

Dr. Alberto R. Frosi

La cirrosi epatica

e le sue complicanze:

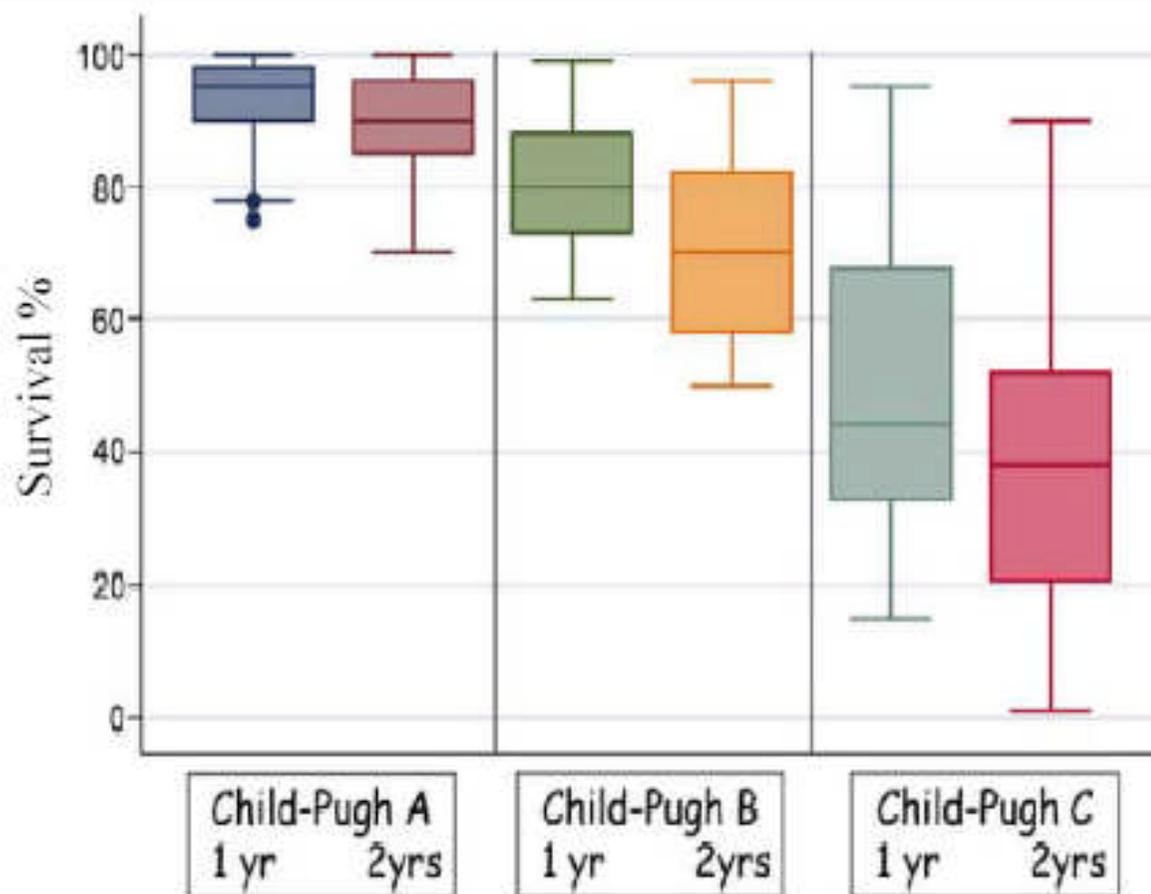
approfondimenti ed aspetti meno noti

PUNTEGGIO DI CHILD-PUGH

Punti:	1	2	3
Albumina, g/l	>35	28-35	<28
Prolung. PT, sec	<3''	4-6''	>6''
Bilirubina, mg/dl	<2	2-3	>3
Encefalopatia PS	assente	I-II	III-IV
Ascite	assente	+	++

Child-Pugh classe A, score = 5-6; classe B = 7-9; classe C = 10-15

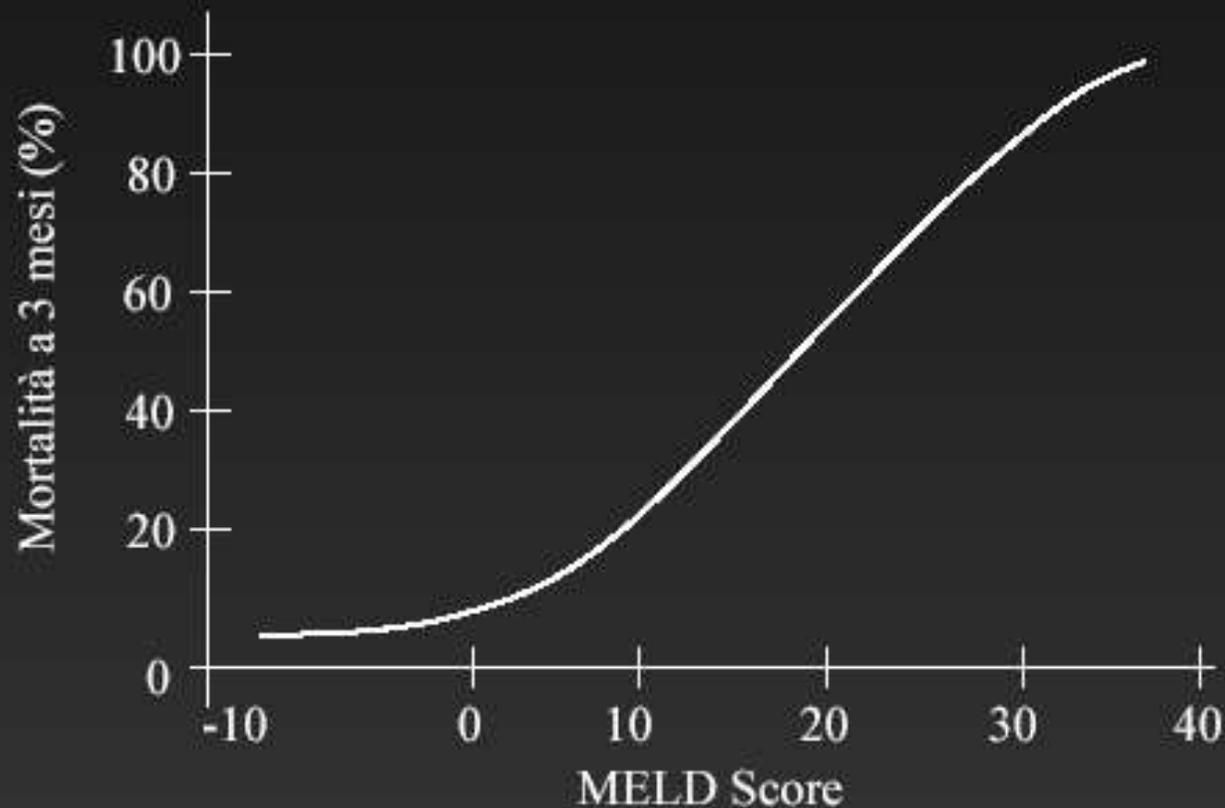
PROBABILITA' DI SOPRAVVIVENZA IN RELAZIONE AL CHILD-PUGH SCORE



MELD – Model for end stage liver disease

Mortalità a 3 mesi (%)

$$\{9.6 \times \text{Log}_e(\text{creat}) + 3.8 \times \text{Log}_e(\text{bilirubin}) + 11.2 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 6.4\}$$



