

# PANCREATITE E INSUFFICIENZA EPATICA

*La medicina è una scienza che ha subito più elaborazione che progresso.  
Vi trovo molta ripetizione, ma poche aggiunte.*

Sir Francis Bacon  
(1605)

Le condizioni descritte in questo capitolo (vale a dire la pancreatite necrotizzante e l'insufficienza epatica) condividono le seguenti caratteristiche: (a) entrambe si associano a un danno multiorgano; (b) entrambe sono aggravate dalle infezioni da parte di patogeni che risiedono nell'intestino; (c) la gestione di entrambe le condizioni è basata in gran parte su trattamenti di supporto; inoltre (d) i tassi di mortalità sono elevati e attualmente invariati. La gestione dei pazienti con insufficienza epatica rappresenta una sfida particolare, visto l'enorme numero di funzioni essenziali alla vita (inclusa la produzione di oltre 20.000 proteine) che vengono perse nel momento in cui il fegato cessa di funzionare.

## PANCREATITE ACUTA

La pancreatite acuta è una condizione infiammatoria del pancreas caratterizzata da dolore addominale ed elevati livelli degli enzimi pancreatici (amilasi, lipasi) nel sangue. Si identificano due tipi di pancreatite (1):

1. La *pancreatite edematosa* è la forma più comune di pancreatite ed è caratterizzata da un'infiltrazione di tipo infiammatorio del pancreas senza che vi sia il coinvolgimento di altri organi. La presentazione clinica si caratterizza per un periodo limitato di dolore addominale accompagnato da nausea e vomito. Il tasso di mortalità è basso (<2%) (2) e la gestione raramente richiede un intervento da parte dell'Unità di Terapia Intensiva.
2. La *pancreatite necrotizzante* si riscontra nel 10-15% dei casi (1) ed è caratterizzata da aree in cui si verifica una distruzione necrotizzante del pancreas, generalmente accompagnata da una progressiva infiammazione sistemica e da danno infiam-

matorio in uno o più organi extra-addominali (ad esempio i polmoni, i reni e il sistema circolatorio). Il tasso di mortalità può raggiungere il 40% (2) e la gestione generalmente richiede un intervento da parte dell'UTI.

## Eziologia

La pancreatite può avere un'eziologia molto variabile, come mostrato nella Tabella 39.1. Approssimativamente il 90% dei casi è in relazione con calcoli nella cistifellea (40% dei casi), abuso di alcol (30% dei casi) o sono di origine idiopatica (20% dei casi) (2,4,5). Cause meno comuni includono traumi addominali, grave ipertrigliceridemia (livelli serici >1000 mg/dl), farmaci (ad esempio acetaminofene, pentamidina, trimetoprim-sulfametossazolo, omeprazolo, furosemide), infezioni (ad esempio HIV, citomegalovirus, micoplasma, *Legionella*) e vasculopatie (lupus e poliartrite nodosa).

| Tabella 39.1 Eziologia della pancreatite acuta |                      |
|--|----------------------|
| Cause principali                               | Cause meno frequenti |
| Calcoli biliari (40%)                          | Farmaci†             |
| Alcol (30%)                                    | Infezioni‡           |
| Idiopatica (20%)                               | Ipertrigliceridemia  |
|  | Trauma addominale    |
|  | Vasculite            |

La prevalenza riportata è indicata in tabella.

†Include acetaminofene, omeprazolo, metronidazolo, trimetoprim-sulfametossazolo, furosemide e acido valproico.

‡Include HIV, citomegalovirus, micoplasma e *Legionella*.

## Diagnosi

La diagnosi di pancreatite acuta richiede: (a) un aumento nei livelli serici degli enzimi pancreatici (amilasi e lipasi) fino ad almeno 3 volte rispetto al livello massimo nei limiti della normalità e (b) evidenza di pancreatite data da una TC con mezzo di contrasto (1).

### Enzimi pancreatici

**AMILASI** L'amilasi è un enzima che scinde gli amidi in piccoli polisaccaridi. Le principali fonti dell'amilasi sono il pancreas, le ghiandole salivari e le tube di Falloppio. I livelli serici di amilasi iniziano a elevarsi 6-12 ore dopo l'esordio della pancreatite acuta e ritornano entro i livelli normali entro 3-5 giorni. Un incremento dei livelli serici dell'amilasi di 3 volte il livello massimo nei limiti della normalità (la soglia diagnostica della pancreatite acuta) ha una sensibilità elevata (>90%), ma una bassa specificità (meno del 70%) per la diagnosi di pancreatite acuta (6).

La bassa specificità dell'amilasi serica rispecchia le numerose condizioni che possono comportare degli elevati livelli serici di amilasi. Tali condizioni sono elencate nella Tabella 39.2 (7). Il 25% circa delle condizioni non-pancreatiche elencate in questa tabella può comportare livelli serici di amilasi che si sovrappongono a quelli visti nella pancreatite acuta (8). Tra di esse, particolare menzione meritano la parotite, la rottura di gravidanza ectopica e l'intossicazione acuta da alcol. Importante notare che l'*iperamilasemia di origine salivare è riportata nel 40% dei casi d'intossicazione alcolica acuta* (6). (Nota: i limiti di riferimento dell'amilasi serica non sono stati menzionati poiché soggetti a una certa variabilità nei diversi laboratori clinici.)

**Tabella 39.2****Origine di elevati livelli di amilasi e lipasi serica**

| Condizioni                               | Farmaci e altri agenti <sup>†</sup>               |
|--|---|
| Pancreatite                              | <i>Amilasi:</i>                                   |
| Colecistite                              | Amido idrossietilico                              |
| Insufficienza renale                     | Bloccanti dei recettori istaminici H <sub>2</sub> |
| Parotite (amilasi)                       | Intossicazione da etanolo                         |
| Ulcera peptica                           | Metaclopramide                                    |
| Ostruzione o infarto intestinale         | Oppiacei  |
| Malattia epatica                         | <i>Lipasi:</i>                                    |
| Rottura di gravidanza ectopica (amilasi) | Infusioni lipidiche:                              |
| Chetoacidosi diabetica                   | Metilprednisone                                   |
|  | Oppiacei  |

<sup>†</sup>Include solo sostanze che possono essere rinvenute in pazienti UTI. Per una lista più completa, si veda il riferimento bibliografico n. 7.

