

CIROZA HEPATICĂ COMPLICAȚIILE CIROZEI HEPATICE

IMPORTANTA PROBLEMEI În ultimele decenii se constată o tendință de creștere a frecvenței cirozelor în toată lumea deși nu peste tot aceiași factori sunt responsabili sau precumpănesc în etiologia cirozelor. Cele mai comune cauze sunt virusurile hepatice și alcoolul. Virusurile hepatitelor cronice B, D și C sunt cauzele cele mai importante care conduc la ciroză. Întrucât cronicizarea și evoluția spre ciroză este mai evidentă pentru virusul hepatitic C, predomină ca număr pacienții cirofici cu această din urmă etiologie. În România în ultimii 10 ani se constată o creștere extrem de pronunțată a numărului de ciroze internate în clinici.

DEFINIȚIE: **Cirozele hepatice** reprezintă stadiu final de evoluție al tuturor hepatitelor cronice, indiferent de etiologie. **Ciroza** reprezintă stadiu cicatricial al hepatitelor cronice și se caracterizează printr-un proces de fibroză hepatică extinsă care delimitează nodulii de regenerare. În acest fel arhitectura hepatică normală este bulversată. Consecințele acestui proces anatomic sunt hipertensiunea portală (HP) și insuficiența hepatică (IH).

ETIOLOGIE: Cele mai frecvente cauze ale cirozelor hepatice sunt: virusurile hepatice: C, B sau B+D, alcoolul, steatohepatita nonalcoolică, hepatita imune (hepatita autoimună, ciroza biliară primitivă, colangita autoimună) hepatitele medicamentoase, metabolice (hemocromatoză, boala Wilson, galactozemie, tirozinoză), vasculare (boala veno-ocluzivă), criptogenetice (fără o cauză decelabilă).

DIAGNOSTIC:

a. Diagnosticul pozitiv, adică diagnosticul de ciroză hepatică, trebuie să dovedească existența procesului *anatomic* caracteristic: fibroza extinsă, formarea de noduli, bulversarea arhitecturii normale a ficatului sau *consecințele* procesului anatomic: HP și/ sau IH.

Clinic datele sunt necaracteristice. Simptomele pot releva hipertensiunea portală (disconfort abdominal, balonare, creșterea în volum a abdomenului, edeme vespérale) sau IH (astenție, gingivoragii, epistaxis). Obiectiv: rubeoza palmară, aspectul palpatoric al ficatului (margine ascuțită, fermitate), splenomegalie, circulație colaterală, ascită.

Procesul **anatomic** caracteristic de ciroză poate fi dovedit prin:

-*punție hepatică*: contraindicată în ascitele voluminoase, tulburări de coagulare (trombocite sub 60.000), rezultate fals negative în cirozele macronodulare:

-*ecografie, CT, RMN*, aspectul neregulat al suprafeței hepatice, inomogenitatea parenchimului.

HP: *clinic*: circulația colaterală, ascita, *ecografic*: ascita, comportamentul venei porte, splenomegalia, *endoscopic*: varicele esofagiene.

IH: *laborator*: scăderea factorilor de coagulare (timp protrombină, INR) anemiemia, semnele de Encefalopatie portală (conexiunea numerică, electrofizilogie, potențial de evocare)

b. Diagnosticul diferențial: cu alte forme de fibroză hepatică: "ciroză cardiacă" sau formare de noduli: hiperplazia nodulară focală, cu alte cauze de HP sau IH (cancerul hepatic)

- c. Diagnosticul etiologic:** markerii virali, consumul de alcool cu markerii consumului de alcool (gama GT, macrocitoza), markerii de autoimunitate (SMA, ANA, LKM1 etc).
- d. Diagnosticul de activitate:** prezența concomitentă a procesului inflamator, a „hepatitei”: transaminaze, ,gama globuline, VSH, bilirubină.
- e. Diagnosticul stadial.** Cirozele cunosc mai multe stadii evolutive, clasificate diferit după obiectivele urmărite. Clinic sunt descrise formele *compensate* (supraviețuire 10-12 ani) și *decompensate* (supraviețuire 2-3 ani). Recent, consensul Baveno IV împarte cirozele în 4 stadii:
 Stadiul I: fără varice, fără ascită, stadiul II: cu varice, fără ascită, stadiul III: cu ascită cu sau fără varice, Stadiul IV: cu hemoragie variceală cu sau fără ascită. Stadiile I și II corespund cirozelor compensate, iar stadiile III și IV celor decompensate. În această viziune elementul care face diferența între compensat și decompensat este *ascita*.
 În cirozele decompensate apar deci ascita, encefalopatia hepatică, hemoragia variceală și sindromul hepatorenal. Succesiunea obișnuită este ascită-peritonită bacteriană spontană (infecțarea lichidului ascitic- dovedită prin celularitatea lichidului ascitic-neutrofile peste 250/mm³, eventual cultură-) –sindrom hepatorenal (oligurie, retenție azotată, cretinină crescută).
 Clasificarea Child-Pugh (tabel) își păstrează valoarea, iar cea MELD (sistem computerizat ce utilizează creatinina, INR și bilirubina) se utilizează cu precădere pentru stabilirea priorității pe lista de transplant.

Clasificarea Child-Pugh a cirozelor hepatice

Parametri	Punctaj		
	1	2	3
Ascită	absentă	moderată	sub tensiune
Encefalopatia portală	absentă	gradul I-II	gradul III-IV
Albumina serică (g%)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirubina serică (mg%)	< 2	2 - 3	>3
Timp de protrombină (secunde peste normal)	< 4	4 - 6	> 6

Clasele A = 5-6 puncte, B = 7-9 puncte, C = 10-15 puncte

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ CUPRINDE:

- A) Măsuri generale și nutriționale
- B) Tratamentul anti-fibrotic
- C) Tratamentul specific în raport cu etiologia
- D) Profilaxia și tratamentul adecvat al complicațiilor specifice: hemoragia variceală, encefalopatia hepatică, ascita și peritonita bacteriană spontană, hiponatremia și sindromul hepato-renal
- E) Screening pentru carcinomul hepatocelular

F) Transplantul hepatic pentru pacienții în stadii terminale

A) Măsuri generale și nutriționale

Intervențiile nutriționale în ciroza hepatică au ca scop menținerea/ameliorarea stării de nutriție (malnutriția protein-calorică este prezentă la majoritatea pacienților cu ciroză hepatică), ameliorarea statusului imunologic și funcțiilor hepatice, stimularea regenerării hepatice, reducerea riscului de infecții, ameliorarea balanței azotate și reducerea morbidității perioperatorii, inclusiv post-transplant hepatic.

În **ciroza hepatică**, măsurile nutriționale cuprind 1) asigurarea necesarului protein-caloric, 2) asigurarea necesarului/corecțiilor deficitelor vitaminice, 3) scăderea ponderală în cazul pacienților obezi ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 4) restricția consumului de alcool și 5) intervenții nutriționale specifice în cazul pacienților cu encefalopatie hepatică, ascită, hepatită alcoolică.

Dieta recomandată pacienților cu ciroză hepatică trebuie să conțină un aport adecvat de calorii, proteine, vitamine și minerale pentru a asigura o balanță azotată pozitivă și corecția deficitelor. În 1997, Grupul de Consens al Societății Europene pentru Nutriție Parenterală și Enterală (ESPEN) a stabilit următoarele recomandări pentru managementul nutrițional al pacienților cu ciroză hepatică: la pacienții cu ciroză hepatică compensată este necesar un aport de 25-30 kcal non-protidice/kg corp plus 1.0-1.2 g proteine/kg corp; la pacienții malnutriți sau cu ciroză hepatică decompensată, se recomandă 35-40 kcal non-protidice/kg corp plus 1.5 g proteine/kg corp.

O recomandare esențială constă în *schimbarea comportamentului alimentar*: utilizarea energiei și economia de azot sunt optim asigurate prin 6-7 mese reduse cantitativ în timpul zilei și o gustare constituită din hidrocarbonate complexe seara târziu/noaptea, astfel încât să fie evitate intervalele de post alimentar mai mari de 6 ore, iar aportul proteinelor să fie uniform distribuit în cursul zilei.

Ruta orală trebuie preferată ori de câte ori toleranța digestivă o permite, atât pentru alimentație, cât și pentru administrarea de suplimente nutriționale. Alimentația enterală prin intermediul sondei naso-gastrice sau naso-jejunale poate înlocui ruta orală în cazul reducerii toleranței digestive. Prezența varicelor esofagiene nu reprezintă o contraindicație pentru nutriția enterală. Nutriția parenterală este recomandată în situații particulare, în care necesarul nutrițional nu poate fi asigurat pe cale orală/enterală: hemoragia digestivă, ileus, postoperator. Principalele dezavantaje ale nutriției parenterale constau în riscul hemoragic legat de plasarea unui cateter central la pacienți cu coagulopatie și trombocitopenie, riscul infecțios, aportul excesiv de lichide la pacienți cu retenție hidrosalină.

O serie de recomandări dietetice generale cum ar fi evitarea untului, ouălor, cafelei, ciocolatei, ciupercilor sau vegetalelor cu păstăi (fasole, linte, mazăre etc.) sunt măsuri nejustificate și lipsite de eficiență.

În *ciroza hepatică decompensată*, o serie de intervenții dietetice specifice se adaugă acestor principii nutriționale. Ele se adresează pacienților cu encefalopatie hepatică și retenție de fluide (ascită, edeme).

Encefalopatia hepatică subclinică este întâlnită la aproximativ 70% din pacienții cu ciroză hepatică și nu necesită intervenții nutriționale specifice. Majoritatea cazurilor de encefalopatie hepatică cu manifestări clinice sunt precipitate de evenimente ca hemoragia digestivă, infecții, dezechilibrul hidro-electrolitic/acido-bazic, constipație/diaree, administrarea de sedative. Deoarece ciroza hepatică este o afecțiune hipercatabolică, *restricția de rutină a proteinelor din dietă este nejustificată*. Peste 95% din pacienții cu ciroză hepatică tolerează o dietă cu conținut mixt de proteine (vegetale, bazate pe caseină, animale) de 1.5g/kg/zi. O minoritate de pacienți cu ciroză hepatică, prezintă episoade de encefalopatie hepatică precipitate exclusiv de aportul de proteine (îndeosebi de origine animală), fără alți factori precipitanți

asociați („encefalopatia hepatică endogenă”). Acești pacienți sunt considerați „intoleranți la proteine”. În cazul pacienților cu intoleranță proteică severă, se recomandă *restricția tranzitorie de proteine în dietă la 0.5g/kg corp/zi*. La acești pacienți, aportul suplimentar de azot pentru atingerea unei balanțe pozitive trebuie asigurat prin administrare de soluții de aminoacizi. Formulele îmbogățite (concentrație 36%) în aminoacizi cu catenă ramificată (Hepatamine) sunt preferate formulelor standard de aminoacizi.

