico considerato in 400 mg/die di spironolattone e 160 mg/die di furosemide.
- b.) *Ascite intrattabile con diuretici:* dovuta allo sviluppo di complicanze indotte dalla terapia diuretica che preclude l'uso di un dosaggio diuretico efficace.

Sindrome epatorenale (SER). E' un'insufficienza renale funzionale secondaria ad una marcata ipoperfusione renale. Viene classicamente distinta in due forme, Tipo-2 e Tipo-1 *SER Tipo-2.* E' caratterizzata da una moderata e relativamente stabile insufficienza renale in assenza di altre po-

Atti del corso di aggiornamento "Management della cirrosi epatica e delle sue complicanze" 21 Ottobre 2003 Correggio.

tenziali cause di insufficienza renale. I criteri diagnostici dell'International Ascites Club prevedono:

- 1) basso filtrato glomerulare, indicato da concentrazioni di creatinina serica maggiori di 1,5 mg/dl o da una clearance della creatinina minore di 40 ml/min
- 2) assenza di shock, infezioni batteriche in corso, perdite di liquidi, trattamenti con farmaci nefrotossici in atto.
- 3) Nessun miglioramento della funzionalità renale dopo sospensione dei diuretici ed espansione del volume plasmatico con 1,5 l di plasma expander.
- 4) Proteinuria minore di 50 mg/die e nessuna evidenza ecografica di uropatia ostruttiva o malattie parenchimali renali.

La SER Tipo-2 si sviluppa nelle fasi molto avanzate della cirrosi, nel contesto di un severo peggioramento della disfunzione circolatoria che è alla base dello sviluppo dell'ascite e che consiste in una intensa vasodilatazione arteriosa splancnica con secondaria vasocostrizione muscolo-cutanea, cerebrale ma soprattutto renale con inerte attivazione di meccanismi di sodioritenzione.

SER Tipo-1. E' caratterizzata da un progressivo peggioramento dell'insufficienza renale, che viene definita da un raddoppio della creatinina che raggiunge valori maggiori di 2.5 mg/dl in meno di 2 settimane. Sebbene possa occasionalmente insorgere spontaneamente, più frequentemente è innescata da fattori precipitanti quali infezioni batteriche, epatiti acute (ischemiche, alcoliche, virali, tossiche), procedure chirurgiche maggiori, emorragie gastrointestinali. Sono proprio i pazienti con SER tipo-2 i più predisposti a sviluppare la SER tipo-1. La prognosi della SER tipo-1 è estremamente severa con sopravvivenza del solo 20% dopo 2 settimane dall'insorgenza (6).

TERAPIA DELL'ASCITE. INDICAZIONI GENERALI

Riposo a letto. Nel paziente con cirrosi e ascite la postura ortostatica attiva il sistema renina-angiotensina e peggiora la perfusione renale e l'escrezione di sodio. Tuttavia un solo studio ha dimostrato che il riposo a letto migliora la risposta ai diuretici (7). Non vi sono trial clinici che dimostrino realmente l'efficacia del riposo a letto.

Restrizione sodica. La restrizione sodica è importante purchè sia non eccessiva tale da condizionare la palatabilità dei cibi e quindi la nutrizione del paziente cirrotico. E' sufficiente ridurre l'apporto sodico a 60-90 mEq/die

pari a 5 gr/die (8).

Quando l'ascite non si riduce nonostante una buona risposta natriuretica ai diuretici va sospettata un'inadeguata restrizione sodica (9).

Restrizione idrica. Nelle fasi avanzate della cirrosi epatica si realizza, oltre all'intensa sodio-ritenzione, un deficit di secrezione di acqua libera. E' determinata da un eccesso di ADH e l'iponatriemia da diluizione, con sodiemia < 130 mEq/l, ne è l'espressione clinica.

La terapia dell'iponatriemia da diluizione è classicamente la restrizione idrica. Tuttavia non vi sono trials che dimostrino la reale efficacia della restrizione idrica nel paziente con ascite.

TERAPIA MEDICA DELL'ASCITE NON COMPLICATA

Nella maggioranza dei pazienti con ascite, nonostante la restrizione sodica, l'escrezione di sodio urinario non può essere ottenuta senza l'impiego dei diuretici. I due tipi di diuretici di maggiore impiego sono furosemide e spironolattone (o i suoi analoghi antialdosteronici canrenato di potassio e canrenone).