STORIA NATURALE DELLA CIRROSI: 4 STADI

MORTALITA' A 1 ANNO

	<i>Varici</i>	<i>Ascite</i>	<i>Emorragia</i>	<i>Mortalità 1-anno</i>
Stadio 1	no	no	no	1%
Stadio 2	si	no	no	4%
Stadio 3	si o no	si	no	20%
Stadio 4	si	si o no	si	57%

EQUAZIONI e PUNTEGGI

- VARI SITI WEB, AD ESEMPIO:

- www.mdcalc.com

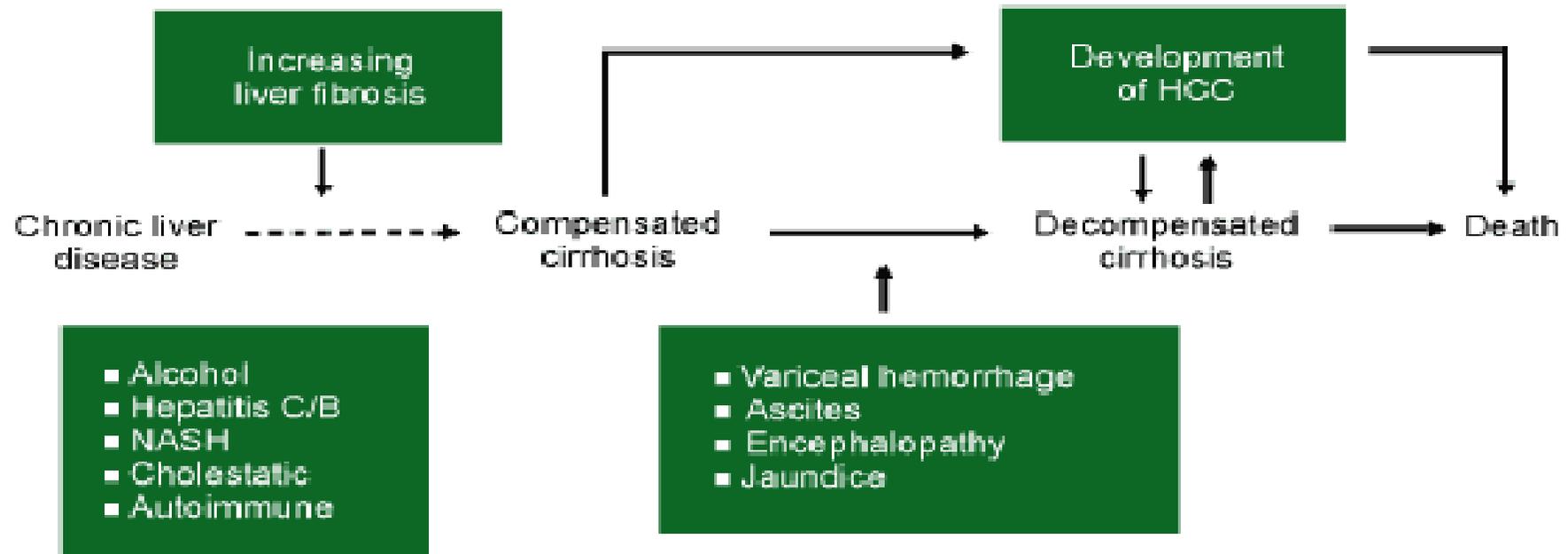
What is mdcalc.com?

- This is a site for medical professionals to help us do calculations and process algorithms and scores. To make patients better.

STORIA NATURALE DELL'EPATOPATIA CRONICA

→ dei cirrotici compensati, il 5-7% l'anno si scompensa, con una mediana di scompenso di 6 anni: quando ciò accade la prognosi cambia drasticamente, da 9 anni a 1 anno $\frac{1}{2}$ di aspettativa di vita (senza contare la qualità della vita!)

Figure 1. Natural history of chronic liver disease.



HCC, hepatocellular carcinoma; NASH, nonalcoholic steatohepatitis.

DISTINGUERE IL CONCETTO DI *COMPLICAZIONI* DELLA CIRROSI DA QUELLO DI *SCOMPENSO*: NON TUTTE LE COMPLICAZIONI EQUIVALGONO A SCOMPENSO

COMPLICAZIONI:

- **Ipertensione portale:**
 - **Varici esofagee e/o gastriche e/o gastropatia ipertensiva → emorragia**
 - **Splenomegalia / Ipersplenismo**
 - **Ascite (e/o Idrotorace Epatico)**
 - Iponatriemia ipervolemica
 - Peritonite batterica spontanea
 - Insufficienza epatorenale, Tipo 1 / Tipo 2
- **Encefalopatia Epatica (o porto-sistemica)**
- **Sindrome Epatopolmonare (infrequente)**
- **Ipertensione Portopolmonare (rara)**
- **Ittero**
- **Cardiomiopatia cirrotica**
- **Malnutrizione (calorico/proteica)**
- **Osteopatia (osteopenia / osteoporosi / osteomalacia)**
- **Coagulopatia, emorragica o trombotica**
- **Emopatia (anemia / emolisi / trombocitopenia / neutropenia)**
- **Carcinoma epatocellulare (HCC)**

CIRROSI ed ASCITE

75% dei casi di ascite sono dovuti a cirrosi
60% dei cirrotici sviluppano ascite entro 10 anni

Grading of ascites and suggested treatment

Grade	Definition	Treatment
1	Mild ascites only detectable by ultrasound	No treatment
2	Moderate ascites evident by moderate symmetrical distension of abdomen	Restriction of sodium intake and diuretics
3	Large or gross ascites with marked abdominal distension	Large-volume paracentesis followed by restriction of sodium intake and diuretics (unless patients have refractory ascites)

PARACENTESI DIAGNOSTICA IN TUTTI I NUOVI CASI DI ASCITE (diagn.diff.) E IN TUTTI GLI OSPEDALIZZATI PER PEGGIORAMENTO DELL'ASCITE O PER OGNI ALTRA COMPLICAZIONE DELLA CIRROSI (diagn.di PBS : v. oltre)

ESAMI SUL LIQUIDO ASCITICO:

- **proteine totali** (< 15 g/L → rischio elevato di PBS)
- **albumina ***
- **conta neutrofili**
- **colturale mediante inoculazione in flaconi da emocoltura al letto del paziente**
- *** Calcolo del gradiente albuminamico siero/ascite:
≥ 1,1 → ascite da ipertensione portale (solo casi dubbi)**
- **citologico, almeno alla prima PARAC.** (Non previsto dalle L.G. EASL 2010)

IN CASO DI DUBBIO O DI SOSPETTO:

- **citologico; es. x mycobatteri diretto, PCR e colturale; amilasi**

ASCITE REFRATTARIA (resistente ai diuretici o intrattabile, causa complicazioni da diuretici)

