



Sistema Sanitario Regione Liguria

S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE
ED EPATOLOGIA ALCOOL
CORRELATA

Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze
Direzione Socio Sanitaria

P.D.T.A.

Encefalopatia epatica (ee) nel
paziente con cirrosi-00

P.D.T.A.

ENCEFALOPATIA EPATICA (EE) NEL PAZIENTE CON CIRROSI

Redazione	<i>Gruppo di lavoro</i> Gianni Testino (Coordinatore) <i>Direttore S.C. Patologia delle Dipendenze ed Epatologia/Centro Alcolologico Regionale/Centro Studi</i> ASL3 Firm.to in originale
Verifica	<i>Direttore S.C. Governo Clinico e Programmazione Sanitaria</i> Dottor Guido DI VITO Firm.to in originale
Approvazione	<i>Direttore Socio Sanitario ASL 3</i> Dottor Lorenzo SAMPIETRO Firm.to in originale
Data di applicazione	13/05/2022
RISERVATI TUTTI I DIRITTI A TERMINI DI LEGGE, VIETATA LA RIPRODUZIONE E LA DIVULGAZIONE	

Revisioni:

Rev.	Data	Descrizione delle principali modifiche
00	15.04.2022	Prima edizione

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria</i>	

Indice

1. SCOPO	4
1.1 APPLICABILITÀ.....	4
1.2 OBIETTIVO	4
1.3 OGGETTO	4
2. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	5
2.1 LINEE GUIDA/POSITION PAPERS	5
2.2 LETTERATURA DI RIFERIMENTO.....	6
3. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI.....	6
4. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	9
4.1 PREMessa EPIDEMIOLOGICA E ISTO-CLINICA DELLA CIRROSI EPATICA	9
4.2 - EE: DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA.....	17
4.3 EE: PATOGENESI.....	17
4.4 EE: CLASSIFICAZIONE.....	20
4.5 EE NEL CIRROTICO DA ALCOL	22
4.6 EE E MALNUTRIZIONE/SARCOPENIA	24
4.7 EE E OSTEODISTROFIA EPATICA	24
4.8 PRESENTAZIONE CLINICA DELL'EE	25
4.9 EE: REVERSIBILITÀ.....	25
4.10 RI-RICOVERI/RIOSPEDALIZZAZIONI	26
4.11 EE CLINICAMENTE MANIFESTA (OHE): DIAGNOSI	27
4.12 EE CLINICAMENTE MANIFESTA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....	32
4.13 EE NASCOSTA/MINIMA (CHE/MHE): DIAGNOSI	36
4.14 EE MINIMA E NASCOSTA (CHE/MHE): DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....	37
4.15 EE CLINICAMENTE MANIFESTA (OHE): TRATTAMENTO	37
4.16 EE: TERAPIA APPROVATA	39
4.17 ADERENZA TERAPEUTICA.....	45
4.18 PROBLEMA DISTURBO DA USO DI ALCOL.....	48
4.19 FOLLOW-UP DEL PAZIENTE DOPO LA DIMISSIONE DALLA SINGOLA STRUTTURA OSPEDALIERA	53
4.20 TRATTAMENTO DEL DIABETE NEL PAZIENTE CIRROTICO CON EE.....	56
4.21 IL RUOLO DELL'INFETTIVOLOGO	62
4.22 RUOLO DEL RADIOLOGO	65

	<p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p>P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00</p>
	<p><i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

5. RACCOMANDAZIONI	69
5.1 DIAGNOSI/DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....	69
5.2 TRATTAMENTO/PROFILASSI	70
5.3 NUTRIZIONE	72
5.3.1 <i>Malattie Ossee</i>	74
5.3.2 <i>Nutrizione Pre-Operatoria</i>	74
5.3.3 <i>Nutrizione Post-Operatoria</i>	75
5.3.4 <i>La nutrizione nel paziente critico cirrotico</i>	75
5.4 RACCOMANDAZIONI AGGIUNTIVE SU DISTURBO DA USO DI ALCOL (DUA)	76
6. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ E DI INCLUSIONE.....	76
6.1 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ.....	76
6.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	76
7. IL PERCORSO E LA RAPPRESENTAZIONE	77
7.1 RAPPRESENTAZIONE GRAFICA	77
7.1.1 <i>Diagramma A</i>	77
7.1.2 – <i>Diagramma B</i>	78
7.1.3 <i>Diagramma C</i>	79
7.1.4 <i>Diagramma D</i>	80
8. - RESPONSABILITÀ	81
9. ESENZIONI.....	83
10. VALUTAZIONE E VERIFICA PDTA	83
10.1 INDICATORI (STRUTTURA - PROCESSO – ESITO).....	83
10.2 VERIFICA DEL PDTA.....	84
11. ACCESSIBILITÀ.....	84
12. GRUPPO DI LAVORO.....	84
13. BIBLIOGRAFIA	86

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

1. SCOPO

1.1 Applicabilità

La presente istruzione si applica in tutti i contesti aziendali ogni volta che si renda necessaria l'assistenza al paziente affetto da Encefalopatia Epatica.

1.2 Obiettivo

Obiettivo strategico è l'effettiva presa in carico della persona con Encefalopatia Epatica in base alle rispettive competenze ed al proprio ruolo (*management* multidisciplinare), dopo una stratificazione per classi di intensità di cura (medico di medicina generale/ambulatorio; degenza; terapia Intensiva), avendo come punto di riferimento il programma di assistenza concordato per il singolo paziente, senza eccessi e carenze non giustificate. Deve essere prevista una stretta condivisione con la famiglia e con il caregiver di riferimento. Inoltre, deve essere previsto il coinvolgimento dell'associazionismo di riferimento.

Di seguito i punti essenziali:

- favorire la presa in carico assistenziale del paziente affetto da Encefalopatia Epatica;
- favorire la massima sicurezza al paziente;
- sviluppare nei pazienti e nei *caregiver* conoscenze, abilità, strumenti per l'autocura/autogestione
- favorire l'efficienza del sistema (collaborazione medico di medicina generale/famiglia/servizi territoriali/ospedale);
- collaborare alla prevenzione dell'ospedalizzazione (accessi pronto soccorso/degenza ordinaria);
- ottimizzare la cura della patologia e prevenirne le conseguenze mediante o diagnosi precoce o promozione della partecipazione attiva del paziente alla gestione della propria malattia in un processo di *empowerment*, reso possibile da una attività di educazione diagnostico-terapeutica strutturata all'interno dei Centri specialistici grazie all'intervento del team del servizio epatologico e del caregiver formale in stretta collaborazione con il medico di medicina generale ed il caregiver informale;
- ottimizzazione e razionalizzazione dell'accesso al servizio;
- ottimizzazione del team multidisciplinare;
- favorire la Medicina di Condivisione (Bottaro, 2020).

1.3 Oggetto

Questo documento intende definire il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente affetto da cirrosi con encefalopatia epatica (EE) ed è finalizzato a garantire l'integrazione funzionale tra centro specialistico e medicina primaria e la comunità assistenziale del paziente, nell'ottica di un uso ottimale delle risorse. Al centro dell'organizzazione assistenziale c'è il paziente affetto da cirrosi con EE che viene seguito in gestione integrata, intesa come la partecipazione congiunta del servizio di epatologia (SE) e del medico di medicina generale

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

(MMG) in un programma stabilito di assistenza che garantisca appropriatezza delle prestazioni, equità dell'accesso sulla base del livello di complessità clinica del paziente e quindi di intensità di cura, l'ottimizzazione delle risorse attraverso il miglioramento della cura ambulatoriale e la riduzione dell'accesso in Pronto Soccorso (PS) e del ricovero in degenza ordinaria, la prevenzione delle complicanze e dell'elevata spesa di assistenza ospedaliera da queste determinata.

Infatti, è stato stimato che ogni ri-ricovero per EE entro una settimana dalla dimissione costa circa 28.898 dollari ed entro le prime 4 settimane 20.581 dollari (Morales et al, 2017; Volk et al, 2012). Costi altrettanto rilevanti sono stati rilevati in Italia (Scalone et al, 2015; Di Pascoli et al, 2017).

2. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

2.1 Linee Guida/Position Papers

-Association Francaise pour l'Etude du Foie. Recommandations formalisées d'experts. Association Francaise pour l'Etude du Foie. Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose. Available at: https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/RECO_AFEF_2019_DEF.pdf.)

-Associazione Italiana Studio Fegato (AISF). Encefalopatia Epatica. Rapporto della Commissione Scientifica AISF, 2014

-Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy — an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. Aliment Pharmacol Ther 2011b; 33: 739-747

-Caputo F., Agabio R., Vignoli T ... and Testino G. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. Intern Emerg Med 2019;14:143-160

-Crabb DW, Im GY, Szabo G et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020; 71: 306-319

-European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol related liver disease. J Hepatol 2018; 69: 154-181

-European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019; 70: 172-193

-Montagnese S, Russo FP, Amodio P et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Dig Liver Dis 2018; 51: 190-205

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

-Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Cirrosi epatica e le sue complicanze. A.S.L. V.C.O. Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità. Regione Piemonte; 2018

-Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Cirrosi Epatica. Agenzia Sanitaria Regionale – Regione Abruzzo

-Rudler M, Weiss N, Bouzbib, Thabut D. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Clin Liver Dis 2021; 25: 393-417

-Testino G, Vignoli T, Patussi V, Scafato E, Caputo F and SIA board. Management of end-stage alcohol related liver disease and severe acute alcohol-related hepatitis: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). Dig Liver Dis 2020; 52: 21-32

-Testino G, Vignoli T, Patussi V et al. Alcohol related liver disease in the Covid-19 era: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). Dig Dis Science 2021c; doi: 10.1007/s10620-021-07006-1

-Testino G, Vignoli T, Patussi V et al. Alcohol use disorder in the Covid-19 era: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). Addiction Biology 2022c; e13090; doi: 10.1111/adb.13090

-Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014a; 60: 715-35

-Vilstrup H. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014b; 61: 642-59

-Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017; 66: 1047-1081

2.2 Letteratura di riferimento

Vedere alla fine del documento la Bibliografia (voci bibliografiche utilizzate per formulare raccomandazioni e diagrammi del PDTA) (Sezione 13)

3. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale - “E’ la migliore sequenza spazio-temporale, codificata, degli interventi diagnostico terapeutico assistenziali e riabilitativi per la gestione di uno specifico problema di salute...”

I valori di riferimento sono:

Equità

Qualità tecnico-professionale e organizzativa

	<p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p>P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00</p>
	<p>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria</p>	

Semplificazione
Tempestività
Appropriatezza
Sicurezza
Garanzia per il cittadino

Gli elementi caratterizzanti del PDTA:

Team multidisciplinare
Partecipazione attiva degli utenti
Documento descrittivo l'intero processo
Procedure
Indicatori e standard
Valutazione del rischio per utenti e operatori
Documentazione informativa per l'utente
Audit clinico
Audit organizzativo
Progetti di Miglioramento
Comunicazione dei dati
Revisione /aggiornamento del processo

Il PDTA:

Non è un soggetto che si vede
Non è una somma di prestazioni
Non è un vincolo per i clinici

Obiettivi del PDTA sono quindi:

Migliorare la qualità delle cure, l'efficienza dell'uso delle risorse, assicurare la continuità e la globalità della presa in carico
Definire standard per le procedure diagnostico terapeutiche
Garantire equità e selezionare una "best practice"
Assegnare a tutti i componenti del team: chi fa cosa, come e quando
Predisporre un impianto per raccogliere e analizzare dati sul processo di cura
Migliorare la soddisfazione dei pazienti tramite l'educazione e la comunicazione sul piano di cura proposto.
Esaminare le interrelazioni tra le varie fasi del processo di cura e ridurre il tempo che intercorre tra un'azione e l'altra
Evitare di sovra-trattare e sotto-trattare
Migliorare l'accesso alle cure, rendicontare, personalizzare le cure
Garantire collaborazione e integrazione tra le professioni e tra le organizzazioni"

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Abbreviazioni

AASLD: *American association for the Study of Liver Disease*
ABS: acidi biliari secondari
ACLF: insufficienza epatica acuta su cronica (*acute on chronic liver failure*)
AISF: Associazione Italiana Studio Fegato
ALD: epatopatia alcol correlata (*alcohol related liver disease*)
ANT: *animal naming test*
AUDIT: *alcohol use disorder identification test*
BCAAs: amminoacidi ramificati (*branched-chain amino acids*)
BD: *binge drinking*
CA: consumo alcolico
CFF: *critical flicker frequency*
CHE: EE coperta (*cover hepatic encephalopathy*)
CEUS: ecografia con mezzo di contrasto (*contrast-enhanced ultrasound*)
CIWA-r: *clinical institute withdrawal assesment for alcohol*
CRT: tempo di reazione continua
2D-SWE: elastografia epatica con micro-onde (*2-dimensional-shear wave elastography*)
DUA: disturbo da uso di alcol
EASL: *European Association for the Study of the Liver*
ECAD: *extracorporeal albumin dialysis*
ERAS: *enhanced recovery after surgery*
EE: encefalopatia epatica
FLLs: lesioni focali epatiche (*focal liver lesions*)
GABA: acido gamma aminobutirrico
GCS: *Glasgow Coma Scale*
HbA1c: emoglobina glicata
HCC: neoplasia epatica primitiva (*hepatocellular carcinoma*)
HRS: sindrome epato-renale
HVPG: gradiente porto-epatico
ICH: *intracranial hypertension*
ICU: terapia intensiva (*intensive care unit*)
ICP: misurazione invasiva pressione intracranica
ICT: test di controllo inibitorio
IEA: insufficienza epatica acuta
IR: insulino resistenza
ISHEN: *international society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*
LOLA: *L-Ornithine L-Aspartate*
MALD: *metabolic associated liver disease*
MARS: *molecular adsorbent recirculation system*
mDF: *Maddrey Discriminant Function*
ME: mielopatia epatica
MHE: EE minima (*minimal hepatic encephalopathy*)
MELD: *model for end stage liver disease*
MMG: medico di medicina generale

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

NACSELD: *north american consortium for the study of end stage liver disease*

NAFLD: *steatosi epatica non alcolica (non alcoholic fatty liver disease)*

NASH: *steatoepatite non alcolica (non alcoholic steato-hepatitis)*

OHE: *EE clinicamente manifesta (overt hepatic encephalopathy)*

PBC: *colangite biliare primitiva*

PEG: *polyethylene Glycol*

PHES: *test neuropsicologico carta e matita o al letto*

PS: *pronto soccorso*

REE: *resting energy expenditure*

RFH-NPT: *Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool*

SE: *Servizio di Epatologia*

SIA: *Società Italiana di Alcolologia*

SM: *sindrome metabolica*

SPAD: *single-pass albumin dialysis*

TACE: *transcatheter arterial chemoembolization*

TARE: *transarterial radioembolization*

T2DM: *diabete mellito tipo 2*

TIPS: *transjugular intrahepatic porto systemic stent shunt*

TF: *trapianto di fegato*

TSE: *strength for extension*

TSF: *strength for flexion*

UA: *unità alcolica*

US: *ultrasonografia*

WHC: *West Haver Criteria*

4. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

4.1 Premessa epidemiologica e isto-clinica della cirrosi epatica

Il *Global Burden of Disease project* ha stimato oltre 1.25 milioni di decessi dovuti a patologia epatica nel 2016 (2.3% della media globale). Ciò rappresenta un incremento significativo dal 1980 (Hydes T et al, 2019).

La cirrosi epatica coinvolge lo 0.3% della popolazione degli Stati Uniti d'America (USA) e ne rappresenta l'undicesima causa di morte (Kochanek et al, 2021).

In Italia rappresenta la settima causa di morte (Associazione Italiana Studio Fegato, 2007) con percentuali superiori ai decessi per patologie respiratorie e sovrapponibili a quelli per patologia metabolica.

Il Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana ha riportato 21000 decessi all'anno per cirrosi epatica ed epatocarcinoma (*White Paper of Italian Gastroenterology*, 2014).

Con l'introduzione dei nuovi farmaci anti epatite C che consentono percentuali di guarigione superiori al 95% le prime due cause di cirrosi epatica e neoplasia primitiva epatica (*hepatocellular carcinoma - HCC*) sono quella alcolica e quella dismetabolica (Bourliere M et al, 2019; Ganne-Carriè et al, 2019) (**Tabella I**).

Tabella I – Eziologia dell'epatopatia

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

-Virale:

Epatite B

Epatite C

Epatite D (usualmente sovrapposta a Epatite B)

-Consumo Alcolico

-Sindrome Metabolica e cause genetiche:

Steatosi non alcolica

Emocromatosi

Malattia di Wilson

Deficit di alpha-1-antitripsina

Fibrosi cistica

Deficit lipasi acida lisosomiale

Colestasi intraepatica progressiva familiare

Tirosinemia tipi I

Patologia Tipo IV da accumulo di glicogeno

-Autoimmune:

Epatite Autoimmune

Colangite biliare primitiva

Colangite sclerosante primitiva

-Biliare:

Atresia biliare

Stenosi biliari

-Vascolare:

Sindrome di Budd-Chiari

Patologia veno-occlusiva

Epatopatia associata a malattia di Fontan

Cirrosi cardiaca

-Farmacologica (uso prolungato):

Metotrexate

Amiodarone

Metildopa

Vitamina A

Altro (?)

-Criptogenetica (causa incerta)

A livello internazionale il 40-55% dei decessi per cirrosi è correlato al consumo alcolico (CA) e al disturbo da uso di alcol (DUA) e le cause più frequenti di trapianto di fegato sono dovute a CA/DUA, sindrome metabolica (SM) e all'associazione HCV/CA/SM (Goldberg et al, 2017; Testino, 2022a).

Tapper and Parick (2018) affermano che *“people aged to 25-34 have experienced the greatest relative increase in mortality, driven by deaths due to alcoholic cirrhosis”*

In Italia AC/DUA sono la causa del 60% dei decessi per cirrosi epatica (Scafato et al. 2021; Testino G et al; 2020).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

A differenza di quanto accade nel mondo degli studi controllati, nelle attività ambulatoriali quotidiane il paziente con malattia epatica è spesso portatore di molteplici fattori eziologici come la sindrome metabolica (SM) e il consumo di alcol (consumo di alcol).

La transizione terminologica da steatosi epatica non alcolica (*non alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) a steatosi epatica metabolica associata è certamente accettabile. Tuttavia, sulla base delle valutazioni isto-cliniche, l'evoluzione terminologica deve essere ancora più ampia e includere AC e disturbo da consumo di alcol.

Anche la prevalenza e l'incidenza di SM, insulino-resistenza (IR), obesità, diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e NAFLD sono strettamente collegate.

Tradizionalmente per diagnosticare la NAFLD, il CA non deve superare i 30 gr per gli uomini e i 20 gr per le donne al giorno. In realtà, dosi più basse di alcol (consumo leggero-moderato) provocano danni al fegato. Una Unità Alcolica (UA) è rappresentata da 12 grammi di etanolo (mediamente in 330 ml di birra a 4.5% - 4.5 gradi alcolici; in 125 ml di vino al 12% - 12 gradi alcolici; in 80 ml di aperitivo o cocktail al 18% - 18 gradi alcolici o in 40 ml di liquore al 36% - 36 gradi alcolici).

Il *Binge Drinking* (BD) è così definito: 4 UA in meno di due ore per la femmina e 5 UA in meno di due ore per il maschio.

Una recente meta-analisi con inclusione di studi di coorte, ha rilevato per un drink/giorno (12 gr di etanolo) un aumento del *risk ratio* (RR), per l'incidenza di cirrosi epatica, pari a 1,40 (intervallo di confidenza 95% [CI]: 1 -1,97), mentre l'assunzione di due drink/giorno ha aumentato il RR a 3,02 (IC 95%: 1,95-4,07) (Roereche et al, 2019).

L'affermazione di non accettabilità è determinata dalla valutazione della “dose giornaliera accettabile” (DGA). Questa soglia di sicurezza deriva dalla combinazione della curva dose-risposta con un “fattore di sicurezza”. La DGA calcolata per l'etanolo (morbilità/mortalità da cirrosi epatica) è di 2,6 gr/giorno (Rehm et al, 2014).

Pertanto, nella pratica reale NAFLD metabolica e AC coesistono. Studi di coorte stimano che il 20% dei pazienti possa avere caratteristiche sia della NAFLD che della malattia epatica alcol-correlata (*alcohol related liver disease*, ALD) a causa di disturbi da consumo di alcol.

Il legame tra steatosi epatica/steatoepatite, malattia cardiovascolare (*cardio vascular disease*, CVD) e cancro è noto (Wu et al, 2016).

Sia la NAFLD che l'ALD sono associate a fattori di rischio e complicanze extra-epatiche: aumento di IR, T2DM, ipertensione arteriosa, malattia coronarica, cardiomiopatia e aritmie cardiache che clinicamente determinano un aumento della morbilità e mortalità per CVD.

Lo stretto mix tra AC e SM è supportato da dati epidemiologici.

La prevalenza della NAFLD è stimata tra il 25% e il 45% della popolazione generale mondiale.

Le persone con T2DM hanno un'alta prevalenza di NAFLD (40-70%) e fino all'80% delle persone con obesità. Più del 40% della popolazione adulta mondiale consuma alcol (la prevalenza raggiunge il 60%-70% in Europa occidentale).

ALD e NAFLD sono sostanzialmente indistinguibili nelle loro manifestazioni istopatologiche e indipendentemente dalla presenza di NAFLD o ALD, la mortalità a breve e a lungo termine aumenta significativamente. Studi recenti hanno dimostrato che lo stadio della fibrosi, ma non altri parametri istopatologici, determina il futuro rischio di mortalità nei pazienti con NAFLD (Kasper et al, 2021).

Lo stadio della fibrosi è significativamente correlato con la patologia sia epatica che extraepatica. Eckstedt et al (2015) hanno registrato un tasso di mortalità a 10 anni del 20% in caso di fibrosi avanzata (F3/F4 basato sul Metavir Score) in corso di NAFLD e del 45% in caso di ALD.

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

AC è spesso auto-riferito tramite colloquio diretto. Questa è una limitazione poiché molti bevitori adulti potrebbero non essere consapevoli del loro rischio di danni correlati all'alcol.

Quindi si consiglia di utilizzare il test di identificazione del disturbo da uso di alcol (AUDIT: *alcohol use disorder identification test*). La sensibilità e specificità del test (rispettivamente 92% e 93%) sono molto elevate, questo fatto consente di identificare i pazienti affetti da consumo rischioso o dannoso (AUDIT>8) che non sono *alcohol addicted* (Scafato et al, 2020; Testino, 2021a, Testino, 2022b).

Nei pazienti MALD (*metabolic associated liver disease*) è obbligatorio valutare il fumo e/o AC per ottenere la cessazione.

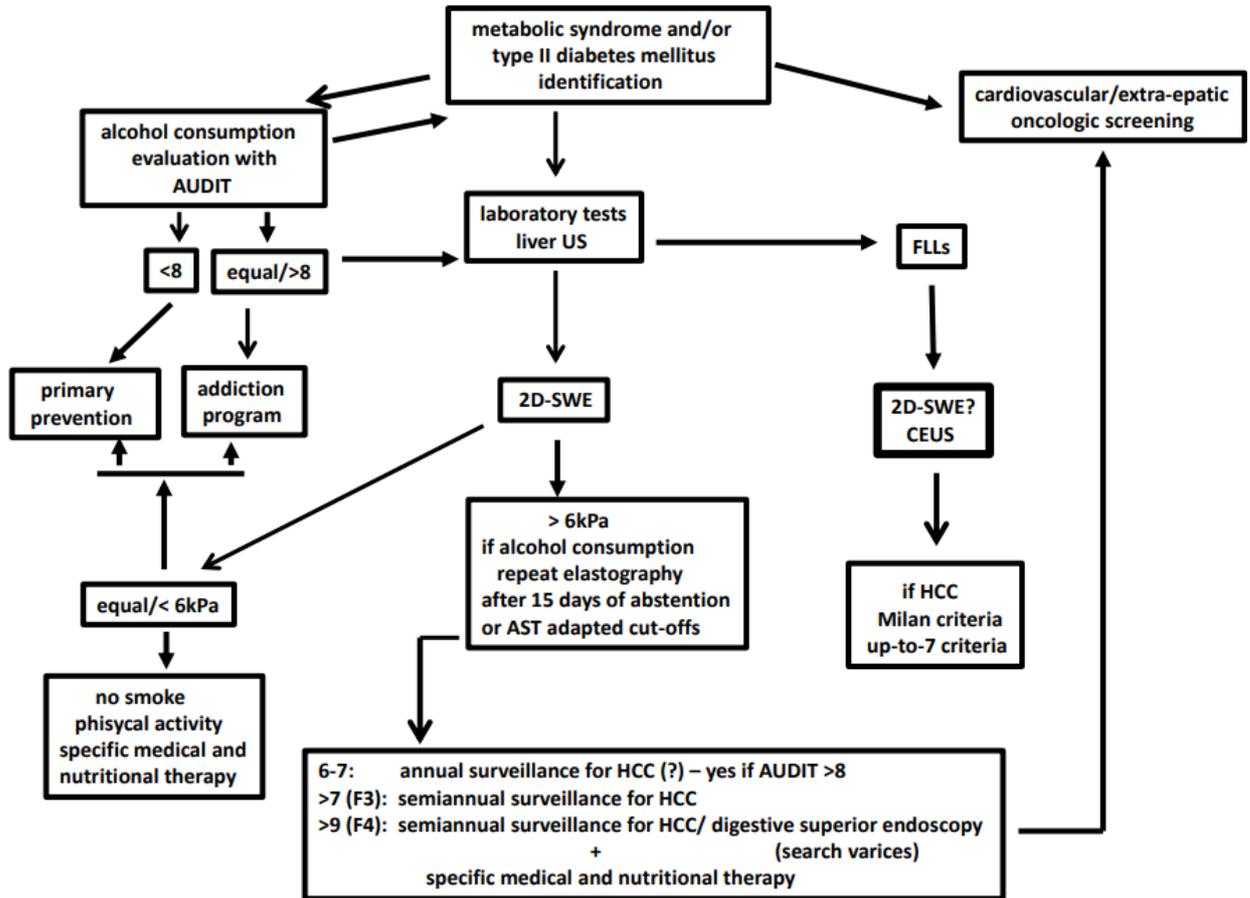
Inoltre, è obbligatorio identificare i consumi leggeri-moderati. Infatti, l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Disease*) afferma: "I pazienti con ALD o altre malattie del fegato, in particolare NAFLD, epatite da steatosi non alcolica (NASH), epatite virale ed emocromatosi dovrebbero essere informati che non esiste un livello sicuro di bere e che dovrebbero astenersi (Lucey et al, 2020).

È raccomandato pertanto la corretta identificazione del CA indipendentemente dal fattore eziologico che ha determinato la cirrosi.

Il paziente con epatopatia indotta da disfunzioni metaboliche (*metabolic associated liver disease*, MALD) è ad elevato rischio di mortalità epatica ed extraepatica (cardiovascolare ed oncologica) (Testino, 2022a).

È raccomandato screening metabolico ed in caso di problematiche metaboliche correlate (DMT2, dislipidemia, ipertensione arteriosa, sovrappeso/obesità) è mandatorio lo screening epatologico (**Figura I**).

Figura I – Screening epatologico in soggetti con sindrome metabolica e/o disturbo da uso di alcol (da Testino G, 2022a).

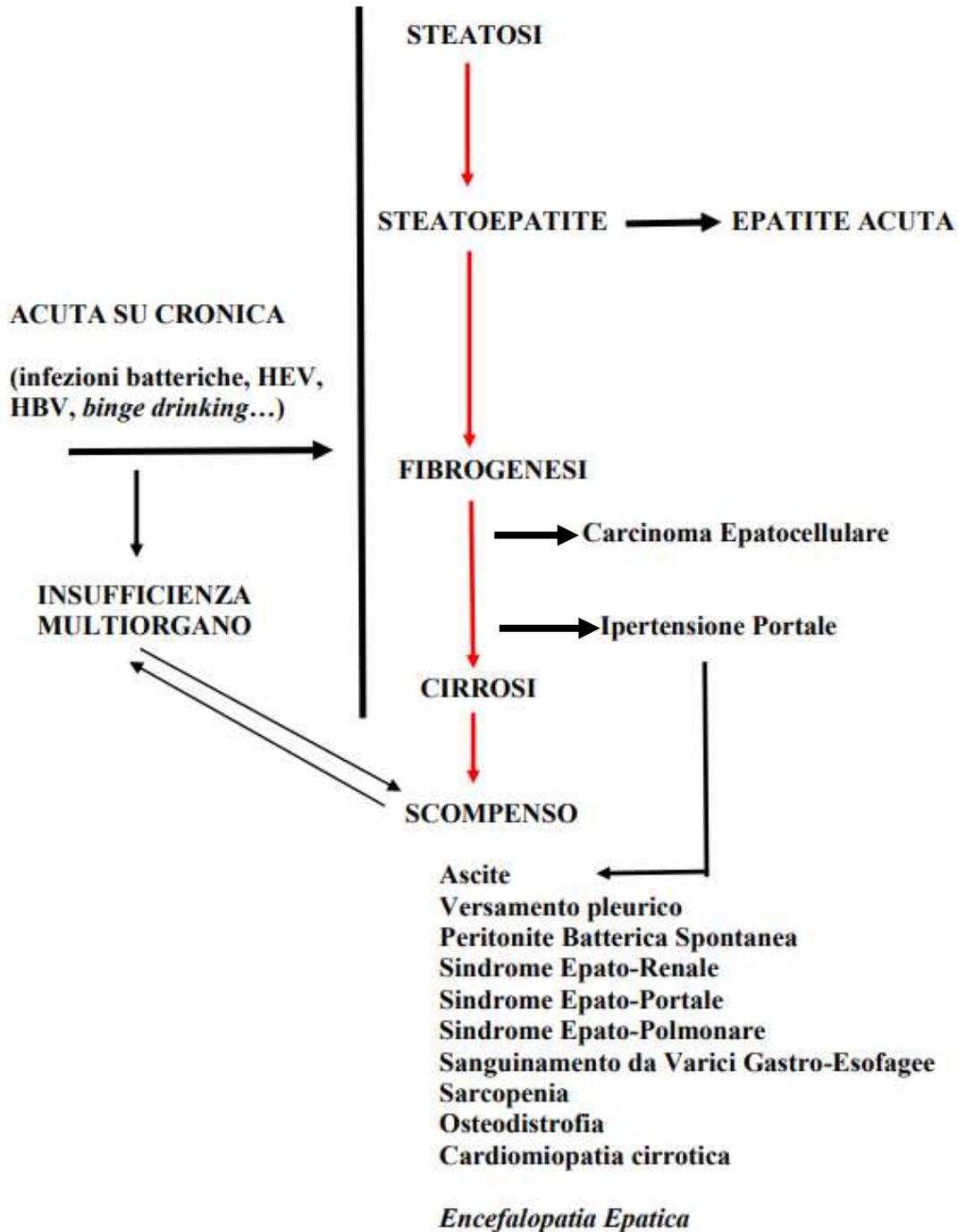


AUDIT: alcohol use disorders identification test, CEUS: contrast-enhanced ultrasound, F: fibrosis, FLLs: focal liver lesion, HCC: hepatocellular carcinoma, 2D-SWE: 2-dimensional-shear wave elastography

La cascata di eventi che caratterizza la storia naturale dell'epatopatia cronica è rappresentata nella **figura II**. Il passaggio da un quadro all'altro (che comunque possono essere presenti contemporaneamente) e l'accelerazione del percorso sono influenzati dalla presenza di altri eventuali fattori eziologici, di patologie croniche associate e da polimorfismi genetici in parte ormai ben definiti (Anstee et al, 2016).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

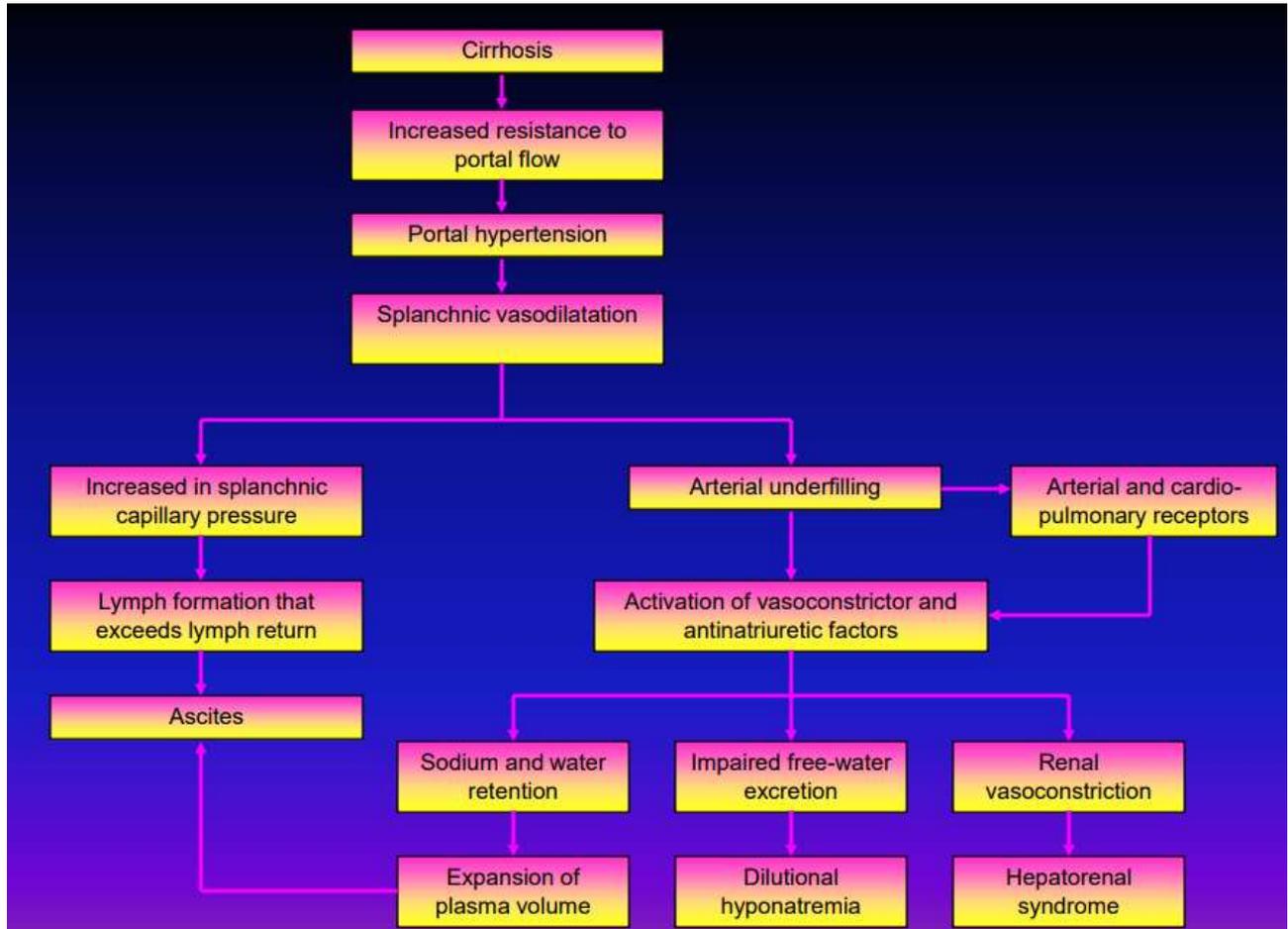
Figura II – Cascata di eventi in corso di epatopatia cronica



	<p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p>P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00</p>
	<p><i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

Le conseguenze dell'ipertensione portale e le complicanze della cirrosi epatica scompensata sono rappresentate nelle **Figure II e III** (Testino et al, 2003; Gines et al, 2021).