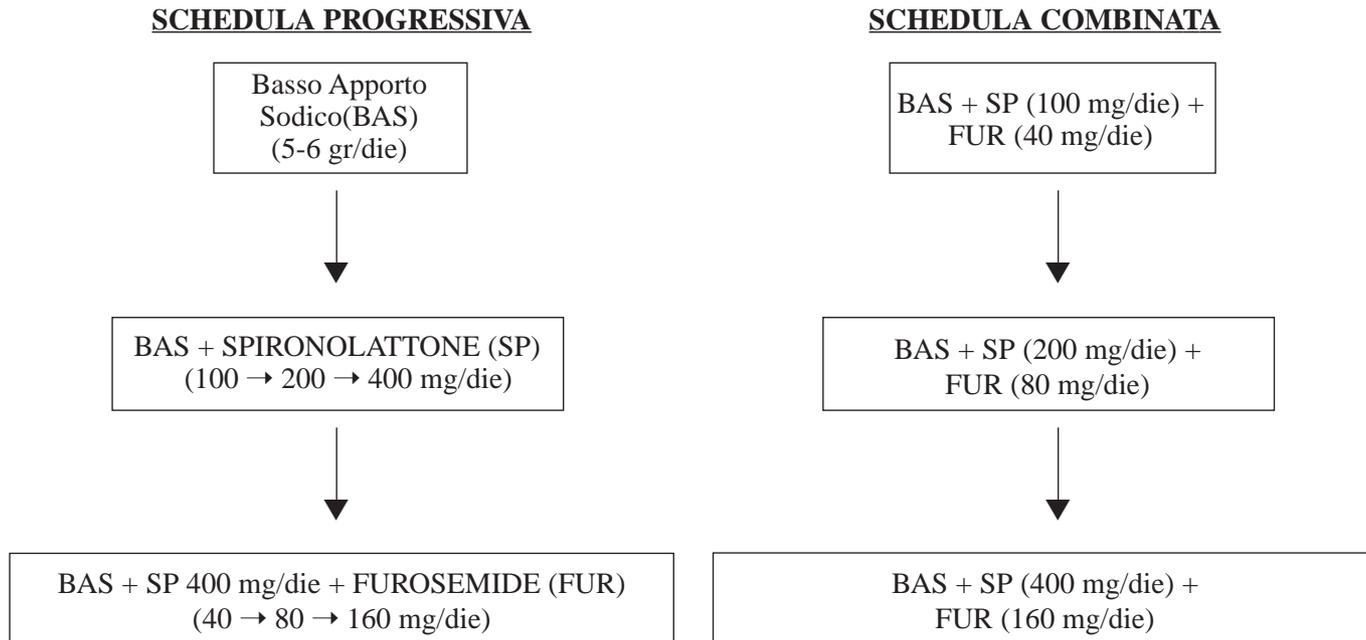
A differenza del soggetto normale, nel cirrotico con ascite l'antialdosteronico è maggiormente efficace della furosemide (10).

Sono stati approntati due differenti approcci al trattamento con diuretici nell'ascite: la "schedula" progressiva e la "schedula" combinata (tabella 1).

L'approccio progressivo prevede, oltre alla restrizione del sodio, l'impiego iniziale del solo spironolattone a partire da 100 mg/die fino a 400 mg/die e l'aggiunta di furosemide a partire da 40 mg fino ad un massimo di 160 mg/die se non vi è risposta allo spironolattone.

La schedula combinata invece prevede di iniziare contemporaneamente con bassi dosaggi di spironolattone (100 mg/die) e di furosemide (40 mg/die) aumentando progressivamente in funzione della risposta diuretica, ma anche in questo caso non superando i dosaggi di 400 mg/die e 160 mg/die rispettivamente. Per dosaggi superiori non si ottengono vantaggi a fronte di maggiori effetti collaterali dei diuretici. Quest'ultimo approccio risulta più indicato quando, oltre all'ascite, vi sono segni di maggiore ritenzione idrosalina quali edemi declivi e/o versamento pleurico.