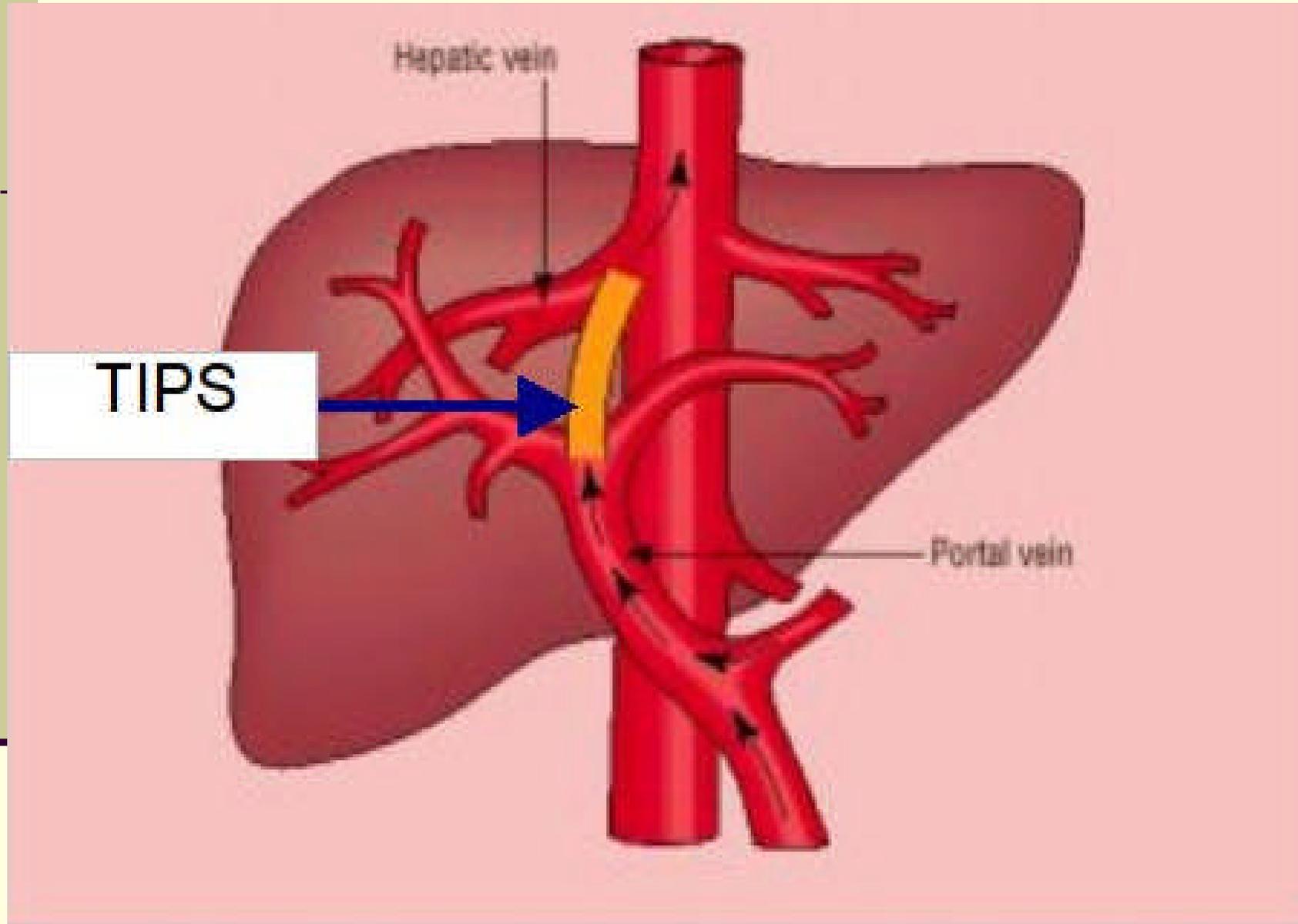
■ Paracentesi massiva + albumina

(8g di albumina /L liquido ascitico sottratto)

■ I plasma expander sono meno efficaci dell'albumina

■ TIPS (shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare):

- da considerare quando le paracentesi diventano troppo frequenti (> 2-3 / mese) o nelle asciti loculate
- 30-50% dei pz. dopo TIPS sviluppano encefalopatia epatica
- molte controindicazioni: bilirub.>5 mg/dl, INR >2, CP >11, infezioni in atto, insufficienza renale prograssiva, m.cardiopulmonari severe e naturalmente encefalopatia epatica, a meno che non sia lieve
- da considerare anche nell' IDROTORACE EPATICO



Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

PBS: PERITONITE BATTERICA SPONTANEA

- Sospettarla sempre in un pz cirrotico con ascite → praticargli sempre una **PARACENTESI DIAGNOSTICA** appena ricoverato e ogni volta che si osserva un peggioramento o un evento come un sanguinamento ge, febbre, shock, SIRS, disturbi GI, insufficienza renale, encefalopatia epatica
- PBS = conta neutrofili > 250 / mmc
- Fare sempre esame colturale al letto del pz (anche se risulterà neg nella maggioranza dei casi)
- Subito dopo iniziare l'antibiotico (cefalosporina III gen. ev a dosi alte)
- Associare albumina ev
- Paracentesi diagnostica di **CONTROLLO** dopo 48 ore

PERITONITE BATTERICA SPONTANEA

Profilassi in 3 casi:

- 1. Sanguinamento GE (cefalosporina) fino a controllo del sanguinamento**
- 2. Pz che ha già avuto un episodio di PBS (Norfloxacin 400 mg/die, os, “per sempre”)
(oppure:ciprofloxacina 750/die, oppure cotrimossazolo 800/160/die)**
- 3. Proteine nel liquido ascitico < 15 g/L, anche se il pz non ha mai avuto PBS (farmaco: come punto 2)**

CASI 2 e 3: PERICOLO DI CREARE RESISTENZE BATTERICHE

IPONATRIEMIA della CIRROSI:
sodiemia < 130 mmol/L
spesso asintomatica, fattore di rischio per EE

- Iponatriemia ipovolemica: senza ascite nè edemi, rara nella cirrosi
 - stop diuretici e/o somministrare soluzione fisiologica
- **Iponatriemia ipervolemica: tipica del pz. con ascite, è frequente →**
 - **Restrizione dei fluidi (max 1 L /die os + ev tutto compreso)**
 - **Albumina umana ev.**
 - **Non somministrare soluzioni saline di sodio**
 - **Na < 125 → stop diuretici (o ridurre), < 120 → STOP!!!**
 - Vaptani (?) : blocco selettivo dei recettori V2 della vasopressina (tolvaptan x os; satavaptan), da utilizzare molta con cautela (tolvaptan: off label, costosissimo, classe C!)