Figura III – Ipertensione Portale e sue conseguenze (da Testino et al, 2003; da Gines et al, 2021)



Le forme di stadiazione più comuni in corso di cirrosi sono quella di Child-Pugh (**Tabella II**) e il *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) (Figura IV).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

Tabella II – Classificazione di Child-Pugh

	1 punto	2 punti	3 punti
Ascite	assente	lieve	moderata/severa
Bilirubina mg/dl	<2	2-3	>3
Albumina g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.8-2.3	>2.3
Encefalopatia	assente	Grado 1-2	Grado 3-4

I pazienti in classe A (5-6) hanno una stima di sopravvivenza a 1 anno del 100%, quelli in classe B (7-9) dell'80% e quelli in classe C (10-15) del 45%. Queste stime riguardano i pazienti con classe di Child non modificata dai trattamenti.

Lo score di MELD fornisce invece informazioni sulla mortalità per cirrosi epatica ed è usato per assegnare ai pazienti il grado di priorità nelle liste per trapianto (**Figura IV – Tabella III**).

Figura IV – Calcolo MELD – Attualmente viene utilizzato il calcolo del MELD corretto con il valore di sodio (MELD-Na) (vedere Brown et al, 2021)

$$\text{MELD} = 9,6 \times \log e (\text{creatinina}) + 3,8 \times \log e (\text{bilirubina}) + 11,2 \times \log e (\text{rapporto normalizzato internazionale}) + 6,4$$

Tabella III – MELD e probabilità di decesso a tre mesi

MELD SCORE	Percentuale Mortalità a tre mesi
>40	100%
30-39	83%
20-29	76%
10-19	27%
<10	4%

Pazienti con Child-Pugh B e MELD > 15 necessitano di studio e di discussione con team trapiantologico per eventuale inserimento in lista per TF.

Certamente l'EE rappresenta una delle complicanze più frequenti, invalidanti, costose e destruenti per la famiglia (Frenette et al, 2021).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

4.2 - EE: definizione ed epidemiologia

L'EE può essere definita come "disfunzione cerebrale causata da insufficienza epatica e/o derivazione ematica porto-sistemica che produce uno spettro di anomalie neurologiche/psichiatriche che vanno da alterazioni subcliniche al coma".

Tale sindrome neuropsichiatrica ha una prevalenza nella popolazione cirrotica che varia dal 20 all'80%.

Tale ampia oscillazione riflette le differenze dei vari studi in termini di definizione, metodiche diagnostiche e coorti di pazienti inclusi (Vilstrup et al, 2014).

La prevalenza di EE clinicamente manifesta (*Overt Hepatic Encephalopathy* - OHE) al momento della diagnosi di cirrosi varia dal 10 al 14% (Vilstrup et al, 2014a-b; Jepsen et al, 2010).

Il rischio di primo episodio di OHE varia dal 5 al 25% entro i primi 5 anni dalla diagnosi di cirrosi (Watson et al, 2013).

Dopo un primo episodio il rischio cumulativo di svilupparne un altro entro un anno è del 40% ed un altro 40% nei sei mesi successivi (Sharma et al, 2009).

Dopo il posizionamento di TIPS (*Transjugular Intrahepatic Porto Systemic Stent Shunt*) il rischio cumulativo di OHE varia dal 10 al 50% (Papatheodoridis et al, 1999; Vilstrup et al, 2014a-b).

La EE minima (*Minimal HE* - MHE) o coperta (*Cover HE* - CHE) si manifesta dal 20 all'80% dei casi (Vilstrup et al, 2014a-b).

Dà un'idea del frequente ricorso al Sistema Sanitario Nazionale da parte di pazienti con EE il dato che circa 110.000 ospedalizzazioni all'anno si sono verificate tra il 2005 e il 2009. La spesa economica correlata all'ospedalizzazione per EE in Italia è sottostimata per la frequente presa in carico del paziente da parte dei loro *caregivers*.

I costi complessivi dovrebbero includere anche i costi indiretti per i pazienti, le famiglie e gli operatori sanitari. I costi indiretti per i pazienti comprendono l'impossibilità di lavorare e la perdita di salario a causa di un più alto tasso di disoccupazione; la scarsa qualità della vita include il deterioramento del funzionamento sociale, della mobilità, del sonno/riposo, del lavoro e della gestione domestica e delle vacanze, anche associato all'incapacità di guidare. Infine, il costo si estende alle famiglie e ai *caregiver*, considerando la necessità di assistenza continua, con assenze al lavoro e perdita di salario per i familiari, e l'ansia/depressione, presenti in oltre il 20% dei *caregiver* (Bajaj et al, 2011; Montagnese et al, 2018).

4.3 EE: patogenesi

Le cause di EE non sono del tutto chiarite tuttavia un dato certo è che a causa di alterazioni quantitative e qualitative della flora batterica intestinale e a causa di un'alterazione della barriera epiteliale intestinale (condizione presente soprattutto se la causa è alcolica) le sostanze azotate prodotte traslocano in gran quantità nel sangue. Il fegato non è in grado di svolgere la sua funzione di detossificazione. Per tale ragione arrivano al cervello, danneggiandolo con un'azione tossica diretta o attraverso la creazione di neurotrasmettitori fasulli. A ciò si aggiungono altre cause (**Tabella IV**).

L'ammonio (protonazione dell'ammoniaca) è prodotto nel tratto gastrointestinale dalla degradazione batterica di ammine e amminoacidi; ma anche gli enterociti producono ammoniaca grazie all'attività della glutaminasi (Prakash et al, 2010) che converte la glutammina in glutammato. Normalmente, l'ammoniaca viene poi detossificata nel fegato mediante conversione in urea dal ciclo di Krebs e viene anche consumata nella conversione del glutammato in glutammina, una reazione

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

che dipende dall'attività della glutammina sintetasi. Nella cirrosi vi è una diminuzione degli epatociti funzionanti con conseguente riduzione delle possibilità di disintossicazione dell'ammoniaca e, in secondo luogo, lo *shunt* portosistemico può deviare il sangue contenente ammoniaca dal fegato alla circolazione sistemica. Inoltre, il deperimento muscolare osservato nei pazienti con cirrosi avanzata può potenziare l'iperammoniemia attraverso la ridotta attività della glutammina sintetasi e pertanto, il cervello rimane vulnerabile agli effetti dell'iperammoniemia. L'ammoniaca ha molteplici effetti neurotossici e può anche inibire la generazione di potenziali postsinaptici. Un ulteriore supporto per l'ipotesi dell'ammoniaca deriva dall'osservazione clinica che i trattamenti che riducono i livelli di ammoniaca nel sangue possono migliorare i sintomi dell'EE. Un argomento avverso all'ipotesi dell'ammoniaca quale agente eziopatogenetico dominante è l'osservazione che circa il 10% dei pazienti con EE significativa esibisce normali livelli sierici di ammoniaca. Inoltre, molti pazienti con cirrosi hanno elevati livelli di ammoniaca senza evidenza di EE.

L'ipotesi del GABA (acido gamma aminobutirrico). Il GABA è una sostanza neuro-inibitoria prodotta nel tratto gastrointestinale. Il legame del GABA e delle benzodiazepine con un complesso di recettori GABA neuronali super sensibili permetterebbe l'ingresso di ioni cloruro nei neuroni postsinaptici, portando alla generazione di un potenziale inibitorio (Schafer et al, 1982). Ma, il lavoro sperimentale ha dimostrato che non vi è alcun cambiamento nei livelli di GABA o di benzodiazepine nel cervello e allo stesso modo, non vi è alcun cambiamento nella sensibilità recettoriale. Tuttavia, il complesso del recettore neuronale GABA contiene un sito di legame per i neurosteroidi e alcuni sostengono che i neurosteroidi svolgono un ruolo chiave nell'EE. Nei modelli sperimentali, le neurotossine, come ammoniaca e manganese, aumentano la produzione del recettore delle benzodiazepine di tipo periferico (PTBR) negli astrociti (Butterworth et al, 2016) che a sua volta, stimola la conversione del colesterolo in pregnenolone (neurosteroidi). I neurosteroidi vengono poi rilasciati dagli astrociti e sono in grado di legarsi al loro recettore all'interno del complesso neuronale del recettore GABA e possono aumentare così la neurotrasmissione inibitoria. Elevati livelli di allopregnanolone sono stati trovati nel tessuto cerebrale di pazienti che sono deceduti in coma epatico.

Tabella IV – Alterazioni patogenetiche dell'encefalopatia epatica: sintesi

Alterato Metabolismo dell'Azoto

- alterazione epatica del ciclo dell'urea
- aumentata produzione di ammoniaca/ammonio nel piccolo intestino dalla glutammina
- aumentata attività ammoniogenica da parte dei batteri del colon
- aumentato catabolismo proteico (stress, infezioni, insufficienza renale...)
- sanguinamento (fenomeni di riassorbimento)
- shunt porto-sistemici
- stipsi

Alterazioni della Neurotrasmissione

- danno da tossine: aumento dell'*uptake* cerebrale di ammoniaca/ammonio (encefalopatia anche con valori ematici nei limiti)
 - Ammoniaca → Glutammina → Rigonfiamento Astrociti (Edema Cerebrale)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

- Incremento livelli di glutammina → neuroinfiammazione → > tono glutammatergico e GABAergico
- Accumulo di mercaptani, manganese e benzodiazepine-like

- Ammoniaca/Ammonio: danno neurologico per estrusione ioni Cl⁻ dalla cellula e conseguente iperpolarizzazione
- Ammoniaca/Ammonio: viene favorita la neurotrasmissione serotoninergica inibitoria rispetto a quella glutammina-indotta eccitatoria (scambio glutammina/ triptofano con aumento della serotonina soprattutto in sede talamica)
- Ammoniaca/Ammonio: alterazione del consumo di ossigeno in sede cerebrale
- Sinergismo ammoniaca, mercaptani, acidi grassi a catena corta
- Riduzione della zinchemia con riduzione ornitina decarbossilasi

Falsi Neurotrasmettitori

- riduzione della trasmissione aminergica eccitatoria (dopamina/noradrenalina): sostituzione con altre molecole meno efficaci definite falsi o deboli neurotrasmettitori come octopamina e fenilntolamina (incremento glutammina cerebrale e conseguente scambio con amminoacidi neutri: per es. fenilalanina/tiroxina...)

Ipotesi Attivazione Gabaergica (acido gamma aminobutirrico – GABA)

- GABA: principale neurotrasmettitore inibitorio attraverso l'ingresso di ioni Cl⁻ nel neurone post-sinaptico inibitorio
 - Aumentata produzione GABA da parte dei batteri del colon
 - Aumentato ingresso di GABA per alterazione della barriera emato-encefalica
 - Denervazione secondaria a sostanze tossiche delle fibre gabaergiche presinaptiche
 - Aumento dei recettori GABA/BZ

La presenza di infiammazione sistemica e stress ossidativo in associazione all'incremento della permeabilità della barriera emato-cerebrale (anche per richiamo dei monociti) induce rilascio di TNF-alpha (*tumor necrosis factor*) da parte dell'astroglia con attivazione della microglia e successiva cascata neuroinfiammatoria (Rudler et al, 2021; Blaney et al, 2022).

Gli acidi biliari sono prodotti del metabolismo del colesterolo e sono sintetizzati negli epatociti da parte del citocromo P450. Nei pazienti con EE sono presenti nel fluido cerebrospinale. Sono implicati nella permeabilità della BEE, nella disfunzione neuronale e nella neuroinfiammazione.

Alterazioni quantitative e qualitative del microbioma. In particolare si assiste ad una riduzione del Lachnospiraceae e Ruminococcaceae che producono acidi biliari secondari (ABS) e acidi grassi a corta catena (short-chain fatty acids – SCFAs). Quindi, si osserva una riduzione di ABS e SCFAs con incremento della infiammazione e permeabilità intestinale che si traduce in traslocazione batterica e infiammazione sistemica. I pazienti sottoposti a trapianto del microbiota (*fecal microbiota transplant* – FMT) riequilibrano la flora batterica. Anche probiotici e prebiotici rimodulano il microbioma. Diminuiscono l'attività ureasica, la traslocazione e migliorano la sintomatologia da EE. Non riducono la mortalità.

Riduzione degli amminoacidi a catena ramificata (*branched-chain amino acids* – BCAAs) con decremento della massa muscolare ed iperammoniemia (Blaney et al, 2022).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

4.4 EE: classificazione

La corretta classificazione di EE è multiparametrica e utile per la gestione dei pazienti. C'è accordo sul fatto che l' EE dovrebbe essere classificata sulla base di 4 elementi:

- 1) La condizione sottostante che porta a EE;
- 2) La gravità dell'alterazione mentale;
- 3) Il corso temporale dell'alterazione mentale;
- 4) Gli eventi precipitanti e facilitanti (questi ultimi shunt portale-sistemici spontanei o chirurgici, o TIPS) (Montagnese et al, 2018).

Inoltre, la classificazione è da mettere in relazione al tipo, al grado, all'espressione e alla modalità di esordio (**Tabella V** e **Figura V**).

L'EE appartiene al tipo C (**Tabella V**) ed è nella pratica reale suddivisa secondo i criteri di West Haven (WHC) e ISHEN (*International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*) (**Tabella VI** e **Figura V**) (Bajaj et al, 2009; Festi et al, 2016; Rose et al, 2020).

Inoltre è suddivisa in accordo al suo decorso: episodico, ricorrente (episodi di EE che si manifesta con un intervallo di 6 mesi o meno), persistente (sempre presente con ricadute di OHE).

È suddivisa anche in accordo all'esistenza di fattori precipitanti o meno. I fattori precipitanti sono elencati nella **Tabella VII**.

Tabella V – Tipi di EE

- Tipo A: insufficienza epatica acuta (IEA)/ acuta su cronica (*acute on chronic liver failure - ACLF*)
- Tipo B: *by-pass* portosistemico o *shunts*
- Tipo C: cirrosi epatica

Tabella VI – Classificazione dell'encefalopatia epatica in 4 gradi secondo i criteri West Haven.

Viene aggiunta la forma minima/ nascosta attualmente definita “coperta” (in questa forma può essere inserito anche il grado 1 – ISHEN) (**Figura V**).

- **Nascosta/Minima.** Comportamento alterato non definibile. Alterazioni psicometriche o neuropsicologiche ai test che valutano la velocità psicomotoria/funzioni cognitive o alterazioni neuropsicologiche senza evidenze cliniche di cambiamento mentale
- **Grado 1.** Disattenzione, incapacità di applicazione, euforia, ansietà, incapacità ad eseguire operazioni aritmetiche semplici
- **Grado 2.** Sonnolenza o apatia, disorientamento nel tempo o nello spazio, modificazione del carattere, comportamento anomalo
- **Grado 3.** Semi-incoscienza, comportamento fortemente confuso e dissociato, conservata risposta agli stimoli
- **Grado 4.** Coma, mancata risposta agli stimoli

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Figura V - West Haven and ISHEN Criteria

WHC compreso MHE	ISHEN	Descrizione	Criteri operativi suggeriti	Commento
Inalterato		Nessuna encefalopatia, nessuna storia di EE	Testato e dimostrato di essere normale	
Minimo	nascosto	Alterazioni psicometriche o neuropsicologiche di test che esplorano la velocità psicomotoria/funzioni esecutive o alterazioni neurofisiologiche senza evidenza clinica di cambiamento mentale	Risultati anormali di test psicometrici o neuropsicologici stabiliti senza manifestazioni cliniche	Nessun criterio universale per la diagnosi Standard locali e competenze richieste
Grado I		<ul style="list-style-type: none"> Banale mancanza di consapevolezza Euforia o ansia Ridotta capacità di attenzione Compromissione dell'addizione o sottrazione Ritmo del sonno alterato 	Nonostante sia orientato nel tempo e nello spazio (vedi sotto), il paziente sembra avere un decadimento cognitivo/comportamentale rispetto al suo standard all'esame clinico o ai <i>caregiver</i>	I risultati clinici di solito non sono riproducibili
Grado II	palese	<ul style="list-style-type: none"> Letargia o apatia Disorientamento per il tempo Evidente cambiamento di personalità Comportamento non appropriato Disprassia Asterixis 	Disorientato per il tempo (almeno tre dei seguenti sono sbagliati: giorno del mese, giorno della settimana, mese, stagione o anno) \pm gli altri sintomi citati	Risultati clinici variabili, ma in una certa misura riproducibili
Grado III		<ul style="list-style-type: none"> Sonnolenza fino al semistupore Reattivo agli stimoli Confuso Grosso disorientamento Comportamento bizzarro 	Disorientato anche per lo spazio (almeno tre dei seguenti erroneamente segnalati: paese, stato [o regione], città o luogo) \pm gli altri sintomi citati	Risultati clinici riproducibili in una certa misura
Grado IV		Coma	Non risponde nemmeno a stimoli dolorosi	Stato comatoso generalmente riproducibile

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

In relazione all'EE, recentemente è stata suggerita una distinzione tra pazienti con e senza ACLF (*acute on chronic liver failure*).

L'Organizzazione Mondiale di Gastroenterologia ha proposto la seguente definizione di ACLF: una sindrome in pazienti con malattia epatica cronica con o senza cirrosi precedentemente diagnosticata, caratterizzata da scompenso epatico acuto con conseguente insufficienza epatica (ittero e prolungamento del rapporto internazionale normalizzato o INR) e uno o più insufficienze d'organo extraepatiche, associate ad un aumento della mortalità fino a tre mesi. La causa più frequente di danno acuto è l'alcol (in particolare sotto forma di *binge drinking*) seguito dai virus dell'epatite A, B ed E, una riacutizzazione dell'epatite autoimmune e farmaci antitubercolari. L'ACLF è caratterizzato da due tipi di danno epatico in combinazione: uno acuto e uno cronico. La lesione acuta può essere epatica o sistemica (cioè infezioni), mentre la componente cronica può essere misconosciuta. I segni e i sintomi vanno dall'ittero asintomatico a forme più gravi caratterizzate da una combinazione di EE, febbre, astenia, coagulopatia e leucocitosi, nonché qualsiasi altra complicanza correlata all'ipertensione portale (Jalan et al, 2014; Testino and Pellicano, 2021b).

I casi di ACLF alcol indotti sono associati ad una mortalità significativamente maggiore (Gawande et al, 2019).

L'EE nei pazienti con ACLF ha un valore prognostico più grave, l'edema cerebrale intercellulare correla con la gravità dei sintomi (Gupta et al, 2017) ed è stata segnalata ICH, anche se raramente. Nei pazienti con ACLF, può essere presente un'inflammatione massiccia che causa danni alla barriera emato-encefalica e lesioni al sistema nervoso derivanti da insufficienza multiorgano e trattamenti farmacologici. Ciò può causare una forma mista di encefalopatia metabolica.

È stato persino suggerito che l'EE nei pazienti con ACLF potrebbe essere qualificato come "tipo D", ma la proposta rimane dibattuta e sono necessarie ulteriori approfondimenti per definire meglio questo eventuale nuovo tipo (meccanismi, gestione e prognosi) (Sawhney et al, 2016; Weiss et al, 2017; Campagna et al, 2017).

4.5 EE nel cirrotico da Alcol

È un capitolo importante in quanto la maggior parte delle cirrosi è presente in pazienti con consumo rischioso/dannoso o con dipendenza alcolica.

L'alcol interferisce in modo peculiare. Oltre che indurre cirrosi epatica, svolge un'azione neurodegenerativa, neurovascolare e favorisce la produzione e l'aggregazione di placche di beta-amiloide. Il tutto sostenuto da uno stato di "neuroinflammatione cronica" a seguito dell'attivazione della componente microgliale. A ciò si aggiunge un eventuale carenza di micronutrienti e vitamine (tiamina, B12, folati, zinco, ecc). In pazienti con cirrosi alcolica si riscontra edema cerebrale, danno della corteccia, ridotta riserva cerebrale. Talvolta è possibile riscontrare atrofia del cervello.

Una delle interferenze più significative riguarda l'influenza che etanolo e acetaldeide (che deriva dall'etanolo) hanno sul microbiota intestinale (flora batterica). Etanolo e acetaldeide alterano la barriera e modificano il microbiota dal punto di vista sia qualitativo che quantitativo. Ciò comporta una maggiore produzione di ammonio e altre sostanze tossiche.

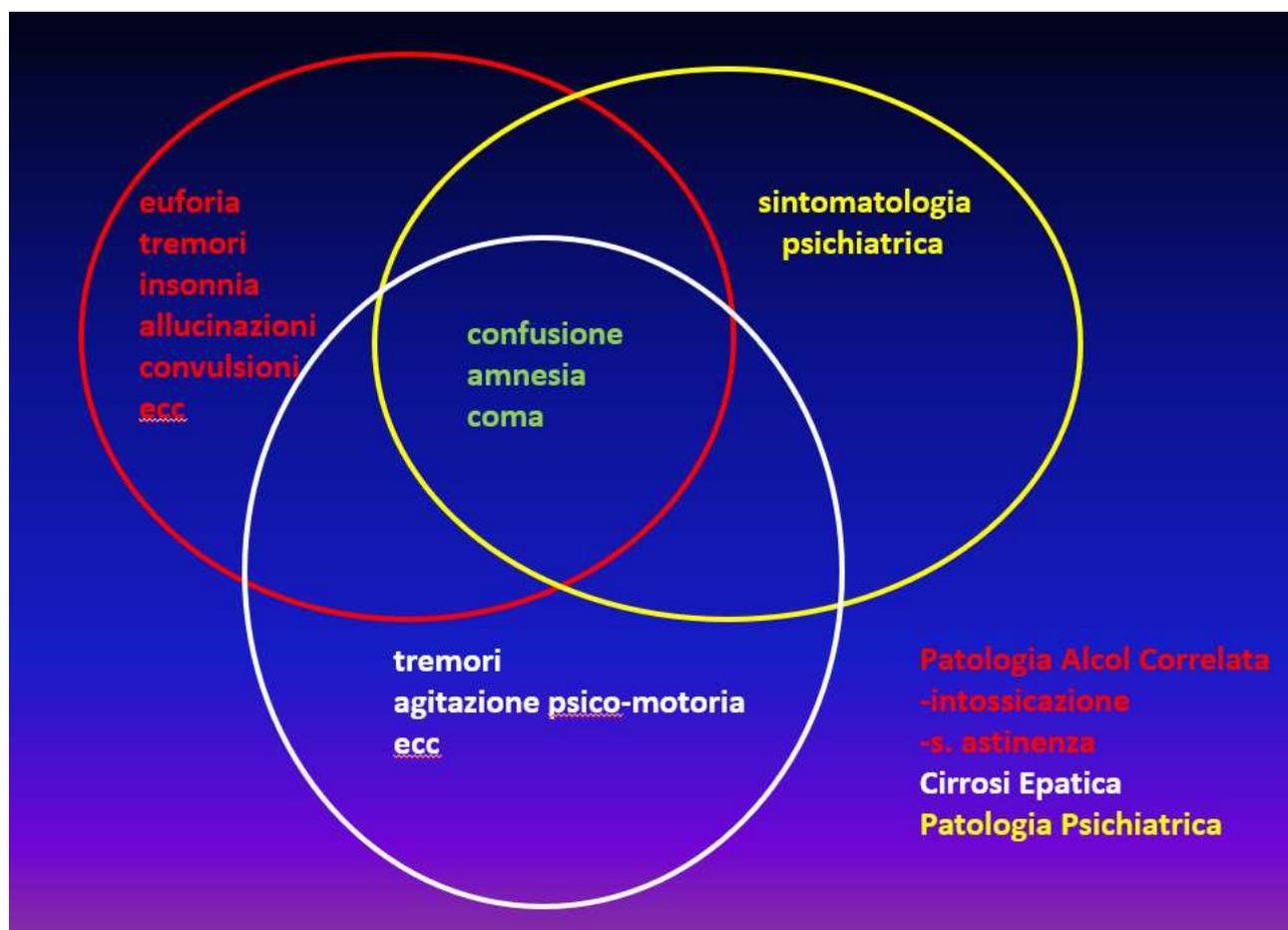
Nel paziente con cirrosi alcolica possono sovrapporsi i sintomi di un eventuale intossicazione acuta (euforia, nausea, vomito, confusione, amnesia), sindrome d'astinenza (che può perdurare anche un anno) e dell'EE. In tali pazienti sono possibili anche manifestazioni psicopatologiche in trattamento farmacologico.

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Data la complessità del quadro clinico in un paziente alcolista con EE è mandatorio formare *caregiver* sia formali che informali (familiari/badanti) dedicati. Ciò per ridurre accessi al pronto soccorso o in degenza ordinaria che spesso si traduce in una riduzione della qualità di vita del paziente e della famiglia ed inoltre peggiora la prognosi della malattia.

Inoltre tale condizione deriva spesso da un disturbo da uso di alcol associato talvolta a manifestazioni psicopatologiche. La sovrapposizione di sindrome di astinenza protratta o di ricadute alcoliche è spesso causa di un ulteriore confusione sintomatologica (**Figura VI**) (Balbinot et al, 2019; Balbinot et al 2020a-b; Testino et al, 2020).

Figura VI – EE in pazienti con cirrosi alcolica. Possibile commistione con altre problematiche (mandatoria una ottimale capacità di osservazione da parte del MMG e del familiare *caregiver*) (da Balbinot et al, 2019).



	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

4.6 EE e Malnutrizione/Sarcopenia

In corso di EE la valutazione e il trattamento della malnutrizione/sarcopenia è di primaria importanza (EASL, 2018 e 2019).

La malnutrizione è spesso presente nei pazienti con cirrosi epatica: si verifica nel 20-50% dei casi. Mentre la malnutrizione può essere meno evidente nei pazienti con cirrosi compensata (20%), è facilmente riconoscibile in quelli con cirrosi scompensata ed EE (50%).

La malnutrizione e la perdita di massa muscolare (sarcopenia), che è utilizzata come equivalente della malnutrizione grave, sono associate a un tasso più elevato di complicanze come la suscettibilità alle infezioni, EE e ascite, oltre ad essere predittori indipendenti di una minore sopravvivenza nella cirrosi (Gunsar et al, 2006; Montano-Loza et al, 2017) e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Alla luce di queste osservazioni, la malnutrizione e la sarcopenia dovrebbero essere riconosciute come complicanze della cirrosi, che a loro volta peggiorano la prognosi dei pazienti cirrotici.

Nei pazienti cirrotici si osservano sempre più spesso sovrappeso o obesità a causa del numero crescente di casi correlati alla SM e alla steatoepatite non alcolica (NASH). In questi pazienti può verificarsi anche una deplezione della massa muscolare, ma a causa della coesistenza di sovrappeso/obesità, la sarcopenia potrebbe essere trascurata.

La massa muscolare scheletrica è il più grande deposito di proteine nel corpo. Un equilibrio tra la sintesi e la lisi delle proteine del muscolo scheletrico è responsabile dell'omeostasi proteica (o proteostasi) che mantiene la massa muscolare scheletrica (Rennie and Tipton, 2000; Dasarthy et al, 2017). In passato, gli studi sul turnover proteico dell'intero corpo hanno prodotto risultati contrastanti con sintesi proteica inalterata, aumentata o diminuita. La massa muscolare scheletrica dipende da una serie di fattori fisiologici tra cui età, sesso ed etnia. La malattia epatica colestatica e alcolica portano ad una riduzione muscolare più grave indipendentemente dalla gravità della malattia epatica sottostante. L'aumento dell'ammoniaca nel muscolo scheletrico, la riduzione del testosterone e dell'ormone della crescita, l'endotossemia e la diminuzione dell'assunzione di nutrienti nella dieta contribuiscono alla sarcopenia (Sinclair et al, 2016; Chen and Dunn, 2016). Inoltre, è stato riportato che le perturbazioni degli amminoacidi, in particolare la riduzione dell'amminoacido a catena ramificata, l-leucina e la conseguente sintesi proteica globale alterata, contribuiscono ulteriormente alla sarcopenia (Tsien et al, 2015).

Per comprendere meglio come correggere il progressivo esaurimento della massa muscolare nei pazienti cirrotici, sono stati recentemente studiati i meccanismi molecolari dell'atrofia muscolare. Le vie molecolari che regolano la massa muscolare scheletrica includono la miostatina, un membro della superfamiglia del TGF β che inibisce la sintesi proteica e potenzialmente aumenta la proteolisi. Dati su modelli animali, umani e sistemi cellulari hanno costantemente dimostrato che l'espressione della miostatina è aumentata nella cirrosi (Holecek, 2017). Oltre alla ridotta sintesi proteica, la proteolisi è necessaria anche per la perdita di massa muscolare (Dasarthy and Merli, 2016). Attualmente si ritiene che la via del proteasoma, dell'ubiquitina e l'autofagia siano i meccanismi dominanti della proteolisi del muscolo scheletrico.

4.7 EE e Osteodistrofia epatica

L'"osteodistrofia epatica", comprese l'osteoporosi e l'osteomalacia, è stata usata per anni per descrivere la malattia ossea di pazienti con danno epatico. L'osteoporosi, caratterizzata da perdita di massa e qualità ossea che porta a fratture, l'osteomalacia derivante da una scarsa mineralizzazione

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

ossea è rara e presente solo quando associata a carenza persistente di vitamina D in soggetti con colestasi grave e di lunga durata e malassorbimento intestinale. Fattori nutrizionali, ormonali, metabolici, genetici e infiammatori giocano un ruolo significativo nella patogenesi dell'osteoporosi nei pazienti con malattia epatica cronica, principalmente a causa della ridotta formazione ossea.

Circa il 30% dei pazienti ha l'osteoporosi, con una maggiore prevalenza nei pazienti con colestasi tra cui colangite biliare primitiva (PBC) e colangite sclerosante primitiva (EASL 2018 e 2019). Nei pazienti eleggibili per il trapianto di fegato la prevalenza dell'osteoporosi è del 30% (EASL 2018 e 2019; Monegal et al, 2013). Le fratture vertebrali sono associate a osteoporosi e osteopenia con un T-score inferiore a -1,5 nei pazienti con PBC e colangite sclerosante primitiva (Guanabens et al, 2010). I pazienti con un T-score inferiore a -1,5 hanno un alto rischio di fratture dell'anca e vertebrali, supportando questo T-score come guida pratica per iniziare una terapia specifica.

L'osteoporosi è frequentemente osservata nei pazienti trapiantati, ed è associata a un'elevata incidenza di fratture (dal 25 al 35%) entro il primo anno dopo il trapianto di fegato (Leidig-Bruckner et al, 2001).

4.8 Presentazione clinica dell'EE

La presentazione clinica è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni neurologiche e psichiatriche (**Tabella VI e Figura V**).

Nelle forme a bassa espressione sono solo presenti tests psicometrici ed elettrofisiologici alterati (*attention working memory, psychomotor speed, visuospatial ability*). Non vi sono evidenti alterazioni cliniche, tuttavia il paziente può avere cadute, incidenti o altre problematiche comportamentali. Questa condizione è definita minima da ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (Bajaj et al, 2009; Suraweera et al, 2016).

Come già segnalato, a differenza della WHC che prevede quattro gradi di gravità (**Tabella VI**), la classificazione di ISHEN prevede una forma coperta (CHE) ed una overt (OHE). Nella forma coperta sono incluse la forma minima e il primo grado WHE, nella forma Overt sono inclusi i gradi II, III e IV della WHC (Vilstrup et al, 2014a; Bajaj et al, 2011b) (**Figura V**).

Come già descritto possono essere presenti malnutrizione, sarcopenia ed osteodistrofia ossea. La mielopatia epatica (ME) è una manifestazione poco frequente ed è caratterizzata da severe anomalie motorie (Baccani et al, 2010). È correlata a *long-standing portocaval shunting*.

EE persistente può essere presente attraverso evidenti segni extrapiramidali e/o piramidali. Tali segni possono sovrapporsi alla ME. Valutazioni post mortem hanno rilevato atrofia cerebrale. Questa forma di parkinsonismo associata a cirrosi è presente in circa il 4% dei casi e non risponde ai routinari trattamenti per EE (Tryc et al, 2013).

4.9 EE: reversibilità

Classicamente, l'EE è stata considerata una condizione reversibile e i pazienti sembrano migliorare con la terapia farmacologica o con il trapianto di fegato. Tuttavia, dopo accurati test psicometrici, è stato scoperto che questi pazienti clinicamente migliorati presentano un deficit cognitivo residuo rispetto ai pazienti cirrotici con EE minima o senza encefalopatia (Bajaj et al, 2010). I pazienti con EE prima del trapianto, nel complesso, hanno presentato una peggiore performance nei test psicometrici rispetto ai pazienti senza storia di encefalopatia conclamata prima del trapianto. Inoltre, il volume del cervello, valutato dalla risonanza magnetica, dopo il trapianto è stato rilevato di dimensioni inferiori nei pazienti con una storia di EE prima del trapianto rispetto ai

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

pazienti senza encefalopatia conclamata. I possibili fattori precipitanti sono riportati nella **Tabella VII** (Vilstrup et al, 2014a).

Tabella VII - Fattori precipitanti per OHE

Episodico	Ricorrente
Infezioni	Disturbo elettrolitico
Sanguinamento gastrointestinale	Infezioni
Sovradosaggio di diuretici	Non identificato
Disturbo elettrolitico	Stipsi
Stipsi	Sovradosaggio di diuretici
Non identificato	Sanguinamento gastrointestinale

4.10 Ri-ricoveri/riospedalizzazioni

Negli USA i costi relati ai ri-ricoveri di pazienti con cirrosi epatica ammontano a 1-2 bilioni di dollari (Kochanek et al, 2019).

Le percentuali di riammissione per tutte le cause di cirrosi variano da 12.9 a 29.3 entro 30 giorni e da 21.2 a 48 entro 90 giorni (Frenette et al, 2021).

Dall'analisi dei *pooled data* da 7 studi indipendenti (2001-2015) emerge che la percentuale media di riammissione entro 30 giorni è stata del 25.8% (Tapper et al, 2016).

La causa principale di riammissione è l'EE. In un singolo studio retrospettivo (2011-2013) di 222 pazienti con cirrosi scompensata il 59.4% è stato riammesso in ospedale entro 54 giorni. Nel 35.5% la causa è stata l'EE (Seraj et al, 2017).

La presenza di EE al momento dell'ospedalizzazione è un predittore di riammissione a breve termine (entro 30 giorni) (Seraj et al, 2017).