Toleranța la proteinele din dietă variază și în raport cu sursa; proteinele din lapte și lactate sunt mai bine tolerate decât proteinele din carne, iar proteinele vegetale sunt mai bine tolerate decât proteinele animale. Toleranța crescută la proteinele vegetale din dietă reflectă conținutul crescut de fibre alimentare și efectul acestora asupra colonului (reducerea timpului de tranzit intestinal, scăderea pH-ului intraluminal, stimularea florei bacteriene fermentative, reducerea amoniogenezei și creșterea excreției fecale de amoniu). Toleranța și acceptabilitatea pacienților cu ciroză hepatică și encefalopatie portală față de proteinele vegetale din dietă este variabilă. În țările industrializate, în care consumul de proteine vegetale este limitat, dietele care conțin peste 50 g proteine vegetale sunt greu tolerate, determinând meteorism, flatulență, diaree și sașietate. În general, fiecare pacient trebuie încurajat să consume procentul maxim de proteine vegetale pe care îl tolerează; deoarece vegetalele au un conținut intrinsec și modest de sare, dieta conținând 30-40 g proteine vegetale pe zi este relativ ușor acceptată organoleptic. O dietă bazată pe caseină (lapte și lactate) este benefică și ușor acceptată.

Managementul nutrițional al pacienților cu retenție de fluide (ascită sau/și edeme) cuprinde reducerea aportului de sodiu și apă. Instituirea unei diete în care aportul de sodiu este inferior pierderilor determină eliminarea excesului de fluid. În spital, restricțiile severe de 250-500 mg Na/zi (0.63-1.3 g sare/zi) pot controla ascita chiar în cazul pacienților cu eliminare minimă de sodiu în urină. În practică, la pacienții nespitalizați, o restricție de sodiu de 2.5 g Na/zi (6.3 g sare/zi), corespunzând unei diete fără adaos de sare, este, de regulă, eficientă, relativ ușor acceptată organoleptic și nu limitează aportul protein-caloric. Restricția mai severă a aportului de sodiu la 1g Na/zi (2.5 g sare/zi) poate fi necesară ca măsură temporară la pacienții cu ascită severă dar nu se recomandă prelungirea acestui regim deoarece nu este gustos și se asociază cu reducerea semnificativă a aportului energetic și proteic. Restricția de fluide (sub 400-600 ml/zi) nu este necesară la majoritatea pacienților cu ascită dar trebuie considerată ca măsură temporară la pacienții cu hiponatremie diluțională.

În afara rolului direct hepatotoxic, alcoolul are un profund efect negativ asupra metabolismului protein-caloric. Alcoolul inhibă sinteza hepatică de proteine, sinteza de proteine destinate musculaturii scheletice, sinteza de proteine cu rol în apărarea imună, crește permeabilitatea intestinală și accentuează proteoliza musculară indusă de endotoxine/citokine, înlocuiește alte surse calorice din dietă, având însă eficiență energetică redusă comparativ cu acestea. Din aceste considerente (contribuția la progresia/decompensarea afecțiunii hepatice și accentuarea malnutriției protein-calorice) aportul de alcool este interzis tuturor pacienților cu ciroză hepatică, indiferent de stadiu și etiologie.

În cazul pacienților cu hepatită/ciroză alcoolică, de regulă malnutriți, cele mai importante recomandări dietetice constau în abținerea și asigurarea necesarului protein-caloric (40-50 kcal/kg/zi și 1.5-1.8 g proteine/kg/zi).

Aproximativ 40% din pacienții cu ciroză hepatică non-alcoolică prezintă *deficite vitaminice* ale vitaminelor liposolubile (A, E), 20% deficit de acid folic, iar 10% deficite ale complexului vitaminic B (acid nicotinic, tiamină, riboflavină, piridoxină, vitamina B12). Aceste deficite sunt mai frecvente și mai severe la pacienții cu ciroză alcoolică. Ele se datorează insuficienței hepatice, diminuării rezervelor hepatice (acid folic, vitamina B12), restricțiilor dietetice și malabsorbției. În ciroza hepatică colestatică,

deficitul vitaminelor liposolubile trebuie tratat chiar în absența manifestărilor clinice; în formele non-colestactice, tratamentul este indicat numai în prezența manifestărilor clinice. Formulele hidrosolubile sunt preferate. Vitamina A nu trebuie administrată în exces, peste doza de 5000 UI conținută în preparatele multivitaminice. Adeseori, nivelul seric scăzut al vitaminei A se datorează deficitului de zinc ce determină reducerea transportului extrahepatic. Suplimentele de vitamine hidrosolubile se administrează sub forma preparatelor multivitaminice. Manifestări clinice asociate cu ciroza hepatică, răspund relativ bine la corectarea deficitelor vitaminice: anemia macrocitară (acid folic, vitamina B12), neuropatia (piridoxină, tiamină, vitamina B12), ataxie, confuzie (tiamina).

În cazul pacienților supraponderali și obezi se recomandă reducerea aportului caloric cu 500-1000 kcal/zi, cu reducerea aportului de grăsimi (sub 30% aportul caloric zilnic), îndeosebi de grăsimi saturate (sub 7-8% din aportul caloric zilnic), consumul de glucide complexe din vegetale, fructe și cereale (care să asigure ≥55% din aportul caloric zilnic), proteine din surse preponderent vegetale și lactate (15% din aportul caloric zilnic), consumul de fibre alimentare 20-30 g/zi (fructe și legume, cereale - orz, ovăz, secară), aport adecvat de vitamine și minerale, aportul de calciu 1000-1500 mg/zi pentru prevenirea osteoporozei, excluderea alcoolului.

B) Tratamentul anti-fibrotic

Fibroza hepatică este un proces cronic caracterizat prin acumularea progresivă a matricei fibrilare extracelulare la nivel hepatic. Deși rata de progresie la ciroza hepatică este variabilă în raport cu etiologia, fibroza hepatică acompaniază toate afecțiunile cronice hepatice. Dezvoltarea fibrozei are un impact major asupra funcțiilor hepatice, deoarece modificarea compoziției matricei extracelulare determină schimbări biochimice și metabolice importante la nivel hepatic. În stadiul de ciroză hepatică, fibroza hepatică avansată se asociază cu formarea de noduli de regenerare și modificări angioarhitecturale ce duc la apariția și progresia hipertensiunii portale și complicațiilor acesteia. La nivel teoretic, contracararea procesului fibrogenetic reprezintă o alternativă terapeutică aplicabilă tuturor formelor de ciroză hepatică, indiferent de etiologie. Cu toate că nu există agenți terapeutici specific destinați fibrozei hepatice aprobați pentru utilizare practică, mecanismele fibrozei hepatice și populațiile celulare implicate în acest proces sunt cunoscute în detaliu, oferind o gamă largă de potențiali agenți terapeutici a căror investigare se află în curs în studii clinice.

Agenții terapeutici cu rol anti-fibrotic pot fi clasificați în:

1. Agenți destinați tratamentului etiologic al afecțiunii hepatice
2. Agenți care interferează cu mecanismele injuriei celulare
3. Agenți anti-inflamatori
4. Agenți care blochează activarea celulei stelate
5. Agenți care stimulează apoptoza miofibroblaștilor activați
6. Antioxidanți

1. Agenți destinați tratamentului etiologic al afecțiunii hepatice

Eliminarea factorilor cauzali ai injuriei hepatice rămâne cel mai eficient mod de limitare a extensiei fibrozei hepatice. Acest principiu a fost demonstrat prin **tratamentul antiviral al hepatitelor cronice virale, tratamentul imunosupresor al afecțiunilor autoimune hepatice, abținerea în cazul etiologiei etanolice sau tratamentul chelator al afecțiunilor hepatice genetic-metabolice** (boala Wilson, hemocromatoza).

2. Agenți care interferează cu mecanismele injuriei celulare

Toate afecțiunile care determină fibroză hepatică rezultă din injuria hepatocitelor sau colangiocitelor care, la rândul ei, activează miofibroblaștii fibrogenici și determină un răspuns cicatricial reparator. Un exemplu clasic de citoprotecție este limitarea

injuriei colangiocitelor și fibrozei hepatice prin **administrare de acid ursodeoxicolic în ciroza biliară primitivă**.

Noi molecule cu efect hepatoprotector au fost evaluate în studii experimentale: factorul de creștere al hepatocitelor (hepatocyte growth factor) – un potent factor mitogen pentru hepatocite, exercită efecte antifibrotice remarcabile în studiile experimentale; inhibitori ai caspazei - agenți anti-apoptotici hepatocitari ce reduc fibroza în modele experimentale.

3. Agenți anti-inflamatori

Recrutarea celulelor inflamatorii la locul injuriei este un eveniment major în procesul de reparare cicatricială tisulară, asociat cu eliberarea de mediatori solubili ai inflamației (PDGF, TGF- β) ce controlează proliferarea celulei stelate și producția matricei extracelulare. În acest sens, corticosteroizii sunt utilizați de peste 4 decenii pentru tratamentul afecțiunilor imun-mediate hepatice. O strategie similară ce reduce nivelul citokinelor proinflamatorii ca TNF- α prin administrare de pentoxifilină sau anticorpi monoclonali anti-TNF- α (infliximab) s-a dovedit eficientă în studii clinice în tratamentul hepatitei etanolice.

Chemokinele eliberate de celula stelată amplifică infiltratul inflamator local. De aceea, interferența cu sistemul chemokinelor reprezintă o strategie promițătoare pentru limitarea fibrozei.

Administrarea de citokine anti-inflamatorii ca IL-10, precum și inhibitorii lipo- și ciclooxygenazei, reprezintă strategii alternative de control al inflamației și fibrozei hepatice.

4. Agenți care blochează activarea celulei stelate

În principiu, acești agenți blochează tranziția celulei stelate (miofibroblast) în stadiul activat, responsabil de fibrogenza hepatică. Deși, principial, limitarea activării celulei stelate reprezintă o strategie anti-fibrotică optimă, efectul ei este limitat de stadiul avansat al procesului de fibrogenză și activare miofibroblastică întâlnit în practică. **Interferonul- γ** inhibă activarea celulei stelate, reduce proliferarea și sinteza de collagen în studii experimentale. Studii experimentale și clinice (HALT-C, EPIC, COPILOT) ce au evaluat efectul **interferonului- α** asupra fibrozei hepatice asociate cu infecția virală C nu s-au asociat semnificativ cu prevenirea progresiei fibrozei, prevenirea complicațiilor sau creșterea supraviețuirii. „**Glitazonele**” sunt liganzi selectivi ai factorului nuclear de transcripție pentru receptorul activat al peroxizomului (PPAR- γ). Expunerea miofibroblaștilor la liganzii PPAR- γ inhibă fenotipul activat și limitează fibroza, observație rezultată din **utilizarea glitazonelor la pacienții cu steatohepatită non-alcoolică**.

O serie de citokine sunt implicate în menținerea statusului activat al celulei stelate, reprezentând potențiale „ținte” terapeutice pentru dezvoltarea unor agenți care interferă cu fenotipul activat al miofibroblaștilor. Inhibitorii tirozin-kinazelor, inclusiv ai receptorului PDGF (imatinib mesilat), studiați și aprobați în practică pentru tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale, au demonstrat un efect anti-fibrotic semnificativ în studiile experimentale. De asemenea, rapamicina, un imunosupresor utilizat în transplantul hepatic, inhibă activarea miofibroblaștilor și limitează fibroza hepatică. Antagoniștii receptorilor endotelinei (bosentan) sunt creditați, de asemenea, cu activitate antifibrotică. Blocada sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ce mediază proliferarea celulei stelate, infiltratul cu celule inflamatorii și producerea de collagen, are efect anti-fibrotic în studii experimentale. Canabinoizii acționând pe receptorii CB1 au efect pro-fibrogenetic; din păcate, inhibitorii receptorilor CB1 (rimonabant) cu efecte anti-fibrotice demonstrate la pacienții cu steatohepatită non-alcoolică, nu au fost aprobați pentru utilizare practică datorită efectelor adverse psihiatrice. Inhibiția leptinei circulante sau administrarea de adiponectină recombinantă – citokine produse de țesutul adipos, au potențial antifibrogenetic în patologia umană.