Il goal della terapia diuretica dell'ascite dovrebbe essere di ottenere un calo ponderale di 0.3-0.5 Kg/die in pazien-

TABELLA 1: Strategie terapeutiche della somministrazione di diuretici nell'ascite da cirrosi epatica

ti senza edemi e di 0.5-1.0 Kg/die nei pazienti con edemi periferici.

Terapia dell'ascite refrattaria

La terapia di scelta dell'ascite refrattaria è la *paracentesi* (3-5). Può essere eseguita la rimozione di tutta la quantità di ascite in un'unica seduta. E' indicata la reinfusione con albumina al dosaggio di 8 gr per litro di ascite prelevata quando la quantità totale di ascite supera i 5 litri, mentre può essere eseguita con plasma expanders meno costosi quali destrano o polygeline se la quantità di ascite rimossa è inferiore a 5 litri (11).

La paracentesi, anche ripetuta, risulta preferibile allo Shunt Portosistemico Intraepatico Transgiugulare (TIPS) e allo Shunt di LeVeen.

La procedura di TIPS può essere complicata da sanguinamento intraddominale, trombosi e stenosi dello shunt, scompenso cardiaco ma soprattutto da encefalopatia epatica (30% dei casi). Può essere indicata in pazienti che richiedono frequenti paracentesi (più di tre al mese), senza precedenti episodi di encefalopatia o disfunzione car-

diaca, in score di Child Pugg minore di 12 (quindi A o B).

Lo shunt peritoneo-venoso di LeVeen è spesso complicato da infezione, occlusione ed è di complessa gestione. Dovrebbe essere ristretto a pazienti non candidati al trapianto, a TIPS o a ripetute paracentesi. Quindi di fatto è assai raramente impiegato.

L'ascite refrattaria è spesso sostenuta da *Sindrome Epato-Renale*. In tale circostanza, oltre alla dimostrata efficacia dell'espansione di volume con albumina (12), vi sono dati recenti che dimostrano l'efficacia dell'impiego di sostanze vasocostrittrici prevalentemente sul distretto splancnico quali la ornipressina, ma soprattutto la terlipressina somministrate per via endovenosa. Il loro impiego, seppure ancora non raccomandato dalla Consensus Conference dell'International Ascites Club (5), sembra essere promettente (3).

Conclusioni

I pazienti cirrotici con moderata ascite dovrebbero essere trattati con restrizione sodica e diuretici con prima scelta degli antialdosteronici. La paracentesi terapeutica

associata a riespansione del volume plasmatico con albumina per ascite maggiore di 5 litri, con destrano o polygeline per quantità inferiori ai 5 litri, è il trattamento di scelta dell'ascite tesa e nel paziente con sindrome epatorenale. Per quest'ultima sembra anche essere efficace l'impiego di terlipressina.

BIBLIOGRAFIA

1. Gines P, Quinterno E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A et al. *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors*. Hepatology 1987; 7:122-8.
2. Arroyo V, Gines P, Planas R, Panes J, Rodes J. *Management of patients with cirrhosis and decompensated cirrhosis*. Dig Dis Sci. 1986; 6:353-69.
3. Arroyo V, Colmenero J. *Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management*. J Hepatol. 2003; 38:S69-S89.
4. Runyon BA. *Management of adult patient with ascites caused by cirrhosis*. Hepatology 1998; 27 :264-72.
5. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al. *The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club*. Hepatology 2003; 38, 1: 258-66.
6. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salò J, Jimenez W, Inglada L et al. *Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites*. Gastroenterology 1993; 105: 229-36.
7. Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Christensen NJ. *Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture*. Br Med J. 1986; 292:1351-3.
8. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F 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: 156-62.
9. Garcia-Tsao G. *Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis*. Gastroenterology 2001; 120:726-48.
10. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A et al. *Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system*. Gastroenterology 1983; 84:961-8.
11. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Villa C, Domenech E, Abeciais R, Angeli P. *Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis*. Gastroenterology 1996; 111:1002-10.
12. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L et al. *Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis* N Eng J Med. 1999; 341: 403-9.

Corrispondenza a:

Dr.Paolo Montanari

U.O. Medicina Interna

Ospedale E. Franchini-Montecchio Emilia -RE

e-mail: montanari@ausl.re.it