INSUFFICIENZA EPATO-RENALE

Definizione: insufficienza renale in epatopatia grave e in assenza di causa identificabile di insufficienza renale

Diagnosi: di esclusione. CRITERI:

- **Cirrosi + ascite** (specie ascite refrattaria e/o iponatriemia)
- **Creatininemia > 1,5 mg/dl**
- **Assenza di ipovolemia** (non miglioramento della creatinina dopo 2 giorni di sospensione dei diuretici e di albumina 1g/Kg/d)
- **Non assunzione di farmaci nefrotossici** (attuale o rec.)
- **Assenza di nefropatia parenchimale** (non proteinuria, non microematuria, ecografia renale normale)

NEL CIRROTICO CON ASCITE LA CREATININA E' UN PARAMETRO DA CONTROLLARE REGOLARMENTE

INSUFFICIENZA EPATO-RENALE

Prevalenza, Prognosi e Patogenesi

- **14-25% dei cirrotici ricoverati → insufficienza renale acuta. Di queste:**
 - **60-80% → PRERENALE**
 - **20-40% → NECROSI TUBULARE**
 - **1% → POSTRENALE**

L'insufficienza epatorenale è una forma di I.R. PRERENALE, NON ipovolemica

PATOGENESI:

Vasodilatazione e marcata riduzione di volume ematico arterioso efficace che porta a vasocostrizione renale

INSUFFICIENZA EPATO-RENALE

Varianti e Prognosi

- **Tipo 1: importante e rapido aumento della creatinina in meno di 2 settimane. Spesso, ma non sempre, dopo un evento acuto precipitante, come PBS o altra sepsi o epatite alcolica acuta**
- **Tipo 2: aumento della creatinina meno progressivo con sviluppo di insufficienza renale in un periodo più lungo (> 1 mese)**
- **PROGNOSI: 3 mesi di sopravvivenza mediana**
Tipo 1 non trattata = 1 mese

*IL RENE E' ANATOMICAMENTE INTEGRO:
TRATTASI DI DEFICIT FUNZIONALE*

INSUFFICIENZA EPATO-RENALE

Gestione e Terapia

- **Controllare più volte al giorno:**
 - **Diuresi, bilancio idrico, PA, segni vitali**
- **Esami colturali: urine, sangue, liquido ascitico ed eventuale trattamento antibiotico**
- **PVC: sarebbe l'ideale!**
- **STOP diuretici risparmiatori di potassio**
- **La furosemide è ammessa (dopo la sospensione per 2 giorni necessaria per la diagnosi)**
- **Se ascite tesa: paracentesi + albumina**

INSUFFICIENZA EPATO-RENALE

Terapia e Prevenzione

- **Albumina umana ev., associata a**
- **Terlipressina 1 mg/4-6 h bolo ev, fino a 2 mg/4 h**
se non c'è risposta entro 3 giorni (aumentare gradualmente)
- **Si continua fino a un massimo di 14 giorni**
- **Controllare: ECG (ischemia, aritmie); ischemia di altri organi oltre al cuore (da terlipressina!)**
- **Circa la metà dei pz risponde**
- **Se terlipressina controindicata → octreotide**
- **Se non risposta:**
 - **considerare la dialisi o la MARS** (molecular adsorbents recirculating system)
 - **considerare la TIPS**
- **Trapianto di fegato: considerarlo in ogni caso**
- **Prevenzione: albumina ev nella PBS** (oltre agli antibiotici)

VARICI ESOFAGEE, GASTRICHE, GASTROPATIA IPERTENSIVA

- 1/3 dei cirrotici ha varici esofagee
 - 5-15% dei cirrotici ogni anno sviluppa varici esofagee e (e la maggioranza di essi nell'arco della vita)
 - 1/3 dei cirrotici con varici esofagee sanguinerà
 - di questi, 10-20% morirà entro 1 mese ½
1. TUTTI I CIRROTICI DEVONO FARE LO SCREENING EGDS DELLE VARICI ESOFAGEE UNA I° VOLTA
 - a. **Assenti** → ripetere **EGDS** dopo 3 anni (v. prossima dia)
 - b. **Presenti piccole V senza stigmate di rischio e cirrosi classe A** → **EGDS** dopo 2 anni (i β -bl. si possono dare)
 - c. **V medie, grosse o piccole con stigmate di**

VARICI ESOFAGEE: PROFILASSI

- **Profilassi pre-primaria (prevenzione della formazione di varici in un cirrotico che non ne ha):**
 - trattare la causa della cirrosi
 - non c'è indicazione a un trattamento “specifico”, ad es. con β -bloccanti
- **Profilassi primaria (prevenzione del primo sanguinamento in presenza di varici accertate):**
 - v. prec. dia, punti b e c
 - β -bloccanti NON SELETTIVI o legatura endoscopica
 - **CRITERI DI SCELTA:** risorse ed esperienza locale, caratteristiche e preferenze del paziente, effetti collaterali e controindicazioni dei 2 trattamenti alternativi
 - anche se β -bloccante selettivo, il *carvedilolo* è un'opzione da tenere presente
 - **VARICI GASTRICHE:** β -bloccanti NON SELETTIVI

SANGUINAMENTO DA VARICI ESOFAGEE (e GASTRICHE)

- **LEGATURA ENDOSCOPICA URGENTE (SCLEROTERAPIA SOLO SE LEGATURA TECNICAMENTE DIFFICILE)**
- **N-butilcianoacrilato per via endoscopica per le varici gastriche**
- **TERLIPRESSINA o OCTREOTIDE* ev.: iniziare subito, anche prima dell'endoscopia, e continuare per 5 giorni**
***(cardiopatico, anziano)**
- **PROFILASSI ANTIBIOTICA: ceftriaxone ev o chinolonico**
- **GR concentrati con obiettivo di raggiungere e mantenere Hb 7-8 g/dL**
- **E' priorità stabilizzare dal pdv emodinamico (rianimatore) evitando sovraccarico di liquidi, emoderivati infusi (PVC: utile)**
- **Profilassi dell'encefalopatia epatica (lavaggio del sangue dal TGE, immissione di lattulosio o lattitolo)**
- **No stop a sanguinamento → TIPS**
- **Risanguinamento dopo iniziale stop: RIPETERE LEGATURA**
- **Fallisce o grosso sanguinamento: TIPS**

PREVENZIONE DEL RISANGUINAMENTO: PROFILASSI SECONDARIA

- **Iniziare dal VI giorno**
 - a. **β -bloccanti NON SELETTIVI +**
 - b. **COMPLETARE LA LEGATURA ENDOSCOPICA IN SEDUTE SUCCESSIVE PROGRAMMATE**
- **Isosorbide mononitrato (ISMN) solo se a + b non bastano**
- **Se legatura non attuabile \rightarrow β -bloccanti + (ISMN)**
- **Se β -bloccanti controindicati o eff.coll. \rightarrow solo legatura**
- **Se insuccesso \rightarrow TIPS**

ENCEFALOPTIA EPATICA DELLA CIRROSI: classificazione semplificata

- Episodica (ex acuta)
- Persistente (ex cronica)
- Minima

**Associata alla cirrosi :
Encefalopatia Epatica tipo C**

(non è improprio definirla
Encefalopatia
Porto-Sistemica)

- Acuta: associata all'insufficienza epatica acuta
(es. epatite fulminante, virale, da farmaci, ecc.) (tipo **A**)
- Tipo **B**: associata a shunt P-S senza cirrosi
(es. trombosi portale senza cirrosi, da 1.trauma, 2.complicanze chirurgiche, 3.trombofilie, ecc.)
(è per definizione una Encefalopatia Porto-Sistemica)