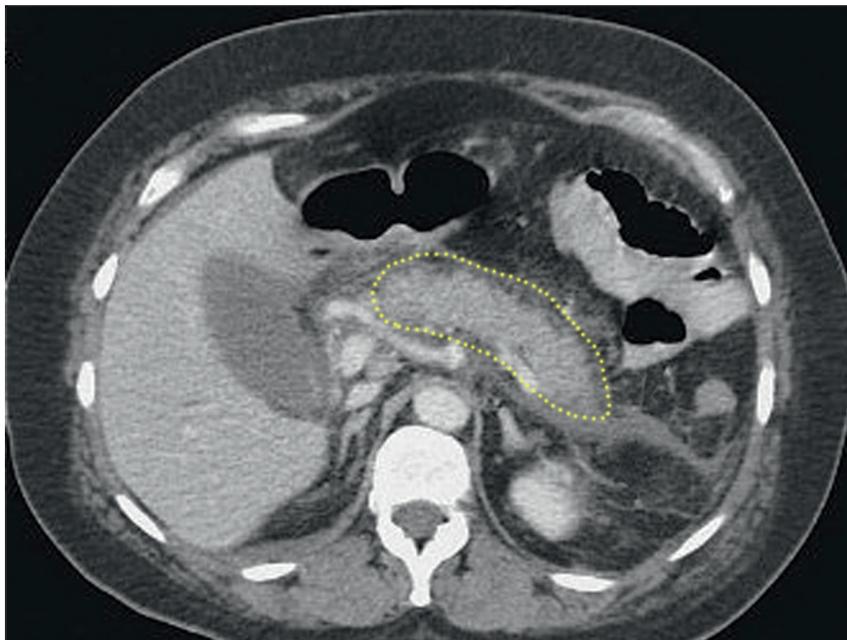
**LIPASI** La lipasi è un enzima che idrolizza i trigliceridi per formare il glicerolo e gli acidi grassi liberi. Le fonti principali della lipasi sono la lingua, il pancreas, il fegato, l'intestino e le lipoproteine circolanti. Nella pancreatite acuta, i livelli di lipasi serica iniziano a innalzarsi prima dell'amilasi serica (dalle 4 alle 8 ore) e i suoi livelli serici rimangono elevati più a lungo rispetto a quelli dell'amilasi serica (dagli 8 ai 14 giorni).

Similmente all'amilasi, numerose sono le condizioni non-pancreatiche che possono comportare un aumento della lipasi serica, come mostrato nella Tabella 39.2. Tuttavia, contrariamente all'amilasi, le condizioni non-pancreatiche raramente aumentano i livelli serici della lipasi abbastanza da sovrapporsi ai livelli riscontrati nella pancreatite acuta (8). Pertanto, *la lipasi serica è considerata più specifica rispetto all'amilasi serica per la diagnosi della pancreatite acuta*. Un incremento della lipasi serica fino a tre volte il livello massimo nei limiti della normalità presenta una sensibilità e una specificità dell'80-100% per la pancreatite acuta (6).

**RACCOMANDAZIONE** *La lipasi serica può essere utilizzata da sola per la valutazione diagnostica della pancreatite*. L'accuratezza diagnostica non incrementa aggiungendo l'esame per l'amilasi serica (6). Tuttavia, gli esami degli enzimi pancreatici non possono essere utilizzati per valutare la severità della patologia (6).

### Tomografia computerizzata

La TC con mezzo di contrasto rappresenta il test diagnostico più affidabile per la pancreatite acuta e può consentire l'identificazione del tipo di pancreatite (edematosa *vs* necrotizzante) così come la localizzazione delle complicanze (ad esempio l'infezione). La Figura 39.1 mostra un'immagine di una TC con mezzo di contrasto di una pancreatite edematosa. Il pancreas appare ispessito, presenta enhancing completo e il suo bordo è sfuocato, caratteristiche tipiche dell'edema pancreatico. Si paragoni questa con l'immagine nella Figura 39.2, che mostra una vasta area che non appare in contrasto nella regione del collo e del corpo del pancreas. Questo rappresenta la necrosi pancreatica e tale condizione è identificata come pancreatite necrotizzante. *La reale entità della necrosi pancreatica potrebbe non essere evidente nell'imaging TC durante la prima settimana dopo l'esordio dei sintomi* (1), per tale ragione la ripetizione dell'esame di imaging è consigliata nei pazienti con sintomi persistenti o pancreatite grave.



**FIGURA 39.1** Immagine TC con mezzo di contrasto che mostra una pancreatite edematosa. Il pancreas (contornato dalla linea punteggiata) appare allargato e presenta enhancing completo. Il contorno del pancreas appare sfuocato e ciò è caratteristico della formazione di un edema. (Immagine migliorata digitalmente.)

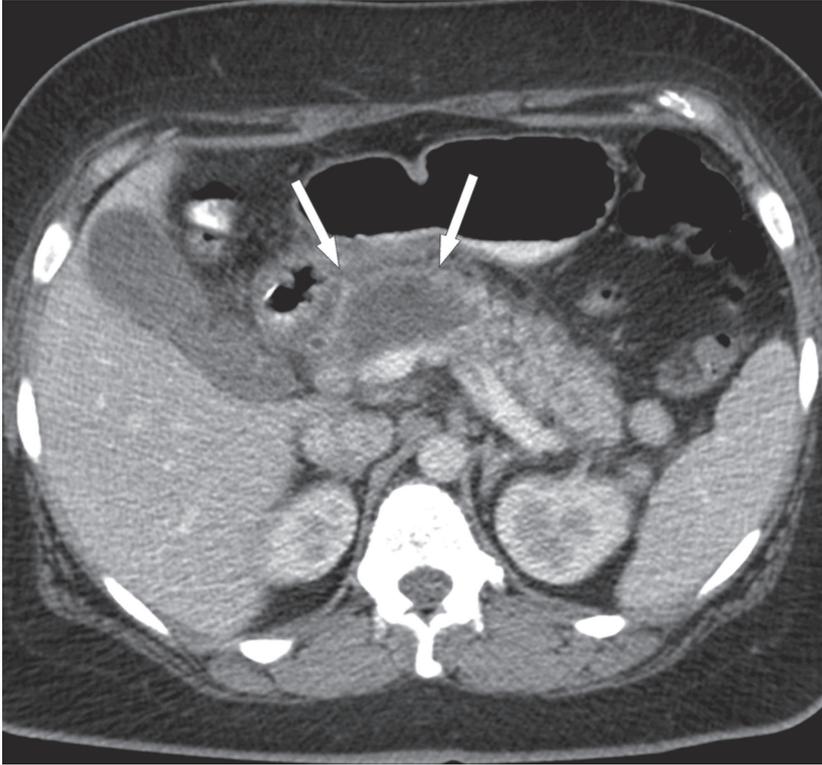
Qualora il mezzo di contrasto per via endovenosa non possa essere somministrato (a causa di un'allergia al colorante oppure per livelli di creatinina serica oltre 1,5 mg/dl) l'imaging tramite TC probabilmente non consentirà di distinguere tra la pancreatite edematosa e quella necrotizzante.