5. Agenți care stimulează apoptoza miofibroblaștilor activați

Glutotoxina, un antibiotic derivat din fungi, reduce numărul miofibroblaștilor activați. O altă strategie de inducere a apoptozei miofibroblaștilor este reprezentată de stimularea celulelor NK.

6. Antioxidanți

Eliberarea speciilor reactive de oxigen se asociază cu o serie de evenimente tisulare și celulare ce duc la progresia fibrozei. Compușii antioxidanți ca tocoferolul (vitamina E), silimarina și-au demonstrat potențialul anti-fibrogenetic în modele experimentale. Deși eficientă în modelele experimentale, strategia antioxidantă, aplicată în practica umană datorită caracterului inofensiv și bine tolerat, nu s-a dovedit eficientă.

7. Limitarea depunerii matricei extracelulare

Moleculele care interferă cu producerea de collagen sau alte componente ale matricei extracelulare, contracarează „direct” activitatea miofibroblaștilor. Colchicina este prototipul agenților anti-fibrotici cu acțiune directă; ea ameliorează fibroza histologică și supraviețuirea pacienților cu ciroză alcoolică.

C) Tratamentul specific în raport cu etiologia (aceste recomandări vor fi dezvoltate în ghidurile specifice acestor afecțiuni)

- flebotomia pentru hemocromatoză
- administrarea de D-penicilamină pentru boala Wilson
- interzicerea consumului de alcool în ciroza alcoolică
- tratamentul antiviral în cirozele secundare infecțiilor virale B și C
-

D) Profilaxia și tratamentul adecvat al complicațiilor specifice: hemoragia variceală, encefalopatia hepatică, ascita și peritonita bacteriană spontană, sindromul hepato-renal

Anticiparea, prevenirea și managementul adecvat al complicațiilor reprezintă cea mai importantă intervenție terapeutică la pacienții cu ciroză hepatică.

1. Profilaxia primară a hemoragiei variceale

Consensurile actuale (Baveno IV și AASLD) recomandă screeningul varicelor esofagiene în cazul tuturor pacienților cu ciroză hepatică, la momentul inițial al diagnosticului. Varicele esofagiene sunt prezente la 30-40% din pacienții cu ciroză hepatică compensată și 60% din pacienții cu ciroză hepatică decompensată în momentul diagnosticului. Scopul screeningului varicelor esofagiene este definirea pacienților în cazul cărora se recomandă tratamentul profilactic pentru prevenirea primului episod de hemoragie variceală.

La pacienții fără varice esofagiene la endoscopia inițială, riscul apariției acestora este de 5% anual, iar endoscopia de control este indicată la 2-3 ani de la examinarea precedentă. La pacienții cu varice esofagiene mici, riscul de progresie al acestora este de 10-15% pe an, iar repetarea endoscopiei este indicată la 1-2 ani interval. În cazul pacienților cu varice esofagiene mari, endoscopia este indicată numai în cazul hemoragiei variceale.

Mărimea varicelor, evaluată endoscopic, reprezintă cel mai important factor de risc asociat cu hemoragia variceală. Pacienții cu risc crescut de hemoragie variceală sunt: 1) pacienții cu varice esofagiene mari, 2) pacienții cu varice esofagiene mici și semne roșii variceale și 3) pacienții cu varice esofagiene mici și insuficiență hepatică severă (clasa Child C). Aceste categorii de pacienți necesită tratament pentru profilaxia primară a hemoragiei variceale. Prevenirea hemoragiei variceale se realizează prin tratament farmacologic, endoscopic sau combinația acestora.

Tratamentul farmacologic se realizează cu **beta-blocante neselective (BBNS) (propranolol, nadolol)**. BBNS reduc riscul de sângerare de la 24% la 15% după 2 ani. BBNS acționează prin 2 mecanisme: 1) reduc debitul cardiac prin blocada receptorilor β_1 și 2) determină vasoconstricție splanhnică și reduc fluxul în colateralele

porte prin blocada receptorilor β_2 . Răspunsul la tratament se apreciază prin modificarea gradientului de presiune hepatică (HVPG): scăderea acestuia ≤ 12 mm Hg sau cu ≥ 20 mm Hg față de valoarea inițială sau, mult mai ușor și rapid, prin scăderea alurii ventriculare cu $>25\%$ față de valoarea bazală. Doza BBNS este crescută progresiv până la doza maximă tolerată. Tratamentul cu BBNS trebuie menținut pe termen nedefinit; în cazul întreruperii tratamentului cu BBNS, riscul hemoragic revine rapid la nivelul inițial. Controlul endoscopic al pacienților aflați în tratament cu BBNS nu este necesar. Asocierea propranololului cu un vasodilatator (isosorbid-5-mononitrat) pentru creșterea eficienței s-a asociat cu rezultate contradictorii și nu este recomandată de rutina în practică. Carvedilolul (BBNS asociat cu activitate intrinsecă anti- α_1 adenergetică) s-a dovedit superior propranololului și ligaturii endoscopice profilactice în prevenirea primului episod hemoragic, dar nu este inclus încă în recomandările terapeutice standard.

Aproximativ 30% dintre pacienții cu varice esofagiene mari au contraindicații sau nu tolerează tratamentul cu BBNS, iar alți 30% au un răspuns terapeutic nesatisfăcător apreciat prin scăderea HVPG. **Ligatura endoscopică profilactică** a varicelor esofagiene reprezintă o alternativă acceptată pentru pacienții care nu tolerează terapia farmacologică profilactică. Ligatura se realizează în 1-4 sesiuni succesive, până la obliterarea completă a varicelor.

Compararea BBNS cu ligatura endoscopică profilactică a condus la rezultate contradictorii în ceea ce privește eficiența superioară a ligaturii în profilaxia sângerării; numărul și severitatea reacțiilor adverse au fost mai mari în grupul cu ligatură. **Combinăția BBNS plus ligatură endoscopică** nu s-a dovedit superioară ligaturii în prevenirea primului episod de sângerare variceală.

Consensul Baveno IV (2005) recomandă utilizarea BBNS ca terapie de prima linie pentru profilaxia primară a hemoragiei variceale, ligatura endoscopică fiind rezervată pacienților cu contraindicații/ineficiență/intoleranță la BBNS. **Ghidul AASLD 2007** recomandă, în cazul pacienților cu varice medii/mari și risc de sângerare (semne roșii sau clasa Child C), BBNS sau ligatura endoscopică ca terapie de primă linie pentru profilaxia hemoragiei variceale.

2. Tratamentul hemoragiei acute variceale

Hemoragia variceală este o complicație majoră a hipertensiunii portale și cauza principală de deces la pacienții cu ciroză hepatică. Hemoragia variceală reprezintă 60-70% din toate hemoragiile digestive superioare la pacientul cirotic. Hemoragia variceală se oprește spontan în 40-50% din cazuri. Mortalitatea și riscul de resângerare cresc dramatic în primele 6 săptămâni după primul episod de hemoragie variceală. În ciuda progreselor și standardizării terapiei farmacologice și endoscopice în ultimele 2 decade, mortalitatea prin hemoragie variceală rămâne de aproximativ 20% la 6 săptămâni, aproximativ 40% dintre aceste decese datorându-se hemoragiilor necontrolate.

Hemoragia acută variceală reprezintă cea mai rapidă și severă formă de hemoragie digestivă superioară. Ea necesită internare, în funcție de gravitate, în serviciile de terapie intensivă/gastroenterologie, în grija unei echipe complexe, formată din gastroenterolog/endoscopist, terapeut intensiv, radiolog antrenat pentru radiologie intervențională, chirurg și personal mediu cu experiență în îngrijirea acestor cazuri.

Tratamentul hemoragiei acute variceale cuprinde **A) măsuri generale** și **B) tratamentul specific**.

A) Măsuri generale

Măsurile generale au ca obiective **1) resuscitarea și echilibrarea hemodinamică** și **2) prevenirea și tratamentul complicațiilor** asociate cu hemoragia digestivă la pacientul cirotic (aspirația, encefalopatia hepatică, decompensarea afecțiunii hepatice, insuficiența renală, infecțiile bacteriene).

1) Resuscitarea pacientului cu hemoragie variceală are 2 obiective majore: a) combaterea hipovolemiei prin administrare de substanțe cristaloid, macromoleculare și sânge pentru a asigura o perfuzie sistemică adecvată și b) corecția hematologică prin transfuzii de sânge și preparate de sânge pentru a asigura oxigenarea tisulară adecvată și a corecta tulburările de coagulare. Scopul acestor măsuri este menținerea hematocritului la valori de 22-25% și a hemoglobinei la 7-8 g/dl, menținerea presiunii sistolice la valori de 100 mm Hg și a alurii ventriculare sub 110 bătăi/minut, menținerea presiunii venoase centrale peste 2 cm H₂O și a debitului urinar peste 40 ml/h. Evitarea hipotensiunii prelungite este de o importanță particulară pentru prevenirea infecțiilor și insuficienței renale, asociate cu riscul de resângere și deces.

Corecția hipovolemiei trebuie instituită imediat după spitalizarea pacientului prin administrare de soluții cristaloid și plasma expanders. Se administrează soluție salină, glucozată sau Ringer lactat cu un debit ajustat în raport cu statusul cardio-respirator, cu scopul stabilizării semnelor vitale. Pot fi utilizate două linii venoase periferice mari; cateterizarea venoasă centrală nu oferă avantaje și poate întârzia resuscitarea. Perfuzia continuă până în momentul în care sunt disponibile sângele și preparatele de sânge necesare corecției masei sanguine.

Transfuziile sanguine trebuie inițiate imediat ce este evident că sângerea continuă, pacientul se află în stare de șoc sau prezintă un hematocrit sub 20%. Transfuziile de sânge integral sau masă eritocitară trebuie continuate până când pacientul este hemodinamic stabil, iar hemoglobina atinge 7-8 g/dl (hematocrit 23-25%). Pentru pacienții cu hemoragie variceală activă și debit crescut, vârstnici și pacienții cu afecțiuni ischemice sau respiratorii, se recomandă ca transfuziile să continue până la un hematocrit de peste 30%, pentru a preveni ischemia. Se recomandă evitarea supra-transfuziilor deoarece cresc presiunea portală și riscul de resângere. O unitate de masă eritocitară crește hemoglobina cu aproximativ 1 g/dl, iar hematocritul cu 3%. Coagulopatia trebuie corectată prin administrare de plasmă proaspătă congelată (PPC) (1 unitate PPC masoară 200-250 ml și crește activitatea fiecărui factor al coagulării cu 2-3%). Trombocitopenia este corectată prin administrare de sânge integral (trombocitele existente într-o unitate de sânge cresc valoarea sanguină cu 5 000/mm³) sau, la valori sub 50 000/mm³, prin administrare de masă trombocitară. Administrarea de oxigen pe sondă nazală poate fi utilă la pacienții cu semne de oxigenare inadecvată. Aspirația naso-gastrică nu este obligatorie dar ea permite monitorizarea activității hemoragiei, eliminarea sângelui din tubul digestiv superior, administrarea medicamentelor la pacienții comatoși, prevenirea și tratamentul encefalopatiei hepatice prin administrare de lactuloză pe sondă.

b) Prevenirea și tratamentul complicațiilor asociate cu hemoragia variceală (pneumonia de aspirație, infecțiile bacteriene, encefalopatia hepatică, insuficiența renală) se realizează printr-o suită de intervenții specifice.