ENCEFALOPTIA EPATICA: criteri di gravità di West Haven

- **MINIMA: esame clinico standard normale; test psicometrici anormali (ex subclinica)**
- **Grado 1: euforia o ansietà; deficit di attenzione; lieve deficit di “consapevolezza”**
- **Grado 2: apatia o letargia; lieve disorientamento ST; lievi cambiamenti della personalità; capacità di sommare/sottrarre numeri compromessa**
- **Grado 3: confusione, disorientamento, sonnolenza, fino al semi-stupor ma con risposta a stimoli verbali**
- **Grado 4: Coma**

ENCEFALOPATIA EPATICA

- **L'ASTERIXIS VA RICERCATA MA NON E' SEMPRE PRESENTE E NON E' SPECIFICA**
- **L'AUMENTO DELL'AMMONIEMIA E' ALLA BASE DELLA PATOGENESI (L'AMMONIO E' NEUROTOSSICO!)
MA DAL PUNTO DI VISTA DIAGNOSTICO I LIVELLI DI AMMONIEMIA NON CORRELANO BENE CON LA GRAVITA' DELL'EE, PROBABILMENTE PERCHE' INTERVENGONO ALTRI FATTORI**
- **LA CONOSCENZA E LA RICERCA SISTEMATICA DEI FATTORI PRECIPITANTI E' FONDAMENTALE PERCHE' LA GESTIONE PARTE DALLA LORO INDIVIDUAZIONE E CORREZIONE, DOVE POSSIBILE**
- **A PARTE QUANTO SOPRA, IL CAPOSALDO DELLA TERAPIA SONO IL LATTULOSIO (O IL LATTILOLO) E GLI ANTIBIOTICI NON ASSORBIBILI, TRA I QUALI LA RIFAXIMINA HA CONSEGUITO UN PRIMATO PER LA SUA EFFICACIA E MANEGGEVOLEZZA**
- **GLI AMINOACIDI SELETTIVI EV O X OS HANNO SOLO VALORE NUTRIZIONALE NEI PAZIENTI INTOLLERANTI A UN APPORTO PROTEICO ADEGUATO E/O IN STATO IPERCATABOLICO (PERMETTONO DI INTEGRARE L'APPORTO DI COMPONENTI NUTRIZIONALI AZOTATI)**

ENCEFALOPATIA EPATICA

FATTORI PRECIPITANTI

- **Eccessivo apporto proteico**
- **Sanguinamento GI (macro o micro!) → Hb feci**
- **Stipsi**
- **Disidratazione**
- **Insufficienza renale**
- **Ipercatabolismo (malnutrizione, diete ipoproteiche eccessive e troppo prolungate)**
- **Infezioni (PBS, sepsi, altre)**
- **Ipopotassiemia**
- **Ipotensione**
- **Ipossiemia (contr.sat.0₂ → 0₂ terapia)**
- **Alcalosi**
- **Anemia**
- **Benzodiazepine, oppioidi, antistaminici, antinausea**
- **Alcol**
- **Altri farmaci o sostanze**
- **Altra epatopatia sovrapposta (es. epatite virale acuta B in cirrosi alcolica o da virus C)**
- **Forse trasfusioni di sangue e di piastrine (produzione di ammonio negli emoderivati)**

TEST di CONNESSIONE NUMERICA

encefalopatia epatica minima
→ problemi con la guida di automezzi!

Test di Connessione Numerica 2.

nome del paziente	
data	
tempo di completamento (in sec.)	
iniziali dell'esaminatore	
n° di cartella clinica	
firma del paziente	

FINE

25

23

24

22

11

12

10

8

9

17

20

INIZIO

1

2

6

14

7

5

16

18

4

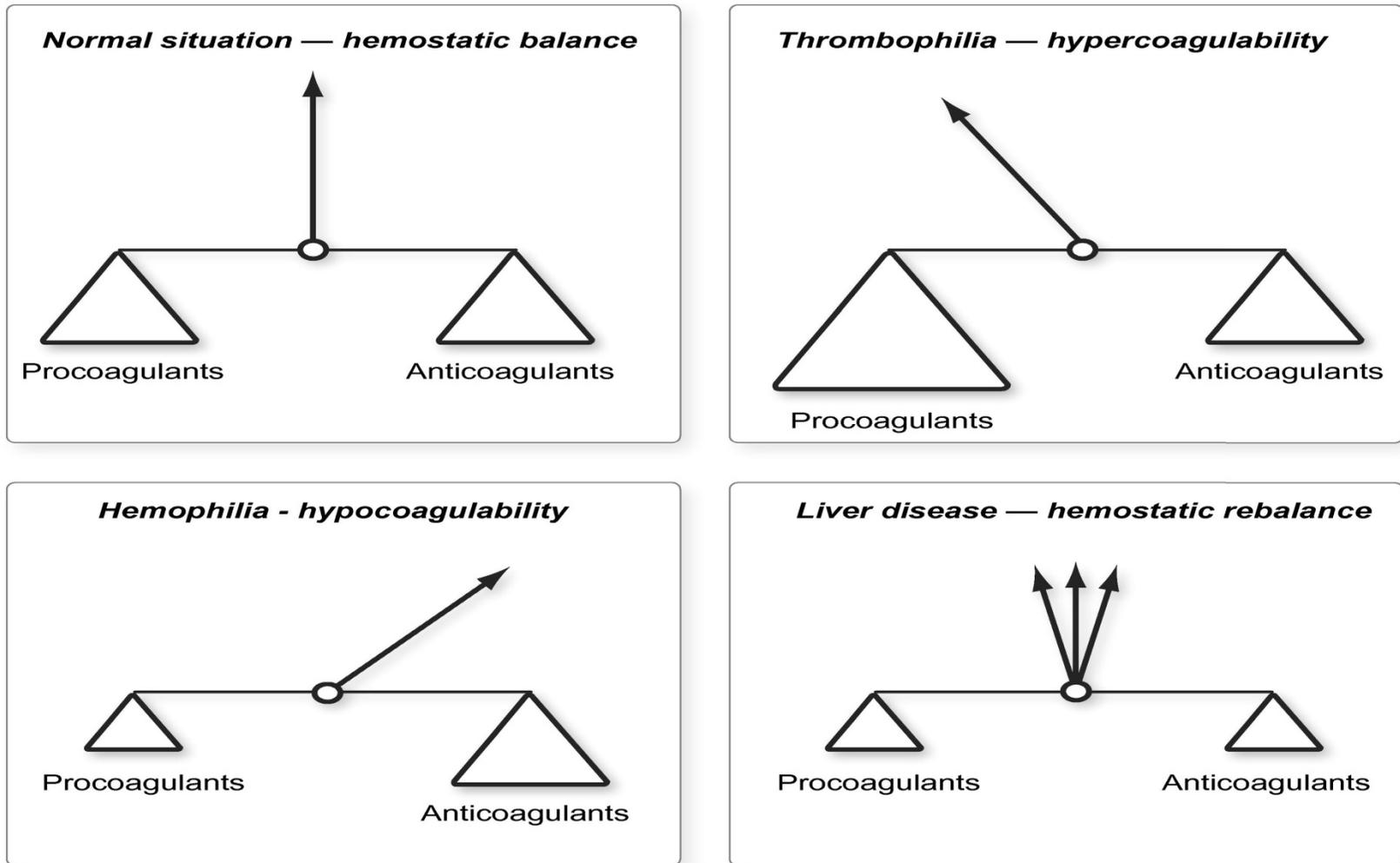
3

15

19

Fig. 1

COAGULOPATIA NELLA CIRROSI: si determina un ri-bilanciamento



ALTERAZIONI DELL'EMOSTASI NELLE EPATOPATIE CHE CONTRIBUISCONO (a SIN) O SI OPPONGONO (a DX) AL SANGUINAMENTO (con possibili complicazioni trombotiche)