### Valutazione biliare

Dal momento che i calcoli biliari sono la causa principale della pancreatite acuta negli Stati Uniti (4), una valutazione della cistifellea e dell'albero biliare è raccomandabile in tutti i casi confermati di pancreatite acuta. Le immagini TC con mezzo di contrasto possono risultare sufficienti ai fini di questa valutazione, ma nei casi dove l'utilizzo della TC non porta a nessuna conclusione, oppure non è stata eseguita, è raccomandata l'ecografia.

## PANCREATITE GRAVE

La pancreatite grave è definita come una pancreatite acuta (generalmente necrotizzante) associata a un danno persistente (>48 ore) in almeno un altro organo (1). La causa del danno nell'organo extrapancreatico è un'inflammatione sistemica progressiva (simile alla sepsi grave e allo shock settico) e gli organi che sono caratteristicamente coinvolti includono i polmoni (sindrome da distress respiratorio acuto – ARDS), i reni (danno renale acuto) e il sistema circolatorio (ipotensione e shock circolatorio). Gli enzimi pancreatici e le immagini TC sono scarsamente correlate alla gravità clinica di tale condizione.



**FIGURA 39.2** Immagine TC con mezzo di contrasto che mostra una pancreatite necrotizzante. L'area che non appare in contrasto (indicata dalle frecce) rappresenta la necrosi del collo e del corpo del pancreas. Immagine dal riferimento bibliografico n.1.

La gestione della pancreatite grave avviene al meglio in una UTI e include le seguenti misure: (a) la rimozione della condizione aggravante (ad esempio i calcoli biliari); (b) la programmazione di un trattamento di supporto per i danni agli organi extraepatici (ad esempio la ventilazione meccanica per ARDS); (c) un supporto nutrizionale precoce tramite nutrizione con sonda e (d) la gestione delle complicazioni intra-addominali (ad esempio l'infezione).

### Supporto circolatorio

Il supporto circolatorio include il ripristino del volume e i farmaci vasopressori, se necessario.

#### *Terapia fluidica*

La pancreatite grave è associata alla perdita dei fluidi intravascolari attraverso i capillari sistemici e la risultante ipovolemia può comportare una necrosi pancreatica aggiuntiva. Per tale ragione, la terapia fluidica aggressiva è raccomandata durante una pancreatite grave già negli stadi iniziali (9). Non vi è accordo su quale tipo di fluido (colloide o cristalloide) sia meglio, tuttavia i cristalloidi rappresentano attualmente la scelta più popolare. Il regime di partenza per il ripristino del volume è riassunto come segue:

1. Per i cristalloidi, infusione di 20 ml/kg (circa 1,5 l) durante un periodo da 60 fino a 90 minuti.

- Successivamente un tasso di infusione fino a 250 ml/h per le successive 24-48 ore, per mantenere una pressione arteriosa media >65 mmHg e una produzione di urina  $\geq 0,5$  ml/kg/h.

**ATTENZIONE** Un'eccessiva infusione di volume non si è dimostrata efficace nel migliorare gli esiti della pancreatite grave (19), al contrario questa pratica può essere deleteria promuovendo la formazione di un edema, che può aggravare condizioni come l' ARDS e aumentare il rischio di una sindrome del compartimento addominale. Pertanto, dopo l'infusione iniziale di un volume di 20 ml/kg, il tasso di infusione dovrebbe essere titolato rispetto alla pressione sanguigna ideale e alla produzione di urina, tuttavia non dovrebbe eccedere i 250 ml/h. Se l'infusione di volume non raggiunge gli obiettivi emodinamici desiderati, si dovrebbe procedere con la terapia vasopressoria.

#### *Terapia vasopressoria*

Non esistono raccomandazioni ufficiali riguardanti la terapia vasopressoria nella pancreatite grave, tuttavia la norepinefrina rappresenta una scelta appropriata. Il tasso di infusione iniziale è di 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , che è successivamente titolato al fine di mantenere una pressione arteriosa media  $\geq 65$  mmHg. Tutti i farmaci vasocostrittori possono ridurre il flusso ematico splancnico (specialmente la fenilefrina) e possono aggravare la necrosi pancreatica, per tale motivo si raccomanda una titolazione attenta dei tassi di infusione (evitando la fenilefrina).

#### **Profilassi antibiotica**

Circa un terzo dei pazienti affetti da pancreatite necrotizzante sviluppa infezioni nelle aree necrotiche del pancreas (11). I patogeni sono quasi sempre organismi enterici gram-negativi e le infezioni tipicamente si presentano 7-10 giorni dopo l'esordio della malattia. Queste infezioni sono difficili da sradicare e sono associate ad aumentati tassi di mortalità (11). Sfortunatamente, la profilassi antibiotica non riduce l'incidenza delle infezioni pancreatiche e non influenza il tasso di mortalità nella pancreatite grave (12). Di conseguenza, *la profilassi con gli antibiotici non è raccomandata nella pancreatite necrotizzante* (11).

#### **Supporto nutrizionale**

Il supporto nutrizionale dovrebbe essere iniziato nelle fasi iniziali (entro 48 dall'esordio della patologia) utilizzando la nutrizione con sonda, se possibile (13).