Aspirația sângelui/conținutului gastric reprezintă o complicație redutabilă apărută în cursul episodului hemoragic, îndeosebi în asociere cu hematemiza, examinarea endoscopică în urgență și plasarea sondei cu balon. Ea este favorizată de severitatea hemoragiei și alterarea statusului mental al pacienților (encefalopatie hepatică, stare de șoc). Aspirația poate fi prevenită prin plasarea pacientului în decubit lateral stâng, intubație oro-traheală și aspirație naso-gastrică. Pneumonia de aspirație se tratează prin administrare de antibiotice, oxigen. *Infecțiile bacteriene (peritonita bacteriană spontană, tromboflebita de cateter, infecțiile urinare)* sunt întâlnite la 35-66% dintre pacienții cu hemoragie variceală. Profilaxia cu antibiotice cu spectru larg, care să cuprindă bacilii Gram negativi și cocii Gram pozitivi (**vezi peritonita bacteriană spontană**), reduce riscul resângerii și mortalitatea la pacienții cu hemoragie variceală. Chinolonele sunt preferate datorită eficienței, costului redus și ușurinței în administrare. La pacienții din clasa cu risc crescut (șoc hipovolemic, ascită refractară, icter, malnutriție), administrarea de ceftriaxonă i.v. s-a dovedit superioară

chinolonelor. Administrarea profilactică de antibiotice reprezintă o parte integrantă a tratamentului hemoragiei digestive superioare în ciroza hepatică. Hemoragia variceală poate precipita *encefalopatia hepatică*. Profilaxia prin administrare de lactuloză oral sau pe sondă naso-gastrică este controversată, iar tratamentul este prezentat în **capitolul Encefalopatia hepatică**. *Insuficiența renală* poate fi precipitată de hemoragia variceală printr-o combinație de factori: necroza acută tubulară și sindromul hepato-renal, depleția de volum, sepsisul și o serie de medicamente (îndeosebi aminoglicozide și antiinflamatoriile non-steroidiene). Tratamentul constă în corecție volemică prin administrare de soluții macromoleculare, administrarea de agenți vasoconstrictori (terlipresină), evitarea medicamentelor nefrotoxice. Monitorizarea diurezei, ionogramei și creatininei este utilizată ca indicator al perfuziei renale (**vezi sindromul hepato-renal**). Ascita voluminoasă, în tensiune, beneficiază de paracenteză evacuatorie acompaniată de administrarea de albumină 8-10 g pentru fiecare litru de ascită evacuat. Această manevră reduce hipertensiunea portală și presiunea în colateralele porto-sistemice, inclusiv în varicele esofagiene.

B) Tratamentul specific (hemostaza)

Tratamentul specific al hemoragiei variceale are ca scop asigurarea hemostazei și este bazat pe combinația dintre **tratamentul cu agenți farmacologici vasoactivi și tratamentul endoscopic**. **Tamponada cu balon, șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular și intervenția chirurgicală** au indicații și aplicabilitate limitată.

1. Tratamentul farmacologic

Agenții farmacologici eficienți pentru tratamentul hemoragiei variceale sunt a) vasopresina și analogul ei terlipresina și b) somatostatina și analogii ei octreotide și vapreotide. Alegerea depinde de disponibilitate, resursele și experiența locală. Terlipresina reprezintă prima alegere datorită eficienței în controlul hemoragiei, reacțiilor adverse reduse și faptului că este singura terapie asociată cu creșterea supraviețuirii în studiile clinice randomizate și metaanalize. Somatostatina, octreotidul sau vapreotidul reprezintă cea de a doua alegere. Atunci când acești agenți nu sunt disponibili, se recomandă administrarea de vasopresină asociată cu nitroglicerina transdermic.

Vasopresina determină o marcată vasoconstricție splanhnică, scăderea fluxului și presiunii în portă și colateralele portale și, prin urmare, scăderea presiunii în varicele esofagiene. Ea determină însă și o marcată vasoconstricție sistemică responsabilă de reacții adverse severe (aritmii, infarct miocardic, accidente cerebro-vasculare, ischemie mezenterică, insuficiență respiratorie și hiponatremie prin efectul antidiuretic) ce impun întreruperea terapiei în aproximativ 25% din cazuri. Combinația **vasopresinei plus nitroglicerina** reduce incidența și severitatea reacțiilor adverse și realizează un control superior al hemoragiei variceale. Vasopresina se administrează i.v. în doză de 0.4 U/min. Nitroglicerina se administrează simultan i.v sau, preferabil, sublingual sau transdermic în doză de 20 mg/zi, cu menținerea TA sistolice peste 100 mm Hg.

Terlipresina este analogul vasopresinei cu acțiune prelungită și reacții adverse reduse. Terlipresina realizează controlul eficient al hemoragiei și crește semnificativ supraviețuirea pacienților cu hemoragie variceală, prevenind un deces la fiecare 6 pacienți tratați. Un avantaj al utilizării terlipresinei constă în ameliorarea semnificativă a funcției renale și prevenirea sindromului hepato-renal la pacienții cu ciroză hepatică și hemoragie variceală. Terlipresina se administrează în bolus i.v. inițial 2 mg la 4-6 ore timp de 48 de ore. La 24 de ore de la obținerea hemostazei, doza poate fi redusă la 1 mg la 4-6 ore timp 5 zile pentru prevenirea resângerării precoce. Eficiența terlipresinei în controlul hemoragiei acute variceale este de 75-80% la 48 de ore și de 67% la 5 zile. Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește controlul hemoragiei variceale între terlipresină, vasopresină sau vasopresină plus nitroglicerina, dar

reacțiile adverse sunt semnificativ mai reduse și mai puțin severe în grupul pacienților tratați cu terlipresină. De asemenea, nu există diferențe semnificative în ceea ce privește eficiența între terlipresină, somatostatina sau terapia endoscopică. Reacțiile adverse sunt blânde și constau în crampe abdominale, diaree, bradicardie, hipertensiune. În 2-4% din cazuri terlipresina determină reacții adverse severe (aritmii, angină, ischemie mezenterică, accidente cerebro-vasculare, ischemie periferică) ce impun întreruperea tratamentului.

Somatostatina se administrează în perfuzie continuă în doză de 250 $\mu\text{g}/\text{h}$ după un bolus inițial de 250 μg . Administrarea în bolus poate fi repetată, iar doza crescută la 500 $\mu\text{g}/\text{h}$ la pacienții cu risc crescut (sângerare activă, severă, în momentul endoscopiei digestive). Tratamentul trebuie continuat timp de 5 zile pentru prevenirea resângerării precoce. Reacțiile adverse la administrarea de somatostatina sunt ușoare și constau în bradicardie, diaree, hiperglicemie, crampe abdominale. Somatostatina determină o rată similară a hemostazei și mortalității, dar reacții adverse mai rare și mai ușoare comparativ cu vasopresina. Nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește controlul hemoragiei, rata mortalității și resângerării și reacțiile adverse (comune și majore) între sandostatina și terlipresină.

Octreotidul este un analog sintetic al somatostatinei cu durată de acțiune prelungită. Se administrează în doza empirică de 25-50 $\mu\text{g}/\text{h}$ după un bolus inițial de 50 μg administrat s.c. sau i.v. Pentru prevenirea resângerării, tratamentul trebuie continuat timp de 5 zile. Reacțiile adverse sunt asemănătoare cu cele ale somatostatinei. Dozele de octreotid utilizate empiric pentru controlul hemoragiei variceale nu determină o reducere marcată și susținută a presiunii în vena portă și colateralele porto-sistemice. În plus, administrarea i.v. a octreotidului se asociază cu o diminuare progresivă a efectului hemodinamic al acestuia. De aceea, efectul hemodinamic al octreotidului asupra circulației portale, doza și ruta de administrare, precum și eficiența în controlul hemoragiei variceale rămân controversate. În studiile clinice randomizate placebo-controlate, octreotidul s-a dovedit superior vasopresinei și echivalent terlipresinei în controlul hemoragiei variceale, cu reacții adverse mai puțin frecvente și mai ușoare, demonstrând astfel o eficiență clinică remarcabilă.

2. Tratamentul endoscopic

Hemostaza endoscopică a hemoragiei variceale se realizează prin scleroterapie sau ligatură endoscopică variceală. Ambele metode endoscopice s-au dovedit eficiente pentru controlul hemoragiei variceale în 80-90% din cazuri. Deși o metaanaliză recentă arată că ligatura endoscopică este superioară scleroterapiei și se asociază cu o rată mai mică de reacții adverse, numeroase studii clinice randomizate placebo-controlate nu au dovedit diferențe semnificative între cele două proceduri în ceea ce privește controlul hemoragiei și mortalitatea post-hemoragică. Scleroterapia trebuie efectuată de către un endoscopist cu experiență și se asociază cu o rată de complicații de 10-20% și o mortalitate legată de procedură de 2%. Ligatura endoscopică este mai dificil de realizat în hemoragia activă deoarece sângele și prezența ligatorului reduc vizibilitatea și plasarea eficientă a benzilor elastice variceale. Alegerea scleroterapiei sau ligaturii endoscopice pentru terapia hemoragiei acute variceale depinde de disponibilitățile și experiența locală. În momentul actual, ligatura reprezintă metoda endoscopică recomandată pentru hemostaza variceală, scleroterapia fiind rezervată situațiilor în care ligatura nu este disponibilă sau este dificil de realizat din punct de vedere tehnic.

3. Șuntul porto-sistemic intrahepatic tranjugular

În cazul în care terapia endoscopică nu reușește să asigure hemostaza (aproximativ 10% din cazuri), hemoragia variceală poate fi controlată prin efectuarea unui șunt portosistemic transjugular (TIPS) în urgență. În ciuda hemostazei eficiente, mortalitatea la 6 săptămâni post-TIPS variază între 27% și 55%, ca urmare a agravării

insuficienței hepatice și complicațiilor post-hemoragice (encefalopatie, sindrom hepatorenal, infecții). TIPS poate reprezenta terapia de elecție aplicată în primele 24 de ore de la internare în cazul pacienților cu HPVG \geq 20 mm Hg.

4. Tamponada cu balon

Tamponada cu balon realizează hemostaza variceală prin compresia directă a locului efracției variceale. Controlul hemoragiei se obține în 80-90% din cazuri, dar 50% dintre pacienți resângerează la dezumflarea balonului. Complicațiile manevrei sunt frecvente (6-20% din cazuri) și uneori letale. Ele includ pneumonia de aspirație, ulcere esofagiene, ruptura esofagului, obstrucția căilor respiratorii superioare. Datorită frecvenței și severității complicațiilor asociate și ratei crescute de resângerare, se recomandă ca tamponada cu balon să fie utilizată numai în unitățile de terapie intensivă, pentru controlul temporar al hemoragiei variceale până la aplicarea terapiei definitive.