Alcuni ricercatori hanno rilevato in corso di cirrosi epatica un ri-ricovero nel 69% dei casi entro un periodo medio di 67 giorni. Anche in questo caso, mediamente oltre un terzo dei pazienti rientra in ospedale entro un mese dalla dimissione per EE (Volk et al, 2012). Alcuni casi sono correlati ad un aggravamento strettamente correlato alla malattia, altri ad un'inadeguata gestione a domicilio (Aspinall, 2018).

In particolare è stato stimato come il 52.2% dei pazienti ad alto rischio abbia avuto un ri-ricovero a breve termine. Le cause più frequenti sono le seguenti: non aderenza terapeutica, inadeguato rapporto *caregiver*/servizio, *burnout* del *caregiver*. I pazienti con riammissione precoce in ospedale hanno un'aspettativa di vita significativamente inferiore (Morales et al, 2017).

Inoltre, ripetute ospedalizzazioni comportano un significativo impegno finanziario per il sistema sanitario.

 Sistema Sanitario Regione Liguria	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

4.11 EE clinicamente manifesta (OHE): diagnosi

È clinica. Ogni caso e ogni attacco di EE dovrebbe essere descritto e classificato in base a tutti e quattro i fattori (tipo, grado, andamento nel tempo, spontaneo o precipitato), e questo dovrebbe essere ripetuto ad intervalli stabiliti in base alla situazione clinica (**Tabella VIII e IX**).

Tabella VIII – EE: descrizione e classificazione

Tipo	Grado		L'andamento del tempo	Spontaneo o Precipitato
A	MHE	nascosto	Episodico	Spontaneo
	1			
B	2	palese	Ricorrente	Precipitato (specificare)
C	3		Persistente	
	4			

La descrizione può essere integrata con classificazioni operative come il Glasgow Coma Score (**Tabella IX**) o la performance psicometrica).

Tabella IX - Glasgow Coma Scale (GCS)

GCS							
	1	2	3	4	5	6	
Risposta Oculare	Non apre gli occhi	Aprire gli occhi in risposta a stimoli dolorosi	Aprire gli occhi in risposta alla voce	Aprire gli occhi spontaneamente	N / A	N / A	N / A
Risposta Verbale	Non emette suoni	Suoni incomprensibili	Pronuncia parole improprie	Confuso, disorientato	Orientato, converso normalmente	N / A	N / A
Risposta motoria	Non fa movimenti	Estensione a stimoli dolorosi (risposta decerebrata)	Flessione anormale a stimoli dolorosi (risposta decorticata)	Flessione/ritiro a stimoli dolorosi	Localizza gli stimoli dolorosi	O / A	bb ed is ce ai co m an di

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

- La scala comprende tre test: risposte oculari, risposte verbali e motorie. Vengono considerati separatamente i tre valori e la loro somma. Il GCS più basso possibile è 3 (coma profondo o morte), mentre il più alto è 15 (persona completamente sveglia).
- Abbreviazione: N/A, non applicabile.

Per quanto concerne la sintomatologia (**Tabella VI – Figura V**) emergono problemi in relazione alla estrema soggettività della valutazione.

Una minore variabilità interosservatore si osserva per il disorientamento e l'*asterixis* (Montagnese et al, 2004). In pazienti con significativa alterazione della coscienza è raccomandato il GCS (Vilstrup et al, 2014a).

Il livello di ammonio arterioso, il cui dosaggio é frequentemente utilizzato nella pratica clinica, ha una debole correlazione con il grado di deficit neuropsichiatrico

La misurazione dell'ammonio venoso ha limitato valore clinico a causa del fatto che vi é commisto anche quello di provenienza muscolare.

La valutazione dell'ammonio (arterioso o venoso) non rappresenta da solo ne un fattore diagnostico o prognostico. Tuttavia deve essere utilizzato se inserito in una osservazione clinica adeguata (Lockwood et al, 2004).

Diagnosi di Malnutrizione/Sarcopenia

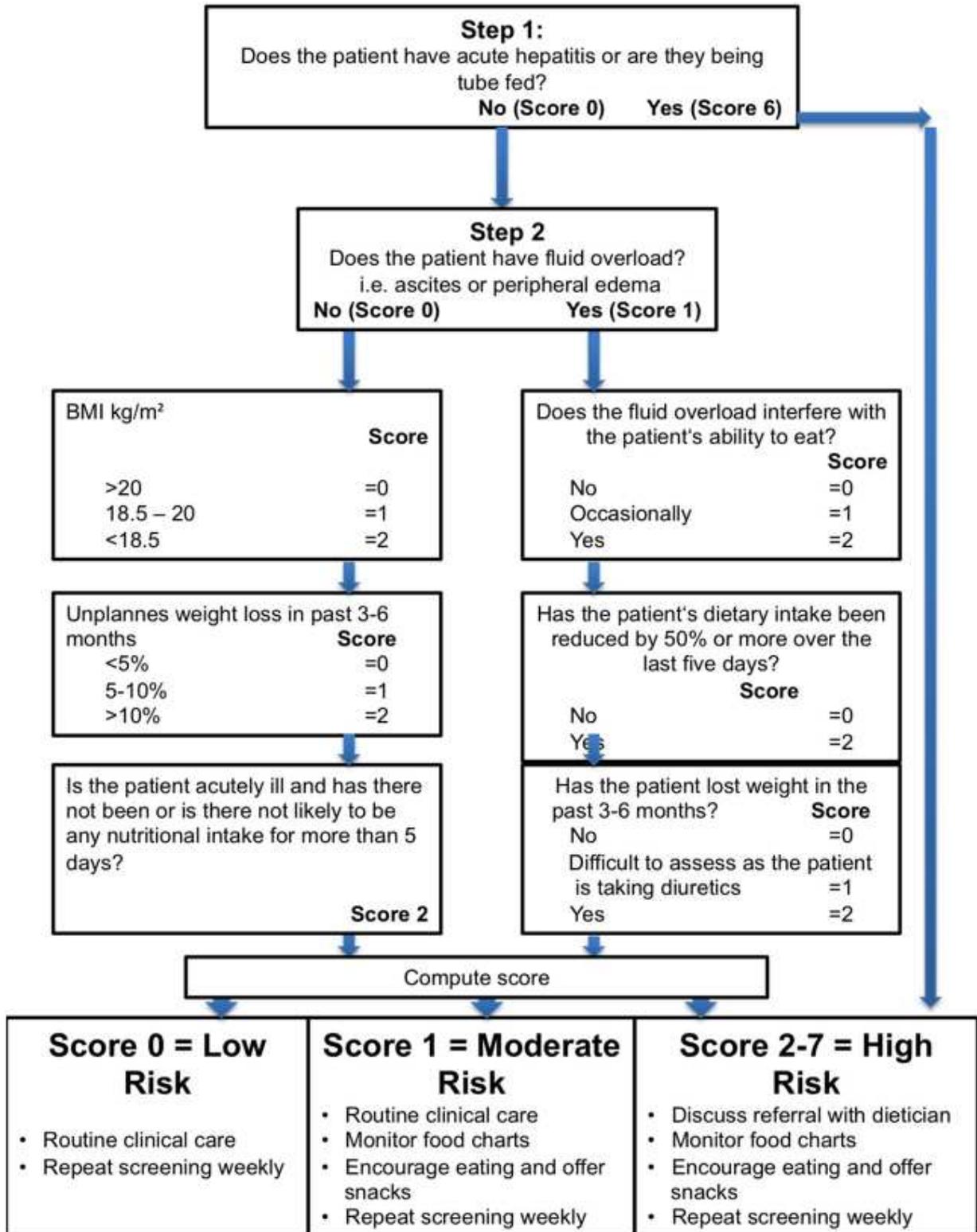
Strumenti di *screening* nutrizionale (Tandon et al, 2012 e 2017).

Due semplici criteri stratificano i pazienti ad alto rischio di malnutrizione: essere sottopeso, definito come indice di massa corporea (BMI) ($\text{kg/peso corporeo [PC]/[altezza in metri]}^2$) < 18,5 kg/m^2 per la presenza di sarcopenia e cirrosi scompensata avanzata (pazienti Child-Pugh C).

Esistono diversi possibili strumenti di punteggio per classificare i pazienti a rischio di malnutrizione. La maggior parte non è stata convalidata nei pazienti cirrotici per la possibile presenza di bias nei casi di ritenzione di liquidi. È stato riportato che il punteggio del Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) è correlato al deterioramento clinico, alla gravità della malattia (Child-Pugh e MELD) e alle complicazioni cliniche come ascite, sindrome epatorenale ed episodi di EE (**Figura VII**).

Figura VII – Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) (Wu et al, 2020)

https://www.google.com/search?rlz=1C1GCEU_itIT957IT957&lei=LSpEYtOmAe6Nxc8Pi7-EkAw&q=rfh



	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Inoltre, il miglioramento del punteggio RFH-NPT è stato associato a una migliore sopravvivenza. Questo schema richiede meno di 3 minuti per essere completato e può essere utilizzato da personale non specializzato. Lo strumento di screening della denutrizione per malattie del fegato si basa su sei domande rivolte al paziente riguardanti: assunzione di nutrienti, perdita di peso, perdita di grasso sottocutaneo, perdita di massa muscolare, accumulo di liquidi e declino dello stato funzionale. Tuttavia, si basa quasi completamente sul giudizio soggettivo del paziente e ha un basso valore predittivo negativo. Se lo *screening* iniziale con questi strumenti è negativo, si raccomanda di ripetere la valutazione nel tempo (EASL 2018 e 2019).

La sarcopenia (concausa di EE) è una componente importante della malnutrizione. La quantificazione diretta della massa muscolare scheletrica richiede l'*imaging* della sezione trasversale. L'analisi dell'immagine tomografica computerizzata (TC) della vertebra L3 è quasi universalmente riconosciuta come un metodo specifico per quantificare la perdita muscolare. Il muscolo psoas e possibilmente i muscoli para spinali e della parete addominale sono considerati muscoli scheletrici centrali che sono relativamente indipendenti dall'attività e dalla ritenzione idrica, ma sono costantemente alterati dalle perturbazioni metaboliche e molecolari della cirrosi. Uno qualsiasi dei numerosi pacchetti *software* di analisi delle immagini possibili può essere utilizzato per analizzare l'area della sezione trasversale totale (cm²) dei muscoli scheletrici addominali a L3. Quest'area viene quindi normalizzata in altezza per calcolare l'indice del muscolo scheletrico (cm²/m²). Modulazione dei dati in rapporto a età, sesso, etnia (EASL 2018 e 2019).

Recentemente sono stati suggeriti valori di cut-off derivati da pazienti cirrotici nell'elenco dei trapianti di fegato e basati sugli esiti clinici (50 cm²/m² per gli uomini e 39 cm²/m² per le donne), e devono ancora essere ulteriormente convalidati. Il ruolo predittivo della massa muscolare scheletrica valutata con TC nei candidati al trapianto di fegato è stato dimostrato in una meta-analisi, che mostra un'associazione indipendente tra bassa massa muscolare e mortalità post-trapianto (hazard ratio – HR: 1,84, IC 95% 1,11–3,05), indipendentemente dal punteggio MELD.

La valutazione della massa corporea può essere eseguita anche con semplici metodi antropometrici al letto del paziente inclusa la circonferenza muscolare del braccio medio (MAMC, definita come circonferenza del braccio medio meno [pplica cutanea del tricipite (TSF) × 0,314]), area muscolare del braccio medio [MAMA = (MAMC)²/4 × 0,314] e TSF, che sono di semplice esecuzione, rapidi, economici e non risentono della presenza di ritenzione idrica. Sia MAMC che TSF hanno un valore prognostico dimostrato per la mortalità tra i pazienti cirrotici, con MAMC che ha un potere prognostico maggiore rispetto al TSF. Se eseguite da personale addestrato, queste misurazioni hanno una buona concordanza intra e inter-osservatore (correlazione intra-classe di 0,8 e 0,9 rispettivamente per TSF e MAMC) (EASL 2018 e 2019). Rispetto alla diagnosi di sarcopenia mediante *imaging* della sezione trasversale (mediante TC o risonanza magnetica), il valore predittivo di MAMC si è dimostrato buono, con un' AUROC di 0,75 per gli uomini e 0,84 per le donne. In un piccolo studio campione, è stata osservata una correlazione significativa ma moderata tra misurazione TC e MAMC negli uomini cirrotici ($r = 0,48, p < 0,001$), ma non nelle donne. Inoltre, un basso MAMC è risultato essere un predittore indipendente di mortalità dopo trapianto di fegato, e in un ampio campione della popolazione generale, ma solo tra gli uomini. (EASL 2018 e 2019).

L'analisi dell'impedenza bioelettrica tetrapolare (BIA) utilizza il modello a due compartimenti e le misurazioni BIA segmentali consentono la quantificazione della massa non grassa degli arti. Basso costo, apparecchiature portatili e facilità d'uso sono i vantaggi di BIA. Tuttavia, la

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

validità di questi metodi dipende anche dallo stato di idratazione stabile, che può essere alterato nei pazienti con cirrosi. La funzione contrattile del muscolo scheletrico non è una misura diretta della massa muscolare, ma è stata utilizzata come misura della sarcopenia. La forza dell'impugnatura è un metodo semplice, poco costoso ed efficace per rilevare la malnutrizione nei pazienti cirrotici; predire l'incidenza delle complicanze maggiori e della mortalità (Alvarez-da-Silva and Reverbel da Silveira, 2005; Wang et al, 2016).

Osteodistrofia Epatica

La densitometria ossea deve essere valutata nei pazienti con precedenti fratture da fragilità e in quelli trattati con corticosteroidi e prima del trapianto di fegato. Inoltre, la densitometria ossea deve essere valutata nei pazienti con malattie colestatiche o se viene rilevato uno qualsiasi dei fattori di rischio.

La diagnosi di osteoporosi si basa sulla densità minerale ossea (BMD) che viene generalmente misurata da DEXA. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'osteoporosi viene considerata quando la BMD è di 2,5 deviazioni standard al di sotto del valore medio (T-score $\leq -2,5$) e l'osteopenia quando il T-score è compreso tra -1 e -2,5. L'osteoporosi grave si riferisce a soggetti che soddisfano i criteri densitometrici e presentano una o più fratture (EASL, 2019).

Nei pazienti con BMD normale, è consigliabile ripetere DEXA dopo due o tre anni, come suggerito nella popolazione non cirrotica. In condizioni associate a una rapida perdita ossea, come nei pazienti colestatici con più di un fattore di rischio per l'osteoporosi, e in quelli in cui è stata recentemente iniziata una terapia con corticosteroidi ad alte dosi, DEXA può essere ripetuto in un intervallo più breve di circa un anno. Questo programma è raccomandato anche per i pazienti con cirrosi avanzata, in particolare in quelli eleggibili al trapianto. Devono essere prese in considerazione le imprecisioni nelle misurazioni della BMD e dei marker ossei nei pazienti con cirrosi o colestasi cronica (Guanabens et al, 2012). Si raccomanda il riconoscimento dei fattori di rischio per la perdita ossea compresi quelli per l'osteoporosi e le fratture nei pazienti con malattia epatica cronica, come nella popolazione generale e nelle donne in postmenopausa (**Tabella 10**) (EASL, 2019).

Tabella 10 - Fattori di rischio per lo sviluppo dell'osteoporosi nella malattia epatica cronica

Consumo di alcool

Fumo

Indice di massa corporea inferiore a 19 kg/m²

Ipogonadismo maschile

Menopausa precoce

Amenorrea secondaria di oltre 6 mesi

Anamnesi familiare di frattura osteoporotica

Trattamento con corticosteroidi (5 mg/die o più di prednisone per 3 mesi o più)

Età avanzata

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

4.12 EE clinicamente manifesta: diagnosi differenziale

Anche in corso di diagnosi differenziale, l' AASLD, la EASLD (*European Association for the Study of Liver Disease*) e le linee guida francesi (Vilstrup et al, 2014 a-b; Bajaj et al, 2017) raccomandano di rivedere l'utilità del dosaggio dell'ammonio, tuttavia in tre differenti coorti il livello di ammonio rappresenta un fattore prognostico indipendente di mortalità sia in pazienti con o senza OHE (Shalimar et al, 2019).

Peraltro, spesso i livelli di ammonio sono alterati da un'errata modalità di prelievo e di collecting. EEG rileva un'attività ritmica di base rallentata, onde trifasiche e anomalie predominanti in sede anteriore. Queste anomalie correlano con la severità della cirrosi e dell'EE.

Tali anomalie sono presenti anche in altre realtà cliniche di EE metabolica: sepsi, ipercapnia, farmaci.

La RM cerebrale è un'opzione migliore rispetto alla TC. La RM dimostra la presenza di spontanei ipersegnali T1 a livello dei gangli della base. Ciò probabilmente a causa di eccesso di manganese. La RM con spettroscopia dimostra nella corona radiata un incremento di glutamina/glutammato, decremento di mioinositolo e decremento di colina.

Insufficienza Epatica Acuta/ Acuta su Cronica (tipo A)

IEA e ACLF (Montagnese et al, 2018) sono caratterizzate da un cambiamento nello stato mentale, che può apparire bruscamente, fluttuare in gravità e progredire fino al coma profondo. A causa del contesto, la diagnosi di EE di tipo A richiede l'attenta esclusione di altre cause di disabilità mentale, che possono richiedere approcci terapeutici diversi. La diagnosi differenziale da prendere in considerazione è l'ipercapnia grave, l'ipoglicemia, l'iponatriemia, l'acidosi, le infezioni batteriche o fungine con interessamento cerebrale (Rolando et al, 1996), il danno cerebrale dovuto a emorragia o ischemia, la sedazione dovuta a farmaci o altre sostanze tossiche (Weiss et al, 2016). Glicemia, elettroliti, emogasanalisi arteriosa, e la proteina C reattiva sono utili a questo riguardo. Il coinvolgimento batterico o fungino del cervello, se sospettato, necessita di *imaging* appropriato (TC o RM), esame del liquido cerebrospinale e test microbiologici. La sedazione dovuta a farmaci o altre sostanze tossiche deve essere riconosciuta attraverso i fattori di rischio e l'accurata raccolta di anamnesi dalla famiglia, dai *caregiver* o dagli amici dei pazienti.

Il tasso di mortalità dei pazienti con EE che richiedono cure a livello di terapia intensiva è di circa il 35% e del 53% per quelli che necessitavano di ventilazione meccanica. L'EE è un motivo comune per avviare la ventilazione meccanica ai fini della protezione delle vie aeree. Mentre l'EE è spesso un fattore complicante nella gestione dell'emorragia gastrointestinale o della sepsi, la ventilazione meccanica è spesso utilizzata per la "protezione delle vie aeree", in particolare per la gestione dell'EE di grado 4 di West Haven/coma epatico. Sfortunatamente, i dati sono limitati per quanto riguarda i risultati, la gestione ottimale e l'indicazione per la ventilazione meccanica per EE. Sebbene precedenti studi singoli e nazionali abbiano suggerito che gli esiti dopo la ventilazione meccanica sono scarsi, poco si sa sugli esiti per la protezione delle vie aeree nei pazienti con EE per i quali lo stato neurologico, non la funzione respiratoria, dovrebbe determinare la capacità di estubazione. Dato che l'EE è una condizione reversibile, la durata dell'intubazione potrebbe essere modificabile con la terapia. Inoltre, più a lungo un paziente rimane intubato, c'è sia una maggiore esposizione delle dosi cumulative ai farmaci sedativi sia un rischio maggiore di complicanze nosocomiali (Montagnese et al, 2018; Vilstrup, 2014b; Gibbs et al, 2022).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

L'EE di tipo A può essere caratterizzata dallo sviluppo di edema cerebrale e ICH. ICH è stata riportata in circa un terzo dei pazienti con EE grave (gradi III-IV) (Bernal et al, 2013). All'esame obiettivo, questi pazienti presentano dilatazione delle pupille, diminuzione della risposta agli stimoli luminosi e ipertensione arteriosa (Shawcross and Wendon, 2012). Il monitoraggio dell'ICH non è facile e la misurazione invasiva della pressione intracranica (ICP) (gold standard per la diagnosi) è associata a un rischio clinico elevato nei pazienti con IEA a causa della ridotta coagulazione e del potenziale sanguinamento intracranico. D'altra parte, è stata messa in dubbio l'affidabilità delle misure derivate dal Doppler transcranico non invasivo (Rajajee et al, 2018). L'imaging cerebrale può essere di qualche aiuto, ma anche la sensibilità di questo esame è stata messa in dubbio e in alcuni casi lo spostamento di pazienti con grave EE può persino indurre aumenti dell'ICP (Karvellas et al, 2014). Infine, l'angiografia arteriosa può aiutare a identificare gravi danni. Le manifestazioni neurologiche rappresentano un indicatore di prognosi sfavorevole e richiedono un pronto ricovero in un centro trapianti di fegato per il monitoraggio e la valutazione. Allo stesso tempo, è necessario riconoscere tempestivamente un danno cerebrale irreversibile, poiché questo evento potrebbe essere un criterio per qualificare il trapianto come futile.

OHE

Esclusione di: epilessia/stato epilettico, HIV, iperuricemia, ipercapnia, setticemia, iperiponatriemia, sindrome d'astinenza alcolica, encefalopatia carenziale (sindrome di Gayet-Wernicke-Korsakoff, carenza di vitamina B12, folati, vitamina PP), sindrome da demielinizzazione osmotica o mielinolisi centro-extrapontina (rapide fluttuazioni della natriemia. Tetraplegia e ipersegnale FLAIR alla RM), lesione cerebrale focale, stroke ischemico o emorragico, sindrome leucoencefalopatica posteriore, encefaliti autoimmuni o paraneoplastiche (delirio, convulsioni, discinesia facciale, meningite linfocitica all'esplorazione lombare, specifici anticorpi autoimmuni: anti-NMDA-R, anti-LGI-1, anti-Caspr-2, anti-Hu), errori del metabolismo come disordine del ciclo dell'urea (Vilstrup et al, 2014a-b; Montagnese et al, 2018; EASL, 2018).

Nessuna delle manifestazioni della OHE di tipo C è specifica e non sono presenti marker clinici che siano veramente utili per distinguere tra OHE e altre alterazioni neurologiche di origine metabolica che possono manifestarsi in pazienti con cirrosi ma non sono causalmente correlate a malattie del fegato (Romero-Gomez et al, 2015). I pazienti con evidenti anomalie neuropsichiatriche e livelli normali di ammoniaca dovrebbero essere sottoposti a un processo di diagnosi differenziale rapido e completo, poiché non hanno un grado di insufficienza epatica e/o shunt portale-sistemico che giustifichi una diagnosi funzionante di EE. Anche se alla grande maggioranza dei pazienti cirrotici che sviluppano delirio viene diagnosticata una OHE, è fondamentale escludere altre cause di alterazione dello stato mentale (Nardelli et al, 2018). Una volta fatta una diagnosi di OHE, ogni sforzo dovrebbe essere dedicato all'identificazione degli eventi precipitanti, poiché la loro correzione è cruciale. Più eventi precipitanti possono coesistere nello stesso paziente, insieme a condizioni di co-morbilità (Montagnese et al, 2011), che dovrebbero essere sempre considerate, specialmente se i sintomi neuropsichiatrici non migliorano una volta che il fattore precipitante iniziale è stato gestito in modo appropriato.

Per diagnosi di OHE vedere **Tabelle IV, VII e IX** (WH e GCS) e **Figura V e VIII** e per diagnosi differenziale **Tabelle XI**.

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Tabella XI - Elenco dei disturbi che potrebbero imitare o associarsi all'EE e dovrebbero essere presi in considerazione ai fini della diagnosi differenziale.

- Sindromi da astinenza da alcol/oppioidi
- Encefalopatia elettrolitica (es. iponatriemia, iper/ipocalcemia ecc.)
- Encefalopatia di origine endocrina (cioè ipotiroidismo e ipocorticismo)
- Encefalopatia ipercapnica
- Encefalopatia iperosmotica
- Encefalopatia ipo/iperglicemica
- Intossicazione da alcol o altre droghe ricreative
- Intossicazione da benzodiazepine o altri farmaci psicoattivi (es. anticonvulsivanti, antidepressivi sedativi, oppioidi, fluorochinoloni)
- Danno strutturale intracranico (es. emorragia subaracnoidea, ictus ischemico o emorragico, neoplasie cerebrali)
- Meningoencefalite
- Stato epilettico non convulsivo
- Encefalopatia settica
- Simulazione
- Encefalopatia uremica
- Carenze vitaminiche o sindromi complesse legate alla malnutrizione
- Encefalopatia di Wernicke

1. Perform the Animal Naming Test (ANT)

Number of animals/min _____
If years of education < 8, please add 3 animals
If years of education < 8 and age > 80, please add 6 animals

> 15 animals (normal ANT) = No HE
 < 15 animals (abnormal ANT), please go to 2

2. Orientation to time

	<u>Incorrect</u>	<u>CORRECT</u>
• What year is it?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• What season is it?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• What month is it?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Which day of the month is it?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Which day of the week is it?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

At least 3 questions wrong = disoriented to time, please go to 3

3. Orientation to space

	<u>Incorrect</u>	<u>CORRECT</u>
• Which country are we in?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Which region are we in?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Which city are we in?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Where are we? (church, park....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

At least 3 questions wrong = disoriented to space, please go to 4

4. Glasgow Coma Scale

Eye opening response

The patient does not open eyes (1 point)
 The patient opens eyes in response to painful stimuli (2 points)
 The patient opens eyes in response to voice (3 points)
 The patient opens eyes spontaneously (4 points)

Verbal response

The patient makes no sounds (1 point)
 The patient makes incomprehensible sounds (2 points)
 The patient pronounces inappropriate words (3 points)
 The conversation is confused, disoriented (4 points)

Motor response

The patient makes no movements (1 point)
 Extension to painful stimuli (decerebrate response) (2 points)
 Abnormal flexion to painful stimuli (decorticate response) (3 points)
 Flexion/withdrawal to painful stimuli (4 points)
 The patient localizes painful stimuli (5 points)

FINAL GRADING	
NO HE (grade 0)	ANT > 15 animals
Covert HE	Oriented to time Oriented to space ANT <15 animals
Overt HE grade II	Oriented to space Disoriented to time OR flapping tremor
Overt HE grade III	Disoriented to time Disoriented to space GCS = > 8
Overt HE grade IV (coma)	Disoriented to time Disoriented to space GCS < 8

Figura VIII –
elementi di aiuto
per diagnosi e
diagnosi
differenziale
(Montagnese et
al, 2018)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

4.13 EE nascosta/minima (che/mhe): diagnosi

Come già detto è stato suggerito che l'EE sia definita conclamata quando vengono rilevati almeno disorientamento temporale e/o tremore da sbattimento (\geq grado II secondo i criteri di West Haven) (Bajaj et al, 2011b). Al contrario le manifestazioni del Grado I, che di solito sono apprezzate da operatori sanitari o medici che conoscono bene il paziente, sono raggruppate con MHE e CHE.

Una diagnosi di CHE richiede test e non può essere esclusivamente clinica. Il termine è stato suggerito per il suo suono (opposto ad overt) piuttosto che per il suo significato, e ci sono incertezze su come tradurlo in italiano.

Le diagnosi di MHE e CHE sono rilevanti perché nel complesso queste condizioni sono comuni (30-70% dei pazienti, a seconda dei test/cut-off), possono predire OHE, indicare una scarsa qualità della vita e anche un ridotto potenziale socio-economico. È stato dimostrato che i pazienti con MHE o CHE hanno problemi con la guida e altre problematiche sociali.

La Società internazionale per l'encefalopatia epatica e il metabolismo dell'azoto (ISHEN) suggerisce che la diagnosi si basa su più di un test, scelto in base alle norme/competenze locali disponibili (Vilstrup et al, 2018). Non ci sono praticamente informazioni in letteratura su come combinare diverse strategie di test e la concordanza tra i risultati dei test è stata generalmente scarsa (EASL, 2018). I test possono essere *neuropsicologici* (carta e matita o computerizzati), neurofisiologici e psicofisici (Montagnese et al, 2018).

Test neuropsicologici hanno il vantaggio di essere più vicini alla disabilità che si sta tentando di misurare ma sono soggetti a effetti di apprendimento e possono essere manipolati dal paziente. Età e il livello di istruzione sono i principali fattori di confusione e devono essere valutati.

I test neuropsicologici computerizzati hanno il vantaggio di essere basati su prove ripetute, quindi la media ottenuta è più stabile di una singola prova carta e matita. D'altra parte, richiedono familiarità con il dispositivo su cui vengono presentati.

Test neurofisiologici come l'EEG possono essere effettuati anche in pazienti non collaborativi ma sono più lontani dalla disabilità che si sta tentando di misurare e la loro registrazione/analisi richiede un'impostazione istituzionale, attrezzature e competenze.

Elenco test disponibili:

-Neuropsicologico, carta e matita o al letto (PHES) (Weissenborn et al, 2001).

Il PHES consiste in cinque test carta-matita che valutano la velocità di elaborazione cognitiva/psicomotoria e la coordinazione viso-motoria. Sono relativamente facili da amministrare, hanno una buona validità esterna e sono stati tradotti/convalidati in diverse lingue/paesi. Disponibile modulistica e normativa italiana di riferimento (Amodio et al, 2008), anche ai fini del punteggio online (<http://www.medicinadimed.unipd.it/servizi/tools/phes-and-z-scores-tests>).

-L'ANT (cioè il numero di animali elencato in 60s, nessuna attrezzatura richiesta tranne un cronometro) ha recentemente dimostrato di essere efficace. Proposto e testato in Italia; Soglie italiane disponibili (Campagna et al, 2017).

-Neuropsicologico, informatizzato

- Il test del tempo di reazione continua (CRT) si basa sulla registrazione ripetuta del tempo di reazione motoria (premendo un pulsante) agli stimoli uditivi (tramite le cuffie). Il risultato più importante del test è l'indice CRT, che misura la stabilità dei tempi di reazione. L'età e il sesso sembrano esercitare un'influenza limitata e non ci sono nemmeno effetti di apprendimento/stanchezza (Lauridsen et al, 2012 e 2013). Nessuna normativa italiana disponibile.

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

- Il test di controllo inibitorio (ICT) è un test computerizzato di inibizione della risposta e memoria di lavoro ed è scaricabile gratuitamente su www.hecme.tv. Il test ICT è stato giudicato di buona validità ma richiede pazienti altamente funzionali (Bajaj et al, 2007; Amodio et al, 2010). Testato in Italia. Nessuna normativa italiana disponibile.
- Il test di Stroop valuta la velocità psicomotoria e la flessibilità cognitiva mediante l'interferenza tra il tempo di reazione del riconoscimento a un campo colorato e il nome di un colore scritto. Disponibile anche in app-form (Bajaj et al, 2013). Testato in Italia ma non in forma di app. Nessuna normativa italiana disponibile.
- Il test SCAN è un test computerizzato che misura la velocità e l'accuratezza per eseguire un'attività di memoria di riconoscimento delle cifre di complessità crescente. Ha dimostrato di avere valore prognostico. È stato proposto e testato in Italia. Norme italiane disponibili (Amodio et al, 1999a).

-Neurofisiologico

- L'EEG può rilevare i cambiamenti nell'attività cerebrale corticale attraverso lo spettro di EE e la sua affidabilità aumenta con l'analisi quantitativa (Amodio et al, 1999b).

-Psicofisico

- CFF è definita come la frequenza alla quale una luce tremolante (da 60 Hz in giù) appare all'osservatore. Gli studi hanno dimostrato la sua riduzione con il peggioramento della cognizione e il miglioramento dopo la terapia (Montagnese et al, 2014). Richiede attrezzature specializzate. Testato in Italia (Barone et al, 2018). Nessuna normativa italiana disponibile.

4.14 EE minima e nascosta (che/mhe): diagnosi differenziale

Demenza vascolare, demenza alcolica, encefalopatia carenziale (sindrome di Gayet-Wernicke-Korsakoff, carenza di vitamina B12, folati, vitamina PP), disordine neurodegenerativo (Alzheimer o demenza fronto-temporale), endocrinopatie (Hashimoto, Addison...), disordini psichiatrici (ansia, depressione, Wilson disease...), tossici (benzodiazepine, oppioidi ...), alcol, infezioni SNC (sifilide, HCV, HBV, HIV...), patologia di Lyme, disordini del sonno (*obstructive sleep apnea syndrome...*), patologia autoimmune con coinvolgimento neurologico (lupus, sarcoidosi, Gougerot-Sjogren, patologia di Behcet), encefaliti autoimmuni o paraneoplastiche (anti-NMDA-R, anti-LGI-1, anti-Caspr-2, anti-Hu) (Vilstrup et al, 2014 a-b; Montagnese et al, 2018; EASL 2018)

4.15 EE clinicamente manifesta (ohe): trattamento

I pazienti con EE di grado II devono essere gestiti in un ambiente tranquillo con una leggera elevazione della testa (30°) e lo stato mentale deve essere valutato periodicamente (possibilmente mediante l'orientamento nel tempo e nello spazio, la presenza/assenza di tremore, i criteri di WHC, ISHEN, CVG (**Tabelle VI e IX, Figure V e VIII**)).

È mandatoria la ricerca e il trattamento degli eventuali fattori precipitanti (**Tabella VII e Tabella XII**). La terapia approvata è riportata di seguito.

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

I pazienti con EE di grado III-IV sono generalmente gestiti nell'Unità di Terapia Intensiva (ICU) e la ventilazione meccanica viene avviata dopo l'intubazione (Bernal et al, 2010).

Qualsiasi infezione batterica o fungina deve essere rapidamente riconosciuta e trattata. Gli aumenti dell'ICP vengono trattati con mannitolo per via endovenosa o soluzione salina ipertonica. Nell' ICH non controllata possono essere prese in considerazione anche una lieve ipotermia e indometacina (Wendon et al, 2017). I farmaci antiepilettici vengono utilizzati in presenza di convulsioni. I livelli di glucosio e sodio devono essere strettamente controllati (Bernal et al, 2010). In questo contesto, il ruolo del trattamento standard per ridurre l'ammonio (es. lattulosio per os o per clistere e rifaximina) non è strettamente basato sull'evidenza, ma è fortemente raccomandato su esperienza consolidata.

In pazienti con IEA e grave EE possono essere utilizzati idonei dispositivi La dialisi dell'albumina extracorporea (ECAD) può rappresentare una terapia ponte in attesa del trapianto di fegato. Comprende vari metodi, tra i quali il più utilizzato è il sistema di ricircolo adsorbente molecolare (MARS, Baxter Intl., Deerfield, IL, USA), originariamente sviluppato nel 1993. MARS ha ottenuto l'approvazione dalla *Food and Drug Administration* nel gennaio 2013 per il trattamento dell'EE. In questo sistema, il sangue viene dializzato attraverso una membrana di dialisi ad alto flusso impregnata di albumina, quindi può rimuovere ammonio, urea, citochine infiammatorie, benzodiazepine endogene, acidi biliari, bilirubina e altre tossine legate all'albumina. Un recente studio randomizzato controllato (RCT) ha confrontato in corso di IEA l'effetto di MARS con quello di un altro sistema di dialisi chiamato *Single-Pass Albumin Dialysis* (SPAD) e ha dimostrato che entrambi i metodi erano sicuri. Un altro RCT non ha dimostrato differenze nella sopravvivenza a 6 mesi tra MARS (85%) rispetto alla terapia medica standard (75%) (Saliba et al, 2013). Una revisione del 2015 (Tsiptotis et al, 2015) ha confrontato MARS con SPAD e il sistema Prometheus (che combina la separazione del plasma frazionato, l'assorbimento e l'emodialisi) principalmente nei pazienti con ACLF e ha mostrato, in tutti i casi, un miglioramento dell' EE.