#### *Nutrizione enterale*

La preferenza per la nutrizione enterale si basa sulla capacità della sonda di esercitare un effetto trofico sulla mucosa dell'intestino. Questo aiuta a mantenere l'integrità strutturale e funzionale della mucosa intestinale e quindi riduce il rischio di una migrazione batterica attraverso la parete intestinale (che è considerata la via principale che conduce alle infezioni pancreatiche). Studi clinici hanno mostrato che *la nutrizione enterale è associata a minori infezioni, inferiore insufficienza multiorgano e un più basso tasso di mortalità rispetto alla nutrizione parenterale* nei pazienti affetti da pancreatite grave (14). (L'effetto della nutrizione enterale sulla mucosa intestinale è descritto più dettagliatamente nel Capitolo 48.)

**SITO DELLA NUTRIZIONE** Le sonde dovrebbero essere inserite nel digiuno utilizzando lunghe cannule che possano essere posizionate sotto guida fluoroscopica o endoscopica. In alternativa, può essere praticata una digiunostomia in quei pazienti che

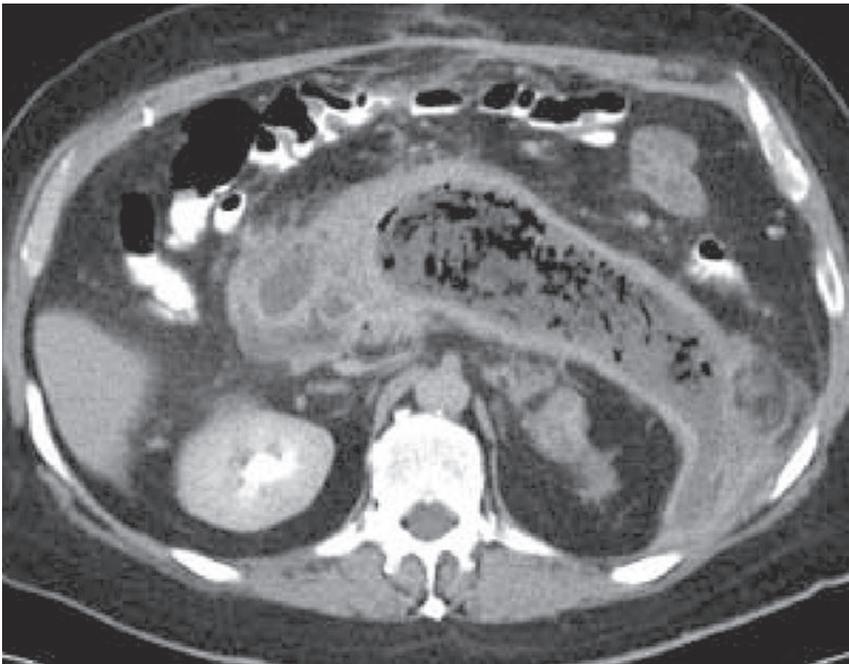
richiedono laparotomia per debridement del pancreas. Attualmente la nutrizione nasogastrica non è consigliata, sebbene un breve studio abbia dimostrato l'assenza di danni evidenti in seguito a nutrizione nasogastrica nella pancreatite grave. (15)

**REGIME DI NUTRIZIONE** Il digiuno non ha le capacità di riserva dello stomaco, quindi la nutrizione digiunale dovrebbe essere proseguita più lentamente rispetto alla nutrizione gastrica. Inoltre l'effetto diluente delle secrezioni gastriche viene a mancare nel digiuno, pertanto le formule isotoniche sono preferibili per la nutrizione rispetto alle formulazioni ipertoniche. Sonde standard (polimeriche) possono essere utilizzate nella nutrizione digiunale (13), ma nei pazienti con diarrea sarebbero consigliabili formulazioni nutrizionali elementari. (Le formulazioni elementari contengono pochi grassi e le proteine sono disponibili come singoli aminoacidi, che sono presumibilmente più facili da digerire.)

### Complicanze addominali

#### *Infezione pancreaticata*

Il presentarsi di un'infezione nella pancreatite necrotizzante è spesso annunciato dalla ricomparsa, persistenza o dalla progressione dell'infiammazione sistemica e dall'insufficienza multiorgano dopo 7-10 giorni dall'esordio della patologia. Una TC con mezzo di contrasto potrebbe mostrare bolle di gas nelle aree necrotiche del pancreas, come mostrato nella Figura 39.3. Se si sospetta l'infezione, ma le bolle di gas non sono evidenti nell'immagine TC, si deve procedere con delle colture ottenute dalle aree necrotiche del pancreas (utilizzando l'ago aspirato TC guidato). Il trattamento di scelta della necrosi pancreaticata infetta è la rimozione chirurgica (*necrosectomia*) (11).



**FIGURA 39.3** Immagine TC con mezzo di contrasto che mostra una necrosi estesa del pancreas con la presenza di bolle di gas indicative di infezione.

### *Sindrome del compartimento addominale*

Esistono numerose ragioni per cui la pressione intraddominale aumenta durante la pancreatite grave, tra di esse vanno incluse le raccolte di liquido peripancreatico, l'ascite e l'edema della parete dell'intestino (aggravata da una eccessiva infusione di volume). La sindrome del compartimento addominale (ACS) è stata riscontrata nel 55% dei pazienti con pancreatite grave (16), ma tale dato potrebbe essere un'esagerazione poiché è basato su studi che utilizzano pressioni addominali relativamente basse (15-20 mmHg) per la diagnosi di ACS. Tuttavia, la ACS è più comune di quanto si pensi nella pancreatite grave e le misurazioni della pressione addominale devono essere eseguite in qualsiasi paziente con pancreatite acuta che sviluppa insufficienza renale acuta con oliguria. (Si veda il Capitolo 34 per ulteriori informazioni sulla ACS.)

### **Pancreatite da calcoli biliari**

Quando la pancreatite acuta è associata alla calcolosi, la colangiopancreatografia endoscopica retrograda (CPRE) è indicata nei casi di ostruzione biliare o qualora la colangite sia evidente (vale a dire, febbre con innalzamento degli enzimi pancreatici) (17).

## **INSUFFICIENZA EPATICA**

---

### **Tipi di insufficienza epatica**

Esistono due tipi di insufficienza epatica che possono presentarsi in UTI: (a) l'insufficienza epatica acuta e (b) l'insufficienza epatica acuta-su-cronica.