5. Chirurgia

De la introducerea în practică a TIPS, intervențiile chirurgicale decompresive (de șunt) sau de devascularizație au fost practic abandonate. Ele sunt rezervate, în mod excepțional, pacienților din clasa Child A cu hemoragie variceală necontrolată, în situația în care TIPS nu este disponibil, iar în centrul respectiv există un chirurg bine antrenat pentru acest tip de intervenții.

În ciuda acestor măsuri, în 10-20% din cazuri hemoragia nu poate fi controlată sau pacienții resângerează precoce. Mortalitatea în aceste cazuri variază între 30 și 50% în diferite studii. Numai aproximativ 20% din cauzele de deces sunt reprezentate de hemoragia activă necontrolată ce duce la exanguinare, majoritatea cazurilor de deces datorându-se decompensării afecțiunii hepatice (insuficiență hepatică, encefalopatie), sindromului hepato-renal și infecțiilor precipitate sau agravate de hemoragie, în ciuda hemostazei eficiente.

În concluzie, recomandarea actuală pentru tratamentul hemoragiei acute variceale cuprinde 1) măsuri de stabilizare hemodinamică, 2) profilaxia cu antibiotice, 3) tratamentul farmacologic și 4) endoscopic. Tratamentul farmacologic vasoactiv trebuie inițiat precoce, în momentul suspiciunii hemoragiei variceale, ideal în timpul transportului pacientului către spital. Ligatura/scleroterapia endoscopică se vor efectua după admiterea pacientului în spital, inițierea măsurilor de resuscitare și stabilizarea hemodinamică a pacienților. TIPS reprezintă terapia de salvare rezervată cazurilor de hemoragie variceală necontrolate prin tratament farmacologic și endoscopic. Tamponada cu balon este utilă atunci când tratamentul farmacologic și/sau endoscopic nu sunt disponibile sau esuează, pentru a castiga timp în așteptarea unei terapii definitive. Intervenția chirurgicală are indicație limitată.

Tratamentul varicelor gastrice

Nu există măsuri specifice pentru prevenirea sângerării inițiale din varicele gastrice. Prin extrapolarea datelor din profilaxia primară a hemoragiei din varicele esofagiene, BBN sunt indicate la pacienții cu varice gastrice mari/cu risc de sângerare.

Tratamentul hemoragiei acute din varicele gastrice nu este standardizat datorită incidenței reduse a acestei condiții, ce face ca rezultatele variatelor terapii să fie dificil de interpretat. Tratamentul inițial cuprinde agenții farmacologici vasoactivi și tamponada cu balon Linton-Nachlas. Tratamentul endoscopic de obturare a varicelor gastrice prin injectare de agenți tisulari sclerozanti (cianoacrilat) s-a dovedit superior ligaturii endoscopice sau scleroterapiei cu etanolamină, asigurând hemostaza în 90% din cazuri. TIPS în urgență este destinat cazurilor în care hemostaza endoscopică este inefficientă.

Deoarece rata de resângere din varicele gastrice după tratamentul endoscopic este mare, se recomandă considerarea precoce a TIPS sau intervenției chirurgicale la pacienții care resângerează.

Tratamentul hemoragiei digestive din leziuni de gastropatie portal-hipertensivă

Profilaxia primară a hemoragiei din gastropatia portal-hipertensivă (GPOH) nu este indicată.

Hemoragia acută din GPOH beneficiază de tratament farmacologic cu agenții farmacologici vasoactivi indicați pentru tratamentul hemoragiei acute variceale (vasopresina cu/fără nitroglicerina, terlipresina, somatostatina, octreotid). La pacienții hemodinamic stabili se inițiază tratament cu BBNS (propranolol 40 mg/zi, în două doze); doza este ulterior crescută progresiv până la doza maximă tolerată.

Resângerarea este prevenită prin administrarea de BBNS în doze similare celor utilizate pentru profilaxia secundară a hemoragiei variceale.

Pacienții cu GPOH severă necesită administrarea de suplimente de fier pentru prevenirea/corecția anemiei cronice feriprive prin sângeri cronice oculte.

TIPS este rezervat pacienților cu hemoragii severe necontrolate prin terapie farmacologică sau recidivante din leziuni de GPOH.

3. Profilaxia secundară a hemoragiei variceale

Pacienții care supraviețuiesc episodului inițial de hemoragie variceală au un risc de resângere de aproximativ 60% în primul an.

Profilaxia resângerii sau **profilaxia secundară** este indicată în cazul tuturor pacienților cu un episod de hemoragie variceală în antecedente. Ea trebuie inițiată precoce (la 5-7 zile) după episodul hemoragic inițial. Tratamentul include: terapia farmacologică, terapia endoscopică, combinația acestora, șuntul porto-sistemic transjugular (TIPS) și șunturile chirurgicale. Reducerea HVPG < 12 mm Hg sau cu \geq 20 mm Hg față de valoarea inițială se asociază cu reducerea semnificativă a riscului de resângere și a mortalității.

Eficiența **BBNS (propranolol, nadolol)** în profilaxia secundară a fost demonstrată în numeroase studii controlate și randomizate. BBNS reduc semnificativ rata de resângere (de la 63% la 42%), mortalitatea (de la 27% la 20%) și mortalitatea asociată cu hemoragia. Ca urmare, BBNS (propranolol, nadolol) reprezintă actualmente terapia farmacologică de primă linie pentru profilaxia secundară a hemoragiei variceale. Deși se asociază cu un răspuns hemodinamic superior, asocierea BBNS cu vasodilatatoare (isosorbid-5-mononitratul) sau prazosin (α 1 blocant) nu se traduce într-un beneficiu clinic semnificativ. Lipsa răspunsului hemodinamic (scăderea HVPG < 12 mm Hg sau cu \geq 20 mm față de valoarea inițială), clasa Child Pugh avansată și prezența semnelor roșii variceale reprezintă factori de risc independenți asociați cu resângerarea.

În cazul pacienților fără răspuns hemodinamic, se recomandă menținerea terapiei cu BBNS la care se asociază o intervenție complementară (ligatura endoscopică sau un al doilea agent farmacologic) în scopul reducerii HVPG.

Terapia endoscopică (scleroterapia și ligatura endoscopică variceală) are eficiență similară asocierii propranolol/nadolol plus isosorbid-5-mononitrat în prevenirea resângerii și mortalității. Rata și severitatea reacțiilor adverse este superioară în grupul tratat prin ligatură. Două studii controlate și randomizate au demonstrat superioritatea combinației BBNS plus ligatură endoscopică comparativ cu ligatura în ceea ce privește recurența varicelor esofagiene și resângerarea.

TIPS reduce HVPG sub pragul asociat cu creșterea riscul de hemoragie variceală. Numeroase studii randomizate au evaluat rolul TIPS versus terapie endoscopică (scleroterapie sau ligatură) în profilaxia secundară. O metaanaliză a acestor studii demonstrează că TIPS este superior terapiei endoscopice în prevenirea resângerii

variceale. De asemenea, TIPS are eficiență superioară combinației propranolol/nadolol plus isosorbid-5-mononitrat. Riscul crescut al encefalopatiei hepatice, mortalitatea similară și costurile semnificative fac ca TIPS să fie rezervat pacienților care nu pot fi controlați prin terapie endoscopică sau/și farmacologică.

Studiile care compară TIPS cu **șuntul chirurgical**, în particular cu șuntul spleno-renal, nu au demonstrat diferențe semnificative în ceea ce privește rata resângerării, incidența encefalopatiei hepatice și mortalitatea. TIPS cu noile proteze „acoperite” are o cost-eficiență superioară șuntului chirurgical și trebuie considerat procedura de elecție pentru resângerarea variceală refractară la terapia farmacologică și endoscopică.

3. Encefalopatia hepatică

Tratamentul EH cuprinde următoarele măsuri, de regulă complementare: 1) identificarea și eliminarea factorilor precipitanți, 2) modificări dietetice, 3) reducerea producerii de amoniu și eliminarea compușilor azotați de la nivel intestinal, 4) modificarea neurotransmisiei cerebrale.

1. Identificarea și eliminarea promptă a factorilor precipitanți este esențială pentru prognosticul pacienților cu encefalopatie hepatică. Corecția diselectrolitemiei, tratamentul infecțiilor cu antibiotice, administrarea de antagoniști specifici pacienților tratați cu sedative, controlul hemoragiei digestive și eliminarea sângelui din tubul digestiv pot preveni/ameliora manifestările encefalopatiei hepatice.

2. Modificări dietetice

Malnutriția protein-calorică este întâlnită la 70-80% din pacienții cu ciroză hepatică. O balanță azotată pozitivă ameliorează encefalopatia hepatică stimulând regenerarea hepatică și crescând capacitatea musculară de detoxifiere a amoniului. De aceea, *restricția proteică în encefalopatia hepatică trebuie descurajată și înlocuită cu promovarea unei diete hipercalorice și hiperproteice bazate pe proteine vegetale și derivate din caseină.* Modificarea compoziției dietei cu creșterea raportului calorii/azot crește toleranța și utilizarea proteinelor din dietă. La aceeași compoziție în azot, proteinele din vegetale și lactate sunt mai bine tolerate decât carnea datorită compoziției diferite în aminoacizi, raportului crescut carbohidrați/proteine și prezenței fibrelor non-absorbabile ce antrenează eliminarea compușilor azotați în scaun. Peste 95% din pacienții cu ciroză tolerează 0.8-1.5g proteine/kg/zi provenind din surse vegetale și lactate. În cazul pacienților cu intoleranță proteică severă, se recomandă *restricția tranzitorie de proteine în dietă la 0.5g/kg/zi.* La acești pacienți, aportul suplimentar de azot pentru atingerea unei balanțe pozitive trebuie asigurat prin *administrare de soluții de aminoacizi, preferabil formule îmbogățite în aminoacizi cu catenă ramificată (Hepatamine).* Ele au efect anticatabolic (cresc sinteza și diminuează degradarea proteinelor la nivel muscular), ameliorează funcția hepatică și prognosticul, fără efect semnificativ pe supraviețuire.

2. Reducerea producerii de amoniu și eliminarea compușilor azotați din intestin

Măsurile de clearance colonic

Deoarece toxinele implicate în etiopatogenia encefalopatiei hepatice iau naștere în intestin, clearance-ul colonic reprezintă o măsură terapeutică esențială. Encefalopatia hepatică însăși determină încetinirea timpului de tranzit intestinal, favorizând absorbția compușilor toxici. Clearance-ul colonic reduce încărcătura bacteriană colonică, concentrația luminală și sanguină a amoniului. Variate laxative sunt utilizate în acest scop, dar dizaharidele non-absorbabile (lactuloza) sunt preferate deoarece au un efect intrinsec adițional care potențează eliminarea și reduce formarea compușilor azotați. Clismele evacuatorii sunt indicate în cazul pacienților cu alterarea severă a stării de conștiență; sunt preferate clismele care utilizează preparate ce acidifiază mediul luminal (acid acetic, lactuloză etc.).