Changes that impair hemostasis

Thrombocytopenia

Platelet function defects

Enhanced production of nitric oxide and prostacyclin

Low levels of factors II, V, VII, IX, X, and XI

Vitamin K deficiency

Dysfibrinogenemia

Low levels of α 2-antiplasmin, factor XIII, and TAFI

Elevated t-PA levels

Changes that promote hemostasis

Elevated levels of von Willebrand factor (VWF)

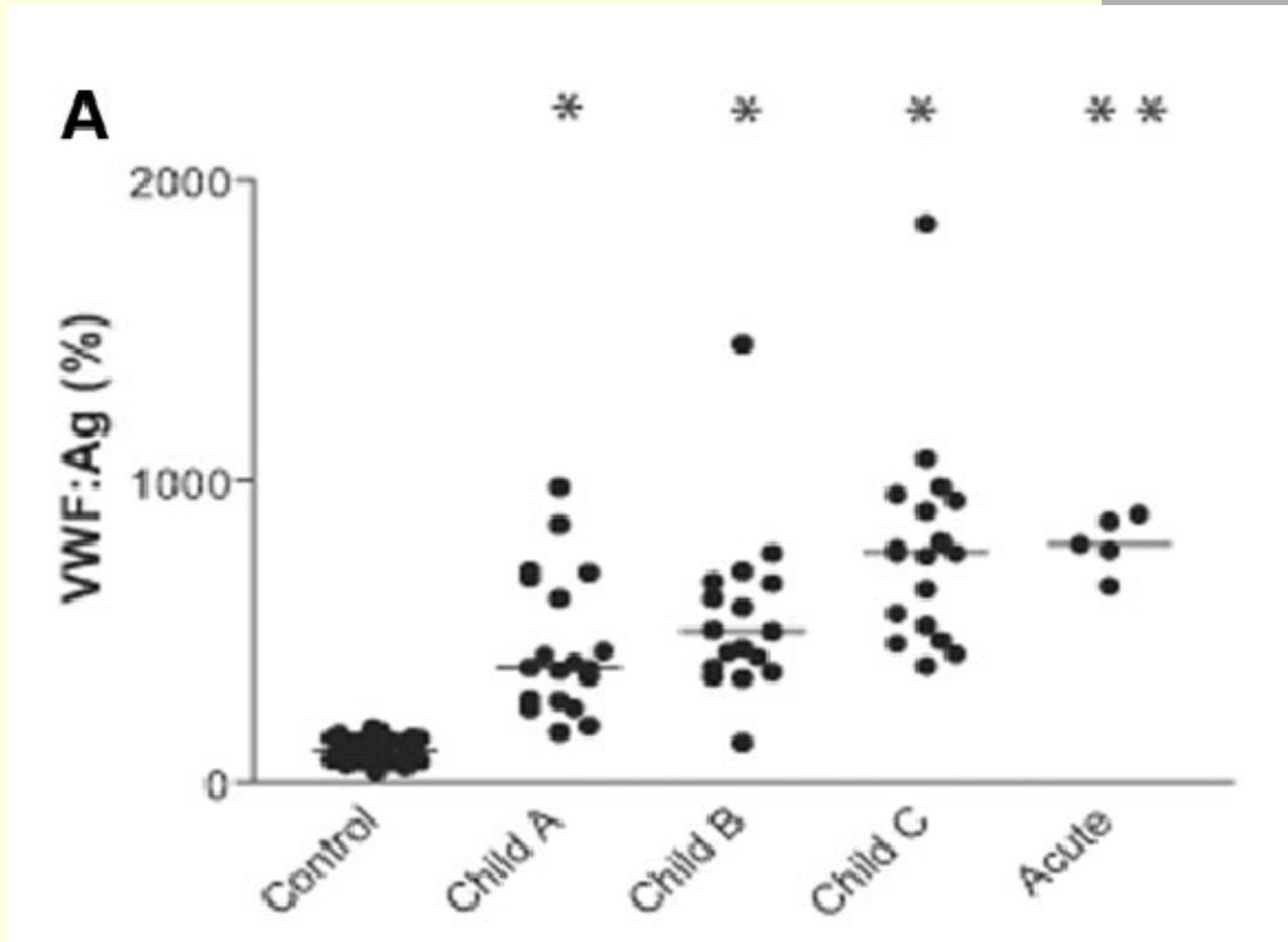
Decreased levels of ADAMTS-13

Elevated levels of factor VIII

Decreased levels of protein C, protein S, antithrombin, α 2-macroglobulin, and heparin cofactor II

Low levels of plasminogen

Il Fattore di von Willebrand nella CIRROSI



COAGULAZIONE NEL CIRROTICO

- Il ri-bilanciamento è molto più instabile del fisiologico bilanciamento !
- Minime alterazioni possono sbilanciare o verso l'emorragia o verso la trombosi
- Un'infezione batterica → ipocoagulabilità
- La maggior parte delle emorragie che osserviamo nei cirrotici (es. da varici esofagee) dipendono assai più dall'ipertensione portale che da uno stato ipocoagulativo (nonostante il riscontro di Att. Protr. e/o conta piastrine bassi)
- Fenomeni trombotici non sono rari: es. trombosi portale (15% dei pazienti al momento del trapianto), sintomatica o "asintomatica", però con peggioramento più o meno rapido del decorso della cirrosi → ascite, rottura di varici esofagee, encefalopatia epatica, ischemia intestinale

GESTIONE MEDICA DEL SANGUINAMENTO E DEL RISCHIO DI SANGUINAMENTO NEL CIRROTICO

- 1. Cautela con le infusioni di emoderivati (emazie, plasma e piastrine) per il rischio di sovraccarico emodinamico che è più pericoloso di valori di att. prothr. e/o di piastrine bassi e PTT alto**

→ SANGUINAMENTO DA VARICI ESOFAGEE/GASTRICHE

- 1. Valori di 8 g/ dL di Hb e 50.000 piastrine/mmc solitamente bastano**
- 2. COMPLESSO PROTROMBINICO:**
 - **Fattori coagulativi concentrati → meno carico liquido**
 - **Costo elevato**
- 3. Acido tranexamico: se S. Iperfibrinolitica conclamata**
- 4. Eltrombopag (analogo trombopoietina)**
- 5. La vit.K si somministra nella presunzione di una sua carenza che è più verosimile nelle forme di cirrosi a spiccata componente colestatica (cirrosi biliari)**