#### *Insufficienza epatica acuta*

L'insufficienza epatica acuta è un improvviso e brutale deterioramento della funzione epatica che si verifica *ex novo*, senza nessuna precedente patologia epatica. Questa è una condizione poco comune con una incidenza annuale da 1 a 6 casi per milione nei paesi sviluppati (18). La maggior parte dei casi è il risultato di una epatite virale o di un danno epatico farmaco-indotto e la principale manifestazione clinica è l'encefalopatia epatica grave. La causa principale dell'insufficienza epatica acuta negli Stati Uniti è l'overdose da acetaminofene. (Si veda il Capitolo 54 per la descrizione dell'epatotossicità da acetaminofene.)

#### *Insufficienza epatica acuta-su-cronica*

La maggior parte dei casi di insufficienza epatica coinvolge pazienti con patologia epatica acuta (cirrosi) i quali sviluppano un improvviso deterioramento nella funzione epatica come risultato di una condizione precipitante, generalmente un'infezione o un'emorragia delle varici (19). Le manifestazioni cliniche spesso includono segni di infiammazione sistemica (febbre, leucocitosi ecc.), ascite in peggioramento, alterazioni dello stato mentale (encefalopatia pancreatica) e un deterioramento della funzione renale. La valutazione e la gestione di questo gruppo di pazienti è descritta nel testo a seguire. Il tasso di mortalità in questi pazienti è considerevole e varia dal 35% al 70% (19,20).

### **Peritonite batterica spontanea**

Dal 10% al 27% dei pazienti con insufficienza epatica acuta-su-cronica e ascite presenta segni di infezioni nel fluido ascitico senza un apparente sito di infezione primaria (21). Questa condizione è denominata *peritonite batterica spontanea* (PBS) e il

presunto meccanismo che ne sta alla base è la migrazione dei patogeni enterici attraverso la mucosa intestinale e il liquido peritoneale. La cirrosi predispone alla PBS poiché rende difficoltosa la normale funzione del fegato nell'eliminazione dei patogeni enterici che migrano attraverso la parete intestinale. In molti casi di PBS viene isolato un singolo organismo e quelli identificati sono bacilli aerobici gram-negativi (specialmente *Escherichia coli*) nel 75% dei casi e cocchi aerobici gram-positivi (specialmente appartenenti alla specie degli streptococchi) nel 25% dei casi (21).

#### *Caratteristiche cliniche*

Febbre, dolore addominale e dolore di rimbalzo alla palpazione sono presenti in almeno il 50% dei casi di PBS, tuttavia la condizione può decorrere in modo asintomatico in un terzo dei casi (21).

#### *Approccio diagnostico*

Una paracentesi diagnostica dovrebbe essere eseguita su tutti i pazienti con cirrosi e ascite che vengono ricoverati per insufficienza epatica acuta-su-cronica. Una conta del numero assoluto dei neutrofili  $\geq 250$  cellule/mm<sup>3</sup> nel liquido ascitico lascia presupporre un'infezione ed è un'indicazione per iniziare una terapia antimicrobica empirica. *Saggi culturali del liquido ascitico dovrebbero essere iniettati direttamente nelle provette di cultura ematica a lato del letto del paziente*, dal momento che i metodi di coltura standard hanno un risultato diagnostico di solo il 50% dei casi di probabile PBS (22).

#### *Gestione*

L'antibiotico d'elezione per una sospetta PBS è la cefotaxima (2 grammi EV ogni 8 ore) o un'altra cefalosporina di terza generazione (21-23). Sfortunatamente il tasso di mortalità nella PBS va dal 30% al 40% nonostante un'adeguata copertura antibiotica (22); ciò potrebbe essere spiegato con il fatto che *il 30% dei pazienti con PBS sviluppa una sindrome epatorenale* (23), che ha un tasso di mortalità di oltre il 50% (si veda più avanti per la descrizione di tale sindrome).

**INFUSIONI DI ALBUMINA** Dal momento che la ipoperfusione renale gioca un ruolo importante nella patogenesi della sindrome epatorenale (si veda successivamente), studi clinici hanno valutato il ruolo delle infusioni di albumina nella PBS. I risultati di questi studi indicano che le infusioni di albumina possono ridurre l'incidenza della sindrome epatorenale nella PBS, ma solo in pazienti ad alto rischio; vale a dire quelli con BUN >30 mg/dl, creatinina >1 mg/dl e bilirubina >4 mg/dl (24). Il regime raccomandato di infusione di albumina è il seguente (24):

Giorno 1: 1,5 g/kg di peso corporeo, infuso entro 6 ore dalla diagnosi di PBS.

Giorno 3: 1,0 g/kg di peso corporeo.

Al momento è poco chiaro se il beneficio derivante dall'albumina sia dovuto ad un effetto sul volume, o sia collegato a un qualche altro effetto (ad esempio l'albumina ha attività antiossidante ed è anche in grado di legare le citochine).

#### **Gestione dell'ascite**

La formazione dell'ascite nei pazienti con cirrosi è in parte il risultato della ritenzione di sodio da parte dei reni in risposta all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. La gestione dell'ascite punta a contrastare la ritenzione di sodio utilizzando dei diuretici (furosemide e spironolattone), insieme a una minore assunzione di sodio.

### *Restrizione di sodio*

L'assunzione quotidiana di sodio dovrebbe essere limitata, se possibile, a 2 grammi (88 mEq) (22). Questo è spesso un obiettivo irraggiungibile in pazienti ospedalizzati (che richiedono per una serie di ragioni infusioni saline o lattato di Ringer), tuttavia un'assunzione superiore di sodio può essere tollerata quando la perdita urinaria di sodio è superiore agli 88 mEq al giorno (vale a dire, durante la terapia diuretica). La restrizione dei fluidi non è indispensabile, a meno che non si renda necessaria a causa di un'iposodiemia sintomatica.

### *Spironolattone*

Le azioni dell'aldosterone nel promuovere la ritenzione di sodio nei pazienti cirrotici possono essere antagonizzate dallo spironolattone. Tale farmaco è somministrato oralmente (oppure attraverso una sonda) alla dose iniziale di 100 mg una volta al giorno. La dose giornaliera può essere aumentata con incrementi di 100 mg, se necessario, fino a una dose massima giornaliera di 400 mg. L'utilizzo dello spironolattone da solo non è consigliato per il rischio di ipercaliemia (22).