Dizaharidele non-absorbabile

Dizaharidele non-absorbabile (lactuloza, lactilolul) sunt considerate prima linie de tratament în encefalopatia hepatică. Lactuloza (galactozid-fructoza) nu este metabolizată la nivel intestinal deoarece intestinul uman nu conține dizaharidaza specifică. Ea ajunge intactă în colon unde bacteriile colonice o metabolizează cu producere de acid acetic și acid lactic. Acidifierea mediului intestinal inhibă pasajul amoniului în circulația portă și determină un efect catarctic. Gustul excesiv de dulce, flatulența și crampele abdominale reprezintă cele mai frecvente efecte adverse ale lactulozei. La apariția diareei, administrarea trebuie întreruptă și reluată cu doze reduse.

Dizaharidele non-absorbabile, lactuloza și lactilolul, nu sunt metabolizate în intestinul uman, sunt propulsate în colon și metabolizate de către *Bacteroides fragilis* și alte bacterii anaerobe colonice cu producere de acid lactic și acid acetic. Acidifierea conținutului colonic favorizează pasajul amoniului în lumenul intestinal, unde este utilizat de bacteriile colonice ca sursă de energie.

Doza de lactuloză este de 15-30 ml de 2-4 ori pe zi; doza este tatonată pentru obținerea a 2-3 scaune moi pe zi. O ameliorare evidentă se remarcă după 48-72 de ore. La pacienții comatoși, lactuloza se poate administra în clismă, 300 ml într-un litru de apă. Reacțiile adverse constau în flatulență, crampe abdominale, diaree, gust dulce indezirabil. În caz de diaree, administrarea trebuie oprită temporar și reluată după remiterea diareei. Lactilolul are eficiență similară, este mai plăcut la gust și are acțiune mai rapidă.

Antibioticele non-resorbabile

Antibiotice ca **neomicina, metronidazolul, vancomicina** sau **rifaximina** inhibă producerea de amoniu și alte neurotoxine de către flora aerobă intestinală și justifică utilizarea pe scară largă a antibioticelor non-absorbabile în tratamentul encefalopatiei hepatice. Toxicitatea și selecția tulpinilor multirezistente reprezintă un important factor limitativ. Experiența clinică demonstrează că neomicina în doză de 2-4 g/zi este eficientă pentru tratamentul encefalopatiei hepatice. Tratamentul pe termen lung necesită monitorizarea funcției renale și auditive, deși numai cantități foarte mici de neomicină (<4%) sunt absorbite de la nivelul tractului gastrointestinal. Combinația lactuloză plus neomicină are, cel puțin teoretic, eficiență superioară, neomicina inhibând flora aerobă amonioformatoare, în timp ce lactuloza acidifică conținutul colonic și inhibă absorbția amoniului. Rifaximina, un derivat non-absorbabil al rifamicinei, și-a dovedit eficiența ca terapie de primă linie, în asociere cu lactuloza, în tratamentul encefalopatiei hepatice. Doza de 1200 mg/zi este superioară dozelor mai mici, iar reacțiile adverse sunt minime datorită minimei absorbției digestive.

Un rol similar de scădere a producerii de amoniu și neurotoxine are administrarea de probiotice (specii de *Lactobacillus*) și fibre alimentare.

Fixarea amoniului circulant

Creșterea capacității de detoxifiere hepatică reprezintă o măsură adițională de reducere a nivelului amoniului seric. **Ornitin-aspartatul** constituie substratul ureogenezei și sintezei de glutamină, cele două mecanisme hepatice de îndepărtare a amoniului din circulația portală. **Zincul** - un cofactor al ciclului ureogenetic, este frecvent deficitar la pacienții cu ciroză hepatică, ca urmare a malnutriției și creșterii excreției renale; administrarea de suplimente de zinc în doză de 600 mg/zi pentru reducerea nivelului amoniului seric și tratamentul encefalopatiei hepatice s-a asociat cu rezultate controversate.

Agenți terapeutici care influențează neurotransmisia cerebrală

Agenții care stimulează neurotransmisia dopaminergică (levodopa, bromocriptina) nu s-au asociat cu rezultate satisfăcătoare în practică.

Flumazenilul, un antagonist al receptorilor centrali benzodiazepinici, este ușor de administrat, lipsit de reacții adverse și se asociază cu un efect semnificativ de „trezire”, demonstrat în mai multe studii clinice. După administrarea în bolus, efectul se instalează rapid, în câteva minute. Din păcate, eficiența sa este tranzitorie și limitată la un subset de pacienți.

4. Tratamentul ascitei din ciroza hepatică

Ascita este o complicație întâlnită la aproximativ 10% din pacienții cu ciroză hepatică. Riscul de apariție a ascitei la pacienții cu ciroză este de 5-7% pe an, ceea ce înseamnă că la 10 ani de la diagnostic, aproximativ 60% din pacienții cu ciroză vor dezvolta ascită. Apariția ascitei marchează stadiul decompensat al cirozei hepatice și reduce semnificativ rata de supraviețuire a acestor pacienți de la 80% la 5 ani în stadiul compensat la 50% la 5 ani în stadiul decompensat. Modificările hemodinamice și circulatorii care acompaniază progresia cirozei și dezvoltarea ascitei, predispun la o serie de complicații ca hiponatremia, peritonita bacteriană spontană și sindromul hepatorenal ce reduc suplimentar supraviețuirea pacienților cu ciroză hepatică și ascită. Tratamentul ascitei are ca obiective reducerea disconfortului pacientului, prevenirea complicațiilor specifice (hiponatremia, peritonita bacteriană spontană, sindromul hepatorenal, hepatohidrotoraxul, hernia ombilicală), creșterea supraviețuirii și a probabilității transplantului hepatic.

4. 1. Măsuri generale

Teoretic, ortostatismul și exercițiul fizic moderat stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și activitatea sistemului nervos simpatic și agravează retenția de sodiu la pacienții cu ciroză hepatică și ascită. De aceea, **repausul relativ la pat** este util în managementul pacienților cu ascită și răspuns suboptimal la diuretice.

Identificarea și, pe cât posibil, **îndepărtarea factorilor precipitanți** reprezintă o altă etapă esențială în managementul pacienților cu ciroză hepatică și ascită. Aceștia pot fi: greșeli alimentare, nerespectarea tratamentului diuretic, administrarea de antiinflamatorii nonsteroidiene, administrarea de soluții saline perfuzabile, infecții (peritonita bacteriană spontană), hemoragia digestivă, dezvoltarea carcinomului hepatocelular, tromboza venei porte.

4. 2. Măsuri dietetice: restricția de sodiu în dietă

Retenția renală de sodiu reprezintă mecanismul fiziopatologic fundamental ce determină formarea ascitei în ciroza hepatică. De aceea, principiul terapeutic cheie pentru eliminarea ascitei este inducerea unei balanțe negative a sodiului. Aceasta se realizează prin reducerea aportului de sodiu în dietă și creșterea concomitentă a eliminării renale de sodiu prin administrare de diuretice.¹ Excreția renală de sodiu la pacienții cu ciroză hepatică și ascită, în absența tratamentului diuretic, este redusă la < 20 mmol (mEq)/zi, iar excreția non-renală de sodiu este de aproximativ 10 mmol/zi. În cazul unei diete care conține 130-150 mmoli de sodiu pe zi, un asemenea pacient va reține minimum 100 mmoli de sodiu pe zi, ceea ce va determina acumularea a peste 10 litri de ascită în decurs de 2 săptămâni (100 mmol/zi x 14 zile : 140 mmol/litru = 10 litri ascită). Clubul Internațional al Ascitei (International Ascites Club) recomandă aportul a 2g de sodiu (88 mmol/zi) atât la pacienții spitalizați, cât și la domiciliu. Restricția mai severă (500 mg, respectiv 22 mmol)/zi) face dieta indezirabilă și nu este, de regulă, respectată. Substituenții de sare (“sarea medicinală”) trebuie evitați deoarece au un conținut crescut de potasiu sau amoniu.

Deoarece urina reprezintă cea mai importantă rută de excreție a sodiului în absența diareei sau a hipertermiei, determinarea excreției de sodiu/24 h reprezintă un important parametru pentru balanța sodiului și tratamentul ascitei. Pe de altă parte,

¹ *Balanța netă a Na = aportul de Na – pierderile de Na; aportul Na = Na dietă + Na intravenos + Na din medicație; pierderi Na = excreție urinară + respirația insensibilă + pierderi fecale*

aportul alimentar de sodiu reprezintă cea mai importantă sursă de sodiu în absența administrării iatrogene a acestuia (medicație, soluții saline perfuzabile). De aceea, aportul de sodiu și excreția urinară a acestuia sunt relativ echivalente la pacientul cu greutate staționară. Pacienții care consumă mai puțin de 88 mEq sodiu/zi și excretă peste 78 mEq sodiu/zi vor pierde ponderal progresiv. Excreția de sodiu peste 78 mEq sodiu/zi asociată cu creșterea în greutate denotă nerespectarea dietei fără sodiu. Colectarea completă a urinei în 24 de ore este esențială. Restricția de fluide la pacienții cu ascită nu este recomandată. Scăderea ponderală și diminuarea ascitei sunt controlate prin restricția de sodiu, apa urmând pasiv eliminarea de sodiu.

Eliminarea ascitei numai prin restricția de sodiu în dietă, fără administrarea concomitentă de diuretice, este posibilă în mai puțin de 10% din cazuri, de regulă în cazul pacienților cu consum crescut de sare în dietă și excreție urinară de sodiu > 78 mmol/zi.

Tratamentul diuretic

Diureticele utilizate pentru tratamentul ascitei din ciroza hepatică sunt *diuretice distale* (care acționează la nivelul tubului contort distal) și **diuretice de ansă** (care acționează la nivelul ansei lui Henle). Ele blochează reabsorbția sodiului la diferite nivele ale nefronului, crescând excreția renală de sodiu și excreția pasivă a apei.

Spironolactona este un diuretic distal cu rol esențial în eliminarea ascitei la pacienții cu ciroză hepatică. Ea economisește potasiul și induce natriureza prin canalele de sodiu aldosteron-dependente de la nivelul tubului contort distal și tubilor colectori. Se absoarbe mai bine cu alimentele. Deoarece timpul de înjumătățire la pacientul cirotic este lung (5-7 zile), se administrează în doză unică, după micul dejun. Doza inițială este de 100 mg/zi și poate fi crescută progresiv până la 400 mg/zi. Efectul spironolactonei se instalează lent, în aproximativ 48 de ore, iar efectul maxim se obține după aproximativ 2 săptămâni. Amiloridul poate fi utilizat în locul spironolactonei, începând cu doza de 10 mg/zi. Deși mai puțin eficient și mai scump decât spironolactona la doze echivalente, este preferat datorită instalării rapide a efectului și absenței reacțiilor adverse (ginecomastia).

Furosemidul este un diuretic de ansă eficient. Se administrează în doză inițială de 40 mg/zi, ce poate fi crescută progresiv până la 160 mg/zi. Natriureza indusă de fiecare dintre diureticele de mai sus crește prin administrarea lor concomitentă. De aceea, se preferă inițierea terapiei diuretice în regim combinat, 100 mg spironolactonă plus 40 mg furosemid zilnic. Spironolactona și furosemidul se administrează într-o singură doză matinală. Raportul 100:40 este optim pentru menținerea normopotasemiei.