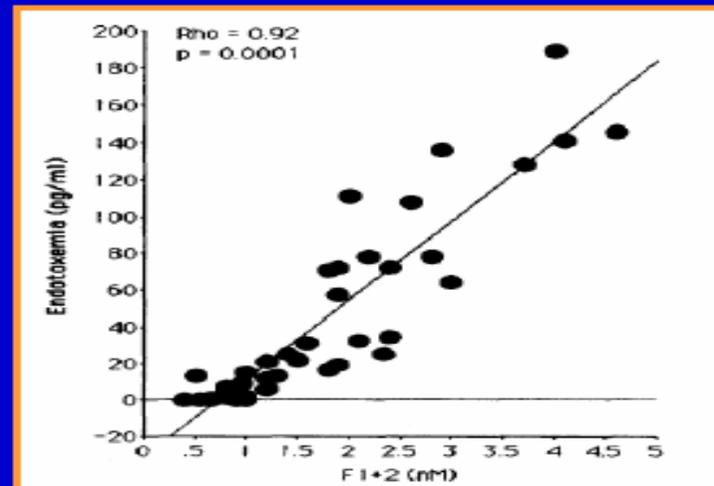
**TUTTI QUESTI INTERVENTI (2,3,4,5) COMPORTANO
RISCHIO TROMBOTICO AUMENTATO**

**NELLA CIRROSI LA DIC E' RARA MENTRE E' PIU' PROBABILE LA
"COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE ACCELERATA e
FIBRINOLISI (AICF)" , MOLTO MENO GRAVE**

AICF: Accelerated Intravascular Coagulation and Fibrinolysis

Prothrombin fragments parallel endotoxemia: suggests a low level of clot formation and lysis in advanced cirrhosis²

May be confused with DIC which, if defined histologically, is seldom seen¹



AICF, accelerated intravascular coagulation and fibrinolysis; DIC, disseminated intravascular coagulation. Joist JH et al. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2801-2803. Reprinted from Violi F et al. *Gastroenterology.* 1995;109:531-539, with permission from Elsevier.

The question of DIC often arises in cirrhotic patients, but is usually not evident histologically (by end-organ damage). Rather, the findings reflect a condition known as accelerated intravascular coagulation and fibrinolysis (AICF). To what extent AICF contributes to a net bleeding diathesis is uncertain and probably variable from patient to patient. This variability highlights the need to develop better means of gauging actual bleeding risk in the individual and at specific time points.

GESTIONE MEDICA DELLA TROMBOSI E DEL RISCHIO DI TROMBOSI NEL CIRROTICO

- **Sia l'eparina (e le eparine a basso peso molecolare) che gli anticoagulanti orali non sono controindicati quando si è in presenza di un fenomeno trombotico in un cirrotico**
- **In altre parole, la cirrosi, anche scompensata, non è una controindicazione assoluta al loro impiego**
- **Ad esempio, nella trombosi della porta si possono usare, anche se c'è poca esperienza pubblicata**
- **Ovviamente, occorre molta cautela in presenza di varici esofagee**
- **Valutare rischi/benefici**

SINDROME EPATO-POLMONARE

- **Definizione:** ipossiemia arteriosa da vasodilatazione del circolo polmonare causata dalle alterazioni emodinamiche proprie della cirrosi con ipertensione portale
- **Sospetto clinico:** in pz. cirrotico con ipertensione portale → dispnea in ortostatismo > che in clinostatismo (platipnea)
- **Diagnosi:**
 - $\text{PaO}_2 < 70$ oppure differenza alveolo-arteriosa di O_2 (A-aDO_2) > 20 mmHg in aria
 - PaO_2 più bassa in ortostatismo che in clinostatismo
 - ECOcontrasto (bollicine di aria in sol.fisiol. agitata): ritardo da > 3 a 6 pulsazioni cardiache di comparsa del contrasto nelle cavità cardiache sn (dopo iniziale comparsa in quelle di dx)

CARDIOMIOPATIA CIRROTICA:

“gittata cardiaca aumentata e rilasciamento diastolico alterato a riposo;
contrattilità ventricolare insufficiente da sforzo”

- E' indipendente dall'azione tossica dell'alcol sul cuore e distinta dalla più nota *cardiomiopatia alcolica* (che nella cirrosi alcolica può coesistere e può manifestarsi anche negli etilisti non epatopatici)
- E' stata osservata anche nelle cirrosi post-virali “pure” ed è da considerarsi indipendente dall'eziologia della cirrosi
- Clinicamente è quasi sempre asintomatica o sfumata. Raro è lo scompenso cc conclamato, salvo in condizioni di stress rilevante (sforzo fisico intenso, emozionale, chirurgia, ecc)