Tabella VII - Trattamento fattori precipitanti

- Sanguinamento da varici

Profilassi primaria con lattulosio

- Iponatriemia

Correlazione fra iponatriemia e severità dell'EE. Mantenere i livelli > 130 mmol/L. Minore risposta alla terapia con lattulosio.

- Stipsi

Overgrowth batterico.

- Farmaci

Gli inibitori della pompa protonica (*proton pump inhibitor* – PPI) causano alterazioni del microbiota. Il loro uso è stato trovato associato a MHE, OHE e ad un incremento della mortalità in pazienti con cirrosi (Nardelli et al, 2019). Evitare benzodiazepine. Queste ultime da utilizzare con estrema attenzione da esperti in caso di disturbo da uso di alcol (s. di astinenza) (Testino et al; 2020).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

4.16 EE: Terapia approvata

- Disaccaridi non assorbibili.

Riducono produzione e assorbimento di ammonio, effetto lassativo, riducono il pH intraluminale con aumento di NH₄ (ammonio) da NH₃ (NH₄ non viene assorbito), decremento della produzione batterica di ammonio.

Una metanalisi con 31 studi randomizzati e controllati (RCTs) (comparazione con placebo o nessun intervento) ha dimostrato la risoluzione di episodi di EE (relative risk: 0.62) (Gluud et al, 2016). Il lattulosio è superiore al placebo nella profilassi secondaria, nella profilassi primaria in caso di sanguinamento e in caso di MHE (Gluud et al, 2011; Chandra et al, 2022).

- Polyethylene Glycol (PEG)

È un lassativo osmotico che incrementa l'eliminazione di ammonio. Il suo uso è stato studiato in due RCTs in corso di OHE. Entro 24 ore è stato rilevato un miglioramento della sintomatologia (Naderian M et al, 2017).

- Rifaximina

Riduce produzione di ammonio eliminando le colonie batteriche ammoniache produttrici. Comparando rifaximina e placebo o lattulosio, la rifaximina aumenta la probabilità di risolvere l'EE (RR= 1.34, 95% CI: 1.11-1.62) e aumenta la sopravvivenza (RR=0.64, 95% CI: 0.43-0.94) (Kimer et al, 2014).

Una RCT ha dimostrato l'efficacia della rifaximina in combinazione con il lattulosio verso il solo lattulosio in caso di OHE grado 2-4 (risoluzione EE, breve ospedalizzazione, aumento della sopravvivenza) (Sharma et al, 2013).

In relazione alla profilassi secondaria 1 RCT ha dimostrato una riduzione del 58% di un nuovo episodio di EE e conseguente riduzione degli accessi al PS. Terapia di mantenimento con rifaximina per 24 mesi ha consentito una significativa riduzione delle ricadute (Bass et al, 2010).

2 RCTs hanno valutato l'efficacia della rifaximina vs placebo o lattulosio in presenza di MHE. Non sono emersi risultati conclusivi, tuttavia la tolleranza è stata migliore con la rifaximina. (Sidhu et al, 2011; Sidhu et al, 2016).

La rifaximina secondo scheda tecnica è stata approvata per la profilassi secondaria (Gazzetta Ufficiale 22/09/2021 – 21A05545. Estratto determina AAM/PPA n° 678/2021). Stretta sorveglianza di esperti per le possibili interferenze farmacologiche. Le linee guida Francesi hanno raccomandato la Rifaximina per il trattamento della MHE (Recommandations formalisées d'experts. Association Française pour l'Etude du Foie (2019; Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose. Available at: https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/RECO_AFEF_2019_DEF.pdf).

EASL e AASLD raccomandano l'uso di Rifaximina in corso di CHE con una valutazione caso per caso. Uso non routinario, quindi, ma possibile (Vilstrup, 2014a; Kawaguchi et al, 2019).

Il paziente sottoposto a ventilazione meccanica ha una maggiore mortalità (mortalità durante ventilazione del 32% circa. È stata riscontrata una maggiore incidenza di estubazione nei pazienti sottoposti a terapia con Rifaximina nelle 24 ore dopo l'intubazione (Gibbs et al, 2022).

Rifaximina – Note aggiuntive

È stato dimostrato come tale molecole riduca i livelli di infiammazione sistemica, decelerati i meccanismi di fibrogenesi, riduca l'ipertensione portale e le infezioni batteriche.

Vlachogiannakos et al (2009) hanno dimostrato che riduce la pressione portale (in associazione ad un decremento dei livelli di endotossine) dopo 4 settimane (Vlachogiannakos et al, 2009).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Ne può conseguire un miglioramento della funzionalità renale ed un migliore controllo del versamento ascitico (Caraceni et al, 2021).

- L-Ornithine L-aspartate

L-Ornithine L-aspartate (LOLA) è il sale degli amminoacidi orinitina e aspartato. È stato rilevato che LOLA avrebbe la capacità di rimuovere maggiormente l'ammonio dagli epatociti e dalla muscolatura scheletrica. Tuttavia in uno studio meta-analitico (33 RCTs) tale efficacia non è stata dimostrata (Goh et al, 2018).

- Flumazenil (fuori indicazione)

Antagonista del recettore GABA. Una meta-analisi ha rilevato il miglioramento della OHE e dell'EEG, un'altra ha rilevato la risoluzione dell'EE senza nessun beneficio sulla sopravvivenza (Goulenok et al, 2017).

- Probiotics

In una meta-analisi (21 studi, 1420 pazienti) solo due RCTs ne hanno valutato l'efficacia in corso di OHE senza rilevarne beneficio (Rudler et al, 2021).

- Terapia non farmacologica

Amminoacidi ramificati (BCAA) e aspetti nutrizionali

Branched-chain amino acids (BCAAs). Valina, leucina e isoleucina sono ridotti nei pazienti cirrotici. Favoriscono la conversione di ammonio in glutammina in sede muscolare.

Uno studio Cochrane (16 RCTs) ha comparato BCAAs vs placebo, neomicina e lattulosio. È emerso un miglioramento della sintomatologia, ma senza alcun effetto sulla mortalità, la qualità di vita e i parametri nutrizionali (Gluud et al, 2017). Non è convincente la prevenzione di EE (Rudler et al, 2021).

La malnutrizione è comune nei pazienti con cirrosi ed è associata ad un aumentato rischio di sarcopenia e ad un peggioramento della sopravvivenza. Il tessuto muscolare svolge un ruolo importante nel metabolismo dell'azoto e la sua perdita è associata ad un aumentato rischio di EE. Pertanto, una dieta a basso contenuto proteico dovrebbe essere evitata nei pazienti con EE. L'apporto energetico giornaliero ottimale per questi pazienti non è diverso da quello dei pazienti con cirrosi e senza EE (cioè 35–40 kcal/kg di peso corporeo ideale). Allo stesso modo, l'assunzione giornaliera ottimale di proteine dovrebbe essere di 1,2–1,5 g/kg di peso corporeo ideale. Piccoli pasti, distribuiti uniformemente durante la giornata e uno spuntino a tarda sera con 20-40 g di proteine e 50 g di carboidrati complessi minimizzeranno il catabolismo proteico interrompendo il lungo intervallo tra cena e colazione e dovrebbero essere incoraggiati. Anche l'esercizio fisico dovrebbe essere incoraggiato e personalizzato in base alle caratteristiche dei pazienti. Ci sono prove molto limitate per i benefici della sostituzione della carne con proteine vegetali e lattiero-caseari. Questo dovrebbe essere eseguito da esperti, accompagnato da un attento follow-up per evitare una riduzione dell'apporto calorico e proteico, e consigliato ai pochi pazienti che sono veramente intolleranti alle proteine della carne.

Lo zinco è necessario per la metabolizzazione dell'ammoniaca nel ciclo dell'urea e nei pazienti con cirrosi si osservano comunemente bassi livelli. Una meta-analisi di quattro RCT (Chavez et al, 2013) ha mostrato che la supplementazione di zinco ha migliorato alcuni test psicometrici ma non ha ridotto la recidiva di OHE (Vilstrup et al, 2014a-b; Dashrathy et al, 2017; EASL, 2018 e 2019; Montagnese et al, 2018).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Micronutrienti

Le carenze di vitamine liposolubili sono comuni. Uno studio retrospettivo ha riportato che la maggior parte dei pazienti con malattie del fegato considerati per il trapianto presentava carenze di vitamina A e D.

La prevalenza della carenza di vitamina D nella popolazione generale varia dal 20 al 100% quando si fa riferimento a concentrazioni sieriche di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) <20 ng/ml e colpisce tutte le fasce di età. Nei pazienti con malattia epatica cronica, livelli di vitamina D (25(OH)D) inferiori a 20 ng/ml sono stati riportati tra il 64 e il 92% dei pazienti, prevalentemente in condizioni colestatiche croniche, e di solito inversamente correlati con malattie più avanzate e (punteggio Child-Pugh). Sebbene bassi livelli di vitamina D possano, in parte, essere dovuti alla diminuzione delle proteine plasmatiche in presenza di insufficienza epatica, alcune evidenze negli stadi pre-cirrotici forniscono supporto per un vero deficit nutrizionale. Dati recenti suggeriscono una stretta correlazione tra i livelli di vitamina D e la risposta al trattamento nei pazienti con infezione da virus dell'epatite C, steatosi epatica non alcolica e quelli che sviluppano carcinoma epatocellulare. Sulla base di questi dati, è consigliabile valutare i livelli plasmatici di vitamina D (25(OH)D) ed integrare tutti i pazienti con malattia epatica cronica con livelli di vitamina D inferiori a 20 ng/ml con vitamina D orale fino a raggiungere un livello sierico di vitamina D superiore a 30 ng/ml.

La carenza di vitamina K deve sempre essere considerata nei pazienti che sono itterici o la cui malattia epatica è di origine colestatica e potrebbe essere necessaria un'integrazione parenterale.

I pazienti cirrotici (soprattutto da alcol) sono inclini a carenze di vitamine idrosolubili, in particolare tiamina (B1). Spesso esibiscono prove all'autopsia dell'encefalopatia di Wernicke, anche in assenza di una storia/segni clinici durante la vita. Se si sospetta l'encefalopatia di Wernicke, è obbligatoria una generosa integrazione parenterale di tiamina (Testino et al, 2020). È presente anche carenza di piridossina (B6), folato (B9) e cobalamina (B12). Poiché lo stato vitaminico non è facilmente valutabile e l'integrazione multivitaminica è economica e sostanzialmente priva di effetti collaterali, un ciclo di integrazione multivitaminica orale o parenterale può essere giustificata (Montagnese et al, 2018).

L'iponatriemia è comune nei pazienti con cirrosi ed è più probabile che si manifesti quando l'assunzione di sodio è bassa e quella di liquidi invariata o aumentata. Pertanto, è necessario un attento monitoraggio sia dell'assunzione di sodio che di acqua. Se l'iponatriemia grave viene corretta, questa deve essere eseguita lentamente, per evitare il rischio di mielinolisi pontina centrale. Una riduzione dell'assunzione di sodio con la dieta è raccomandata nei pazienti con ascite, sebbene le prove al riguardo siano limitate e contrastanti. L'assunzione di sodio non dovrebbe certo essere ridotta al di sotto di 60 mmol/die, poiché ciò rende la dieta sgradevole, compromettendo potenzialmente l'apporto energetico e proteico. È necessario considerare e correggere le riduzioni dei livelli circolanti di calcio, magnesio e ferro.

Come già segnalato le concentrazioni di zinco nei tessuti sono ridotte nei pazienti con cirrosi e lo zinco è stato implicato nella patogenesi dell'EE.

La carenza di selenio è stata correlata alla gravità della fibrosi epatica nei pazienti con epatite C ed è stata identificata come uno dei fattori che contribuiscono all'insulino-resistenza in questi pazienti.

I pazienti con cirrosi hanno livelli elevati di manganese nel corpo totale, che possono causare un accumulo selettivo di manganese nei gangli della base. Sebbene non vi sia una chiara relazione

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

tra tale fenomeno e EE, è probabilmente ragionevole evitare integratori alimentari contenenti manganese.

In sintesi, ai pazienti cirrotici con EE, è opportuno consigliare pasti piccoli e frequenti. Colazione sempre presente. Spuntino in tarda serata. Preferire proteine da pesce, latte e vegetali. Integratori BCAA frazionati durante la giornata possono facilitare la fornitura di un adeguato apporto di azoto nei pazienti intolleranti alle proteine della carne.

Se EE di III e IV grado: nutrizione per sondino naso-gastrico o per via parenterale (EASL, 2019; Testino et al, 2020).

Esercizio e attività fisica

Oltre all'integrazione nutrizionale, anche l'aumento dell'attività fisica e dell'esercizio fisico sono stimoli anabolici che possono migliorare la massa e la funzione muscolare. L'esercizio aerobico migliora la capacità funzionale del muscolo scheletrico ma non necessariamente la massa muscolare. L'esercizio di resistenza favorisce l'aumento della massa muscolare scheletrica. Tuttavia, l'esercizio aumenta anche la produzione di ammoniaca muscolare e la pressione portale, che possono entrambi avere effetti avversi nei pazienti cirrotici. Nonostante queste potenziali risposte avverse, sono stati segnalati effetti benefici. Poiché sia la perdita muscolare che la ridotta funzione contrattile sono componenti della sarcopenia nella cirrosi, una combinazione di esercizi di resistenza e aerobici sarebbe probabilmente appropriata e benefica (EASL, 2018; Montagnese et al, 2018)..

Nutrizione preoperatoria

Sia la presenza di BMI <18,5 kg/m² che l'obesità grave (BMI >40 kg/m²) prima del TF sono associate a un aumento della mortalità e della morbilità. L'obesità grave prima del trapianto di fegato è associata a una maggiore prevalenza di comorbidità (diabete, ipertensione), e aumento della mortalità per complicanze infettive, malattie cardiovascolari e cancro.

Numerosi studi descrittivi hanno mostrato una maggiore morbilità e mortalità nei pazienti cirrotici con malnutrizione proteica quando tali pazienti vengono sottoposti a trapianto di fegato. Recentemente, è stato dimostrato che la sarcopenia conferisce un aumentato rischio di morbilità e mortalità in lista d'attesa e dopo il trapianto. I pazienti in lista d'attesa sono a rischio a causa di un apporto alimentare o calorico inadeguato, e quelli che seguono una dieta a basso contenuto proteico (<0,8 g / kg di peso corporeo/giorno) hanno un aumento della mortalità in lista d'attesa.

L'integrazione di BCAA ha conferito una migliore sopravvivenza solo ai pazienti sarcopenici in lista d'attesa ma non ai soggetti non sarcopenici.

Nei pazienti cirrotici malnutriti, il rischio di morbilità e mortalità postoperatoria è aumentato dopo un intervento chirurgico addominale. Il glicogeno epatico è esaurito nei pazienti cirrotici. Pertanto è consigliabile prestare molta attenzione ad abbreviare i periodi senza assunzione di nutrienti per evitare la gluconeogenesi da proteine muscolari in un individuo già impoverito di proteine. Inoltre, nella chirurgia epatica, l'adozione di protocolli ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) migliora la morbilità e riduce la durata della degenza ospedaliera quando, tra le altre misure, ai pazienti vengono somministrati carboidrati contenenti liquidi chiari fino a 2 ore prima dell'intervento, e vengono nutriti presto e mobilitati (EASL, 2019; Montagnese et al, 2018).

Nutrizione postoperatoria

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Dopo il trapianto, la nutrizione parenterale o enterale postoperatoria riduce l'attività intensivistica e riduce il rischio di infezioni batteriche e complicanze del dotto biliare rispetto all'infusione di soli liquidi ed elettroliti. La nutrizione enterale precoce (12 h dopo l'operazione) è associata a un minor numero di infezioni virali e a una migliore ritenzione di azoto rispetto alla nutrizione parenterale. In un confronto diretto tra nutrizione parenterale e nutrizione enterale precoce, entrambe le strategie si sono rivelate ugualmente efficaci per quanto riguarda il mantenimento dello stato nutrizionale, ma la nutrizione enterale ha ridotto i tassi e i costi di complicanze.

Dopo il TF c'è una notevole perdita di sostanze azotate e i pazienti rimangono in un bilancio azotato negativo per un periodo prolungato rendendo necessario un aumento dell'apporto di proteine o aminoacidi

Nella prima fase postoperatoria vi è spesso un'alterazione del metabolismo del glucosio associato all'insulino-resistenza. In questa situazione i livelli di glucosio nel sangue dovrebbero essere gestiti come in altri pazienti chirurgici. Nelle prime 48 h postoperatorie, un minore apporto di energia (<18 kcal / kg.bw/giorno) può essere consigliabile alla luce del crescente riconoscimento dell'autofagia come fonte di approvvigionamento di substrato endogeno. Meno morbilità postoperatoria e riduzione della durata della degenza sono stati riportati quando gli acidi grassi ω -3 sono stati utilizzati in corso di nutrizione parenterale.

È stato, inoltre, riportato dopo trapianto di fegato che la funzione del sistema reticoloendoteliale epatico si riprende meglio quando un'emulsione di trigliceridi a catena media/trigliceridi a catena lunga è somministrata come nutrizione parenterale invece di un'emulsione di trigliceridi a catena lunga.

Per il crescente sottogruppo di pazienti obesi sottoposti a intervento chirurgico, le recenti linee guida raccomandano 125 kcal/kg di peso corporeo ideale/giorno e di proteine 2 g/kg di peso corporeo ideale/giorno.

L'iponatriemia cronica da diluizione deve essere evitata accuratamente dopo il trapianto per evitare la mielinolisi pontina. È necessario monitorare i livelli di magnesio per rilevare e trattare l'ipomagnesiemia indotta da immunosoppressione (ciclosporina o tacrolimus). La somministrazione simultanea di alimentazione enterale con tacrolimus non ha interferito con l'assorbimento di tacrolimus.

Nel post-TF i pazienti sviluppano frequentemente sovrappeso e SM. In questa fase è necessaria una stretta collaborazione fra fisioterapista e nutrizionista/dietista.

In pazienti cirrotici sottoposti a resezione epatica, resezione esofagea e splenectomia o shunt splenorenale, il tasso di EE non è aumentato quando per la nutrizione parenterale postoperatoria è stata utilizzata una soluzione di aminoacidi convenzionale (50 g/die) invece di una soluzione di aminoacidi arricchita con BCAA (40 g/g). Tang et al. (2007) hanno riportato una migliore funzione immunitaria e preservata l'integrità della mucosa intestinale quando la nutrizione parenterale integrata con glutammina e ormone della crescita umano è stata utilizzata in pazienti cirrotici (EASL, 2018 e 2019).

Nutrizione nel paziente critico cirrotico

Nei pazienti cirrotici critici (pazienti ricoverati per gravi complicanze in ambiente internistico, insufficienza epatica acuta su cronica, pazienti con epatite alcolica acuta), il mantenimento di un adeguato supporto nutrizionale è un obiettivo rilevante. La misurazione diretta di REE (*resting energy expenditure*) mediante calorimetria indiretta è consigliabile in questi pazienti quando

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

possibile. Da notare che, come in tutti i pazienti critici, è indicato uno stretto controllo della glicemia per prevenire l'iper e l'ipoglicemia. I pazienti cirrotici in condizioni critiche richiedono più frequentemente una nutrizione enterale o parenterale. Esistono linee guida nutrizionali, proposte da diverse società mediche, per pazienti con malattia epatica cronica in contesti diversi (EASL, 2019; Montagnese et al, 2018).

Supporto nutrizionale nel sanguinamento gastrointestinale

In uno studio randomizzato, a 22 pazienti con cirrosi epatica è stata somministrata nutrizione enterale mediante sondino nasogastrico o nessuna assunzione orale durante i primi quattro giorni dopo un'emorragia acuta da varici esofagee (de Ledinghen et al, 1997). Non è stata osservata alcuna differenza in termini di re-sanguinamento, stato nutrizionale, funzionalità epatica, durata della degenza ospedaliera e mortalità tra i gruppi dopo un follow-up di 35 giorni. Tuttavia, gli esperti raccomandano di sospendere la nutrizione enterale per 48-72 ore dopo un'emorragia acuta, perché la nutrizione enterale aumenta il flusso sanguigno splancnico, che a sua volta può aumentare la pressione portale e il rischio di sanguinamento da varici (EASL, 2019).

Trattamento Osteodistrofia

Devono essere forniti supplementi di calcio (1.000–1.500 mg/die) e 25(OH)D (400–800 UI/die o 260 µg ogni due settimane) o la dose necessaria per preservare i livelli normali. Tuttavia, non ci sono dati definitivi che confermino l'efficacia di questi integratori nella prevenzione della perdita ossea nei pazienti con malattie del fegato. Si consiglia l'attività fisica, in particolare con esercizi volti a migliorare la meccanica della colonna vertebrale.

Non c'è accordo generale sul momento appropriato per iniziare il trattamento, ma i pazienti con osteoporosi conclamata, e quindi con fratture, dovrebbero essere trattati per ridurre il rischio di ulteriori fratture. Poiché i pazienti con PBC con un T-score lombare o prossimale del femore inferiore a <-1,5 hanno un alto rischio di frattura vertebrale, sembra ragionevole considerare una terapia specifica in questi pazienti, e in tutti i pazienti con osteoporosi prima del trapianto. I bifosfonati sono farmaci anticatabolici che aumentano la massa ossea e riducono l'incidenza delle fratture nell'osteoporosi postmenopausale. I loro effetti nella malattia epatica cronica non sono del tutto definiti, principalmente a causa del numero molto limitato di studi e del numero ridotto di pazienti. Tuttavia, etidronato, alendronato e ibandronato aumentano la massa ossea nei pazienti con PBC, con il risultato che questi pazienti ottengono una massa ossea simile a quella dei pazienti con osteoporosi associato ad altre cause. Non sono stati osservati eventi avversi gravi e non sono stati segnalati potenziali effetti dannosi dei bisfosfonati nei pazienti con fegato.

Sono stati riportati effetti favorevoli utilizzando acido zoledronico, e alendronato settimanale. Inoltre, l'acido zoledronico riduce il *turnover* osseo e determina tassi di frattura inferiori.

Nei pazienti con malattie del fegato, la terapia ormonale sostitutiva è stata limitata per molti anni in quanto considerata dannosa. Gli estrogeni transdermici prevengono la perdita ossea o addirittura aumentano la BMD nei pazienti con PBC o cirrosi autoimmune e nelle donne in postmenopausa dopo il trapianto di fegato, senza effetti avversi epatici. Nei maschi con emocromatosi e ipogonadismo, anche il trattamento con testosterone è efficace. Una preoccupazione sul ripristino dei livelli di testosterone nei pazienti cirrotici è l'aumento del rischio di HCC.

Non ci sono studi che valutino gli effetti dei farmaci anabolizzanti nei pazienti epatici con osteoporosi, ma il PTH 1-34 è una potenziale terapia per l'osteoporosi in questi pazienti così come

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

il denosumab, un anticorpo IgG monoclonale umano che si lega al RANKL e inibisce il riassorbimento osseo (EASL, 2018 e 2019).

Altre Opzioni per il trattamento dell'EE

- Trapianto di microbiota fecale

Nell'esperienza di Bajai et al. (2017) è stato dimostrato a 150 giorni di follow-up un miglioramento cognitivo nel gruppo di pazienti con EE sottoposti a tale trapianto.

Tuttavia tale opzione è ancora in fase di approfondimento.

- *Scavengers* del nitrogene non ureico

Sono rappresentati da: sodio benzoato, sodio fenilbutirrato (SF), glicolo fenilbutirrato e ornitina fenilacetato (OF).

SF è risultato efficace nel ridurre, in pazienti ricoverati in ICU, l'ammoniemia e migliorare le condizioni cliniche (Weiss et al, 2018). Per quanto concerne la OF risultati preliminari (one phase 2b RCT) rilevano miglioramento clinico (Rudler et al, 2021).

- Otturazione legatura degli shunt

La decisione deve essere presa caso per caso in modo multidisciplinare.

- Prevenzione nei pazienti da sottoporre a TIPS

I fattori di rischio sono età superiore ai 65 anni, MELD o Child-Pugh elevato, precedenti episodi di HE, MHE, sarcopenia.

La profilassi con lattulosio non è ancora stata definita. Un RCT ha valutato la terapia con rifaximina vs placebo nelle due settimane prima e dopo sei mesi il posizionamento TIPS. La probabilità di non sviluppare EE è stata maggiore nel gruppo con rifaximina. Viene pertanto raccomandata da esperti (Ferral, 2016; Bureau et al, 2019).

In caso di EE refrattaria dopo la TIPS è possibile la riduzione o l'occlusione ed è indicata la valutazione per TF.

L'argomento è approfondito nel paragrafo dedicato all'attività radiologica.

Per il trattamento vedere **Tabelle XII, XIII e XIV**.

4.17 Aderenza terapeutica

Certamente il fattore più importante da controllare per evitare ri-ricoveri per recidiva è l'aderenza terapeutica.

In due gruppi di pazienti più del 50% non ha aderito alla terapia prescritta (Hayward et al, 2017). Uno studio retrospettivo ha rilevato aderenza terapeutica dal 48 al 77% (Vadhariya et al, 2020).

I dati provenienti dal North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease (NACSELD) rilevano che il 32% di ricovero per EE è correlato alla non aderenza terapeutica (Bajaj et al, 2019).

Non aderenza al lattulosio a seconda delle casistiche varia dal 20 al 40% circa (NACSELD; Frenette et al, 2021).

Per quanto concerne la Rifaximina, Bass et al (Bass et al, 2010) hanno dimostrato che *breakthrough* EE durante i 6 mesi di trattamento con 550 mg due volte/die si è verificato nel 22.1% dei casi rispetto al 45.9% del gruppo di controllo.

La rifaximina riduce il rischio relativo di *breakthrough* di over OHE del 58% (Bass et al, 2010).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Sempre con rifaximina (se c'è aderenza) si assiste ad una riduzione di tutte le cause di ospedalizzazione e della durata media di ospedalizzazione (Orr et al, 2016).

Jesudian et al (2020) hanno dimostrato che l'associazione rifaximina/lattulosio ha un rapporto costo-beneficio favorevole.

Nell'ambito della verifica dell'aderenza terapeutica e della valutazione dell'appropriatezza viene esaminata la conformità al presente documento ed alle RCP dei farmaci, delle prescrizioni redatte, segnalando eventuali anomalie rilevate mediante utilizzo degli applicativi informatici in uso al Servizio Farmaceutico. Nei casi di uso non routinario ma possibile (es. rifaximina in corso di CHE da valutare caso per caso secondo le raccomandazioni di EASL e AASLD) sarà necessario considerare anche le relative modalità di erogazione.

Tabella XII – Sintesi terapia approvata

- Evitare episodi di stipsi con disaccaridi non assorbibili (lattulosio, lattitolo)
- Modificare la flora batterica intestinale con antibiotici non-assorbibili
- Possibile uso di prebiotici/probiotici
- Contenuto di 1.2-1.5 g/kg peso di proteine nella dieta. Scarsa evidenza sul vantaggio di proteine vegetali su quelle animali. No severa restrizione proteica per rischi di sarcopenia e ridotta sopravvivenza
- Eventuale embolizzazione di shunts porto-sistemici spontanei
- Trapianto fecale (sperimentale)

Uso di disaccaridi non assorbibili

- Effetto lassativo con elevata eliminazione di ammonio
- Acidificazione del lume via produzione di acido lattico e acetico da parte del microbiota intestinale
- Azione prebiotica (favoriscono batteri saccarolitici come bifidobatteri e lattobacilli)

Altro

- Nei casi in cui l'episodio è stato precipitato dall'utilizzo di benzodiazepine è indicata la somministrazione di flumazenil (che è un antagonista di queste) (evidenza di bassa qualità)
- L'impiego di amminoacidi a catena ramificata è dubbio poiché una sua superiorità rispetto a lattulosio o neomicina non è dimostrato
- Il trapianto epatico rappresenta la terapia in grado di risolvere definitivamente l'EE

Tabella XIII – Sintesi terapia approvata/profilassi secondaria

- Dopo primo episodio: profilassi secondaria
- Raccomandata terapia con disaccaridi non assorbibili dopo un episodio di EE
- Si utilizzano lattulosio o lattitolo:
- iniziare con 20 ml 2 volte al giorno e procedere aggiustando la dose in modo tale da ottenere 2-3 evacuazioni di feci morbide al giorno
- Evitare: stipsi, diarrea, disidratazione
- Raccomandata terapia associata con antibiotici non assorbibili (rifaximina) se nuovo episodio di EE entro 6 mesi

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Tabella XIV – Sintesi terapia con Rifaximina

- Rifaximina- α 550 mg*, per 2 volte al giorno, è risultato efficace nel trattamento dell'EE nei seguenti parametri:
- Riduzione del tasso di ospedalizzazione a 6 mesi
- Prevenzione della comparsa di recidive a 6 mesi
- Mantenimento della remissione a 24 mesi
- Miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da cirrosi epatica

**la Rifaximina indicata in questo PDTA è sempre quella da 550 mg. La formulazione 550 è l'unica con l'indicazione "riduzione recidive episodio EE conclamata in pazienti con età superiore a 18 anni". La formulazione da 200 mg non è utilizzabile per questa indicazione, ma solo "coadiuvante nella terapia delle iperamminemie" (ALISA, 2019).*

La delibera A.Li.Sa. n. 54 del 20/02/2019 concernente la razionalizzazione delle modalità prescrittive e distributive del p.a. rifaximina 550 mg, allo scopo di agevolare l'accesso alla terapia e ottimizzando l'appropriatezza d'uso e l'aderenza alla stessa, ha stabilito di adottare uno specifico piano terapeutico regionale. Tale piano della durata massima di 6 mesi, ai fini della prescrizione a carico del SSR, deve essere redatto dalle UU.OO. di gastroenterologia, infettivologia e medicina interna; le UU.OO. citate devono osservare le modalità di compilazione e trasmissione del piano terapeutico previste dalla normativa vigente e dalle disposizioni regionali in materia, al fine di consentire la trascrizione da parte dei medici di medicina generale, per la prosecuzione della terapia.

Nell'ambito del presente PDTA tali piani terapeutici vengono inviati alla S.C. Farmaceutica Territoriale della Asl3, che provvede alle verifiche ed all'archiviazione degli stessi, al seguente indirizzo di posta elettronica:

farmaceuticaconvenzionata@asl3.liguria.it

Trapianto di Fegato

Il TF è considerato l'ultima opzione terapeutica per l'EE persistente/altamente ricorrente e per i pazienti con disfunzione motoria correlata all' EE (cioè mielopatia epatica) (Testino et al, 2020; Testino et al, 2021c). La priorità di questi pazienti è attualmente basata sulla funzionalità epatica e potrebbe quindi sottostimare il loro rischio di mortalità e ospedalizzazione. Pertanto, è importante ponderare adeguatamente l'impatto prognostico dell'EE persistente/altamente ricorrente nei pazienti in lista d'attesa per il trapianto, aggiungendo eventualmente un parametro di EE quantitativo o clinico ai sistemi di punteggio disponibili. Tuttavia, questo problema è ancora in discussione. Infine, è fondamentale che tutti gli shunt significativi siano chiusi durante il trapianto, per evitare EE di tipo B post-trapianto.

Per quanto concerne l'impatto dell'EE sul TF è bene sottolineare che i cambiamenti cognitivi presenti prima di LT possono persistere fino a 6 mesi dopo TF (Ahluwalia et al, 2016; Garcia-Martinez et al, 2011).

Uno studio di Ahluwalia et al (2017) ha notato che la cognizione e la HRQOL hanno continuato a migliorare 1 anno dopo il TF in tutti i pazienti cirrotici indipendentemente dalla storia di OHE. Un altro studio recente che valuta la flessibilità cognitiva sulla base del test *Encephal App Stroop* ha

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

notato l'inversione della disabilità di apprendimento correlata all'OHE dopo TF (Acharya et al, 2017).

È stato dimostrato che il deficit post-TF è correlato alla presenza di deterioramento cognitivo pre-TF, ma non alla generica diagnosi di OHE pre-TF.

Come già segnalato, un'interessante esperienza ha esaminato l'incorporazione di EE nel punteggio MELD, tuttavia tale modifica necessita di ulteriori approfondimenti per evitare un'inappropriato inserimento in lista per TF (Lucidi et al, 2016).

4.18 Problema disturbo da uso di alcol

In considerazione che il consumo alcolico rappresenta una delle cause più frequenti (in alcune aree geografiche la prima) di epatopatia, in tutti i pazienti con epatopatia e soprattutto con EE è opportuno effettuare un'adeguata anamnesi alcolologica coinvolgendo anche i familiari (Butterworth, 2014). Non sempre, infatti l'eziologia è ben definita e comunque è noto che anche in caso di epatopatie non alcol correlate l'identificazione del consumo alcolico è necessario per consigliare al paziente che è mandatorio raggiungere l'astensione. È altresì noto che il paziente (ma anche i familiari) tende a negare o sottostimare il suo consumo alcolico. In caso il paziente sia in grado di collaborare fra i vari mezzi a disposizione per identificare il consumo di alcol, possono essere utilizzati due validi strumenti: il Timeline Follow Back (consumo mensile) e l'*Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) (Scafato et al, 2020; Balbinot and Testino, 2020b, Testino et al, 2020). La diagnosi di disturbo da uso di alcol (DUA) è effettuata attraverso i criteri del DSM-V (Testino et al, 2020) (Tabella XV).

Tabella XV- *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) 5th Edition Criteria for Alcohol Use Disorder (adapted from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5), 2013) (da Testino G et al, 2020; Linee Guida Società Italiana di Alcolologia - SIA)

- Alcohol is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended
- There is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control alcohol use
- A great deal of time is spent in activities necessary to obtain alcohol, use alcohol, or recover from its effects
- Craving, or a strong desire or urge to use alcohol
- Recurrent alcohol use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home
- Continued alcohol use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of alcohol
- Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of alcohol use
- Recurrent alcohol use in situations in which it is physically hazardous
- Alcohol use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by alcohol
- Tolerance, as defined by either of the following:
 - a. A need for markedly increased amounts of alcohol to achieve intoxication or desired effect
 - b. A markedly diminished effect with continued use of the same amount of alcohol
- Withdrawal, as manifested by either of the following:
 - a. The characteristic withdrawal syndrome for alcohol (refer to criteria A and B of the criteria set for alcohol withdrawal)
 - b. Alcohol (or a closely related substance, such as a benzodiazepine) is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms.