### *Furosemide*

La terapia diuretica con la furosemide promuove la perdita di sodio e altresì riduce il rischio di ipercaliemia dovuta allo spironolattone. La dose iniziale è di 40 mg al giorno (orale o endovena) e questo dosaggio può essere gradualmente incrementato, con incrementi di 40 mg fino a una dose massima giornaliera di 160 mg, se necessario. La furosemide non dovrebbe essere utilizzata da sola poiché è meno efficace rispetto allo spironolattone nel trattamento dell'ascite derivante da cirrosi (22).

### *Paracentesi di grandi volumi*

I pazienti che presentano ascite tesa possono ricevere immediato sollievo dalla paracentesi di grandi volumi. Un volume di 5 litri può essere prelevato in una seduta senza che vi siano conseguenze emodinamiche avverse (25). Se vengono rimossi volumi maggiori, può essere somministrata l'albumina a un dosaggio di 8,5 mg/kg per ogni litro di fluido rimosso (23).

### *End-Points*

Non esiste limite per la perdita ponderale quotidiana nei pazienti cirrotici con edema e ascite (22). La perdita di liquido è consentita fino al raggiungimento del peso basale o di quello precedente la malattia, o finché non vi sia un indizio di azotemia prerenale. Un aumento nella creatinina serica di 2 mg/dl è una indicazione per una terapia diuretica discontinua. Evitare una diuresi eccessiva è una considerazione importante per limitare il rischio di sindrome epatorenale (si veda successivamente).

Circa il 10% dei pazienti con cirrosi e ascite presenta resistenza alla terapia diuretica (22). La prognosi in questa situazione è infausta e si dovrebbe prendere in considerazione il trapianto renale.

### **Sindrome epatorenale**

La sindrome epatorenale (HRS) è un'insufficienza renale funzionale (vale a dire che si verifica senza la presenza di una patologia renale intrinseca) che si verifica in pazienti con cirrosi avanzata, specialmente in quelli con peritonite batterica spontanea o sepsi da altra fonte (26).

### Patogenesi

La sindrome epatorenale è il risultato di alterazioni emodinamiche nei circoli splancnici e renali. La cirrosi è associata alla vasodilatazione splancnica e la risposta neuro-umorale a tale vasodilatazione (il sistema della renina) ha come risultato la vasocostrizione a livello di altri organi, inclusi i reni (26). La vasocostrizione renale crea una situazione dove il tasso di filtrazione glomerulare è vulnerabile a piccole riduzioni dell'output cardiaco. La sepsi è anche associata alla vasodilatazione splancnica, che potrebbe spiegare l'associazione tra la sepsi e il HRS.

### Diagnosi

I criteri diagnostici per la HRS sono elencati nella Tabella 39.3. I criteri includono insufficienza renale (creatinina serica >1,5 mg/dl) che non risponde alle infusioni di albumina e nessun'altra fonte di disfunzione renale (ad esempio droghe nefrotossiche, shock o patologie del parenchima renale).

**Tabella 39.3** Approccio clinico alla sindrome epatorenale

| Criteri diagnostici  | Gestione  |
|--|---|
| 1. Cirrosi con ascite  | 1. Terlipressina: 1-2 mg EV ogni 4-6 h  |
| 2. Creatinina serica >1,5 mg/dl  | Albumina: 1 g/kg (fino a 100 mg) il primo giorno, successivamente 20-40 mg al giorno <sup>†</sup> |
| 3. Assenza di miglioramento della funzione renale dopo due giorni di infusioni di albumina senza diuretici |   |
| 4. Nessuna evidenza di shock   | 2. TIPS: se la risposta a #1 non è quella desiderata  |
| 5. Assenza di farmaci nefrotossici   | 3. Trapianto di fegato: ottimale  |
| 6. Nessun indizio di malattia del parenchima renale  |   |

<sup>†</sup>In modo discontinuo se albumina sierica >4,5 g/dl.

Dal riferimento bibliografico n. 26.

### Gestione

La gestione della HRS è volta a correggere i cambiamenti emodinamici che sono responsabili della HRS. La terapia di prima linea include un vasocostrittore splancnico (la terlipressina, un analogo della vasopressina) e un espansore di volume (l'albumina). Un regime con dosaggio efficiente è mostrato nella Tabella 39.3. Oltre il 50% dei pazienti con HRS mostra un miglioramento nella funzione renale grazie a questo regime (26,27). Tuttavia, *l'HRS spesso si ripresenta dopo che il trattamento farmacologico è stato sospeso* e la sopravvivenza a lungo termine richiede il trapianto epatico (26). La derivazione porto-sistemica intraepatica transgiugulare (TIPS) può migliorare la funzione renale nella HRS (26), ma tale procedura favorisce l'encefalopatia epatica, quindi è riservata ai candidati al trapianto che non rispondono alla terapia farmacologica.

## ENCEFALOPATIA EPATICA

L'insufficienza epatica è responsabile di una encefalopatia caratterizzata da edema cerebrale, confusione mentale e stato di coscienza alterato. L'encefalopatia epatica è la principale manifestazione clinica nell'insufficienza epatica, mentre nell'insufficienza epatica acuta-su-cronica l'encefalopatia è generalmente preceduta da un episodio acuto (ad esempio emorragia delle varici). L'ammoniaca è stata riconosciuta come un fattore chiave nella patogenesi dell'encefalopatia epatica (28).

## Patogenesi

L'ammoniaca ( $\text{NH}_3$ ) è un prodotto della degradazione delle proteine ed è principalmente prodotta dall'intestino (e in minor quantità dal muscolo scheletrico e dai reni). Il fegato gioca un ruolo di primaria importanza nell'eliminare l'ammoniaca convertendola in urea nel rispettivo ciclo. Questo meccanismo di clearance diviene deficitario o viene perso completamente nell'insufficienza epatica e ciò ha come conseguenza il progressivo aumento dell'ammoniaca nel sangue. L'ammoniaca, infine, supera la barriera ematoencefalica e viene captata dagli astrociti, che utilizzano l'ammoniaca per convertire il glutammato in glutazione, vale a dire:



(Gli astrociti normalmente forniscono glutammina ai neuroni, che la utilizzano come substrato per la produzione di glutammato, un neurotrasmettitore.) Il sovraccarico di ammoniaca negli astrociti causa il conseguente accumulo di glutazione e ciò crea una forza osmotica che porta acqua all'interno degli astrociti. Il risultato è un edema cerebrale con danno astrocitario e trasmissione sinaptica alterata.