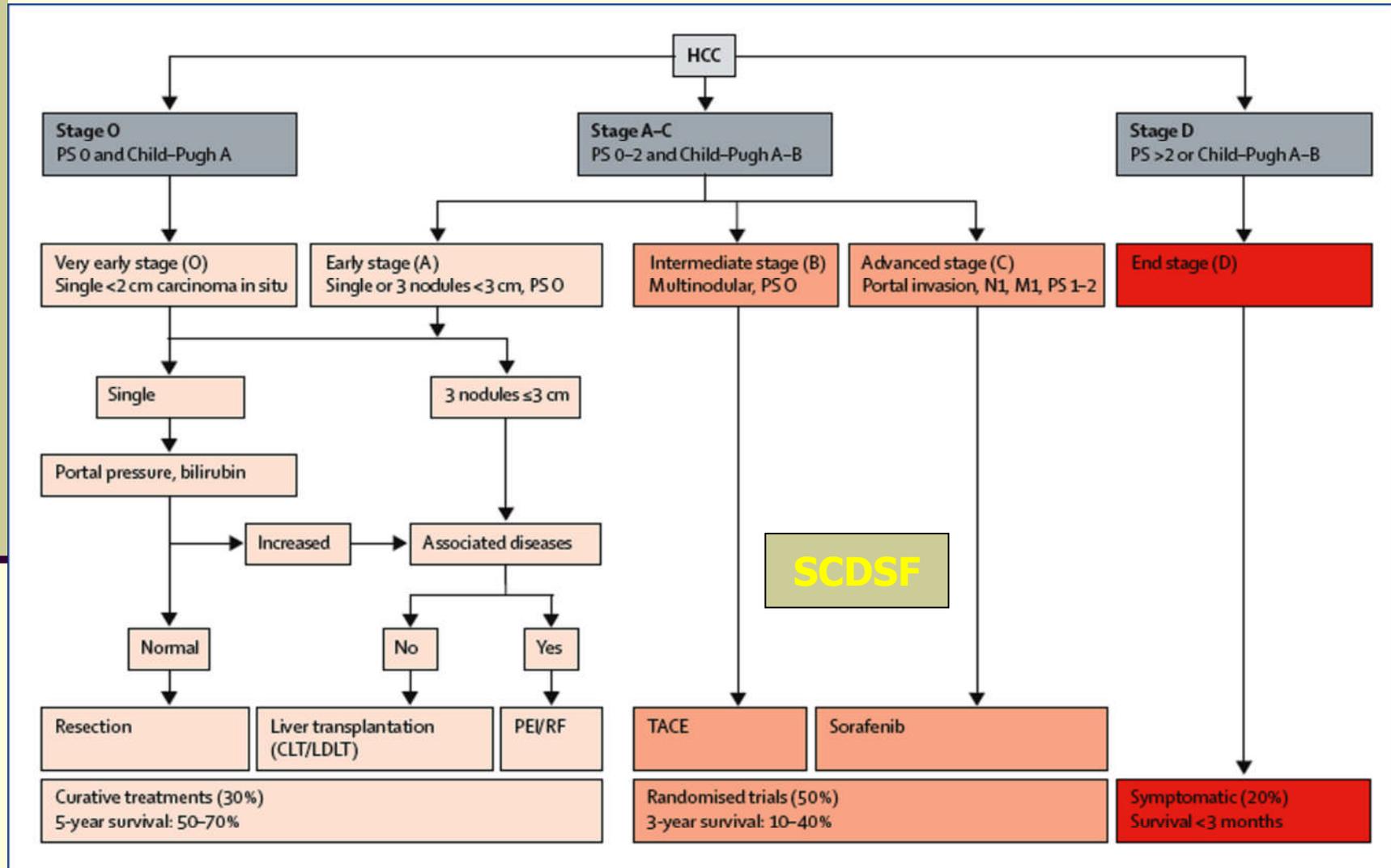
CARDIOMIOPATIA CIRROTICA : DIAGNOSI

- **Diagnosi (ECG e ECOCARDIO-CD):**
 - **A riposo:**
 - **Aumento della gittata cardiaca**
 - **Rilasciamento diastolico alterato (ridotta velocità di rilasciamento)**
 - **Lieve dilatazione del VS e lieve ispessimento delle sue pareti**
 - **Aumento del QT**
 - **Da sforzo:**
 - **Scarso aumento della gittata cardiaca al tilting t. o al vasocostrittore**
 - **Scarso aumento della frazione di eiezione da sforzo**
 - **Scarsa risposta cronotropa all'isoproterenolo**
 - **Ridotta capacità all'esercizio aerobico**

**BARCELONA CLINIC LIVER CANCER STAGING AND TREATMENT APPROACH
MODIFIED**

We propose SCDSF as a safe and effective option treatment

for INTERMEDIATE-ADVANCED HCC (Livragi-Oncology Research 2005)



EPATOTOSSICITA' DEI FARMACI NEL CIRROTICO

1

- **Attenzione in particolare con: FANS, isoniazide, aminoglicosidici, acido valproico, ketoconazolo, a. clavulanico, clorpromazina, estrogeni, androgeni e loro antagonisti;
benzodiazepine e sedativi in genere se Encefalopatia Epatica**
- **FANS nel cirrotico scompensato: possono precipitare insuff. ER e aumentano il rischio di sanguinamento GE**
- **Il paracetamolo è piuttosto sicuro fino a un max di 2 g/die, sospendendo però del tutto l'alcol, peraltro sempre controindicato in un epatopatico!**
- **Quando si inizia un nuovo farmaco in un cirrotico, controllare più spesso del solito AST, ALT e bilirubina**
- **Se cirrosi scompensata, almeno all'inizio della nuova T. → dose ridotta del farmaco**
- **Le statine sono relativamente sicure, danno spesso lievi aumenti di ALT che vanno monitorizzati (attenzione con rosuvostatina)**
- **Epatite acuta da statine → possibile ma rara**

EPATOTOSSICITA' DEI FARMACI NEL CIRROTICO

2

- 1. In un epatopatico con AST e ALT normali prima di iniziare la nuova farmacoterapia, si può indicare *arbitrariamente* un limite di aumento di 3 volte al 1° controllo e successivi, dopo l'instaurazione della stessa**
- 2. Se ciò si verifica, i successivi controlli devono essere ancor più ravvicinati e se c'è un ulteriore aumento bisognerà interrompere il farmaco (v. il trend)**
- 3. Se AST e ALT già aumentate "in partenza", il limite di aumento che dovrebbe preoccupare è di 50-100 UI/L, specie se tale aumento è rapido.**
- 4. In tal caso procedere come sopra al punto 2**
- 5. Per i FANS bisogna controllare anche la creatinina**
- 6. Lo stesso per gli aminoglicosidici, che però in linea di massima devono essere evitati**
- 7. Se aumenta la bilirubina: PERICOLO → la fase itterica dell'epatopatia da farmaci è sempre più grave e più difficile da controllare e far regredire (SOSPENDERE PRIMA!)**
- 8. Se peggiorano i sintomi o compaiono nuovi sintomi → !!!**

EPATOTOSSICITA' DEI FARMACI NEL CIRROTICO 3 e CONCLUSIONI

- **L'epatopatia avanzata non è una controindicazione automatica all'uso di farmaci potenzialmente epatotossici, bensì una ragione per controlli più frequenti del solito del paziente e dei suoi esami ematochimici, onde individuare tempestivamente la reale tossicità e aggiustare il dosaggio o, se il caso, sospendere il farmaco**
- **Vale sempre il criterio aureo di considerare:**

RISCHI / BENEFICI

BIBLIOGRAFIA - 1

- Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-851.
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2010;53:397-417.
- De Franchis R (Baveno V Faculty). Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2010;53:762-768.
- Wong F, Gines P, Watson H, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, sivataptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2010; 53:283-290.
- Salerno F, Cazzaniga M, Accordino S. May vaptans contribute to treatment of refractory ascites? *J. Hepatol.* 2010; 53:225-227.
- Keeffe EB, et al. Current concepts in the management of hepatic encephalopathy. *Seminar in Liver Disease* 2007; 27S:1-47.
- Cremona G, Frosi A, Burlone E, Caimi M, De Gaetano A, Bernareggi M, Foresi A. Relative Contribution from Alveolar and Airway Compartments to Fractional Exhaled Nitric Oxide Concentration (FENO) in Asthma and Cirrhosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161s: A848 (abs 2000 Int. Conf., Toronto).

BIBLIOGRAFIA - 2

- Frosi A, Bozzoni M, Foresi a, Vezzoli F. Sindrome epatopolmonare: complicanza rara e poco conosciuta della cirrosi epatica e dell'ipertensione portale. *L'internista* 2003;11:74-84.
- Frosi A, Sgorbati C, Caimi M, Mandelli M, Bozzoni M, Vezzoli F. Le infezioni secondarie nelle epatopatie croniche. Un protocollo razionalizzato e flessibile: studio prospettico di 441 pazienti. *L'internista* 2005;13:211-224.
- Livraghi T, Meloni F, Frosi A, Lazzaroni S, Bizzarri M, Frati L, Biava PM. Treatment with stem cells differentiation stage factors of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: an open randomized clinical trial. *Oncology Research* 2005;15: 399-408.
- Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010;53:179-190.
- Management of acute critical conditions in hepatology. EASL international liver congress 2010. Postgraduate course (Syllabus).
- [Cárdenas A](#), [Ginès P](#), [Marotta P](#), et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. [J Hepatol.](#) 2012;56(3):571-8.
- [Afdhal NH](#), [Giannini EG](#), [Tayyab G](#), et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. [N Engl J Med.](#) 2012; 23;367(8):716-24.