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

The presence of at least 2 of these symptoms indicates an alcohol use disorder (AUD). The severity of the AUD is defined as follows: Mild (the presence of 2–3 symptoms) Moderate (the presence of 4–5 symptoms), and Severe (the presence of 6 or more symptoms)

Per il trattamento dell'intossicazione acuta e per sindrome d'astinenza si rimanda alle linee guida della Società Italiana di Alcolologia (Caputo et al, 2019; Testino et al, 2020, Testino et al, 2021c; Testino et al, 2022a). Tuttavia vengono riportate nel presente PDTA le raccomandazioni relative.

Per la sindrome d'astinenza viene utilizzato il CIWA-r (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol. Punteggio inferiore a 15 indica astinenza lieve, fra 16 e 20 moderata, oltre 20 grave. L'attenzione deve già esserci per un punteggio pari a 8 e comunque con un punteggio 10 è bene intraprendere provvedimenti terapeutici. Si rimanda per l'approfondimento alle Linee Guida della Società Italiana di Alcolologia (Caputo et al, 2019).

La valutazione dell'epatite alcolica acuta viene effettuata con il Maddrey Discriminant Function (mDF – diagnosi di forme severe meritevoli di terapia steroidea se non controindicata > 32 o MELD >21). Per la valutazione della risposta alla terapia steroidea viene utilizzato il Lille Model (Testino et al, 2020) (vedere **Figure VIII e IX**).

Raggiungimento Astensione e Mantenimento Sobrietà

Farmacoterapia, psicoterapia e frequenza ai gruppi di auto mutuo aiuto sono i presidi terapeutici utilizzati. Per quanto concerne la farmacoterapia in corso di cirrosi con EE le opzioni sono ridotte (**Tabella XVI e Figura VIII e IX**).

Tabella XVI - Farmaci attualmente approvati negli Stati Uniti e in alcuni Paesi europei per il trattamento del disturbo da consumo di alcol.

Farmaco	Dosaggio	Meccanismo di azione	Possibile uso nella malattia epatica alcolica
Acamprosato ^a	666 mg tre volte al giorno (≥60 kg) 333 mg tre volte al giorno (<60 kg)	Possibilmente agonista del recettore NMDA	Sì (nessun metabolismo epatico; metabolismo renale) Controindicazioni: -encefalopatia epatica; -sindrome epato-reale (clearance della creatinina <30 ml/min)
Disulfiram ^a	250–500 mg una volta al giorno	Inibizione dell'acetaldeide deidrogenasi	No (metabolismo epatico; sono stati segnalati casi di tossicità epatica)
Naltrexone ^a	PO o IM PO: 50 mg QD IM: 380 mg al mese	μ antagonista del recettore degli oppiacei	Con cautela (percezioni di tossicità epatica limitano l'uso nella malattia epatica alcolica avanzata)
Nalmefene ^b	20 mg “al bisogno”	Antagonista del recettore μ e δ-oppioide e agonista parziale del recettore κ-oppioide	Non riportato
Baclofen ^c	10 mg tre volte	Agonista	del Sì (15% metabolismo epatico; 85%

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Farmaco	Dosaggio	Meccanismo di azione	Possibile uso nella malattia epatica alcolica
	al giorno (80 mg una volta al giorno max)	recettore GABA _B	metabolismo renale). Baclofen è stato formalmente testato in studi clinici con disturbo da consumo di alcol e pazienti con cirrosi epatica Controindicazioni: -encefalopatia epatica; -sindrome epato-renale (clearance della creatinina <30 ml/min)
sodio oxibato ^d	50-100 mg/kg frazionato in tre o sei dosi giornaliere	Agonista del recettore GABA _B	Non riportato Solo un caso clinico ha descritto la sicurezza e l'efficacia nel trattamento della sindrome da astinenza da alcol in un paziente con cirrosi epatica alcolica e ascite

a)Farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per la prevenzione delle ricadute (astinenza); b)Farmaco approvato dall'Agenzia Medica Europea (EMA) in alcuni Paesi Europei per la riduzione del consumo di alcol; c)Farmaco approvato dalla France Agence Nationale du Sècuritè du Mèdicament ed des Produits de Santè (ANSM) come raccomandazione temporanea per l'uso per il trattamento della dipendenza da alcol; d)Farmaco approvato in Italia e Austria per il trattamento della sindrome da astinenza da alcol e per il mantenimento dell'astinenza da alcol; e) vedere Caputo F et al. J Clin Psychopharmacol 2011; 31: 140-1, f) Acamprosato, Disulfiram in fascia A; Nalmefene in fascia C; Sodio Oxibato in fascia H; Naltrexone e Baclofene non sono presenti in nessuna fascia.

Anche Acamprosato, Disulfiram e Nalmefene sono approvati da AIFA.

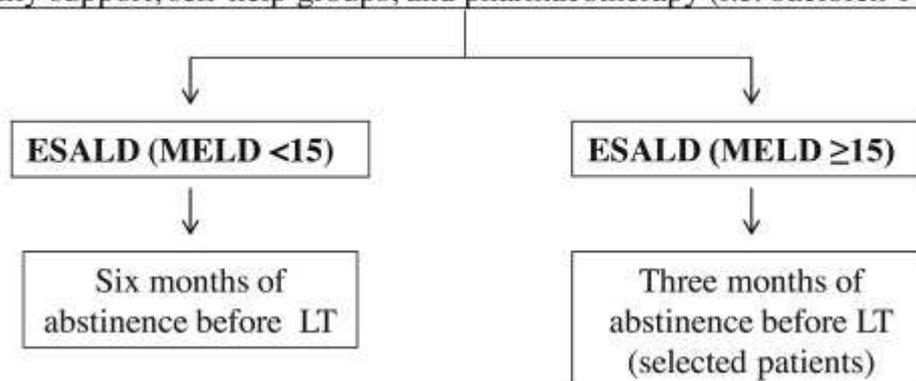
Figura VIII - Managent della cirrosi epatica alcolica scompensata [*Not in the case of hepato-renal syndrome (HRS), hepatic encephalopathy (HE), and neuro-psychiatric contraindications (epilepsy or suicidal ideation)] (da Testino et al, 2020; Linee Guida Società Italiana di Alcolologia)

-management of ESALD complications (i.e. HE: lactulose / lactitol and rifaximin 400 mg t.i.d. or 550 mg b.i.d. in cases of refractory forms of HE)

-management of AWS with short acting benzodiazepines (lorazepam 1-2 mg q.d or b.i.d orally or i.v. or oxazepam 15 mg q.d or b.i.d orally) following a trigger symptoms regimen

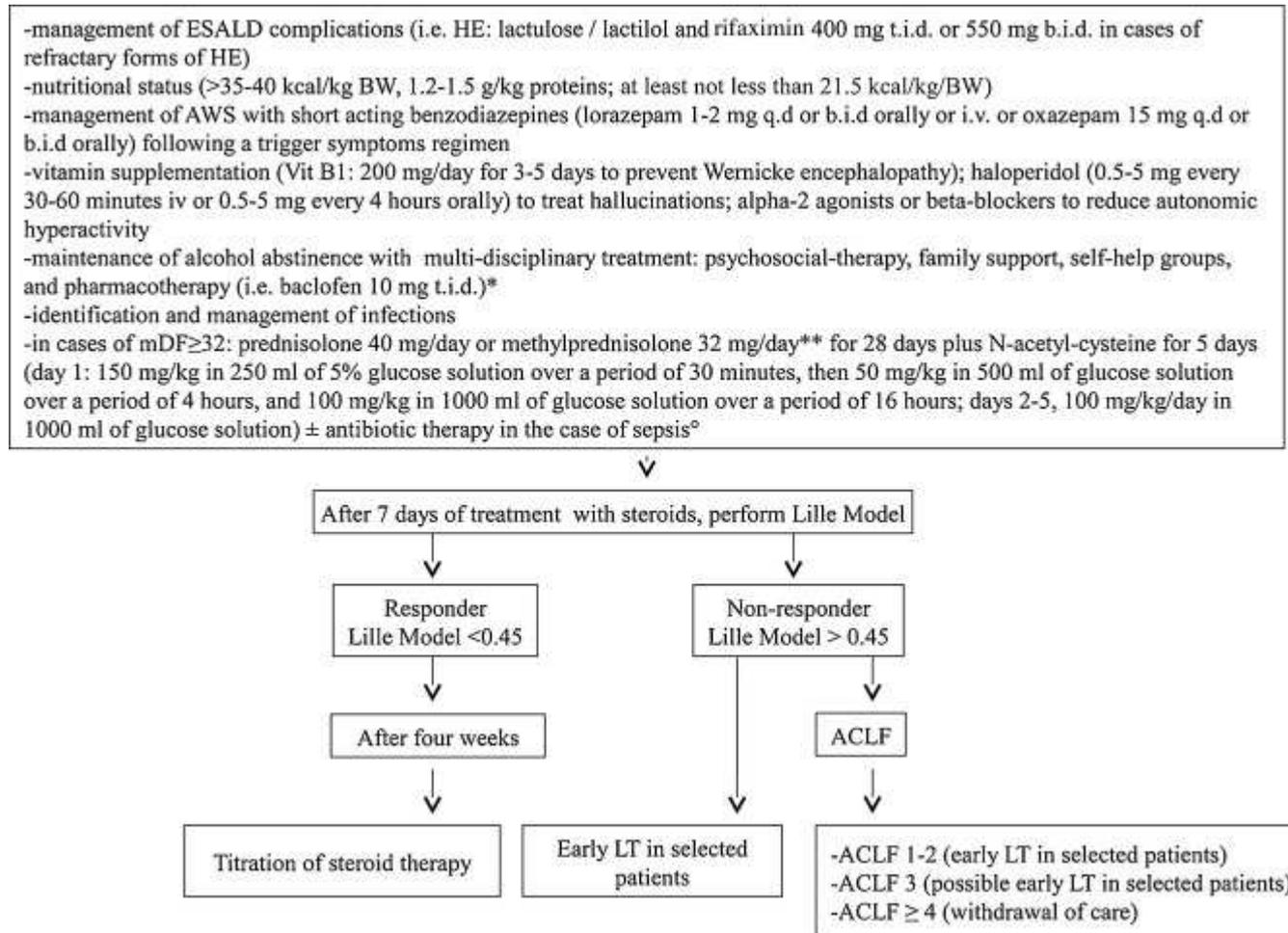
-vitamin supplementation (Vit B1: 200 mg/day for 3-5 days to prevent Wernicke encephalopathy); haloperidol (0.5-5 mg every 30-60 minutes iv or 0.5-5 mg every 4 hours orally) to treat hallucinations; alpha-2 agonists or beta-blockers to reduce autonomic hyperactivity

-maintenance of alcohol abstinence with multi-disciplinary treatment: psychosocial-therapy, family support, self-help groups, and pharmacotherapy (i.e. baclofen 10 mg t.i.d.)*



	<p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p>P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00</p>
	<p>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria</p>	

Figura IX – Management dell’epatite alcolica acuta e dell’acuta su cronica (da Testino et al, 2020; Linee Guida Società Italiana di Alcologia)



Ricaduta alcolica: definizione

È stata proposta una stratificazione: ricaduta lieve (slip occasionale, meno che una volta al mese), ricaduta moderata (< 7 drink settimana/donna, <14 drink settimana/uomo), ricaduta severa (consumo regolare > 7 drink settimana/donna, > 14 drink settimana/uomo).

Predittori di Ricaduta

Fattori predisponenti da gestire: giovane età, modesto supporto sociale, storia familiare di DUA, breve astinenza pre-trapianto, fumo, patologia psichiatrica associata, disturbo da uso di sostanze (DUS), non-compliance (Arab et al, 2013).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

4.19 Follow-Up del Paziente dopo la Dimissione dalla singola Struttura Ospedaliera

Alla dimissione lo staff medico dovrebbe informare i *caregivers* che lo stato neurologico del paziente può cambiare e che il fabbisogno di farmaci potrebbe modificarsi.

La successiva gestione clinica del paziente dovrebbe essere pianificata in base (a) al potenziale miglioramento della funzionalità epatica (ad es. epatite alcolica acuta, epatite autoimmune ed epatite virale B), (b) alla presenza di *shunt* portosistemici di grandi dimensioni, e (c) alle caratteristiche dei fattori precipitanti (ad es. prevenzione dell'infezione, dell'emorragia gastrointestinale, uso dei diuretici e prevenzione della stipsi).

Le visite ambulatoriali successive alla dimissione del paziente dovrebbero essere pianificate per eventuali modifiche della terapia e per prevenire la ricomparsa di fattori precipitanti.

Uno stretto contatto dovrebbe essere mantenuto con la famiglia del paziente, con il medico di medicina generale e con gli altri operatori sanitari del servizio sanitario, di modo che tutte le parti coinvolte comprendano come gestire l'EE nel paziente specifico, prevenendo così ricoveri ripetuti. Questa regia deve essere condotta dal *caregiver* formale.

Formazione Caregiver

Ruolo del caregiver formale: un solido confine fra servizio epatologico, paziente e familiare (*caregiver informale*) (Balbinot et al, 2019; Balbinot et al, 2021). Oltre un terzo dei pazienti con cirrosi rientra in ospedale entro un mese dalla dimissione. Alcuni casi sono correlati ad un aggravamento isto-clinico, altri ad un' inadeguata gestione ospedale-territorio. I pazienti con EE da cirrosi alcolica sono complicati in quanto affetti da una doppia patologia epato-alcolologica. Inoltre, possono essere presenti comorbilità psichiatriche. Le criticità che emergono sono le seguenti: -i sintomi delle due problematiche spesso si sovrappongono con un ampio spettro di manifestazioni neuro-psichiatriche impedendo decisioni adeguate (variare terapia secondo le indicazioni "al bisogno" presenti nella lettera di dimissione, allarmi ingiustificati, accessi al reparto o al pronto soccorso impropri) -spesso la compliance è scadente con scarsa aderenza terapeutica (alimentazione, lattulosio/lattitolo per os o con microclisteri per garantire 2-3 evacuazioni morbide/die, rifaximina secondo i dosaggi e le somministrazioni indicate nella lettera di dimissione, terapia delle comorbilità) -mantenimento della motivazione all'astensione alcolica -rapporti con i gruppi di auto-mutuo-aiuto -gestione dei bisogni personali del paziente -rapporti col servizio di appartenenza Proprio per la particolarità di questo tipo di paziente il personale medico-infermieristico provvederà a fornire una lettera di dimissione dettagliata e condivisa con il familiare che si farà carico del paziente. Il tutto in presenza del *caregiver* formale. I *caregiver* formali sono soggetti professionisti dell'area sanitaria o socio-sanitaria con competenze di ordine socio-sanitario. Ogni servizio dovrebbe prevedere questa figura con il compito di informare correttamente il caregiver familiare e di fare da "*bridge*" con il personale medico-infermieristico del reparto. Il *caregiver* formale comunica con la famiglia in caso di bisogno per consigli e supporto o per concordare ulteriori incontri con il personale medico non previsti dal *follow-up*. Inoltre, provvederà a organizzare periodici incontri di gruppo con i caregivers familiari. La presenza di caregivers formali "formati" migliora la qualità di vita del paziente e della famiglia e inoltre, migliora l'attività del servizio sanitario, riduce il numero di accessi in pronto soccorso o in degenza ordinaria. Tutto ciò si traduce in un indubitabile risparmio economico (**Tabella XVII**).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Tabella XVII - Ruolo del caregiver formale come espressione di Medicina di Condivisione fra cittadino con EE, famiglie, comunità e servizio di epatologia.

- Aderenza terapeutica (coordinamento con il team medico-infermieristico)
- Aderenza nutrizionale (coordinamento con il team medico-infermieristico)
- Aderenza utilizzo lassativi (microclisteri/clisteri)
- Controllo evacuazioni
- Osservazione delle variazioni comportamentali
- Gestione sobrietà
- Rapporto con l'auto-mutuo-aiuto di riferimento
- Gestione linea di confine fra "domicilio" e servizio di epatologia
- Gestione gruppi di auto-mutuo-aiuto per caregiver informali (familiari e badanti)

I *caregivers* informali (CI) di pazienti con più di due ospedalizzazioni entro un anno, dovute a complicanze, provano l'esperienza del *caregiver burden* rispetto ad altri caregivers (*Zarit Burden Interview score* > 21) (Chattat et al, 2011). Il caregiver formale (CF) può inviare il CI ad un supporto psicologico (Nguyen et al, 2015; Labenz et al, 2019; Kunzler-Heule et al, 2016; Fabrellas et al, 2020).

CI di pazienti con epatopatia avanzata riportano *score* di salute e funzionalità mentale più basso rispetto alla popolazione generale (Nguyen et al, 2015).

È opportuno far presente ai CI che i pazienti con cirrosi ed EE riportano un più alto numero di cadute (soprattutto con fratture dell'anca) se comparati con pazienti senza alterazioni cognitive (40.4% vs 6.2% rispettivamente) (Frenette et al; 2021). L'osservazione da parte del CI risulta determinante (vedere **Figura VI**).

I *caregivers* di nuovi pazienti devono essere sottoposti ad incontri di informazione-formazione e possibilmente partecipare a gruppi di supporto per *caregivers* (Balbinot et al, 2019).

Perché partecipare ai gruppi per *caregiver*/familiari:

- Il *caregiving* è un'attività difficile e spesso destabilizzante
- Il *caregiver* esperisce rabbia, stanchezza, senso di colpa per il timore di non essere adeguato, di essere inutile con possibile stato ansioso-depressivo
- Difficoltà relazionali con la persona da aiutare: formazione sul campo senza formazione professionale/ devono trovare qualcuno che li ascolti e che li sostenga
- Problemi relazionali
- Difficoltà di gestione diretta alla persona
- Difficoltà gestione terapeutica
- Difficoltà organizzativa

 <p>Sistema Sanitario Regione Liguria</p>	<p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p>P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00</p>
	<p>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria</p>	

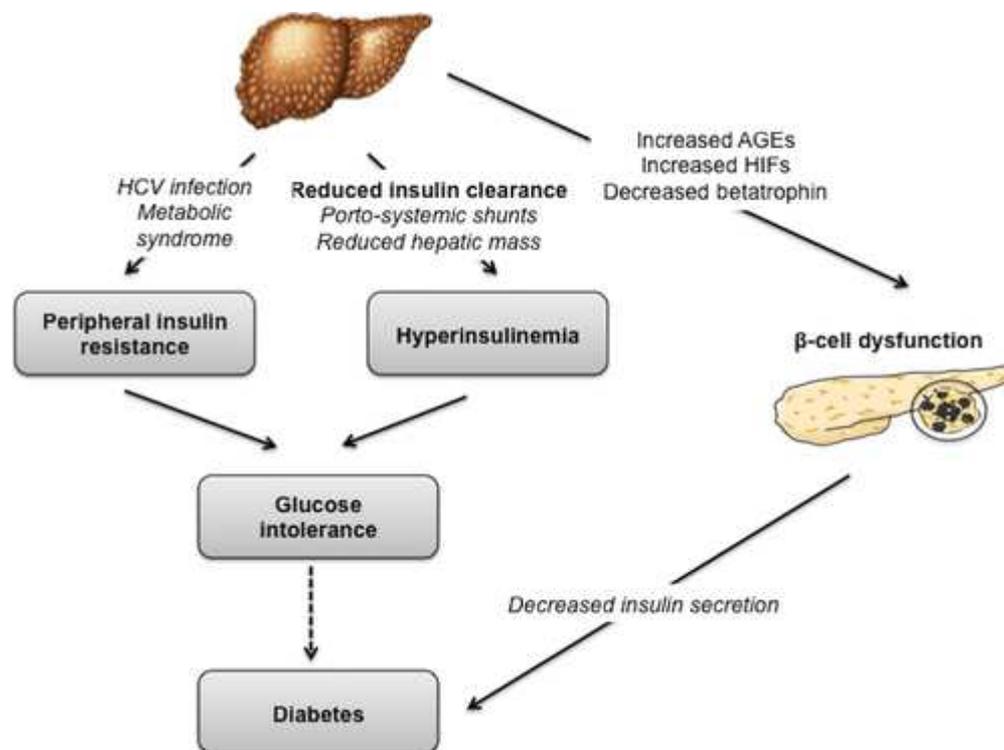
Cosa deve sapere il *Caregiver* Informale (familiare) (vedere Testino and Balbinot, 2021d-e)

- È fondamentale l'aderenza terapeutica sia dell'encefalopatia (secondo le indicazioni mediche) che dell'eventuale disturbo da uso di alcol con possibile presenza di comorbidità psichiatrica.
 - L'optimum è essere presenti durante l'assunzione dei farmaci prescritti. In alternativa contare il numero di compresse nel blister. Può essere utile utilizzare un diario dove segnare o far segnare il farmaco assunto, l'ora e il dosaggio.
 - Occorre curare la relazione d'aiuto per mantenere stabile la motivazione a seguire il percorso assistenziale.
 - Gestire il programma nutrizionale fornito dal Servizio di appartenenza. Le indicazioni generali sono le seguenti: 30-40 Kcal/kg di peso corporeo, quantità ottimale di proteine con 1.2-1.5 g/kg, vegetali, fibre 25-45 g/die, reintegrazione di micronutrienti/vitamine (soprattutto se vi è associazione con un disturbo da uso di alcol/dipendenza alcolica).
 - È prudente limitare l'assunzione di carni rosse e preferire carni bianche (pollo, tacchino, coniglio) in moderata quantità e non più di due volte la settimana. Alternare con uova, pesce, formaggio, legumi
 - Per prevenire la malnutrizione è importante anche frazionare i pasti: tre principali (prima colazione, pranzo e cena) e tre spuntini (metà mattina, metà pomeriggio, sera prima di andare a letto).
 - Non utilizzare benzodiazepine od altri psicofarmaci.
 - Devono essere garantite due-tre evacuazioni di feci morbide;
 - In caso di dipendenza alcolica associata favorire la frequenza ai gruppi di auto mutuo aiuto.
 - In caso di segni/sintomi sospetti il primo fattore da escludere è l'encefalopatia con l'*Animal Naming Test*. Praticare microclisteri/ clisteri con lattulosio/lattitolo e verificare che siano stati assunti altri farmaci in modo non adeguato.
 - Escludere anche altri fattori precipitanti: infezioni (febbre, tosse, bruciore urinario), eccessiva diuresi, ricaduta alcolica, sanguinamento, ecc.
- È importante saper osservare (**Figura VI**).
- Frequentare i gruppi per caregiver per la formazione e per il supporto relazionale.
 - Chiamare il punto di riferimento presente nel Servizio e/o il medico di famiglia per chiedere consigli, sostegno relazionale o un accesso dedicato al team di reparto evitando di rivolgersi subito al pronto soccorso.
 - Rivolgersi al 112 subito se il paziente non è risvegliabile, presenza di sangue rosso vivo nel vomito o feci picee (o melaniche) (avvisare anche medico di famiglia e/o Servizio di appartenenza)

4.20 Trattamento del diabete nel paziente cirrotico con EE

È noto che il fegato svolge un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi del glucosio. Nei pazienti con cirrosi avanzata sono state descritte alterazioni del metabolismo del glucosio, il cosiddetto diabete epatogeno. La **Figura X** riassume i potenziali meccanismi che potrebbero partecipare all'insorgenza del diabete mellito epatogeno nei pazienti con cirrosi (Elkrief et al, 2016).

Figura X – Correlazione epatopatia/diabete mellito



Si assiste ad una diminuzione della clearance epatica dell'insulina. Nei pazienti cirrotici, diversi cambiamenti strutturali possono ridurre il corretto utilizzo di insulina da parte del fegato, portando ad un aumento dei livelli di insulina sistemica. Queste modificazioni strutturali comprendono: (a) una riduzione della massa cellulare del fegato, con riduzione della clearance dell'insulina (Picardi et al, 2006); (b) shunt venosi portosistemici, a causa della ridotta estrazione epatica di primo passaggio, con conseguente aumento dei livelli di insulina. Nei pazienti con cirrosi e shunt portocavali chirurgici, i livelli di insulina nelle vene epatiche sono notevolmente aumentati rispetto ai pazienti senza shunt chirurgici. Al contrario, i livelli di peptide C non differiscono tra i pazienti con cirrosi e i controlli. Questo dato è supportato anche dal fatto che il controllo glicemico è complicato e che i livelli di insulina circolante aumentano dopo il posizionamento di TIPS nei pazienti diabetici.

Successivamente, l'iperinsulinemia favorisce resistenza insulinica attraverso *down-regulation* del recettore di riferimento. Infatti, l'iperinsulinemia induce una riduzione dell'affinità del recettore dell'insulina, una riduzione del numero di recettori esposti sulla superficie della cellula bersaglio e

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

una diminuzione dell'efficacia del recettore dell'insulina come trasmettitore di segnali stimolatori (Shanik et al, 2008).

Sebbene l'iperglicemia favorisca i prodotti di fine glicazione avanzata (AGE), gli AGE potrebbero anche indurre insulino-resistenza e danno alle cellule beta prima dell'insorgenza del diabete (Vlassara et al, 2014). Oltre al rene, anche il fegato sembra essere coinvolto nella rimozione degli AGE. Nei pazienti con cirrosi senza diabete, i livelli plasmatici di AGE sono notevolmente elevati e sono correlati alla gravità della malattia epatica (Yagmur et al, 2006). Dopo trapianto di fegato, si verifica una significativa riduzione dei livelli di AGE. Secondo questi risultati, si può ipotizzare che nei pazienti con cirrosi, l'accumulo di AGE, causato da una loro ridotta rimozione, possa favorire l'insorgenza di diabete.

Ipossia sistemica si osserva nei pazienti con cirrosi avanzata ed è correlata alla gravità della malattia epatica. I fattori inducibili dall'ipossia (HIF) sono una famiglia di regolatori trascrizionali che causano una risposta omeostatica all'ipossia praticamente in tutte le cellule e tessuti. Gli HIF sono stati implicati nello sviluppo della fibrosi epatica in modelli *in vitro* e murini (Elkrief et al, 2014). Gli HIF svolgono anche un ruolo chiave nel metabolismo del glucosio e sono implicati nello sviluppo del diabete mellito. HIF, ovvero HIF-1 α , è importante anche per la riserva di cellule β del pancreas. Tuttavia, i meccanismi sono complessi. Infatti, nei topi knock-out per HIF-1, la funzione delle cellule β del pancreas è compromessa. Un lieve aumento di HIF-1 α è benefico per la funzione delle cellule β e la tolleranza al glucosio. Al contrario, livelli molto elevati di HIF-1, come quelli osservati nell'ipossia grave, sono chiaramente deleteri per la funzione delle cellule. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che l'ipossia correlata alla cirrosi promuova l'insorgenza del diabete mellito epatogeno (Cheng et al, 2010).

Non è ancora ben definito il ruolo della betatropina (espresso principalmente negli epatociti). Yi et al (2013) hanno osservato che la betatropina induce proliferazione delle cellule β e migliora la tolleranza al glucosio in un modello murino. Il possibile ruolo funzionale della betatropina nel DMT2 potrebbe essere quello di compensare l'aumento della domanda di insulina nonostante l'insufficienza epatica.

Diagnosi e presentazione clinica del diabete nei pazienti con cirrosi

Nei pazienti con cirrosi, i disturbi del metabolismo del glucosio vanno dalla semplice intolleranza al glucosio al diabete conclamato. Si stima che solo il 30% dei pazienti abbia una normale tolleranza al glucosio, il 30-50% abbia una ridotta tolleranza al glucosio e fino al 30% abbia il diabete conclamato (Nishida et al, 2006).

La diagnosi di diabete nei pazienti con cirrosi potrebbe non essere facile. In primo luogo, nella fase iniziale, i livelli sierici di glucosio a digiuno sono normali nel 23% dei pazienti con diabete conclamato. In effetti, tali pazienti hanno una glicemia a digiuno normale, mentre la glicemia postprandiale è >200 mg/L. Pertanto, è necessario un test di tolleranza al glucosio orale per rilevare la compromissione del metabolismo del glucosio.

Inoltre, spesso è complesso discriminare tra DMT2 e diabete epatogeno.

Nei pazienti con diabete epatogeno isolato, il TF da solo può normalizzare la tolleranza al glucosio e la sensibilità all'insulina.

Il diabete post-trapianto rimane una condizione molto comune, poiché si stima che circa il 30% dei pazienti sottoposti a TF sviluppi tale condizione clinica. È interessante notare che nei pazienti che ricevono un trapianto di fegato, il diabete pre-trapianto, così come l'età avanzata, la storia familiare

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

di diabete e l'indice di massa corporea massimo superiore a 25 kg/m² (che sono fattori di rischio per il DMT2), è associato allo sviluppo del diabete post-trapianto (Pageaux et al, 2009).

La misurazione dell'emoglobina glicata (HbA1c) non è totalmente attendibile nei pazienti con cirrosi (Lahousen et al, 2004). Nei pazienti senza epatopatia, l'HbA1c viene utilizzata per la valutazione di routine e la gestione dei pazienti con diabete. La concentrazione di HbA1c riflette i 2-3 mesi precedenti di stato glicemico ed è ben correlata con lo sviluppo di complicanze.

Il motivo per cui la misurazione dell'HbA1c non riflette accuratamente il controllo glicemico nei pazienti con cirrosi rimane poco chiaro. Potrebbe essere correlata alla riduzione della vita degli eritrociti (evento comune nei pazienti con cirrosi). La misurazione della fruttosamina riflette lo stato glicemico in un periodo di 2-4 settimane. Il livello di fruttosamina sembra essere uno strumento più accurato rispetto all'HbA1c per il monitoraggio del controllo glicemico nei pazienti con cirrosi (Lahousen et al, 2004).

Impatto prognostico del diabete nei pazienti con cirrosi

Il valore prognostico del diabete nella cirrosi è stato precedentemente studiato solo in un numero limitato di studi su pazienti selezionati. Alcuni studi includevano pazienti con cirrosi avanzata, mentre altri includevano pazienti con cirrosi ben compensata; la maggior parte di questi studi ha rilevato che il diabete era associato a una sopravvivenza inferiore. Recentemente, uno studio di coorte francese su 348 pazienti con cirrosi correlata all'epatite C ricoverati in ospedale ha rilevato come il diabete possa essere associato a una sopravvivenza libera da trapianto più breve, indipendentemente dal punteggio MELD (*odds ratio* – OR: 1,3). Il diabete ha influenzato notevolmente la prognosi nei pazienti con punteggio MELD basale <10. Al contrario, il diabete non ha avuto alcun impatto sulla sopravvivenza nei pazienti con un punteggio MELD al basale ≥10 (Elkrief et al, 2014). Questi risultati suggeriscono che la gravità della malattia epatica maschera l'effetto deleterio del diabete e/o che nei pazienti con un punteggio MELD elevato, il diabete è correlato alla cirrosi e quindi non ha alcun effetto indipendente sulla sopravvivenza (Elkrief et al, 2016).

Certamente la presenza di diabete in caso di cirrosi aumenta il rischio di HCC, ascite, disfunzione renale, infezioni batteriche e soprattutto EE.

Quest'ultima complicanza in corso di diabete è stata dimostrata in diversi studi (Elkrief et al, 2014).

È associato alla presenza di EE indipendentemente dal punteggio MELD (Elkrief et al, 2016).

Il diabete potrebbe aumentare la produzione di ammoniaca potenziando la glutaminasi del piccolo intestino. È stato dimostrato che la metformina, che riduce l'attività della glutaminasi *in vitro*, altresì riduce l'incidenza di EE (Ampuero et al, 2012) nei pazienti con cirrosi. Inoltre, in uno studio di controllo randomizzato, la somministrazione di un antidiabetico orale, l'acarbosio, in pazienti con cirrosi e diabete concomitante ha ridotto significativamente i livelli ematici di ammoniaca e ha migliorato i test psicometrici per EE minima (Gentile et al, 2005). Inoltre, lo stato infiammatorio associato all'insulino-resistenza e al DMT2 potrebbe agire in sinergia con la cirrosi e l'endotossinemia associate all'EE. Infine, la compromissione della motilità intestinale (come parte della neuropatia autonoma) potrebbe promuovere la crescita eccessiva batterica dell'intestino tenue aumentando la traslocazione batterica, che come è noto favorisce EE (Bauer et al, 2002).

Trattamento del diabete nel paziente cirrotico con encefalopatia epatica

Nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, gli studi del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e dello *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) hanno

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

dimostrato che uno scarso controllo glicemico (basato su un livello di HbA1c superiore al 7% per il diabete di tipo 1 e 6,5% per il DMT2) è stata direttamente associata allo sviluppo di micro e macroangiopatia diabetica. Nei pazienti con cirrosi e diabete, il rischio di complicanze della cirrosi sembra essere maggiore del rischio di complicanze del diabete. L'impatto della diagnosi precoce e del trattamento del diabete sul decorso clinico dei pazienti con cirrosi e diabete non è noto. Tuttavia, si è tentati di ipotizzare che potrebbe essere utile. Come precisato di seguito, i dati recenti che suggeriscono che la metformina riduca il rischio di HCC così come il rischio di EE sono a favore dello screening e del trattamento del diabete nei pazienti con cirrosi.

Non esiste uno studio clinico che abbia valutato specificamente i pazienti con diabete e cirrosi coesistenti. Le opzioni terapeutiche per il diabete e il loro potenziale beneficio nei pazienti con cirrosi sono riassunti nella **Tabella XVIII**. Un algoritmo per la gestione del diabete nei pazienti con cirrosi è proposto in **Figura XI** (The Diabetes Control and Complications Trial research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Tabella XVIII – Gestione del diabete in paziente con cirrosi epatica: opzioni terapeutiche (Elkrief et al, 2016).

Terapia	Meccanismo di azione	di	Utile nel tipo 2 DM	Utile nei pazienti con cirrosi e DM	Effetti collaterali/rischi
Interventi sullo stile di vita <i>Dieta povera di grassi</i> <i>Esercizio fisico</i>	Diminuire steatosi e grasso viscerale Aumenta la sensibilità all'insulina	la	Molto utile	Potenzialmente utile	Malnutrizione frequente nei pazienti con cirrosi L'esercizio fisico potrebbe non essere fattibile nei pazienti con cirrosi avanzata (edema, ascite)
Metformina	Aumenta sensibilità all'insulina		Molto utile	Molto utile	Controindicato nei pazienti con disfunzione renale Rischio teorico di acidosi lattica
tiazolidinedioni	Aumenta sensibilità all'insulina		Utile	Nessun dato disponibile	Segnalata epatotossicità L'utilità nei pazienti con NASH non è stata dimostrata
Secretagoghi <i>Solfoniuree</i> <i>Glinidi</i>	Aumenta produzione endogena di insulina	di	Utile	Inutile	Controindicato nei pazienti con cirrosi avanzata a causa del rischio di ipoglicemia

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Terapia	Meccanismo di azione	Utile nel tipo 2 DM	Utile nei pazienti con cirrosi e DM	Effetti collaterali/rischi
Incretini <i>Analoghi del recettore del GLP-1</i> <i>Inibitori della DPP-4</i>	Aumenta sensibilità all'insulina	Molto utile Pazienti obesi (perdita di peso)	Nessun dato disponibile	
Inibitori dell'alfa-glucosidasi	Ridurre l'assorbimento di carboidrati nell'intestino	Utile	Può essere utile nei pazienti con EE	Effetti collaterali digestivi funzionali
Insulina	Trattamento sostitutivo	Spesso necessario	Spesso necessario	Rischio di ipoglicemia

- DM, diabete mellito; NASH, steatoepatite non alcolica; GLP-1, peptide-1 simile al glucagone; DPP-4, dipeptil peptidasi-4; EE, encefalopatia epatica.