## Caratteristiche cliniche

Le principali caratteristiche dell'encefalopatia epatica progressiva sono elencate nella Tabella 39.4 (29). Agitazione e disorientamento prevalgono nelle fasi precoci, mentre lo stato di coscienza soporoso è la caratteristica dominante negli stati successivi. Sebbene i nervi cranici non siano interessati, può essere presente disartria (30). Possono comparire movimenti involontari come tremori o asterissi (movimenti clonici durante l'estensione del polso), mentre la sensibilità è preservata. Deficit neurologici focali sono considerati indizi di diagnosi alternative (30).

| Tabella 39.4 Stadi progressivi dell'encefalopatia epatica |  |
|---|--|
| Stadio  | Caratteristiche  |
| Stadio 0  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• No encefalopatia</li> </ul>   |
| Stadio 1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scarsa capacità di concentrazione</li> <li>• Euforia o depressione</li> <li>• Possibile presenza di asterissi</li> </ul>  |
| Stadio 2  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargia o apatia</li> <li>• Disorientamento</li> <li>• Asterissi generalmente presente</li> </ul>                        |
| Stadio 3  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonnolenza, ma responsiva ai comandi verbali.</li> <li>• Disorientamento grave</li> <li>• Assenza di asterissi</li> </ul> |
| Stadio 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coma</li> </ul>   |

Criteria "West Haven" dal riferimento bibliografico n. 22.

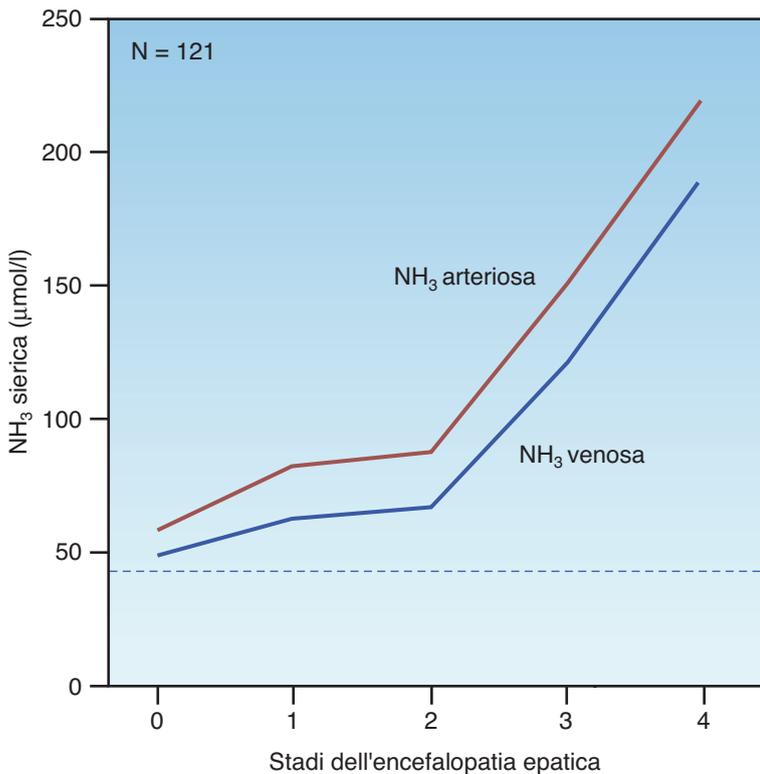
## Valutazione diagnostica

La diagnosi di encefalopatia epatica è generalmente fatta escludendo altre cause di alterazione dello stato mentale. Altre condizioni che dovrebbero essere prese in considerazione in pazienti con insufficienza epatica cirrotica includono: l'overdose

da farmaci, l'ematoma subdurale e l'encefalopatia di Wernike (da deficit di tiamina). Per escludere le altre diagnosi vengono effettuati studi di imaging. L'unico test diagnostico che potrebbe essere di aiuto per identificare l'encefalopatia epatica è il livello di ammoniaca serica.

#### *Ammoniaca sierica*

Visto il ruolo chiave che l'ammoniaca gioca nella patogenesi dell'encefalopatia epatica, non sorprende che i livelli di ammoniaca sierica siano tipicamente elevati nei pazienti con encefalopatia epatica. Questo è mostrato nella Figura 39.4 che dimostra la correlazione tra i livelli di ammoniaca del sangue (arterioso e venoso) e la presenza e gravità dell'encefalopatia epatica (31). Nonostante i livelli di ammoniaca siano moderatamente elevati in assenza di encefalopatia epatica (Stadio 0), i livelli sono più elevati in presenza di encefalopatia epatica e il tasso di aumento corrisponde alla gravità della condizione. Si noti che i livelli di ammoniaca sono più elevati nel sangue arterioso. Nonostante la differenza tra i livelli di ammoniaca arteriosa e venosa non sia in questo studio statisticamente significativa (31), il sangue arterioso sembra ottimale per identificare l'encefalopatia epatica negli stadi precoci della condizione.



**FIGURA 39.4** La relazione tra l'ammoniaca (NH<sub>3</sub>) arteriosa e venosa e la presenza e la gravità dell'encefalopatia epatica. Gli stadi dell'encefalopatia corrispondono a quelli nella Tabella 39.3. La linea punteggiata orizzontale rappresenta il limite superiore del livello normale dell'ammoniaca sierica (47 μmol/l) allo studio dell'ospedale. N = numero di pazienti sottoposti allo studio. Dati dal riferimento bibliografico n. 31.

## Trattamento

Il trattamento dell'encefalopatia epatica ha l'obiettivo di ridurre il carico di ammoniaca nel sistema nervoso centrale. La strategia più efficace è di impedire la produzione di ammoniaca nell'intestino utilizzando il lattulosio (terapia di prima linea) e antibiotici non assorbibili (terapia di seconda linea).