Dacă dozele de spironolactonă de 100 mg (sau 10 mg amilorid) plus furosemid 40 mg nu duc la o diureză eficientă și scădere ponderală, dozele se cresc simultan cu păstrarea raportului între cele două diuretice (200 mg spironolactonă plus 80 mg furosemid, 300 mg spironolactonă plus 120 mg furosemid, 400 mg spironolactonă plus 160 mg furosemid). Doza maximă de spironolactonă eficientă este de 400 mg. Aproximativ 90% din pacienții cu ciroză hepatică răspund adecvat la restricția de sodiu și regimul diuretic combinat (eliminarea/diminuarea substanțială a ascitei).

Tratamentul diuretic trebuie ajustat astfel încât să se obțină o scădere ponderală optimă fără apariția complicațiilor induse de diuretice. La pacienții cu ascită și edeme nu există o limită a scăderii ponderale sub tratamentul diuretic. În absența edemelor, o pierdere în greutate de 0.5-1 kg/zi este recomandată deoarece numai 750-900 ml de lichid pot fi mobilizați zilnic din cavitatea peritoneală în circulația generală. Pacienții aflați în tratament diuretic trebuie monitorizați atent pentru prevenirea diselectrolitemiei (hiper sau hipopotasemia, >6 mmol/l sau < 3mmol/l, hiponatremia <125 mmol/l), diurezei intempestive și insuficienței renale (dublarea valorilor creatininei sau valori > 2 mg/dl).

Administrarea intravenoasă a diureticelor trebuie evitată deoarece scade rata de filtrare glomerulară. Dacă ascita este în tensiune sau este de dorit o rapidă mobilizare a acesteia, este recomandată efectuarea paracentezei terapeutice urmată de inițierea tratamentului diuretic de întreținere. În prezența encefalopatiei, valorilor creatininei mai mari de 2 mg/dl sau a hiponatremiei sub 120 mEq/l, se recomandă întreruperea tratamentului diuretic. Valorile anormale ale potasemiei nu contraindică terapia diuretică ci impun ajustarea raportului celor două diuretice. Pacienții cu afecțiuni renale intrinseci (nefropatie diabetică etc.) necesită, de regulă, doze mai mari de furosemid și doze mai mici de spironolactonă. Administrarea de inhibitori prostaglandinici (antiinflamatorii nonsteroidiene) trebuie evitată la pacienții cu ciroză hepatică și ascită deoarece aceștia inhibă diureza și precipită insuficiența renală.

Diminuarea cantității de ascită sub tratament diuretic ameliorează disconfortul pacientului, previne apariția hidrotoraxului hepatic și a herniilor. De asemenea, diureza concentrează lichidul de ascită și potențează până la de 10 ori activitatea opsonică a acestuia având, cel puțin teoretic, rol în profilaxia peritonitei bacteriene spontane. Pacienții stabili, responsivi la tratamentul diuretic pot fi externați cu indicații dietetice și terapeutice adecvate. Este de dorit ca ei să fie urmăriți prompt, la 7-14 zile de la externare.

Albumina

Albumina crește presiunea coloid-osmotică a plasmei și reduce hipovolemia asociată cu vasodilatația sistemică și splahnică, mecanismul principal ce duce la retenția de sodiu și apă în ciroza hepatică. Administrarea de albumină 25 g/săptămână în asociere cu tratamentul diuretic la pacienții cu ciroză hepatică și ascită se asociază cu un răspuns diuretic superior, reducerea probabilității de reacumulare a ascitei și re-spitalizare. Această strategie nu a fost inclusă în practică pentru tratamentul ascitei necomplicate deoarece nu crește rata supraviețuirii și nu s-a dovedit cost-eficientă.

Vasoconstrictoarele

Teoretic, vasoconstrictoarele (midodrina, terlipresina) cresc rezistența vasculară periferică, ameliorează umplerea arterială, cresc fluxul renal și rata de perfuzie glomerulară și, ca o consecință, cresc excreția renală de sodiu. În practică, efectul natriuretic al vasoconstrictoarelor este limitat, iar tratamentul de rutină cu vasoconstrictoare la pacienții cu ascită nu este recomandat.

5. Tratamentul ascitei refractare

Ascita refractară este ascita care nu poate fi eliminată cu ușurință (scădere ponderală <1.5 kg/săptămână) cu doze maxime de diuretice (400 mg spironolactonă sau 30 mg amilorid plus 160 mg furosemid pe zi) și prin restricție de sodiu adecvată (<90 mmol/zi timp de minimum o săptămână). O serie de factori reversibili pot determina caracterul refractar al ascitei: restricția inadecvată de sodiu, utilizarea intempestivă a diureticelor, administrarea unor medicamente nefrotoxice, peritonita bacteriană spontană, tromboza venei porte; identificarea și eliminarea acestor factori poate fi urmată de apariția răspunsului terapeutic. Ascita refractară este întâlnită la 10% din pacienții cu ciroză hepatică decompensată. Prezența ascitei refractare se asociază cu un prognostic rezervat (supraviețuire sub 50% la 2 ani). Pacienții cu ascită refractară necesită intervenții terapeutice specifice ca paracenteze evacuatorii repetate și TIPS și au indicație de transplant hepatic. Deoarece prezența ascitei refractare în ciroza hepatică se asociază cu o supraviețuire limitată, transplantul hepatic reprezintă unica modalitate terapeutică ce ameliorează supraviețuirea și calitatea vieții la pacienții cu ascită refractară.

Paracenteza terapeutică

Paracenteza terapeutică presupune evacuarea unei cantități mari de ascită sau a întregii cantități de lichid peritoneal. Ea se asociază obligatoriu cu administrarea de albumină umană intravenos, 8 g pentru fiecare litru de ascită evacuat. Maximum 5-6 litri de ascită pot fi evacuați fără administrare de albumină, fără apariția complicațiilor (disfuncție circulatorie, diselectrolitemie, disfuncție renală, encefalopatie hepatică).

Paracenteza terapeutică este indicată pacienților cu ascită refractară sau ascită voluminoasă, în tensiune, ce determină un important disconfort respirator, digestiv sau cardiovascular (dispnee, sațietate precoce, imposibilitatea de a se alimenta, aritmii etc.) sau hernie ombilicală/inghinoscrotală cu modificări trofice cutanate sau/și risc de efracție.

Deoarece paracentezele voluminoase nu elimină/corectează mecanismele implicate în apariția ascitei, aceasta se va reacumula după paracenteză, dând pacientului senzația de ineficiență. După evacuarea ascitei prin paracenteză terapeutică, instituirea restricției de sodiu și tratamentului diuretic energic poate preveni reacumularea ascitei. Paracentezele terapeutice repetate reprezintă prima linie terapeutică în ascita refractară și sunt recomandate în cazul pacienților la care timpul de așteptare preconizat până la transplant este redus.

Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (TIPS)

TIPS reprezintă cea de a doua linie terapeutică la pacienții cu ascită refractară. El elimină necesitatea paracentezelor repetate, permite reducerea dozelor de diuretice și se asociază cu un răspuns terapeutic complet și o ameliorare a supraviețuirii comparativ cu pacienții tratați prin paracenteze terapeutice repetate. Eficiența TIPS în tratamentul ascitei refractare este de 50-80%. Principalele dezavantaje ale TIPS sunt apariția encefalopatiei hepatice (50-75% dintre pacienți), deteriorarea funcției hepatice și stenoza șuntului.

6. Tratamentul hiponatremiei

Hiponatremia este rezultatul secreției crescute de vasopresină ca răspuns la scăderea volumului arterial efectiv din ciroza hepatică sever decompensată. Prevalența hiponatremiei la pacienții cu ciroză hepatică și ascită este estimată la 50%. Prezența hiponatremiei se asociază cu ascita refractară și creșterea riscului complicațiilor (sindromul hepatorenal, peritonita bacteriană spontană, encefalopatia hepatică). Agenții farmacologici destinați tratamentului hiponatremiei se bazează pe fiziopatologia hiponatremiei din ciroza hepatică, cauzată de creșterea secreției de vasopresină. Acești agenți reprezintă antagoniști ai receptorilor pentru vasopresină, cunoscuți generic sub numele de "vaptani". Ei acționează selectiv la nivelul tubilor colectori renali, blocând acțiunea vasopresinei și reabsorbția apei libere.

Administrarea de sataavaptan în doză de 5 până la 25 mg/zi pe termen lung (până la 12 luni) la pacienții cu ciroză hepatică, ascită și hiponatremie, duce la corectarea hiponatremiei, cu menținerea tratamentului diuretic.

7. Sindromul hepatorenal

Datele clinice și de patogeneză sugerează că sindromul hepatorenal (SHR) tip 1 și SHR tip 2 reprezintă entități distincte și nu expresii diferite ale aceleiași afecțiuni. De aceea, și tratamentul este individualizat în cele 2 subtipuri ale SHR.

7. 1. Tratamentul SHR tip 1

Posibilitățile terapeutice rezervate pacienților cu SHR tip 1 cuprind 1) transplantul hepatic, 2) administrarea de vasoconstrictoare și albumină, 3) TIPS și 4) dializa hepatică.

1. Transplantul hepatic

Transplantul hepatic (TH) reprezintă tratamentul curativ al pacienților cu ciroză hepatică în stadiu terminal, categorie ce include și pacienții cu SHR tip 1 și 2. Imediat post-transplant, rata de filtrare glomerulară crește, atingând 30-40 ml/min la 1-2 luni post-transplant, iar modificările hemodinamice și neuro-hormonale asociate cu SHR dispar în decurs de aproximativ o lună post-transplant. Un număr semnificativ mai mare de pacienți cu SHR transplantați necesită hemodializă post-transplant comparativ cu pacienții fără SHR (35% vs. 5%). Datorită nefrotoxicității recunoscute, administrarea de ciclosporină și tacrolimus se recomandă a fi temporizată până la corectarea funcției renale, de regulă la 48-96 de ore post-transplant. Un grad moderat de insuficiență renală post-transplant este întâlnit în cazul receptorilor cu SHR, datorită nefrotoxicității crescute ciclosporinei sau tacrolimusului la pacienții cu disfuncție renală pre-transplant.

Pacienții cu SHR transplantați prezintă o proporție mai mare de complicații, o durată crescută de spitalizare în terapie intensivă și o mortalitate semnificativ mai mare pe termen scurt decât receptorii fără SHR. Supraviețuirea pe termen lung este de aproximativ 60% la 3 ani, comparativ cu 70-80% în cazul receptorilor fără SHR.

Principala problemă a TH la pacienții cu SHR tip 1 este aplicabilitatea. Datorită duratei de supraviețuire reduse, majoritatea candidaților cu SHR tip 1 decedează înainte ca TH să fie posibil. Introducerea Model for End-stage Liver Disease (MELD), în calculul căreia intră creatinina, INR și bilirubina, a rezolvat parțial această problemă, prioritizând pacienții cu SHR. Tratamentul cu albumină și agenți vasoconstrictori crește supraviețuirea pacienților cu SHR (și, implicit, numărul pacienților care ajung la TH), scade morbiditatea și mortalitatea imediată post-transplant și crește supraviețuirea pe termen lung.