Terapie farmacologiche

La terapia di prima linea con metformina è teoricamente appropriata nei pazienti con cirrosi perché diminuisce la resistenza all'insulina. La metformina è stata a lungo considerata controindicata nei pazienti con malattia epatica avanzata a causa di un aumento teorico del rischio di acidosi lattica. Tuttavia, nonostante l'uso diffuso della metformina, solo rari pazienti con cirrosi hanno sviluppato acidosi lattica, suggerendo che la metformina è sicura nei pazienti con cirrosi senza disfunzione renale (Seidowski et al, 2009).

Un numero crescente di studi osservazionali suggerisce che la metformina (rispetto ad altre terapie ipoglicemizzanti) potrebbe essere associata a un ridotto rischio di cancro o mortalità per cancro, compreso l'HCC. Inoltre, Zhang *et al* (2014) recentemente hanno riportato che la prosecuzione della somministrazione di metformina nei pazienti con cirrosi di nuova diagnosi è associata a una sopravvivenza più lunga. In una recente coorte di 82 pazienti con cirrosi e diabete, l'incidenza di EE era significativamente più bassa nei pazienti trattati con metformina (5 vs. 41%) (Ampuero et al, 2012). Nonostante i possibili bias, i dati suggeriscono che la metformina è la terapia di prima scelta per i pazienti con cirrosi e diabete.

I tiazolidinedioni sono gamma-agonisti del recettore attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR) insulinino-sensibilizzanti che non aumentano direttamente la secrezione di insulina o causano ipoglicemia se usati singolarmente. Pertanto, i tiazolidinedioni possono essere particolarmente utili nei pazienti con diabete e malattie epatiche croniche. Tuttavia, troglitazone e rosiglitazone sono stati ritirati dal mercato rispettivamente a causa del loro potenziale effetto epatotossico e del rischio di insufficienza cardiaca congestizia. Pioglitazone è ancora attualmente disponibile. Nei pazienti con NASH, l'utilità dei tiazolidinedioni è dibattuta (Ratziu et al, 2013).

I secretagoghi insulinici includono sulfaniluree e glinidi. Attivano il rilascio di insulina da parte delle cellule beta del pancreas (fibrosi pancreatica) (Pezzilli et al, 2019). Pertanto, nei pazienti con cirrosi, potrebbero non essere l'opzione di prima scelta, poiché non modificano la sensibilità

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

all'insulina. Inoltre, i pazienti con cirrosi, in particolare quelli con cirrosi alcol-correlata, possono avere danni alle cellule delle isole beta del pancreas. Soprattutto, c'è un aumentato rischio di ipoglicemia con queste terapie. Pertanto, i secretagoghi non sono raccomandati nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia (Tolman et al, 2007).

Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi (acarbiosio) potrebbero essere utili nei pazienti con cirrosi, poiché riducono l'assorbimento dei carboidrati nell'intestino, il che ridurrebbe il rischio di iperglicemia postprandiale. Infatti, i pazienti con cirrosi e diabete hanno frequentemente una glicemia a digiuno normale e un test di tolleranza al glucosio orale anormale (Holstein et al, 2002; Nishida et al, 2006).

Inibitori della dipeptil peptidasi-4 e agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone. Il peptide-1 simile al glucagone è un ormone incretinico di origine intestinale che stimola l'insulina e sopprime la secrezione di glucagone, inibisce lo svuotamento gastrico e riduce l'appetito e l'assunzione di cibo. Gli approcci terapeutici per potenziare l'azione dell'incrèlina includono gli inibitori della DDP-4 e gli analoghi del GLP-1. Queste classi di agenti terapeutici per il DMT2 sono state sviluppate negli ultimi 10 anni e hanno dimostrato di essere efficaci agenti ipoglicemizzanti. Inoltre, gli analoghi del GLP-1 promuovono una (moderata) perdita di peso. Finora, studi preclinici hanno rilevato che le incretine possono migliorare la steatosi epatica. Sebbene alcuni effetti possano essere dovuti a un miglioramento generale dei parametri metabolici, ci sono dati a sostegno di miglioramenti indipendenti dalla perdita di peso, nonché dall'effetto diretto sull'epatocita. Tuttavia, la sicurezza e l'utilità delle incretine nei pazienti con cirrosi necessitano di ulteriori indagini (Ding et al, 2006).

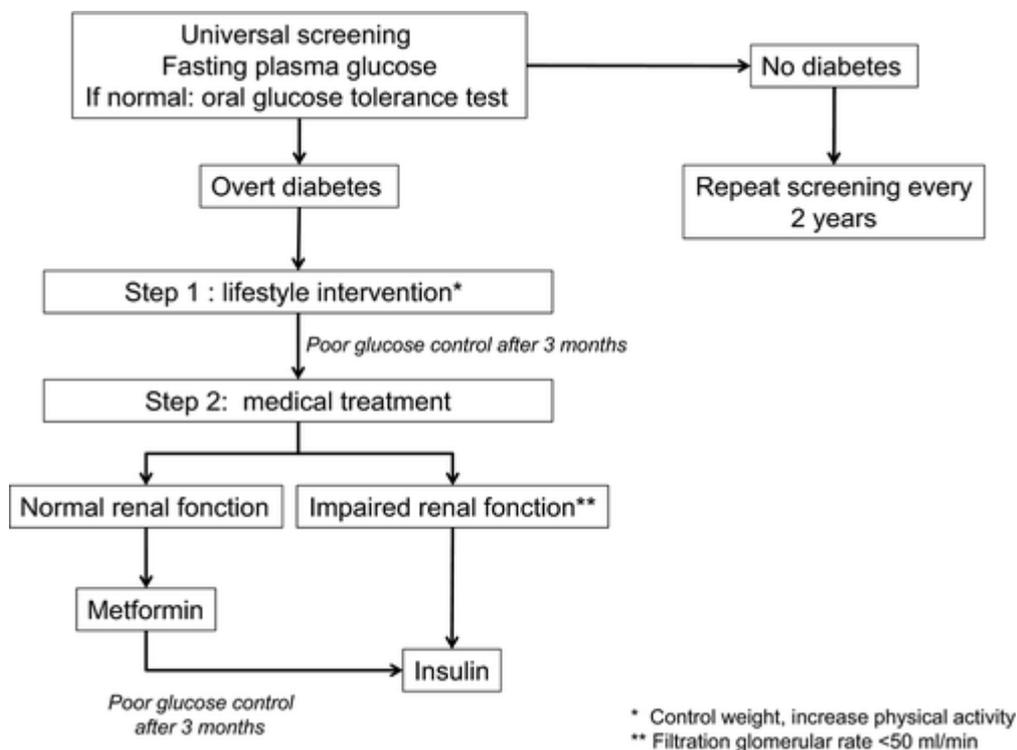
Nonostante il potenziale interesse degli agenti antidiabetici orali, la terapia insulinica è spesso prescritta nei pazienti con cirrosi, specialmente in quelli con cirrosi avanzata.

È importante sottolineare che è necessario prestare attenzione riguardo al dosaggio della terapia insulinica. Infatti, il fabbisogno di insulina nei pazienti con cirrosi può variare a seconda della gravità della cirrosi. Nei pazienti con cirrosi compensata, il fabbisogno di insulina può essere importante perché predomina l'insulino-resistenza. Nei pazienti con cirrosi scompensata, il metabolismo epatico dell'insulina è ridotto, il che diminuisce il fabbisogno di insulina. Pertanto, l'ospedalizzazione potrebbe essere sicura per l'inizio della terapia insulinica, consentendo un attento monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue, per ridurre il rischio di ipoglicemia.

I beta-bloccanti non selettivi sono ampiamente utilizzati nei pazienti con cirrosi per la profilassi del sanguinamento da varici (de Franchis et al, 2015). Per quanto riguarda i pazienti diabetici in trattamento con insulina, i beta-bloccanti possono rendere gli episodi ipoglicemici meno sintomatici, portando ad un'alterazione più profonda dello stato mentale da sviluppare senza sintomi premonitori. Inoltre, l'ipoglicemia può essere accelerata dalla risposta beta-adrenergica perché i β 2-adrenergici normalmente stimolano la glicogenolisi e il rilascio pancreatico di glucagone. Tuttavia, uno studio che ha confrontato soggetti con diabete che ricevevano o meno beta-bloccanti ha rilevato che i beta-bloccanti non aumentavano il numero o la gravità degli episodi ipoglicemici. Pertanto, i beta-bloccanti, naturalmente sotto stretto monitoraggio, non sono controindicati nei pazienti con cirrosi trattati con insulina. Nelle immediate vicinanze del TF il beta-bloccante viene sospeso sotto la stretta sorveglianza dell'equipe intensivistica (**Figura XI**).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

Figura XI – Percorso per il paziente cirrotico con diabete mellito



4.21 Il ruolo dell'Infettivologo

La presenza dell'infettivologo nel team multidisciplinare è mandatoria per la profilassi, la diagnosi e il trattamento. Ciò è ancora più vero in era Sars-Cov-2 (fonte PDTA, Regione Piemonte 2018; PDTA, Regione Agenzia Sanitaria Regionale, Regione Abruzzo).

Aspetti Generali

Il fegato svolge un ruolo chiave nella difesa immunitaria in quanto contiene il sistema reticoloendoteliale (RED, cellule di Kupffer e sinusoidali). In corso di cirrosi tale componente è ridotta con aumentati tassi di batteriemia. Questo fenomeno è gravato dalla formazione di shunt portosistemici che riducono il flusso sanguigno epatico con ulteriore riduzione dell'attività immunitaria.

Oltre alla compromissione del sistema immunitario, i pazienti cirrotici sono a maggior rischio di sviluppare traslocazioni batteriche patologiche. Si viene a rompere l'equilibrio fra batteri autoctoni benefici (es. Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Clostridiales) e quelli potenzialmente patogeni (es. Staphiloccoccaeae, Enterobacteriaceae, Enterococcaceae) con traslocazione. I fattori che inducono tale fenomeno sono: sovraregolazione del sistema nervoso simpatico (< motilità intestinale con stasi e crescita batterica) e sviluppo dell'ipertensione portale con edema sottomucoso e alterazione della barriera epiteliale. Nei pazienti con ascite l'incidenza di traslocazione è del 30-40% (soprattutto nei casi C di Child-Pugh).

Un'elevata incidenza di infezioni è correlata al sanguinamento gastro-intestinale, peritonite batterica spontanea, bassa concentrazione proteica nel liquido ascitico (< 1.5 g/l) associata ad insufficienza

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

epatica e/o renale e/o iponatriemia diluizionale. A queste si aggiungono l'ospedalizzazione, le pratiche diagnostiche terapeutiche e la presenza di comorbilità (diabete mellito, disturbo da uso di alcol, malnutrizione (riduzione gluconeogenesi a favore della glicogenesi con riduzione massa muscolare/sarcopenia).

La cirrosi (soprattutto in caso di disturbo da uso di alcol) è una condizione, quindi, che predispone ad infezioni batteriche spontanee, ad infezioni nosocomiali, ad infezione da patogeni opportunisti.

Le infezioni batteriche sono la causa più frequente di epatite acuta su cronica (ACLF).

Circa un terzo dei pazienti ricoverati per cirrosi presenta un'infezione batterica: il 60% diagnosticata al momento del ricovero o nelle 48 ore precedenti (comunitaria) e nel 40% dei casi durante la degenza.

Sedi interessate: vie urinarie (20-40% dei casi. 2/3 con batteriuria: crescita di batteri > 105/ml in assenza di sintomi urinari). Nei rimanenti casi infezione completa: sintomi, febbre, batteriuria, leucocituria; liquido ascitico (23-25%), sangue (12-21%), vie respiratorie (13-17%).

Nell'85% dei casi l'infezione è presente in una singola sede, nel 15% in più sedi.

L'importanza clinica è notevole con una mortalità nel 16% dei pazienti rispetto ai cirrotici senza infezione (7%).

La prognosi peggiore si associa a infezione del liquido ascitico e batteriemia (Gram negativi 50%, soprattutto comunitarie; Gram positivi 50%, soprattutto nosocomiali).

La peritonite batterica spontanea e l'infezione delle vie urinarie sono sostenute prevalentemente da Gram negativi (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*). I Gram negativi sono prevalenti nelle batteriemie spontanee o conseguenti a procedure invasive. Le infezioni delle vie respiratorie sono prevalentemente sostenute da *S. pneumoniae* se acquisite in comunità, e da bacilli Gram-negativi e stafilococchi in caso di infezione nosocomiale. I germi più frequentemente isolati sono i seguenti: *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* e *K. pneumoniae*.

È possibile l'insorgenza (soprattutto in presenza di EE) di forme multiresistenti.

Nei pazienti cirrotici in profilassi con chinolonici, la prevalenza di infezioni sostenute da ceppi chinolonico-resistenti è maggiore del 20% (segnalate anche colonie Gram negative resistenti al trimetoprim-sulfametossazolo).

Vi è un crescente riscontro di batteri Gram negativi tipo Enterobacteriaceae multi resistenti a piperacillina/tazobactam, cefepime, meropenem, amikacina o gentamicina, ciprofloxacina. La prevalenza di infezioni conclamate sostenute da MRSA è stata stimata nel 2-5% dei casi.

Una prevalenza di multiresistenza (MRSA) del 77% è stata osservata in pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva con sepsi precedentemente sottoposti a profilassi cronica con norfloxacina e a precedenti trattamenti antibiotici.

Nei pazienti in attesa di TF la prevalenza di MRSA è stimata sino al 25% (probabilità significativa di sviluppare severe sepsi post-trapianto).

Nel 55% dei casi è presente sintomatologia (EE, addominalgie, dispnea, ascite tesa, febbre...). Nel 45% sono silenti (soprattutto liquido ascitico, vie urinarie e sangue).

La diagnosi di sepsi è definita oggi con il punteggio SOFA caratterizzato dalla concomitanza di insufficienza respiratoria, deficit della coagulazione, trombocitopenia, incremento della bilirubinemia, ipertensione arteriosa, livello di coscienza, creatinina e dalla diuresi. La difficoltà diagnostica per il paziente cirrotico è che esso può presentare tachicardia e ipotensione arteriosa (sindrome iperdinamica) e iperventilazione (per EE).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Per la valutazione e il trattamento delle specifiche infezioni (peritonite batterica spontanea o secondaria, vie urinarie, vie respiratorie, tessuti molli, endocarditi) e per le principali complicanze indotte dalle infezioni batteriche (insufficienza renale, sanguinamento gastrointestinale, insufficienza adrenergica, EE, sepsi e shock settico) si rimanda ai PDTA per la gestione della cirrosi epatica della Regione Abruzzo e della Regione Piemonte (PDTA, Regione Piemonte 2018; PDTA Agenzia Sanitaria Regionale, Regione Abruzzo).

Per la prevenzione e per la gestione dell'infezione SARS-Cov-2 nel paziente epatopatico con complicanze (fra cui l'EE) si rimanda alle linee guida della Società Italiana di Alcolologia (Testino et al, 2021c; Testino et al, 2022a).

Rapporto Infezioni ed EE nel paziente cirrotico.

In merito allo scopo del PDTA (*management* dell'EE) viene approfondita tale tematica in quando di importante rilevanza clinica.

Coloro che sviluppano da uno a tre episodi di infezione hanno un rischio quasi triplo di sviluppare EE rispetto ai pazienti senza alcuna infezione (Yuan et al, 2018).

Diversi studi nella letteratura neurologica forniscono dati convincenti che mostrano una forte interazione tra disturbi acuti del sistema nervoso e disfunzione immunitaria, come esemplificato da un aumentato rischio di infezione anche nei pazienti con ictus silente (Shawcross et al, 2010). L'ammoniaca è nota per indurre una compromissione della fagocitosi dei neutrofili (Shawcross et al, 2008; Mookerjee et al, 2007; Jalan et al, 2020).

Inoltre, livelli elevati di ammoniaca sono associati a insufficienza di altri organi e mortalità nei pazienti con cirrosi e scompenso acuto (Shalimar et al, 2019). Questi dati supportano l'ipotesi che l'insorgenza di EE possa predisporre allo sviluppo di un'infezione de novo.

Thomsen et al (2016) ha seguito un gruppo di pazienti con EE di Grado 1 e un gruppo senza o con MHE e ha dimostrato che i pazienti con EE di Grado 1 avevano evidenze più marcate di infiammazione sistemica, una maggiore esplosione respiratoria spontanea di neutrofili, traslocazione batterica e successiva infezione. In questa esperienza è stata la più comune complicanza come necessità di un ricovero. Nel loro insieme, i dati forniscono evidenza che l'insorgenza di EE predispone ad un rischio significativo di infezione.

Risultati simili di un legame tra disturbi acuti del SNC come lesione cerebrale traumatica (TBI), ictus e lesione del midollo spinale (SCI) e un'elevata suscettibilità alle infezioni sono stati osservati e attribuiti a ciò che è stato descritto come immunodepressione indotta da lesioni del SNC (CIDS).

I meccanismi sottostanti che si ritiene siano coinvolti includono l'effetto delle alterazioni del sistema nervoso simpatico (SNS), dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e del sistema nervoso parasimpatico che sono noti per regolare la funzione immunitaria (Nabi et al, 2014). Il sistema nervoso centrale può influenzare la funzione immunitaria attraverso l'HPA direttamente attraverso l'innervazione degli organi/cellule immunitarie. Le fibre nervose del SNS innervano la mucosa e il tessuto linfoide associato all'intestino, e le citochine rilasciate dalle cellule immunitarie possono a loro volta influenzare il sistema nervoso (Dantzer et al, 2018). È noto che il SNS è attivato nella cirrosi avanzata esercitando una forte azione immunosoppressiva (Estrela et al, 2016). Worlicek et al (2010) hanno dimostrato che la simpatectomia splancnica previene la traslocazione batterica spontanea dall'intestino ai linfonodi mesenterici e diminuisce l'incidenza e la gravità della diffusione sistemica di *E. coli* dopo la sua applicazione intraperitoneale nei ratti cirrotici ascitici.

L'interazione SNC/immunità nei pazienti con ictus determina CIDS che predispone ad un' infezione attraverso diversi meccanismi, tra cui alterata attività natural killer (NK) e linfociti T, riduzione dei

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

linfociti del sangue periferico con ridotta proliferazione e produzione di citochine. È stato anche rilevato che le citochine pro-infiammatorie prodotte dal tessuto cerebrale danneggiato possono attivare direttamente l'HPA e aumentare il rischio di sviluppare un'infezione. Tali fenomeni sono stati dimostrati in pazienti con EE e potrebbero svolgere un ruolo nell'interazione tra EE e infezione (Dirnagl et al, 2007; Alabsawy et al, 2022).

Inoltre, come già segnalato, l'ammoniaca, oltre ad essere tossica per gli astrociti, altera la funzione dei neutrofili che è mediata dall'attivazione della via della proteina chinasi attivata dal mitogeno p38 (p38 MAPK), con rilascio di specie reattive dell'ossigeno in eccesso, infiammazione sistemica, stress ossidativo, elevato scoppio ossidativo spontaneo (OB) e una diminuzione della fagocitosi, che è associata a un rischio significativamente maggiore di infezione, insufficienza d'organo e mortalità (Alabsawy et al, 2022).

Recentemente Alabsawy et al (2022) hanno rilevato (analisi multivariata) che la presenza di OHE (OR, 1,532 [IC 95%, 1,061–2,300, $P = 0,024$]) e ricovero in ICU (OR, 2,303 [IC 95%, 1,508–3,517, $P < 0,001$]) erano fattori di rischio indipendenti per infezione de novo.

Attualmente le raccomandazioni fondate su esperienze di esperti sono le seguenti:

- nel cirrotico con infezioni è opportuno un'eventuale profilassi per prevenire EE
- nel paziente cirrotico con insorgenza di EE è opportuna una stretta sorveglianza infettivologica
- fortemente raccomandata la vaccinazione anti-influenzale, anti-pneumococcina e anti-COVID19. Le vaccinazioni sono da estendere anche ai conviventi/*caregivers*.

4.22 Ruolo del Radiologo

La principale attività radiologica in corso di cirrosi epatica è sintetizzata nella **Tabella XIX** (Simonetto et al, 2019; Novelli et al, 2021; Defreyne, 2021).

Tabella XIX – Attività del Radiologo in presenza di cirrosi epatica

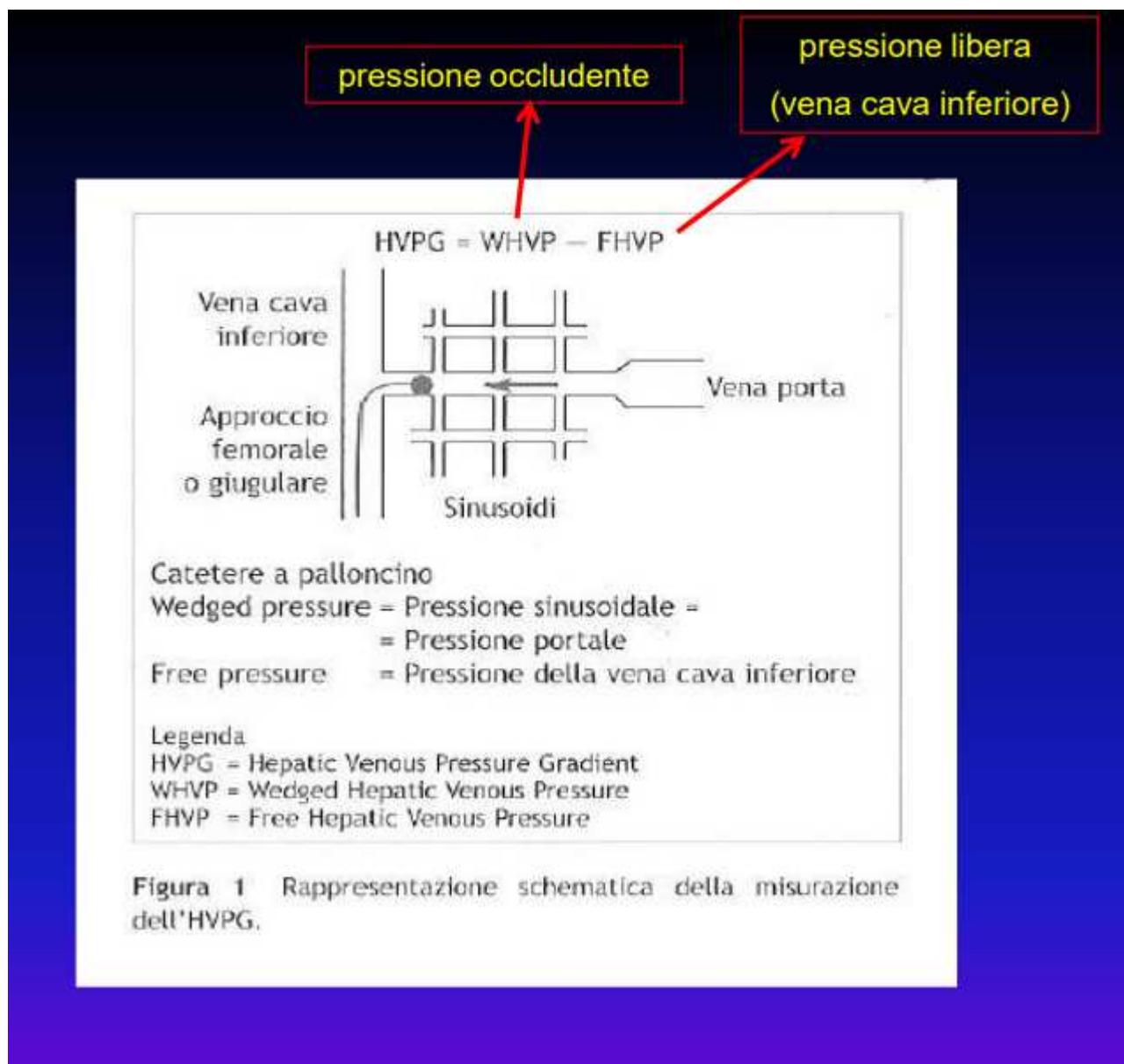
- Studio sistema portale
 - Valutazione pressione porto-epatica
 - Ectasia portale
 - Ridotta elasticità respiratoria
 - Riduzione velocità del flusso portale
 - Inversione del flusso
 - Presenza trombosi
- Studio arteria epatica
- Accurato studio giunzione spleno-mesenterico-portale
- Sorveglianza, diagnosi e definizione di noduli epatici (US, US+elastografia, biopsia, CEUS, TAC, RM)
- Posizionamento stent biliari
- Trattamento epatocarcinoma (TACE, ablazione percutanea o intraoperatoria con radiofrequenza o micro-onde, TACE, DEB-TACE, TARE)
- Posizionamento TIPS (stent nudo o coperto)
- Controllo TIPS
- Ricostruzione vascolare pre-intervento chirurgico, pre-trapianto di fegato
- Volumetria epatica pre-intervento chirurgico, pre-trapianto di fegato

- Gestione encefalopatia epatica: trattamento shunts, riduzione/ occlusione TIPS, mantenimento HVPG > 5 mmHg e < 8 mmH

Gradiente Porto-Epatico ed EE

Il gradiente porto-epatico (hepatic venous pressure gradient – HVPG) rappresenta la differenza fra la pressione portale e la pressione delle vene sovraepatiche/ cava inferiore e riflette la pressione della perfusione epatica. Tale pressione aumenta non soltanto a causa delle alterazioni della microarchitettura epatica, ma anche in conseguenza dell'aumento delle resistenze vascolari intraepatiche e del flusso portale (Puoti et al, 2010) (**Tabella XX**).

Anche il flusso portale viene definito dalla legge di Ohm ($P = Q \times R$) dove P è il gradiente di pressione portale, Q il flusso portale e R le resistenze vascolari (**Figura XII**).



	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

Queste ultime (resistenze vascolari) sono dovute a sovvertimento dell'architettura epatica (fibrosi, noduli di rigenerazione, microtrombi, ecc): è la componente meccanica o fissa in quanto non modificabile con la terapia farmacologica (70%). Le alterazioni funzionali della microcircolazione (contrazione dei miofibroblasti, delle cellule stellate e delle venule portali) rappresentano il 30%. È la componente dinamica modificabile farmacologicamente: per es. beta-bloccanti non cardioselettivi).

Si precisa che la contrazione delle cellule sinusoidali ed extrasinusoidali è dovuta ad un eccesso a livello intraepatico dei vasocostrittori (endotelina, angiotensina II, vasopressina, trombossano A2, leucotrieni, ecc) rispetto ai vasodilatatori (ossido nitrico – NO -, prostaciline, ecc). Il flusso portale aumenta a causa dell'accresciuta produzione di vasodilatatori e dell'aumento della NO-sintetasi, della vasodilatazione sistemica e splancnica, delle circolazione iperdinamica e dell'iposensibilità ai vasocostrittori.

La misurazione dell'ipertensione portale (IP) può essere effettuata in modo diretto, tramite puntura della vena porta o indiretto mediante determinazione per via transgiugulare o transfemorale dell'HVPG.

La prima metodica naturalmente è caduta in disuso in quanto rischiosa o poco precisa (per es. in presenza di ascite).

È utilizzato il secondo metodo prevalentemente per via transgiugulare. In anestesia locale il catetere viene fatto progredire sino all'atrio destro. In questa fase si può quindi procedere alla misurazione delle pressioni nelle cavità cardiache destre e della pressione polmonare, nei sinusoidi e nelle vene del distretto portale.

Il catetere viene successivamente fatto avanzare sino alle vene sovraepatiche. In genere esso viene posizionato nella vena sovraepatica media.

Gonfiando il palloncino con aria, il catetere forma in posizione occludente una colonna continua di fluido con il sangue nelle sovraepatiche, nei sinusoidi e nelle vene del distretto portale. Si determina in questa posizione la cosiddetta pressione occludente (*wedged hepatic venous pressure – WHVP*) la quale coincide con la pressione portale (sinusoidale). Il palloncino viene successivamente sgonfiato e in posizione libera (con l'estremità flottante nella vena sovra epatica) si misura la pressione libera (*free hepatic venous pressure – FHVP*) che esprime la pressione della vena cava inferiore. Sottraendo la FHVP dalla WHVP si ottiene infine il gradiente porto epatico (HVPG) che riflette accuratamente l'entità dell'IP (nella maggioranza dei casi) (**Figura XII**).

Le pressioni vengono misurate tramite un trasduttore di pressione, trasmesse a un poligrafo e registrate su carta.

La determinazione dell'HVPG è una metodica sensibile, specifica, affidabile e riproducibile sia in corso di cirrosi virale che alcolica.

La presenza di HVPG >5 mmHg significa IP clinicamente significativa. Quando supera valori di 8-12 mmHg si verificano complicanze (sanguinamento > 12 mmHg)

Recentemente per la valutazione dell'IP è proposta da alcuni Autori l'elastografia (Elkrief et al, 2015).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Tabella XX – Valutazione emodinamica epatica: indicazioni

- Rischio di emorragia da varici esofago-gastriche
- Risposta emodinamica al trattamento farmacologico
- Significato prognostico (cirrosi e sanguinamento da varici)
- Valutazione pre-operatoria in pazienti candidati a resezione epatica
- Studio miocardiopatia cirrotica
- Studio sindrome epato/ porto-polmonare
- Rischio di HCC
- Gestione post-TIPS dell'EE

Gestione EE

- Chiusure di *shunt* per OHE ricorrenti/persistenti.

L'OHE ricorrente ha sempre un'eziologia precipitante sottostante. Uno shunt portosistemico spontaneo è identificato come eziologia fino al 70% di casi con OHE persistente (Riggio et al, 2005).

Esistono diverse opzioni per la chiusura dello shunt come l'occlusione transvenosa retrograda assistita da bobina (CARTO), l'occlusione transvenosa retrograda assistita da plug (PARTO) e l'occlusione transvenosa retrograda con palloncino (BRTO). La chiusura dello *shunt* con uno qualsiasi di questi metodi impedirà ai prodotti di degradazione intestinale di raggiungere la circolazione sistemica. È stato dimostrato che nonostante la chiusura e l'aumento dell'IP, le complicanze non sono clinicamente significative (Laleman 2013; Marsala et al, 2013 e 2017).

- Post-tips

Il TIPS viene posizionato in caso di sanguinamento da varici esofago-gastriche non trattabile con terapia medica/ endoscopica, di sindrome epato-renale, ascite refrattaria e iposodiemia diluizionale, mantenimento pervietà asse portale (Gines et al, 2021).

L'EE è una comune complicanza che trae beneficio dalla terapia medica. Nel 3-7% dei casi è necessario un approccio terapeutico più invasivo.

I fattori di rischio sono i seguenti: precedenti episodi di EE, sarcopenia, deterioramento cognitivo pre-TIPS, iponatriemia (Acharya et al, 2018).

L'occlusione dello *shunt* favorisce gravi sequele a causa del rapido incremento della pressione venosa portale.

È invece idonea la riduzione dello shunt per il mantenimento di un'adeguata pressione portale. Le tecniche più utilizzate sono descritte con dovizia di particolari da Madoff et al (2004): *constrained stent*, riduzione con metodo di Forauer-McLean, aggiunta di embolizzazione (*embolic emulsion within the dead space between the outer TIPS stent and the reducing stent*), *coil embolization of the dead space between inner and outer stent*, *reduction with a stent-graft*, *construction of a home made reduced stent-graft for placement within a TIPS stent*, *placement of a constrained Wallgraft endoprosthesis within a preexisting TIPS stent*, *occlusion of a spontaneous splenorenal shunt with the transjugular approach*).

Riggio et al (1996) hanno riferito che il gradiente portocavale inferiore (<10 mmHg) era un predittore di EE dopo TIPS e Rossi et al (2004) hanno riportato un HVPG inferiore a 12 mmHg in tutti i loro pazienti con encefalopatia.

Le procedure di riduzione sono preferite all'occlusione intenzionale dei TIPS poiché tale occlusione riporta il paziente alla condizione rischiosa di sanguinamento da varici (Madoff et al, 2004).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

La soglia critica dell'HVPG post-TIPS per evitare complicanze non controllabili dal punto di vista medico è >5 mmHg. L'HVPH non dovrebbe essere ridotto al di sotto di questo livello. Tuttavia è possibile anche con questi valori l'insorgenza di nuove complicanze (Chung et al, 2008).

5. RACCOMANDAZIONI

Tabella XXI - Qualità delle prove secondo il sistema di punteggio GRADE.

Livello di evidenza

- Io Trial randomizzati e controllati
- II1 Studi controllati senza randomizzazione
- II2 Studi analitici di coorte o caso-controllo
- II3- Molteplici serie temporali, drammatici esperimenti incontrollati
- III Pareri di autorevoli autorità, epidemiologia descrittiva

Qualità delle prove

- A Alto: è molto improbabile che ulteriori ricerche cambino la nostra fiducia nell'effetto stimato
- B Moderato: è probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla nostra fiducia nell'effetto stimato e potrebbero modificare la stima
- C Basso: è probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla nostra fiducia nell'effetto stimato ed è probabile che modifichino la stima. Qualsiasi cambiamento di stima è incerto

Grado di raccomandazione

- 1 Forte: i fattori che influenzano la forza della raccomandazione includevano la qualità dell'evidenza, i presunti risultati importanti per il paziente e i costi
- 2 Debole: variabilità nelle preferenze e nei valori o maggiore incertezza. La raccomandazione viene formulata con minore certezza, costi più elevati o consumo di risorse

5.1 Diagnosi/Diagnosi Differenziale

1. L'EE deve essere classificata in base al tipo di malattia sottostante, alla gravità delle manifestazioni, al decorso temporale e ai fattori precipitanti (GRADO III, A, 1).
2. È necessario un iter diagnostico, considerando altri disturbi che possono alterare la funzione cerebrale e simulare l'EE (GRADO II-2, A, 1).
3. L'EE deve essere trattata come un continuum che va dalla funzione cognitiva intatta con coscienza intatta fino al coma (GRADO III, A, 1).

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

4. La diagnosi di EE avviene attraverso l'esclusione di altre cause di disfunzione cerebrale (GRADO II-2, A, 1)
5. L'EE dovrebbe essere suddivisa in vari stadi di gravità, che riflettono il grado di autosufficienza e la necessità di cure (GRADO III, B, 1)
6. L'EE conclamata viene diagnosticata in base a criteri clinici e può essere classificata secondo la WHC e la GCS (GRADO II-2, B, 1)
7. La diagnosi e la classificazione di MHE e CHE possono essere effettuate utilizzando diversi test neurofisiologici e psicometrici che dovrebbero essere eseguiti da esaminatori esperti (GRADO II-2, B, 1)
8. I test per MHE e CHE potrebbero essere utilizzati nei pazienti che trarrebbero maggior beneficio dai test, come quelli con qualità di vita ridotta o implicazioni sull'occupazione o sulla sicurezza pubblica (GRADO III, B, 2)
- 9) La presenza di CHE deve essere valutata in ogni paziente con cirrosi dall'ANT (cioè il numero di animali elencato in 60 s) (GRADO II-3, B, 1)
- 10) La diagnosi di MHE deve essere effettuata utilizzando indici neuropsicologici e neurofisiologici combinati (almeno due) in pazienti il cui lavoro e stile di vita richiedono standard di funzionamento elevati (GRADO III, B, 1)
- 11) Nei pazienti con OHE la diagnosi è clinica (soprattutto se l'ammonio è elevato).