### Lattulosio

Il lattulosio è un disaccaride non riassorbibile che è metabolizzato nell'intestino dai "batteri acidolattici" (ad esempio il *Lactobacillus Acidophilus*) (32). Questo promuove la formazione di acidi grassi a catena breve e l'acidificazione risultante del lume dell'intestino riduce il carico di ammoniaca dall'intestino in due modi: (a) eliminando i microrganismi produttori di ammoniaca (principalmente bacilli aerobici gram-negativi) e (b) riducendo l'assorbimento di ammoniaca da parte dell'intestino. (Le azioni battericide del pH acido sono illustrate nella Figura 5.3.) Le raccomandazioni riguardanti il dosaggio per il lattulosio nell'encefalopatia epatica sono le seguenti (29):

1. *Via orale o nasogastrica*: iniziare con 45 ml di lattulosio ogni ora fino a evacuazione avvenuta, poi ridurre il dosaggio a 30 ml ogni 8-12 ore. Questa è la via d'elezione.
2. *Clistere di ritenzione*: mescolare 300 ml di lattulosio in un litro di acqua del rubinetto. Amministrare tramite clistere rettale e far ritenere per un'ora con il paziente in posizione Trendelenburg.

Il lattulosio può provocare una diarrea osmotica e il dosaggio dovrebbe essere ridotto (o temporaneamente sospeso) se la diarrea si ripresenta. In pazienti con diarrea all'esordio, si possono combinare dosaggi più bassi di lattulosio con antibiotici non assorbibili.

### Antibiotici non assorbibili

Gli antibiotici non assorbibili sono utilizzati per eliminare i microrganismi che producono ammoniaca (ad esempio i bacilli aerobici gram-negativi). I due regimi qui di seguito descritti possono essere utilizzati nell'encefalopatia acuta epatica:

1. *Neomicina*: la dose orale (nasogastrica) è da 3 a 6 grammi al giorno in 3 dosi separate e ha durata da una a due settimane (23).
2. *Rifaximina*: un regime di comprovato successo è quello con 1200 mg al giorno (400 mg per bocca o tubo nasogastrico ogni 8 ore) per 10-21 giorni (33).

La neomicina è la scelta tradizionale (ed è priva di effetti oto- e nefrotossici quando utilizzata in una terapia di breve durata), mentre la rifaximina (un analogo della rifampicina a largo spettro e bassa tossicità) sta acquistando rapidamente in credibilità. Attualmente non vi è prova della superiorità di nessuno di questi regimi farmacologici.

### Supporto nutrizionale

La restrizione proteica (che dovrebbe ridurre il carico di ammoniaca dall'intestino) non è raccomandabile in pazienti con encefalopatia epatica, dal momento che questi pazienti presentano aumentati tassi di catabolismo proteico e restringendo l'assunzione di proteine potrebbe verificarsi un bilancio negativo per quanto riguarda l'azoto (34). L'assunzione raccomandata di proteine nei pazienti malati in stadio critico è di 1,2 fino a 1,5 g/kg/die (si veda il Capitolo 47), quindi stare nel livello basso di tale range (1,2 g/kg/die) potrebbe rivelarsi la scelta migliore nei pazienti con encefalopatia epatica.

## CONCLUSIONI

---

### Ritorno all'intestino

Uno dei temi ricorrenti in questo volume è l'importanza dell'intestino come fonte di infezione in pazienti critici (si vedano i Capitoli 5 e 40). Due osservazioni in questo capitolo dimostrano i normali meccanismi di difesa che ostacolano le infezioni che originano dall'intestino.

La prima osservazione riguarda la capacità delle sonde di ridurre l'incidenza della sepsi e il deficit multiorgano nei pazienti con pancreatite grave. Questo sottolinea l'effetto trofico di nutrienti somministrati in grande quantità sull'integrità strutturale e funzionale della barriera mucosa del tubo digerente; vale a dire, la funzione "non-nutrizionale" della sonda. (Si veda il Capitolo 48 per ulteriori informazioni su questo argomento.)

La seconda osservazione è il verificarsi di una peritonite spontanea nei pazienti con cirrosi e ascite. Questo è un tipico esempio di un'infezione provocata dalla migrazione di patogeni attraverso la mucosa dell'intestino e pone l'accento sull'importanza del sistema reticoloendoteliale nell'intestino (principalmente rappresentato dal fegato) nella difesa contro la diffusione dei patogeni enterici.

## BIBLIOGRAFIA

---

### Pancreatite

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2012; 62:102–111.
2. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (Proinf-AISP). *Dig Liver Dis* 2004; 36:205–211.
3. Greer SE, Burchard KW. Acute pancreatitis and critical illness. A pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation. *Crit Care Med* 2009; 136:1413–1419.
4. Forsmark CE, Baille J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterol* 2007; 132:2022–2044.
5. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med* 2008; 168:649–656.
6. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1309–1318.
7. Gelrud D, Gress FG. Elevated serum amylase and lipase. *UpToDate* (accessed on May 30, 2013).
8. Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, Dave PB. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:2051–2055.

### Pancreatite grave

9. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues in the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2489–2494.
10. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, et al. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* 2013; 257:182–188.

11. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379–2400.
12. Hart PA, Bechtold ML, Marshall JB, et al. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *South Med J* 2008; 101:1126–1131.
13. Parrish CR, Krenitsky J, McClave SA. Pancreatitis. 2012 A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum. Silver Spring, MD: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition, 2012:472–490.
14. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002837.
15. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:432–439.
16. Al-Bahrani AZ, Abid GH, Holt A. et al. Clinical relevance of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36:39–43.
17. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32:2524–2536.

### Insufficienza epatica

18. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376:190–201.
19. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:165–169.
20. Saliba F, Ichai P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19:154–160.

### Ascite

21. Gilbert JA, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis: an update. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:365–370.
22. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:264–272.
23. Moore CM, van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: pathophysiology, diagnosis, and management. *World J Hepatol* 2013; 5:251–263.
24. Narula N, Tsoi K, Marshall JK. Should albumin be used in all patients with spontaneous bacterial peritonitis? *Can J Gastroenterol* 2011; 25:373–376.
25. Peltekian KM, Wong F, Liu PP, et al. Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in cirrhotic patients with diuretic resistant ascites. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:394–399.

### Sindrome epatorenale

26. Dalerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:131–1318.
27. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: evidence for present indications. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(Suppl):109–114.

### Encefalopatia epatica

28. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007; 132: 1368–1378.

29. Blei AT, Cordoba J, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1968–1976.
30. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 55:716–721.
31. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114:188–193.
32. Salminen S, Salminen E. Lactulose, lactic acid bacterial, intestinal microecology, and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 222(Suppl):45–48.
33. Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1019–1032.
34. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. *Gastroenterology* 2008; 134:1729–1740.