2. Administrarea de agenți vasoconstrictori și albumină

Administrarea de agenți vasoconstrictori (vasopresină, ornipresină, terlipresină, noradrenalină) intravenos sau a combinației midodrină (α-agonist adrenergic) per os și octreotid intravenos/subcutanat timp de 1-3 săptămâni se asociază cu o rată de răspuns terapeutic (scăderea creatininei sub 1.5 mg/dl) de aproximativ 64% (12 studii, 176 de pacienți cu SHR, dintre care 146 cu SHR tip 1). După întreruperea tratamentului, SHR recidivează într-o minoritate de cazuri comparativ cu pacienții tratați nespecific (corecție volemică cu soluție salină sau albumină, dopamină, octreotid). Ca o consecință, supraviețuirea pacienților cu SHR tip 1 este semnificativ mai mare în cazul pacienților tratați cu vasoconstrictoare comparativ cu cea a pacienților care au primit alt tip de tratament (41.6% și 30% la o lună, respectiv 3 luni, comparativ cu numai 3%, respectiv 0%). Aproximativ 1/3 din pacienții tratați ajung la TH.

Terlipresina reprezintă agentul vasoconstrictor cel mai utilizat în tratamentul SHR tip 1. Experiența clinică largă, eficiența și profilul de siguranță superior, fac ca terlipresina să fie considerată prima opțiune terapeutică la pacienții cu SHR tip 1. În administrare singulară, eficiența terlipresinei în tratamentul SHR este inferioară

administrării combinate de **terlipresină plus albumină**, sugerând faptul că albumina este o componentă obligatorie în schema terapeutică. Studii recente sugerează că mecanismul de acțiune al albuminei nu se rezumă la efectul de creștere a volumului plasmatic, ci se asociază cu un efect vasoconstrictor în circulația arterială periferică. Tratamentul cu terlipresină este inițiat cu doze de 0.5-1 mg la 4-6 ore; doza se dublează dacă creatinina nu scade cu peste 30% din valoarea inițială în decurs de 3 zile. Nu există recomandări legate de doza maximă de terlipresină utilizată pentru tratamentul SHR, dar, în general, pacienții care nu au răspuns la 12 mg/zi, nu vor răspunde la creșterea adițională a dozelor. Tratamentul cu albumină se inițiază cu 1 g/kg corp/zi, urmat de 20-40 g/zi. În cazul pacienților responsivi, tratamentul trebuie continuat până când creatinina serică scade sub 1.5 mg/dl.

3. Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (TIPS)

Pe baza rezultatelor a 3 studii pilot ce au evaluat eficiența TIPS în SHR tip 1, TIPS s-a dovedit eficient în normalizarea funcției renale (creatinina \leq 1.5 mg/dl) la o proporție substanțială de pacienți (între 75 și 90%), fiind considerat o alternativă la tratamentul farmacologic cu vasoconstrictoare și albumină. Indicația este rezervată pacienților fără encefalopatie hepatică, cu bilirubina $<$ 15 mg/dl și scor Child Pugh $<$ 12. Rata de supraviețuire a pacienților cu SHR tip 1 la 3, 6 și 12 luni post-TIPS este de 64%, 50% și 22%, respectiv.

4. Dializa cu albumină

Trei studii pilot au evaluat eficiența Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) la pacienții cu SHR tip 1. Procedura s-a asociat cu un efect favorabil notabil asupra valorilor creatininei, hemodinamicii sistemice și encefalopatiei hepatice. Supraviețuirea la 1 și 3 luni post-MARS a fost de 41% și, respectiv, 34%.

7. 2. Tratamentul SHR tip 2

1. Transplantul hepatic

TH reprezintă principala modalitate terapeutică destinată pacienților cu SHR tip 2. Probabilitatea de supraviețuire superioară SHR tip 1 face ca majoritatea pacienților cu SHR tip 2 să supraviețuiască până la TH. Principala problemă a pacienților cu SHR tip 2 este ascita refractară; de aceea, în evaluarea modalităților terapeutice se ține seama nu numai de supraviețuire, ci și de controlul ascitei.

2. Administrarea de agenți vasoconstrictori și albumină

Trei studii pilot privind administrarea de terlipresină și albumină la pacienții cu SHR tip 2 sugerează că tratamentul cu agenți vasoconstrictori este mai puțin eficient în acest subgrup clinic datorită ratei crescute de recidivă (rezoluție inițială în ~80% din cazuri, recidivă în ~100% din cazuri).

3. Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (TIPS)

Două studii pilot evaluează specific rolul TIPS la pacienții cu SHR tip 2. Reducerea creatininei asociată cu controlul eficient al ascitei s-a obținut la 8 din 9 pacienți post-procedură. Supraviețuirea la 1 an a fost de 70%. TIPS reprezintă o alternativă terapeutică eficientă pentru managementul SHR tip 2 și ascitei refractare. Sunt necesare date suplimentare cu privire la frecvența complicațiilor specifice (encefalopatia hepatică, disfuncția protezei).

8. Peritonita bacteriană spontană

Peritonita bacteriană spontană (PBS) este întâlnită la 10-20% din pacienții cu ciroză hepatică și ascită. Se caracterizează prin infecția „spontană” a lichidului de ascită, în absența oricărei surse de infecție abdominală (mecanismul constă în “translocarea” bacteriilor intestinale și colonizarea lichidului de ascită cu concentrație redusă de proteine și activitate antimicrobiană endogenă redusă). Infecția este, de regulă, monobacteriană și caracterizată printr-o concentrație redusă de germeni (aproximativ 1 microorganism/ml). Agenții cauzali ai PBS sunt Escherichia coli (43%), Klebsiella pneumoniae (11%) și specii de Streptococcus (23%), dar flora bacteriană responsabilă de infecția spontană a lichidului de ascită s-a modificat dramatic în ultimii

ani ca urmare a utilizării pe scară largă a antibioticelor incluzând microorganisme ca *Enterococcus*, *Pseudomonas* sau fungi.

Cei mai importanți factori de risc pentru apariția PBS sunt: concentrația redusă a proteinelor în ascită ($<1-1.5 \text{ g/dl}$)²; hemoragia digestivă variceală (riscul este maxim la 48 de ore de la debutul hemoragiei, iar mecanismul constă în favorizarea translocării bacteriene); episoadele anterioare de PBS (2/3 din pacienții cu un episod de PBS dezvoltă recidiva infecției spontane în decurs de 1 an), valorile crescute ($>3 \text{ mg/dl}$) ale bilirubinei serice; malnutriția.

Diagnosticul PBS este sugerat de prezența manifestărilor clinice evocatoare (dureri difuze abdominale, stare febrilă/subfebrilă, deteriorarea statusului mental, fenomene de encefalopatie hepatică) și confirmat de paracenteza exploratorie care relevă prezența a peste 250 de neutrofile/mmc și culturi pozitive din lichidul de ascită. În practică sunt descrise 3 variante PBS: 1) peritonita bacteriană spontană, definită prin ascitoculturi pozitive și polimorfonucleare $> 250/\text{mmc}$; 2) ascita neutrocitică, definită prin culturi microbiene negative și polimorfonucleare $> 250/\text{mmc}$; 3) bacterascita monomicrobiană non-neutrocitică, definită prin culturi pozitive, de regulă monobacteriene și număr normal de neutrofile în lichidul de ascită

Deoarece prognosticul PBS depinde de instituirea rapidă a tratamentului, în practică se recomandă inițierea terapiei empirice în prezența ascitei neutrocitice ($> 250 \text{ neutrofile/mmc}$), înainte ca rezultatul culturilor să fie disponibil. Episoadele asimptomatice de bacterascită monobacteriană non-neutrocitică nu necesită tratament. În cazul în care bacterascita monobacteriană non-neutrocitică se asociază cu manifestări clinice, tratamentul antibiotic este recomandat, indiferent de numărul de neutrofile în lichidul de ascită.

Până la rezultatul antibiogramei, regimul terapeutic este fundamentat pe administrarea parenterală de antibiotice cu spectru larg. Cefotaxim, o cefalosporină non-nefrotoxică cu spectru larg din generația a treia, acoperă aproximativ 95% din spectrul florei responsabile de PBS și reprezintă antibioticul recomandat pentru tratamentul empiric al PBS. Doza recomandată este de minimum 2g la 12 ore, în medie 2g la 8 ore, iar durata tratamentului este de minimum 5 zile. Pot fi utilizate alte cefalosporine sau asocierea amoxicilină-acid clavulanic în doze standard. Deoarece toate aceste antibiotice se excretă renal, dozele necesită ajustare la pacienții cu insuficiență renală. Datorită nefrotoxicității, aminoglicozidele sunt contraindicate în tratamentul PBS. Spectrul antibacterian poate fi restrâns ulterior în raport cu sensibilitatea indicată de antibiogramă.

Sterilizarea lichidului de ascită se obține relativ rapid. La pacienții cu răspuns terapeutic, paracenteza de control efectuată la 48 de ore de la instituirea tratamentului, relevă culturi negative și o scădere a numărului de leucocite cu până la 80% din valoarea inițială.

Profilaxia PBS este recomandată pacienților cu hemoragie digestivă superioară (norfloxacin 400 mg per os la 12 ore, administrat timp de 7 zile începând din momentul endoscopiei digestive superioare efectuate în regim de urgență), pacienților spitalizați cu concentrație redusă ($<1\text{g/dl}$) a proteinelor în lichidul de ascită (norfloxacin 400 mg per os zilnic, administrat imediat după spitalizare) și pacienților cu PBS în antecedente (norfloxacin 400 mg per os zilnic). Regimurile alternative sunt reprezentate de ciprofloxacina, ofloxacina, amoxicilină-acid clavulanic în doze standard. Deși a condus la reducere dramatică a incidenței PBS, profilaxia cu norfloxacin nu a determinat reducerea mortalității pacienților din grupele cu risc. Pe de altă parte, costurile profilaxiei cu chinolone sunt substanțiale, iar efectele adverse nu sunt neglijabile (nefrită interstițială, greață, vărsături, diaree, candidoză orală, colită cu *Clostridium difficile*).

Supraviețuirea după un episod PBS este limitată, fiind estimată la 30-50% la 1 an și 25-30% la 2 ani. De aceea, pacienții cu un episod PBS sunt considerați candidați potențiali pentru transplantul hepatic.

Profilaxia SHR la pacienții cu PBS se realizează prin administrare de albumină 1.5 g/kgc în prima zi și 1 g/kgc în ziua a treia, până la o cantitate totală de 100-150 g/24 h în zilele 1 și 3. Grupul de pacienți care beneficiază în mod particular de administrarea de albumină este reprezentat de pacienții cu bilirubină peste 4 mg/dl și creatinină serică peste 1 mg/dl.

- G) **Screeningul pentru carcinomul hepatocelular** (va fi dezvoltat în capitolul Screeningul și tratamentul cancerului hepatic)

- H) **Transplantul hepatic pentru pacienții în stadii terminale** (managementul cirozei hepatice în stadii terminale, cu indicație de transplant hepatic, a fost prezentat anterior; problemele specifice privind indicațiile, contraindicațiile, evaluarea pacienților și prioritizarea lor pentru transplantul hepatic necesită o prezentare separată)