La valutazione dell'ammonio nel sangue venoso dovrebbe far parte dell'analisi di tutte le forme di delirio inspiegabile di nuova insorgenza, poiché può aiutare a identificare l'EE di tipo B non riconosciuto (Grado II-3, B, 1)

12) Qualora l'iperammoniemia fosse documentata in assenza di danno epatico significativo, è indicata un'angio-TC addominale (sia per l'identificazione dell'IP non cirrotica che per lo shunt portale-sistemico) (Grado II-3, B, 1)

13) L'aumento dell'ammoniaca nel sangue da solo non aggiunge alcun valore diagnostico, di stadiazione o prognostico per EE. Un valore normale richiede una rivalutazione diagnostica (GRADO II-3, A, 1)

5.2 Trattamento/Profilassi

- 1) Nei pazienti con EE di Grado III/IV dovrebbe essere presa in considerazione l'intubazione (Grado III, A, 1)
- 2) I segni di ICH dovrebbero essere ricercati a intervalli regolari e la pressione intracranica dovrebbe essere monitorata e gestita secondo le linee guida pertinenti disponibili (GRADO III, A, 1)
- 3) I sistemi di supporto del fegato non sono utili per il trattamento dell'HE di tipo A nell'ALF e dovrebbero essere considerati solo nell'RCT (GRADO II-1, B, 1)
- 4) Dal punto di vista medico, EE di tipo B dovrebbe essere trattato come EE di tipo C (*vide infra*) (GRADO III, A, 1)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

5)La fattibilità, i pro ei contro dell'obliterazione dello shunt dovrebbero essere studiati vigorosamente in quanto ciò ha il potenziale per curare completamente la malattia (GRADO III, A, 1)

6)Ove possibile, evitare il peggioramento/scompenso della malattia epatica sottostante contribuisce alla prevenzione dell'OHE (GRADO II-3, A, 1)

7) Evitare/gestire i fattori precipitanti come infezioni, costipazione, disidratazione ecc. contribuiscono alla prevenzione dell'OHE (GRADO II-3, A, 1)

8) I pazienti con OHE di alto grado, che sono a rischio o incapaci di proteggere le proprie vie aeree, dovrebbero idealmente essere gestiti in un ambiente di terapia intensiva (GRADO III, A, 1)

9)Dato che l'OHE è un predittore di morte e la sua comparsa generalmente segna un peggioramento sia della funzionalità epatica che della prognosi, dopo un primo attacco di OHE il paziente deve essere indirizzato a un centro trapianti di fegato (GRADO III, A, 1)

10)Non è richiesta la profilassi primaria per la prevenzione dell'OHE, prevista in caso emorragia del tratto gastrointestinale superiore (GRADO II-3, B, 2)

11)Un episodio di OHE, spontaneo o precipitato, deve essere trattato attivamente (GRADO II-3, A, 1)

12)La ricorrenza di EE deve essere affrontata in quanto è frequente, costosa e potenzialmente prevenibile (GRADO III, A, 1)

13)I disaccaridi non assorbibili rappresentano il trattamento di prima scelta per la profilassi secondaria dell'OHE, ad una dose che garantisce due/tre feci molli al giorno (GRADO I, A, 1)

14)La rifaximina può essere utilizzata come agente di prima linea per la profilassi secondaria dell'OHE (550 mg due volte al giorno o, qualora ciò non fosse prontamente disponibile e l'iperammoniemia documentata, 400 mg tre volte al giorno) in pazienti che sono veramente intolleranti ai disaccaridi non assorbibili, dopo che la loro riduzione è stata testata e ha dimostrato di non essere benefica (GRADO I, B, 1)

15)La rifaximina (550 mg due volte al giorno o, se non è prontamente disponibile e l'iperammoniemia documentata, 400 mg tre volte al giorno) deve essere aggiunta ai disaccaridi non assorbibili nei pazienti con OHE ricorrente, cioè quelli che hanno sviluppato un secondo episodio di OHE entro 6 mesi del primo (GRADO I, A, 1)

16)Nei pazienti con HE persistente o altamente ricorrente, gli shunt portale-sistemici spontanei devono essere ricercati mediante ecografia Doppler e, se negativa, mediante angio-TC addome (GRADO III, A, 1)

17)OHE persistente o altamente ricorrente è un'indicazione per la riduzione/cancellazione dello shunt spontanea o chirurgica (GRADO II-3, A, 1)

18)OHE persistente o altamente ricorrente e mielopatia epatica sono un'indicazione per il trapianto di fegato (GRADO II-3, A, 1)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

19) Nei pazienti con risposta subottimale a lattulosio e rifaximina, BCAA, probiotici, LOLA, scavenger di azoto non ureico (ad esempio benzoato di sodio, fenilbutirrato di sodio, fenilbutirrato di glicerolo e fenilacetato di ornitina) e albumina possono essere tutti considerati come terapie complementari (GRADO II-3 , A, 1)

20) La supplementazione di zinco può essere presa in considerazione nei pazienti cirrotici con OHE e carenza di zinco documentata (GRADO III, B, 2)

21) I deficit di vitamine e micronutrienti dovrebbero essere trattati, poiché possono peggiorare la funzione mentale e confondere la diagnosi di EE (Grado III, A, 1)

22) Non è raccomandata una riduzione dell'assunzione/somministrazione di proteine (GRADO I, A, 1)

23) La sostituzione della carne con proteine vegetali (legumi) e/o latticini non è consigliata ma nei pazienti che sono veramente intolleranti alle proteine della carne (GRADO III, A, 1)

24) Il trattamento della MHE non è raccomandato di routine ma può essere istituito caso per caso (GRADO II-3, A, 1)

25) Il trattamento deve essere istituito nei pazienti con CHE che appaiono leggermente rallentati, inadeguati o irritabili (grado I secondo i criteri di West Haven) al loro medico abituale o ai loro caregiver (GRADO II-3, A, 1)

26) In entrambi i casi (MHE e CHE), la mancata risposta al trattamento dovrebbe indurre un percorso di diagnosi differenziale (GRADO III, A, 1)

27) OHE ricorrente intrattabile, insieme a insufficienza epatica, è un'indicazione per LT (GRADO I)

28) La neomicina è una scelta alternativa per il trattamento dell'OHE (GRADO II-1, B, 2) .

29) Il metronidazolo è una scelta alternativa per il trattamento dell'OHE (GRADO II-3, B, 2)

30) Trattamento con Rifaximina della MHE raccomandato dalle Linee Guida della Società Francese di Epatologia (https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/RECO_AFEF_2019_DEF.pdf.)

31) La terapia profilattica di routine (lattulosio e/o rifaximina) non è raccomandata per la prevenzione dell'EE post-TIPS (GRADO III, B, 1; Raccomandata da Esperti).

5.3 Nutrizione

1) Eseguire uno screening nutrizionale rapido in tutti i pazienti con cirrosi e completare una valutazione dettagliata in quelli a rischio di malnutrizione, per confermare la presenza e la gravità della malnutrizione (Grado II-2, B1)

2) Assumere che il rischio di malnutrizione sia elevato se l'IMC <18,5 kg/m² o Child-Pugh C. Utilizzare strumenti di screening nutrizionale per valutare il rischio di malnutrizione in tutti gli altri casi (Grado II-2, B1)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

3) Nella diagnosi di obesità ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$) considerare sempre l'effetto confondente della ritenzione di liquidi e stimare il peso corporeo secco, anche se l'accuratezza è bassa (Grado II-2, B2)

4) Includere una valutazione della sarcopenia all'interno della valutazione nutrizionale (Grado II-2, B1)

5) Ogni volta che è stata eseguita una scansione TC, valutare la massa muscolare sulle immagini con questo metodo. Antropometria, DEXA o BIA sono possibili alternative, che consentono anche misurazioni seriali (Grado II-2, B1)

6) Valutare la funzione muscolare, in ambito clinico, con lo strumento più appropriato, come la forza dell'impugnatura e/o la batteria corta delle prestazioni fisiche (Grado II-2, B1)

7) Valutare l'assunzione dietetica da parte di personale qualificato (idealmente un dietista con conoscenza della gestione dei pazienti con malattie del fegato) che lavora come parte di un team con l'epatologo. La valutazione dovrebbe includere: qualità e quantità di cibo e integratori, liquidi, sodio nella dieta, numero e tempi dei pasti durante il giorno e barriere all'alimentazione. (Grado II-2, B1)

8) La consulenza nutrizionale dovrebbe essere eseguita nei pazienti cirrotici con malnutrizione, quando possibile da un team multidisciplinare, aiutando i pazienti a raggiungere un adeguato apporto calorico e proteico (Grado II-2, C2)

9) L'apporto energetico giornaliero ottimale non deve essere inferiore alle 35-40 kcal/kg raccomandate. peso corporeo/giorno effettivo (nei soggetti non obesi). (Grado II-2, B1)

10) L'assunzione giornaliera ottimale di proteine non deve essere inferiore a quella raccomandata di 1,2-1,5 g/kg. peso corporeo/giorno effettivo (Grado II-2, B1)

11) Includere la supplementazione nutrizionale orale in tarda serata e la colazione nel regime dietetico dei pazienti cirrotici scompensati malnutriti (Grado II-1, B1)

12) Gli integratori di BCAA e gli integratori di aminoacidi arricchiti con leucina dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti cirrotici scompensati quando un'adeguata assunzione di azoto non è raggiunta dalla dieta orale (Grado II-1, C1)

13) Nei pazienti con malnutrizione e cirrosi che non riescono a raggiungere un adeguato apporto dietetico con la dieta orale (anche con integratori orali), si raccomanda un periodo di nutrizione enterale (Grado II-1, B1)

14) I pazienti con cirrosi, quando possibile, possono essere incoraggiati ad evitare l'ipomobilità e ad aumentare progressivamente l'attività fisica per prevenire e/o migliorare la sarcopenia (Grado II-1, C2)

15) Implementare un programma nutrizionale e di stile di vita per ottenere una perdita di peso progressiva (>5-10%) nei pazienti cirrotici obesi ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$ corretto per la ritenzione idrica) (Grado II-2, C1)

16) Una dieta su misura, moderatamente ipocalorica (-500-800 kcal/giorno), comprendente un adeguato apporto proteico (>1,5 g di proteine/kg peso corporeo ideale/giorno) può essere adottata per ottenere la perdita di peso senza compromettere le riserve proteiche nei pazienti obesi cirrotici (Grado II-1, C2)

17) Nei pazienti cirrotici, somministrare micronutrienti e vitamine per trattare la carenza confermata o clinicamente sospetta. (Grado II-1, C1)

18) Valutare i livelli di vitamina D nei pazienti cirrotici, poiché la carenza è altamente prevalente e può influire negativamente sugli esiti clinici (Grado II-3, B1)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

- 19) Integrare la vitamina D per via orale nei pazienti cirrotici con livelli di vitamina D <20 ng/ml, per raggiungere la vitamina D sierica (25(OH)D) >30 ng/ml (Grado II-1, B1)
- 20) Nei pazienti cirrotici con ascite sotto restrizione di sodio (assunzione raccomandata di sodio ~80 mmol al giorno = 2 g di sodio corrispondenti a 5 g di sale aggiunti giornalmente alla dieta secondo le linee guida EASL) prestare attenzione a migliorare l'appetibilità della dieta poiché questo regime può causare un riduzione dell'apporto calorico (Grado II-2, B1)
- 21) Lo stato nutrizionale e la presenza di sarcopenia devono essere valutati nei pazienti con EE (Grado II-3, B1)
- 22) Evitare la restrizione proteica nei pazienti con EE (Grado II-1, A1)
- 23) L'assunzione giornaliera ottimale di proteine e di energia non dovrebbe essere inferiore alle raccomandazioni generali per i pazienti cirrotici (raccomandazioni 14 e 15). (Grado II-1, A1)
- 24) Incoraggiare il consumo di verdure e proteine del latte. (Grado II-3, B1)
- 25) L'integrazione di BCAA dovrebbe essere considerata per migliorare le prestazioni neuropsichiatriche e per raggiungere l'assunzione di azoto raccomandata (Grado I-1, A1)
- 26) L'assunzione dietetica orale è preferita nei pazienti che possono tollerarla. Nei pazienti con encefalopatia di grado III-IV, che non sono in grado di mangiare, fornire la nutrizione mediante sondino nasogastrico (nei pazienti con vie aeree protette) o per via parenterale (Grado II-1, B1)

5.3.1 Malattie Ossee

- 1) Valutare la BMD nei pazienti cirrotici e nei pazienti con malattie epatiche colestatiche, quelli che ricevono un trattamento a lungo termine con corticosteroidi e prima del trapianto di fegato (Grado II-2, A1)
- 2) Utilizzare la densitometria lombare e femorale (DEXA) per diagnosticare l'osteoporosi e l'osteopenia. Radiografie laterali della colonna dorsale e lombare per la diagnosi delle fratture vertebrali (Grado II-3, A1)
- 3) Ripetere DEXA dopo due o tre anni nei pazienti con BMD normale ed entro un anno quando è prevista una rapida perdita ossea (Grado II-1, B1)
- 4) Includere supplementi di calcio (1.000–1.500 mg/die) e 25(OH)D (400–800 UI/die o 260 µg ogni due settimane) nei pazienti con malattia epatica cronica e un T-score inferiore a -1,5 (Grado II-3, A1)
- 5) Utilizzare i bifosfonati nei pazienti cirrotici con osteoporosi e in quelli in attesa di trapianto di fegato (Grado I, A1)
- 6) Considerare la supplementazione di testosterone e la venesection nei maschi con emocromatosi e ipogonadismo (Grado II-2, B1)

5.3.2 Nutrizione Pre-Operatoria

- 1) Screening per malnutrizione e sarcopenia nei pazienti cirrotici elencati per il trapianto o in programma per la chirurgia elettiva. La sarcopenia può essere trattata prima della chirurgia elettiva, poiché ciò consentirà il miglioramento dello stato delle proteine corporee e dei risultati clinici (Grado III, B2)
- 2) Screening per l'obesità sarcopenica, con analisi della composizione corporea, nei pazienti cirrotici obesi considerati per un intervento chirurgico, al fine di identificare quelli a più alto rischio di morbilità e mortalità (Grado III, C2)
- 3) Preoperatoriamente, se l'obiettivo del trattamento è il mantenimento dello stato nutrizionale, pianificare un apporto energetico totale di 30 kcal/kg.PC/giorno e un apporto proteico di 1,2

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

g/kg.PC/giorno. Se l'obiettivo è il miglioramento dello stato nutrizionale, pianificare un apporto energetico totale di 35 kcal/kg di peso corporeo/giorno e un apporto proteico di 1,5 g/kg di peso corporeo/giorno (Grado II-3, B1)

4) Per la nutrizione preoperatoria, utilizzare regimi nutrizionali standard, poiché non è stato dimostrato che regimi specializzati (ad es. diete arricchite con BCAA e potenzianti il sistema immunitario) aumentino la morbilità o la mortalità negli studi di intervento (Grado II-1, B1)

5) Prendere in considerazione la nutrizione parenterale nei pazienti con vie aeree non protette e HE quando i riflessi di tosse e deglutizione sono compromessi o se la nutrizione enterale è controindicata o poco pratica (Grado II-2, C1)

5.3.3 Nutrizione Post-Operatoria

1) Dopo il trapianto di fegato, iniziare la normale alimentazione con cibo e/o sondino enterale preferibilmente entro 12-24 h dopo l'intervento, o non appena possibile, per ridurre i tassi di infezione (Grado II-2, B1)

2) Quando la nutrizione orale o enterale non è possibile o è impraticabile, dovrebbe essere utilizzata la nutrizione parenterale invece di non somministrarla per ridurre i tassi di complicanze, il tempo di ventilazione meccanica e la permanenza in terapia intensiva. (Grado II-2, B1)

3) Dopo la fase postoperatoria acuta, fornire un apporto energetico di 35 kcal/kg.PC/giorno e un apporto proteico di 1,5 g/kg.PC/giorno (Grado II-2, C1)

4) Dopo altre procedure chirurgiche, i pazienti con malattia epatica cronica possono essere gestiti secondo il protocollo ERAS (Grado III, C2)

5.3.4 La nutrizione nel paziente critico cirrotico

Nei pazienti cirrotici critici (pazienti ricoverati per gravi complicanze della malattia, insufficienza epatica acuta su cronica, pazienti in terapia intensiva, pazienti con epatite alcolica acuta), il mantenimento di un adeguato supporto nutrizionale è un obiettivo rilevante. La misurazione diretta di REE mediante calorimetria indiretta è consigliabile in questi pazienti quando possibile. Da notare che, come in tutti i pazienti critici, è indicato uno stretto controllo della glicemia per prevenire l'iper e l'ipoglicemia (EASL, 2019). I pazienti cirrotici in condizioni critiche richiedono più frequentemente una nutrizione enterale o parenterale.

1) Considerare lo stato nutrizionale e la presenza di sarcopenia in tutti i pazienti cirrotici in condizioni critiche e fornire supporto nutrizionale durante il trattamento di altre manifestazioni di grave scompenso (Grado II-3, C1)

2) Integrare l'assunzione dietetica mediante nutrizione enterale nei pazienti cirrotici in condizioni critiche che non sono in grado di raggiungere un'adeguata assunzione dietetica per via orale. Se la dieta orale o la nutrizione enterale non sono tollerate o controindicate deve essere fornita la nutrizione parenterale (Grado III, A1)

3) I tubi naso-gastroenterici non sono controindicati nei pazienti con varici esofagee non sanguinanti (Grado II-2, A1)

4) È meglio evitare l'inserimento di PEG nei pazienti cirrotici a causa del rischio di sanguinamento (Grado III, B2)

5) Fare attenzione che l'assunzione giornaliera di energia nei pazienti cirrotici in condizioni critiche non sia inferiore a 35-40 kcal/kg di peso corporeo/giorno raccomandati o 1,3 volte la REE misurata (Grado II-2, B1)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

- 6) Fare attenzione che l'assunzione giornaliera di proteine nei pazienti cirrotici in condizioni critiche non sia inferiore a quella raccomandata di 1,2–1,3 g/kg di peso corporeo/giorno (Grado II-2, B1)
- 7) I regimi nutrizionali standard possono essere utilizzati nei pazienti cirrotici in condizioni critiche poiché non è stato dimostrato alcun vantaggio per regimi specializzati (ad es. diete arricchite con BCAA, che migliorano il sistema immunitario) in termini di morbilità o mortalità. (Grado II-1, B2)
- 8) Nei pazienti cirrotici in condizioni critiche con HE, le soluzioni arricchite con BCAA dovrebbero essere utilizzate per facilitare la risoluzione. (Grado I, A1)
- 9) Nella cirrosi e nell'epatite alcolica grave/acuta, dovrebbe essere fornito supporto nutrizionale per accelerare la risoluzione dell'HE e migliorare la sopravvivenza nei pazienti con un basso apporto calorico (Grado II-1, A1).

5.4 Raccomandazioni aggiuntive su Disturbo da Uso di Alcol (DUA)

- 1) Indipendentemente dall'eziologia della cirrosi epatica (soprattutto se presenza di EE) è opportuno identificare l'eventuale consumo alcolico (AUDIT)
- 2) Indipendentemente dall'eziologia della cirrosi epatica ed in assenza di alcoldipendenza è opportuno consigliare l'astensione alcolica (anche moderata)
- 3) La diagnosi di DUA deve essere effettuata attraverso i criteri del DSM-V
- 4) EE, quando presente, dovrebbe essere trattato prima delle altre problematiche alcol correlate (s. astinenza)
- 5) L'astinenza può essere accuratamente monitorata misurando l'EtG (etil glucuronide) nelle urine
- 6) Le benzodiazepine a breve durata d'azione dovrebbero essere utilizzate per trattare l'AWS con un approccio che inneschi i sintomi al fine di evitare l'accumulo di farmaci a causa della ridotta clearance epatica
- 7) La farmacoterapia per ridurre il desiderio di alcol deve essere presa in considerazione nei pazienti con DUA e IEA/ACLF e Cirrosi Scompensata in accordo con la presenza o assenza di EE e con insufficienza epatica e renale; Baclofen sembra essere il farmaco più sicuro da utilizzare come terapia di prima linea in questi pazienti, ma no se è presente EE o insufficienza renale
- 8) Valutare sempre l'eventuale consumo di altre sostanze stupefacenti per un'adeguata diagnosi di EE

5.5-Nota Aggiuntiva

Fortemente raccomandata la vaccinazione anti-influenzale, anti-pneumococcica e anri SARS-CoV-2. Le vaccinazioni sono da estendere anche ai conviventi/caregivers

6. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ E DI INCLUSIONE

6.1 Criteri di eleggibilità

Inserimento pazienti con EE selezionati secondo le indicazioni riportate nel testo.

6.2 Criteri di inclusione ed esclusione

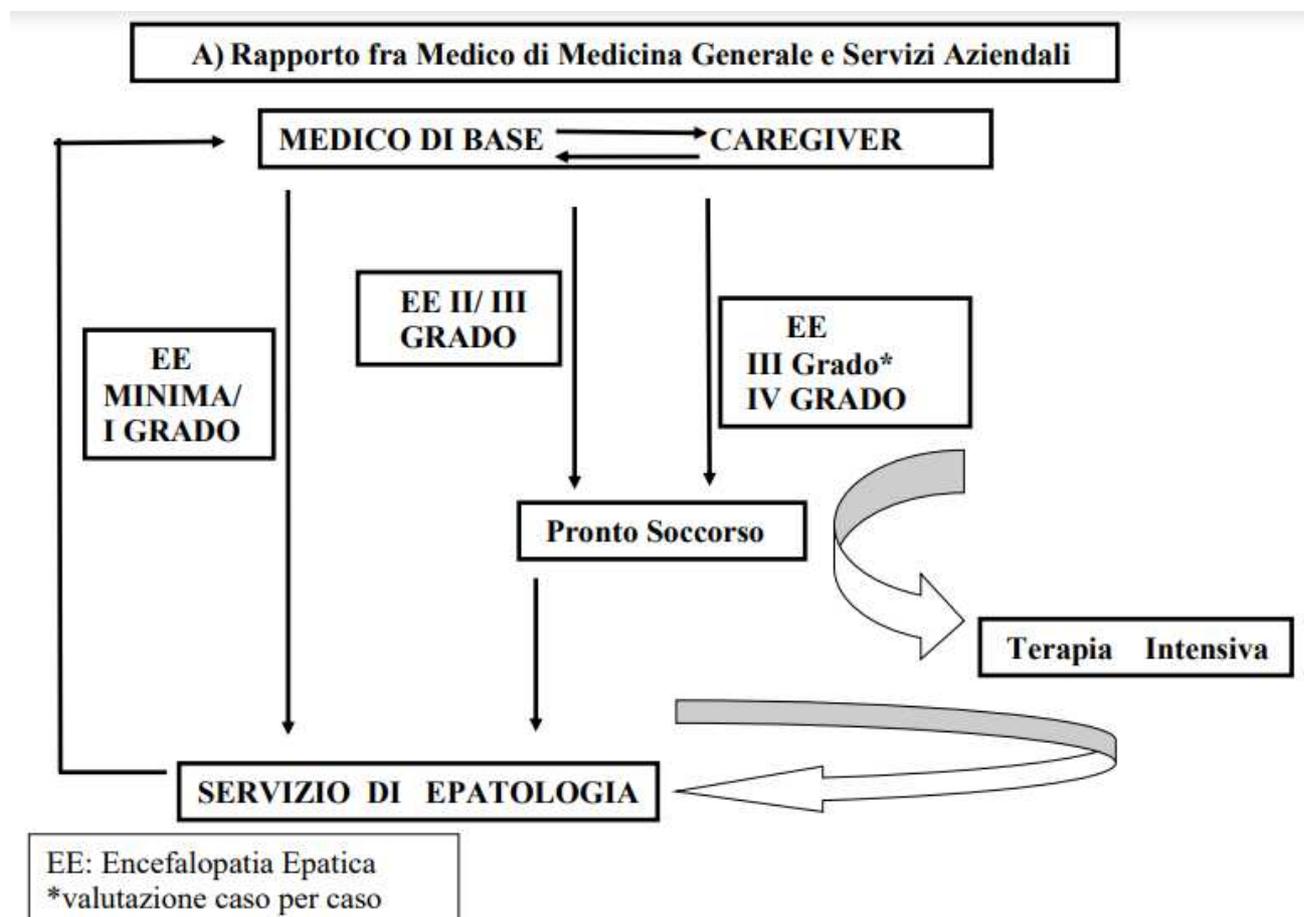
Inclusi i pazienti con EE.

Esclusi i pazienti con Encefalopatia che attraverso le indicazioni riportate non rientrano nella patologia epatica.

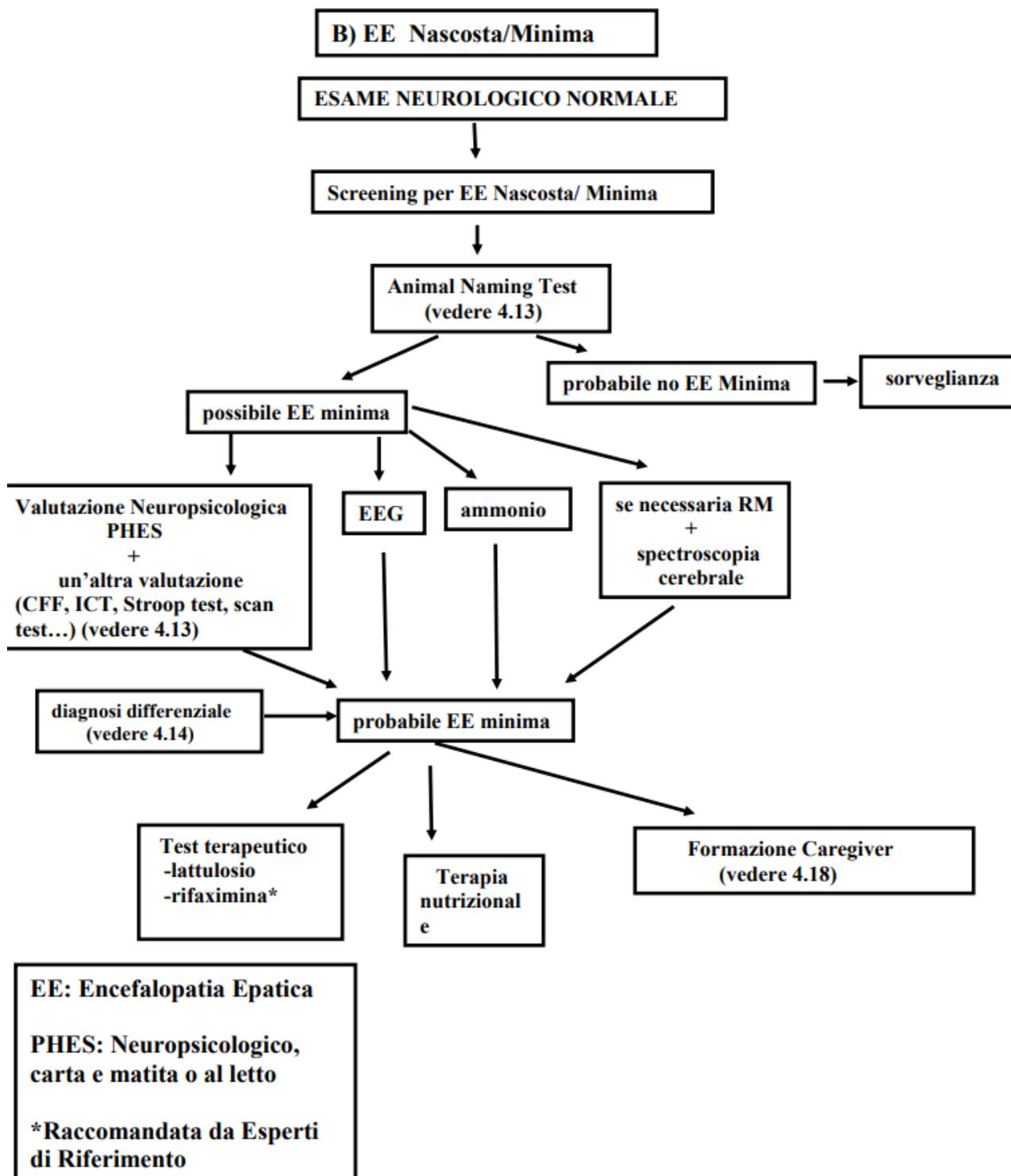
7. IL PERCORSO E LA RAPPRESENTAZIONE

7.1 Rappresentazione grafica

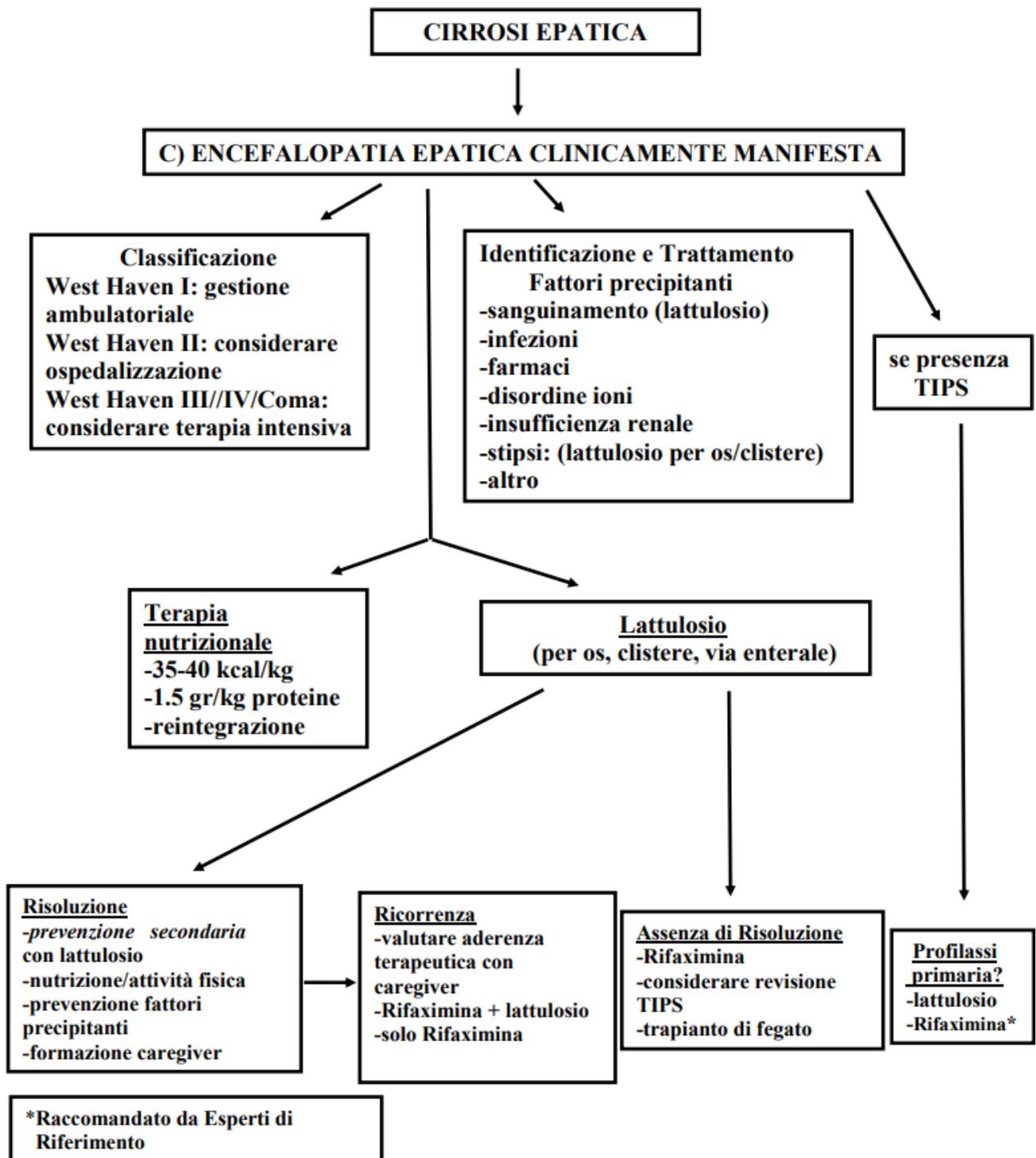
7.1.1 Diagramma A



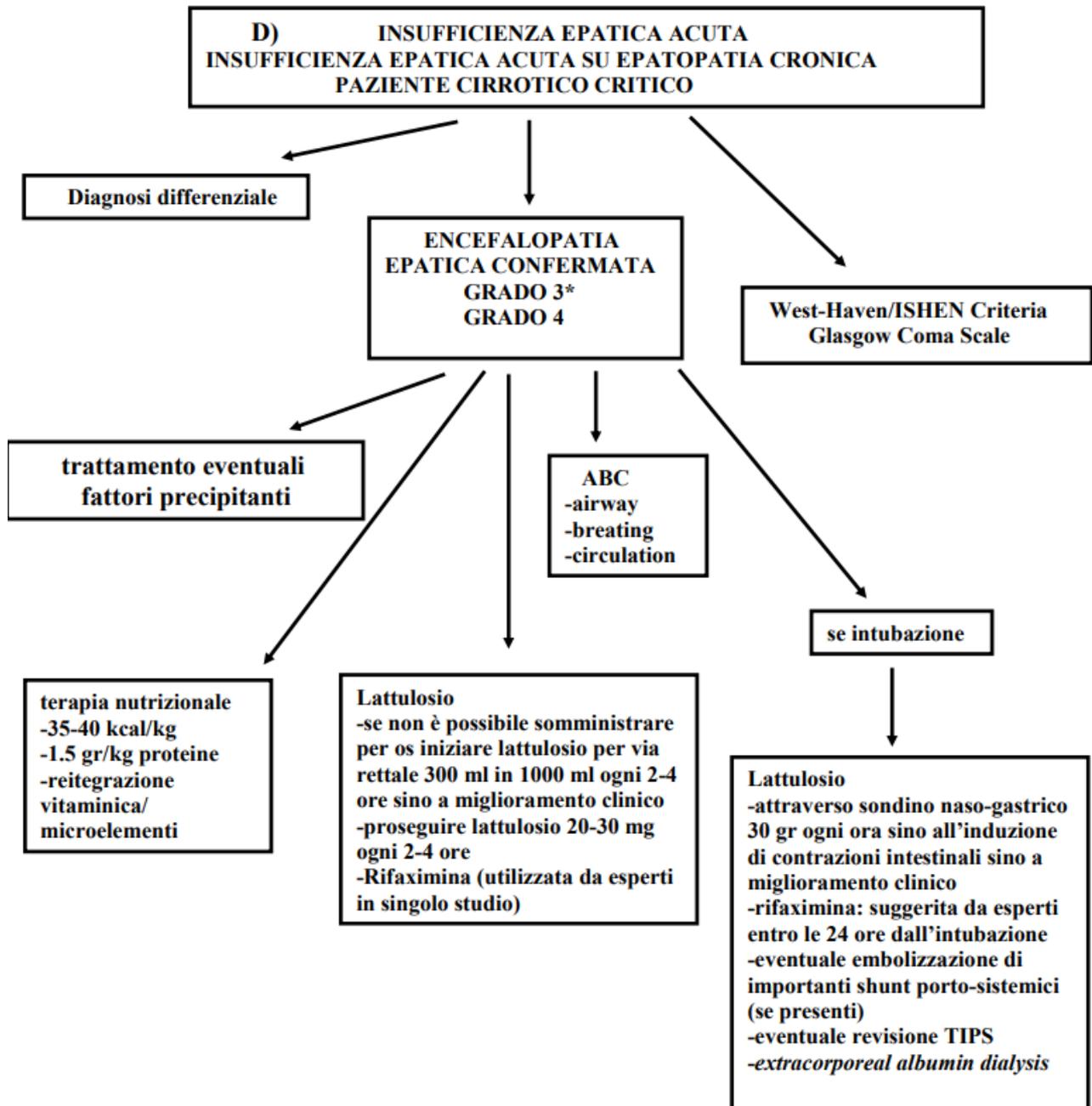
7.1.2 – Diagramma B



7.1.3 Diagramma C



7.1.4 Diagramma D



	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

8. - RESPONSABILITÀ

Medico di Medicina Generale

La gestione della cirrosi richiede modelli organizzativi flessibili capaci di rispondere alle necessità del paziente basandosi sull'integrazione tra "medicina del territorio" e "medicina ospedaliera". Circa 200.000 Italiani sono oggi affetti da cirrosi e ogni anno il 5% di essi muore a causa della malattia. L'efficacia delle attuali terapie ha una ricaduta pratica in tutti gli stadi della malattia di fegato, ma nei pazienti con epatite cronica a rischio evolutivo elevato, un intervento precoce è in grado di indurre una completa guarigione della malattia di fegato. Il medico di Medicina Generale (MMG) ha il compito di identificare precocemente i soggetti con epatopatia cronica a rischio evolutivo e di gestire efficacemente quelli con cirrosi considerando che quest'ultima spesso non presenta manifestazioni cliniche sino a che non compaiano le complicanze [11]. Il sospetto diagnostico dovrà essere suggerito da alterati parametri ematici (rapporto AST/ALT, piastrinopenia, aumento della bilirubina e della fosfatasi alcalina, riduzione dell'albumina e del PT) ed ecografici (nodularità, ipertrofia lobo caudato, irregolarità dei margini). L'identificazione precoce del soggetto con epatopatia cronica, la stadiazione della sua malattia ed un intervento personalizzato di terapia e/o monitoraggio sono passaggi essenziali per la cura ottimale di questi pazienti. La stretta collaborazione tra MMG ed Epatologo è necessaria affinché il percorso assistenziale del paziente con cirrosi sia caratterizzato da appropriatezza diagnostico-terapeutica. Il MMG può contribuire in maniera significativa alla gestione di questo percorso assistenziale mediante:

- Precoce identificazione dei soggetti portatori di malattia epatica a rischio evolutivo.
- Identificazione dei pazienti da avviare allo specialista Epatologo per stadiazione di malattia e definizione del programma di cura e monitoraggio.
- Informazione del paziente.
- Integrazione con i servizi ospedalieri per la gestione del paziente in relazione all'aderenza al programma terapeutico e al monitoraggio, alla gestione delle comorbidità.

EE: stretta collaborazione e interazione con caregiver e Servizio di Epatologia (*caregiver* formale).

Identificazione EE coperta/minima con Animal Naming Test.

Trattamento EE Grado I°

Corretto invio del paziente ai Servizi Territoriali/Ospedalieri secondo le indicazioni del diagramma

A. Stretta monitoraggio con il CI dell'aderenza terapeutica.

Epatologo

Coordina il percorso assistenziale (PDTA) del paziente. Coordina l'attività multidisciplinare e mantiene i rapporti con la famiglia e le associazioni di riferimento

NEUROLOGO

Relativamente ai test neuropsicologici è in corso la preparazione (a cura del dr. Fabio Bandini) di una batteria specifica Aziendale, "tailored" al tipo di disturbo cognitivo più frequentemente presente nella EE

Infermiere

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	<i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

Opera in stretta collaborazione con il medico nelle varie fasi del percorso assistenziale
 Organizza e coadiuva le azioni diagnostiche e terapeutiche in tutti i setting assistenziali (degenza, day service, ambulatorio).

Crea rete con i vari componenti del team multidisciplinare per la gestione del percorso.

Gestisce l'attività laboratoristica e il monitoraggio dei parametri vitali.

Provvede alla gestione dell'attività strumentale.

Identifica elementi di peggioramento del quadro e/o comparsa di comorbidità.

Favorisce il *patient empowerment*.

Si coordina con il *caregiver* formale per l'attività socio-sanitaria e per i rapporti con la comunità (famiglie, caregivers, associazioni)

Operatore Socio-Sanitario

Collabora con l'Infermiere nelle varie fasi dell'attività assistenziale.

Si occupa dei bisogni primari.

Svolge il ruolo di *Caregiver* Formale (punto di incontro fra team medico-infermieristico e *Caregiver* Informale)

Gestisce i gruppi per *caregiver* informali

Co-partecipa alla formazione dei *caregiver* informali

Gestisce i rapporti con le associazioni di riferimento

Gestisce i rapporti con la Comunità per l'organizzazione di incontri informativi/educativi

Attività della Farmacia Aziendale (Ospedaliera e Territoriale)

Valutazione appropriatezza e verifica aderenza terapeutica

Attività della Direzione Socio-Sanitaria

Organizzazione dell'attività nel territorio e cooperazione alla integrazione ospedale-territorio (favorendo anche i rapporti con l'Azienda Ospedaliera sede del trapianto di fegato)

Attività della Direzione Sanitaria

Organizzazione dell'attività ospedaliera e cooperazione alla integrazione ospedale-territorio ((favorendo anche i rapporti con l'Azienda Ospedaliera sede del trapianto di fegato)

Attività Specialistica (vedere paragrafo 4)

-Diabetologo/Nutrizionista

-Emergentista

-Infettivologo

-Intensivista

-Internista/Gastroenterologo esperto di alcolologia e medicina delle dipendenze

-Radiologo

-Trapiantologo

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

9. ESENZIONI

016 -Epatite Virale

08 - Cirrosi Epatica

014 -Disturbo da Uso di Alcol e Sostanze

050 - Paziente in lista per trapianto di fegato

10. VALUTAZIONE E VERIFICA PDTA

10.1 Indicatori (struttura - processo – esito)

Sono seguiti i criteri già riportati in letteratura (Cartabellotta, 2009; Piazza A, Regione Emilia Romagna; 2015).

Attività: MMG, Servizio di Appartenenza (Epatologia) e Valutazione aderenza terapeutica con riscontro dell'andamento clinico ed economico.

Indicatori del processo:

- N° di pazienti identificati e inviati al Servizio di Epatologia da parte del MMG
- N° di pazienti con Cirrosi Epatica/Sindrome Metabolica identificati e inviati dal Servizio di Diabetologia al Servizio di Epatologia
- N° pazienti in trattamento per EE da parte del Servizio di Epatologia
- N° di incontri di informazione/formazione per i caregiver informali (familiari)
- N° di pazienti selezionati, studiati e preparati per accedere al TF
- N° di incontri con le Associazioni di riferimento

Indicatori di Esito:

- Verifiche *random*
- Aumento numeri di invio da parte del MMG
- Aumento numeri di invio da parte della Diabetologia
- Aumento del numero dei pazienti seguiti dal Centro di Epatologia e seguiti in modo multidisciplinare
- Valutazione dell'aderenza terapeutica attraverso interazione Servizio di Epatologia/Servizio di Farmacia Aziendale (Ospedaliero e Territoriale)
- Valutazione del numero dei ri-ricoveri al PS (riduzione numero rispetto agli anni precedenti)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

10.2 Verifica del PDTA

Verifica prevista dopo tre anni dalla pubblicazione del presente PDTA.

Oltre alla verifica dei punti riportati, si aggiungono i seguenti punti:

-verrà meglio precisato il carico di lavoro da parte della SC Radiologia diretta dalla Prof.ssa Nicoletta Gandolfo

-verrà presentata la batteria degli esami neurofisiologici per diagnosi di EE non conclamata da parte della SC Neurologia diretta dal dr. Fabio Bandini

11. ACCESSIBILITÀ

La presente Istruzione di lavoro è disponibile sul sito Aziendale

L'attività Epatologica di ASL 3 opera presso il Padiglione 10 (Ospedale Policlinico San Martino – Piazzale R. Benzi 10, Genova)

Recapiti telefonici:

-Sportello telefonico/Organizzazione Centro Alcolologico Regionale/Centro Studi per “Auto-Mutuo-Aiuto, programmi di comunità e formazione caregiver”: 010-5552769

-Coordinatrice Infermieristica: 010-5555646

-Dirigenti Medici/Medici Sumaisti: 010-5555649; 010-5552308; 010-5558093

-Sala Infermieristica/ Operatori Socio Sanitari: 010-5552072

-Sala Ecografica: 010-5552690

L'accesso per i pazienti è immediato per casi urgenti/ per percorsi programmati l'accesso avviene entro 5 giorni (Recapiti telefonici: 010-5552072 – 010-5555646 - 010-5552769)

12. GRUPPO DI LAVORO

Gianni Testino (Coordinatore)

Direttore S.C. Patologia delle Dipendenze ed Epatologia, ASL3

Coordinatore Centro Alcolologico Regionale Ligure, ASL3

Direttore Centro Studi “Auto Mutuo Aiuto, Programmi di Comunità e Formazione Caregiver”, ASL3

Presidente Nazionale Società Italiana di Alcolologia

Enzo Andorno

Direttore S.S.D. Chirurgia Generale e dei Trapianti

Ospedale Policlinico San Martino

Patrizia Balbinot

Operatrice Socio-Sanitaria

Caregiver Formale, Referente per l'Associazionismo e Plessi Scolastici

SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia/Centro Alcolologico Regionale, ASL3

Segreteria Centro Studi “Auto Mutuo Aiuto, Programmi di Comunità e Formazione Caregiver” ASL3

 <p>Asl3 Sistema Sanitario Regione Liguria</p>	<p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p>P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00</p>
	<p><i>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

Simona Bottino

Direttore S.C. Farmaceutica Convenzionata
ASL3

Sabrina Beltramini

Direttore SC Farmacia
Ospedale Policlinico San Martino

Marta Caltabellotta

Direttore Sanitario
ASL3

Fabio Caputo

Professore di Gastroenterologia
Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna - Università degli Studi di Ferrara
Direttore del Centro Universitario per lo Studio ed il Trattamento delle Patologie Alcol-Correlate -
U.O. Medicina Interna - Ospedale SS. Annunziata - Cento (FE) - Università degli studi di Ferrara
Vice-Presidente Nazionale della Società Italiana di Alcolologia (SIA)

Enrica Caviglia

Direttore S.C. Anestesia e Rianimazione
ASL3

Pierfrancesco Curone

Dirigente Medico
SC Radiologia, Ospedale Villa Scassi
ASL3

Antonio Di Biagio

Professore di Infettivologia
Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino

Fabio Bandini

Direttore S.C. Neurologia
ASL3

Carmelo Gagliano

Direttore S.C. Professioni Sanitarie,
ASL3

Nicoletta Gandolfo

Direttore Dipartimento Diagnostica per Immagini,
ASL3

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Direttore S.C. Radiologia,
ASL3

Alessandro Rollero
 Direttore Medicina d'Urgenza,
 ASL3

Luca Pestarino
 Medico di Medicina Generale

Emanuele Romairone
 Direttore S.C. Chirurgia Generale,
 Ospedale Villa Scassi, ASL3
 Direttore Dipartimento Chirurgico Interaziendale Regione Liguria
 ALISA, Regione Liguria

Lorenzo Sampietro
 Direttore Socio-Sanitario,
 ASL3

Enrico Torre
 Direttore S.C. Diabetologia e Malattie Metaboliche,
 ASL3

Silvia Zuccarelli
 Direttore SC Farmacia Ospedaliera,
 Ospedale Villa Scassi,
 ASL3

13. BIBLIOGRAFIA

Materiale Scientifico/Bibliografico utilizzato per la stesura delle Raccomandazioni e del Percorso Diagnostico Terapeutico assistenziale:

Acharya C, Wade JB, Fagan A, et al. Overt hepatic encephalopathy impairs learning on the EncephalApp stroop which is reversible after liver transplantation. Liver Transpl. 2017; 23: 1396-40

Acharya C, Bajaj JS. Current Management of Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol 2018; 113: 1600–1612

Ahluwalia V, Wade JB, White MB, et al. Liver transplantation significantly improves global functioning and cerebral processing. Liver Transpl. 2016; 22: 1379-90

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Ahluwalia V, Wade JB, White MB, et al. Brain integrity changes underlying cognitive and functional recovery postliver transplant continue to evolve over 1 year. *Transplantation*. 2017;102:461-70

Alabsawy E, Shalimar, Sheikh MF et al. Overt hepatic encephalopathy is an independent risk factor for de novo infection in cirrhotic patients with acute decompensation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:722–732.

A.Li.Sa – Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria. Razionalizzazione delle modalità prescrittive e distributive del medicinale “Tizteller” (p.a. rifaximina 550 mg); Delibera 54 del 20/02/2019

Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients
Nutrition 2005; 21: 113-117

Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999a; 29: 1662-1667

Amodio P, Marchetti P, DelPiccolo F et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999b; 110: 1334-1344

Amodio P, Campagna F, Olinas S et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the psychometric hepatic encephalopathy score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol* 2008; 49: 346-353

Amodio P, Ridola L, Schiff S et al. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 139:

Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS ONE* 2012; 7: e49279.

Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic factors that affect risk of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016; 150:1729-44

Aspinal RJ. Reducing recurrent hospital admissions in patients with decompensated cirrhosis. *Br J Hosp Med* 2018; 79: 93-96

Association Francaise pour l’Etude du Foie. Recommandations formalisées d’experts. Association Francaise pour l’Etude du Foie. Diagnostic et prise en charge de l’encéphalopathie hêpatique sur cirrhose. Available at: https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/RECO_AFEF_2019_DEF.pdf.)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Associazione Italiana Studio Fegato (AISF). Encefalopatia Epatica. Rapporto della Commissione Scientifica AISF, 2014

Baccani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Shiff S, Cagnin A et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl* 2010; 16: 1336-7

Bajaj JS, Saeian K, Verber MD et al. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 754-760

Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009; 50: 2014-21

Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2332-40

Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011a; 106: 1646-53

Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy — an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011b; 33: 739-747

Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013; 58: 1122-1132

Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Hepatology* 2017; 66: 1727-1738

Bajaj JS, O’Leary JD, Tandon P et al. Targets to improve quality of care for patients with hepatic encephalopathy: data from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1518-1527

Balbinot P., Testino G., Bottaro L.C. Il caregiver: il “fragile” ma determinante confine della medicina di condivisione. In: Bottaro L.C. Per un nuovo Management socio-sanitario. La medicina di condivisione. Monografia del Caleidoscopio Italiano, Medical Systems Editore, Genova: 2019; Vol. 240: pagg. 57-63

Balbinot P, Leone S, Testino G, Caputo F. Hospital readmission of patients with hepatic encephalopathy: is the introduction of the formal caregiver useful in care management? *Dig Liver Dis* 2020a; 52: 358-9

Balbinot P, Testino G. The introduction of self help group facilitator in an alcohol unit: preliminary results. *International Archives of Substance Abuse and Rehabilitation* 2020b; 2: 008, doi: 10.23937/2690-263X/1710008

 Asl3 Sistema Sanitario Regione Liguria	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Balbinot P, Testino G, Pellicano R. The introduction of the self help groups facilitator in a hepato-alcoholic service: an innovative proposal. *Minerva Gastroenterology* 2021 Apr 1. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02851-8.

Barone M, Shahini E, Iannone A et al. Critical flicker frequency test predicts overt hepatic encephalopathy and survival in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 496-500

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081

Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2364– 70.

Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201

Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013; 59: 74-80

Blaney H, DeMorrow S. Hepatic encephalopathy: thinking beyond ammonia. *Clin Liver Dis* 2022; 19: 21-24

Bottaro LC. Per un nuovo management socio-sanitario: la Medicina di Condivisione. *Caleidoscopio Italiano* 2019, 240: 1-97

Bourliere M, Pietri O. Hepatitis C virus therapy: no one will be left behind. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53: 755-60

Brown C, Nazan A, Muir AJ. MELD-Na Accurately Predicts 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: Potential Trigger for Hospice Referral. *J Clin Gastroenterol* 2021 doi: 10.1097/MCG.00000000000016421;

Bureau C, Jezequel C, Thabut D et al. Rifaximin reduces hepatic encephalopathy risk after TIPS. *Hepatology* 2019; 70 (S1): 10A

Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 125 (3rd series). Alcohol and the Nervous System. Sullivan EV, Pfefferbaum A (Eds); Elsevier BV: 2014

Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 160: 94-7

Campagna F, S. Montagnese, L. Ridola, M. Senzolo, S. Schiff, M. De Rui, et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy *Hepatology* 2017; 66: 198-208

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Caputo F, Bernardi M, Zoli G. Efficacy and safety of γ -hydroxybutyrate in treating alcohol withdrawal syndrome in an alcohol-dependent inpatient with decompensated liver cirrhosis: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 140-1

Caputo F., Agabio R., Vignoli T ... and Testino G. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med* 2019;14:143-160

Caraceni P, Vargas V, Solà E et al. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2021; 74: 1660-1673

Cartabellotta A. Struttura, processo, esito. Quali criteri misurano la qualità dell'assistenza sanitaria? *GIMBE News* 2009; 4: 4-5

Chandna S, Zarate ER, Gallegos-Orozco JF. Management of decompensated cirrhosis and associated syndromes. *Surg Clin N Am* 2022; 102: 117-137

Chattat R, Cortesi V, Izzicupo F et al. The Italian version of the Zarit Burden interview: a validation study. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 797-805

Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutierrez T et al. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy *Nutr J* 2013; 12: 74

Chen HW, Dunn MA. Muscle at risk: the multiple impacts of ammonia on sarcopenia and frailty in cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e170

Cheng K, Ho K, Stokes R, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 α regulates β cell function in mouse and human islets. *J Clin Invest* 2010; 120: 2171– 83.

Chung HH, Razavi MK, Sze DY, Frisoli JK, Kee ST, Dake MD, Hellinger JC, Kang BC. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: What is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23: 95–101

Crabb DW, Im GY, Szabo G et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020; 71: 306-319

Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev* 2018; 98: 477- 504..

S. Dasarathy, M. Merli. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease *J Hepatol* 2016; 65: 1232-1244

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in alcoholic liver disease: clinical and molecular advances. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 1419-1431

de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743– 52.

Defreyne L. Interventional radiology for liver diseases. *European Radiology* 2021; 31: 2227-2230

de Ledinghen V, Beau P, Mannant PR et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci*,1997; 42: 536-541

Ding X, Saxena NK, Lin S, *et al.* Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 43: 173– 81.

Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P et al. Hospitalizations due to cirrhosis: clinical aspects in a large cohort of Italian Patients and cost analysis report. *Dig Dis* 2017; 35: 433-438

Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke* 2007; 38: 770- 773;

Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; 60: 823– 31

Elkrief L, Rautou PM et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2015; 275: 589-598

Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016; 36: 936-48

Estrela HF, Damásio ES, Fonseca EK, Bergamaschi CT, Campos RR. Differential sympathetic vasomotor activation induced by liver cirrhosis in rats. *PLoS ONE* 2016; 11: e01525

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-181

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019; 70: 172-193

Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-54

	<p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p>P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00</p>
	<p>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria</p>	

Fabrellas N, Moreira R, Carol M et al. Psychological burden of hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11: e00159).

Ferral H, Gomez-Reyes E, Fimmel CJ. Post-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Follow-Up and Management in the VIATORR Era. *Tech Vasc Interventional Rad* 2016; 19: 82-88

Festi D, Marasco G, Ravaioli F, Colecchia A. Hepatic Encephalopathy. *Recenti Prog Med* 2016; 107: 378-385

Frenette CT, Levy C, Saab S. Hepatic encephalopathy-related hospitalizations in cirrhosis: transition of care and closing the revolving door. *Dig Dis Sci* 2021; doi: 10.1007/s10620-021-07075-2

Ganne-Carriè N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 284-93

Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl.* 2011;17:38-46

Gawande A, Gupta GK, Gupta A et al. Acute-on-chronic liver failure: etiology of chronic and acute precipitating factors and their effect on mortality. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 699-703

Gentile S, Guarino G, Romano M, *et al.* A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 184– 91.

Gibbs JT, Louissaint J, Tapper EB. Rate of successful extubation in mechanically ventilated patients with cirrhosis and hepatic coma. *Dig Dis Sci* 2022; doi: 10.1007/s10620-022-07400-3

Gines P, Krag A, Abraldes JG, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; 398: 1359-1376

Gluud et al; Sharma P, Agrawal A, Sharma BC et al. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 996-1003

Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonadsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 64: 908-922

Goh ET, Andersen ML, Morgan MY et al. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; Cd002797

Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS et al. L-ornitine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; Cd012410

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Goldberg D et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waiting list for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017; doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.003

Goulenok C, Bernard B, Cadranet JF et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 361-372

Guanabens N, Cerda D, Monegal A et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2348-2356

Guanabens N, Monegal A, Muxi A et al. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1481-1487

Gunsar F, Raimondo ML, Jones S et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 563-572

Gupta T, Dhiman RK, Ahuja CK et al. Characterization of cerebral edema in acute-on-chronic liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7: 190-197

Hayward KL, Valery PC, Martin JH et al. Medication beliefs predict medication adherence in ambulatory patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7321-31

Hydes T, Gilmore W, Sharon N, Gilmore I. Treating alcohol-related liver disease from a public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 223-36

Holecek M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation. *Nutrition* 2017; 41: 80-85

Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts E-H. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 677– 81.

Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, et al. Toward a improved definition of acute on chronic liver failure. *Gastroenterology* 2014;147:4-10

Jalan R, Ph D, Perricone G. Acute-on-chronic liver failure : a new disease or an old one hiding in plain sight? *Clin Liver Dis* 2020; 2: S45- S51

Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-82

Jesudian AB, Ahmad M, Bozkaya D, Migliaccio-Walle K. Cost-effectiveness of rifaximin treatment in patients with hepatic encephalopathy. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26: 750-757)

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H et al. Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study
Crit Care Med 2014; 42: 1157-1167

Kasper P, Martin A, Lang S et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. Clin Res Cardiol 2021; 110: 921-37

Kawaguchi T, Suzuki F, Imamura M, Murashima N, Yanase M, Mine T et al. Rifaximin-altered gut microbiota components associated with liver/neuropsychological functions in patients with hepatic encephalopathy: an exploratory data analysis of phase II/III clinical trials. Hepatol Res 2019; 49: 404-418

Kimer N, Krag A, Moller S et al. Systematic review with meta-analysis: the effect of rifaximin in hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 123-132

Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Arias E. Deaths: final data for 2017. Natl Vital Stat Rep 2019; 68: 1-77

Kunzler-Heule P, Beckmann S, Mahrer-Imhof R, Semela D, Handler-Schuster D. Being an informal caregiver for a relative with liver cirrhosis and overt hepatic encephalopathy: a phenomenological study. J Clin Nurs 2016; 25: 2559-2568

Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM et al. Health related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. Eur J int Med 2019; 70: 54-9;

Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, et al. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. World J Gastroenterol 2004; 10: 2284– 6.

Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. Hepatology. 2013;57:2448-57

Lauridsen MM, Gronbaek H, Naeser EB et al. Gender and age effects on the continuous reaction times method in volunteers and patients with cirrhosis. Metab Brain Dis 2012; 27: 559-565

Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis, 2013; 28: 231-234

Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study.
Lancet 2001; 357: 342-347

Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2004; 19: 345-49

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Lucey MR, Im GY, Mellinger JL, Szabo G, Crabb DW. Introducing the 2019 AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) guidance on alcohol-related liver disease. *Liver Transpl.* 2020; 26:14-16

Lucidi C, Ginanni Corradini S, Abraldes JG, et al. Hepatic encephalopathy expands the predictivity of model for end-stage liver disease in liver transplant setting: Evidence by means of 2 independent cohorts. *Liver Transpl.* 2016;22:1333-42

Madoff DC, Wallace MJ, Ahrar K, Saxon RR. TIPS-related hepatic encephalopathy: management options with novel endovascular techniques. *Radiographics* 2004; 24: 21-36; discussion 36-7

Marsala A, Lee EW. Coil-assisted retrograde transvenous obliteration: a valid treatment for gastric variceal hemorrhage and hepatic encephalopathy. *Dig Dis Interv* 2017; 01:302

Monegal A, Navasa M, Peris P, Colmenero J, Cuervo A, Muxi A, et al. Bone disease in patients awaiting liver transplantation. Has the situation improved in the last two decades? *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 571-576

Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 281-312

Montagnese S, Biancardi A, Schiff S et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011; 53: 558-566

Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, De Rui M, Angeli P, Zanusi G et al. Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15756-15762

Montagnese S, Russo FP, Amodio P et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis* 2018; 51: 190-205

Montano-Loza AJ, Meza Junco J, Prado CM et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012; 10: 166-173

Morales BP, Planas R, Bartoli R et al. Early hospital readmission in decompensated cirrhosis: incidence, impact on mortality and predictive factors. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 903-909

Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology.* 2007; 46: 831- 840

Nabi E, Thacker LR, Wade JB, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy without specialized tests. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1384- 1389.e2.

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Naderian M, Akbari H, Saeedi M et al. Polyethylene glycol and lactulose versus lactulose alone in the treatment of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a non-inferiority randomized controlled trial. *Middle East Dig Dis* 2017; 9: 12-19

Nardelli S, Ridola L, Gioia S, Riggio O. Management of hepatic encephalopathy not responsive to first-line treatments. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16: 253-259

Nardelli S, Gioia S, Ridola L et al. Proton pump inhibitors are associated with minimal or overt hepatic encephalopathy and increased mortality in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2019; 70: 640-649

Nguyen DL, Chao D, Ma G, Morgan T. Quality of life and factors predictive of burden among primary caregivers of chronic liver disease patients. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 124-9;

Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, *et al.* Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 70– 5

Novelli PM, Orons PD. The role of interventional radiology in the pre-liver transplant patient. *Addominal Radiology* 2021; 46: 124-133

Orr JG, Currie CJ, Berni E et al. The impact on hospital resource utilization of treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin-alpha. *Liver Int* 2016; 36: 1295-1303

Pageaux G-P, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transplant* 2009; 15(Suppl 2): S79– 82.

Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30: 612-22

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Cirrosi epatica e le sue complicanze. A.S.L. V.C.O. Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità. Regione Piemonte; 2018

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Cirrosi Epatica. Agenzia Sanitaria Regionale – Regione Abruzzo

Pezzilli R., Caputo F., Testino G. et al. Alcohol-related chronic exocrine pancreatic insufficiency: diagnosis and therapeutic management. A proposal of treatment by the Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP) and the Italian Society on Alcoholology (SIA). *Minerva Med* 2019; 110: 425-38

Piazza A. Valutazione di processo, valutazione d'esito. Regione Emilia Romagna, Bologna 12/02/2015

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, *et al.* Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 274– 83.

Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:515-525

Puoti C, Bellis L. The study of hepatic hemodynamics: research activity or clinical tool? *Italian Journal of Medicine* 2010; 4: 201-206

Rajajee V, Williamson CA, Fontana RG *et al.* Noninvasive intracranial pressure assessment in acute liver failure. *Neurocrit Care* 2018; 29: 280-290

Ratzu V. Pharmacological agents for NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 676– 85.

Rehm J, Lachenmeier DW, Room R. Why does society accept a higher risk for alcohol than for other voluntary or involuntary risks? *BMC Medicine* 2014; 12:189

Rennie MJ, Tipton KD. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 457-483

Rice JP *et al.* Abusive drinking after liver transplantation is associated with allograft loss and advanced allograft fibrosis. *Liver Transpl* 2013; 19: 1377-1386

Riggio O, Merlli M, Pedretti G *et al.* Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 578– 84

Riggio O, Efrati C, Catalano C, *et al.* High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology*. 2005; 42:1158-65

Roerecke M, Vafaei A, Hasa OSM *et al.* Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:1574-86

Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure *Semin Liver Dis* 1996; 16: 389-402

Romero-Gomez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015; 62: 437-447

Rose CF, Amodio P, Bajaj JS *et al.* Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy *J Hepatol* 2020; 73: 1526-1547

Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F *et al.* Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology* 2004; 231: 820– 30)

	<p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p>P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00</p>
	<p>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria</p>	

Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Clin Liver Dis 2021; 25: 393-417

F. Saliba, C. Camus, F. Durand, P. Mathurin, A. Letierce, B. Delafosse et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2013; 159: 22-531

Sawhney R, Holland-Fischer P, Rosselli M et al. Role of ammonia, inflammation, and cerebral oxygenation in brain dysfunction of acute-on-chronic liver failure patients. Liver Transpl 2016; 22: 732-742

Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. Lancet 1982; 1: 18-20

Seraj SM, Campbell EJ, Argyropoulos SK, Wegermann K, Chung RT, Richter JM. Hospital readmissions in decompensated cirrhotics: factors pointing toward a prevention strategy. World J Gastroenterol 2017; 23: 6868-6876

Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial. J Hepatol 2016; 65: 906-913

Scafato E, Caputo F, Patussi V, Balbinot P, Addolorato G, Testino G. The undertreatment of alcohol related liver diseases among people with alcohol use disorders. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24: 974-82

Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Matone A, Vichi M, Scipione R, Palma G e il gruppo di lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. Rapporti ISTISAN 21/7

Scalone L, Fagioli S, Ciampichini et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. BMJ Open Gastroenterology 2015; 2: e000025

Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. Crit Care Med 2009; 37: 2191-6.

Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. Hepatology 2019; 70: 982-994

Shanik MH, Xu Y, Skrha J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? Diabetes Care 2008; 31(Suppl 2): S262-8.

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885-91

Sharma BC, Sharma P, Lunia MK et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-1463

Shawcross DL, Wright GAK, Stadlbauer V, et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology* 2008; 48: 1202- 1212

Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1062- 1069

Shawcross DL, Wendon JA. The neurological manifestations of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012; 60: 662-67

Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP et al. Rifaximin improves psychometric performance and health related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME trial). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 307-316;

Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP et al. Rifaximin vs lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016; 36: 378-385

Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and related complications: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 714-726

Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and management of hepatic encephalopathy: current status and future directions. *Gut and Liver* 2016; 10: 509-19

Tandon P, Ney M, Irwin I et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl*, 2012; 18: 1209-1216

Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65: 1044-1057

Tapper EB. Building effective quality improvement programs for liver disease: a systematic review of quality improvement initiatives. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1256-65

Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* 2018; doi: 10.1136/bmj.k2817

Tang ZF, Ling YB, Lin N et al. Glutamine and recombinant human growth hormone protect intestinal barrier function following portal hypertension surgery. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2223-2228

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Testino G, Ferro C, Sumberaz A et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepato-Gastroenterol* 2003; 50: 1753-55

Testino G, Vignoli T, Patussi V, Scafato E, Caputo F and SIA board. Management of end-stage alcohol related liver disease and severe acute alcohol-related hepatitis: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Dig Liver Dis* 2020; 52: 21-32

Testino G, Fagoonee S, Balbinot P, Pellicano R. Alcohol-related liver disease in patients admitted to intensive care unit: how to define alcohol consumption? *Scand J Gastroenterol* 2021a; doi: 10.1080/00365521.2021.1891455

Testino G, Pellicano R. Acute on chronic liver failure by SARS-CoV-2 in active alcohol use disorder cirrhotic patient: a case report. *Minerva Gastroenterology* 2021b; doi: 10.23736/S2724-5985.21.02893-X

Testino G, Vignoli T, Patussi V et al. Alcohol related liver disease in the Covid-19 era: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Dig Dis Science* 2021c; doi: 10.1007/s10620-021-07006-1

Testino G, Balbinot P. Il ruolo del caregiver nella gestione del paziente con encefalopatia epatica. Edizione Speciale Famiglie) Ufficio Stampa Comunicazione e URP ASL 3 Liguria (www.asl3.liguria.it – Centro Studi del Centro Alcolologico ASL3) (14 Settembre 2021); 2021d

Testino G, Balbinot P. Il ruolo del caregiver nella gestione del paziente con encefalopatia epatica. Edizione Speciale Medici. Ufficio Stampa Comunicazione e URP ASL 3 Liguria (Centro Studi del Centro Alcolologico ASL3) (14 Settembre 2021); 2021e

Testino G. Metabolic associated liver disease: an inevitable terminological evolution in real practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022a; 26: 1435-1438

Testino G. Chronic liver disease among adolescent and young adult: Alcohol use disorder identification. *Hepatology* 2022b; doi: 10.1002/hep.32360

Testino G, Vignoli T, Patussi V et al. Alcohol use disorder in the Covid-19 era: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Addiction Biology* 2022c; e13090; doi: 10.1111/adb.13090

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977– 86.

Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy. 2016; 1– 14

	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 734– 43.

Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rumke S, Afshar K, Shahrezaei GH et al. Cirrhosis related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013; 58: 698-705

Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allawy A, Ten Have GA, Thapaliya S et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 2018-2029

Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin dialysis for liver failure: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22: 382-390

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837– 53.

Vadhariya A, Chen H, Serna O, Zamill H, Abughosh SM. A retrospective study of drug utilization and hospital readmissions among Medicare patients with hepatic encephalopathy. *Medicine* 2020; 99: e19603

Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014a; 60: 715-35

Vilstrup H; Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014b; 61: 642-59

Vlachogiannakos J, Saveriadias AS, Viazis N et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 992-999

Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep* 2014; 14: 453.

Volk ML, Tocco RS, Bazick J et al. Hospital re-admission among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 247-252

C.W. Wang, S. Feng, KE, Covinsky H. Hayssen LQ, Zhou BM et al. A comparison of muscle function, mass, and quality in liver transplant candidates: results from the functional assessment in liver transplantation study. *Transplantation* 2016; 100: 1692-1698

	<p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p>P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00</p>
	<p>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria</p>	

Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H, Satavapram treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 301-5

N. Weiss, P. Barbier Saint Hilaire, B. Colsch, F. Isnard, S. Attala, A. Schaefer et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2016; 65: 1120-1130

Weiss N, Rosselli M, Mouri S, Galanaud D, Puybasset L, Agarwal B et al. Modification in CSF specific gravity in acutely decompensated cirrhosis and acute on chronic liver failure independent of encephalopathy, evidences for an early blood-CSF barrier dysfunction in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 369-376

Weiss N, Tripon S, Lodey M et al. Treating hepatic encephalopathy in cirrhotic patients admitted to ICU with sodium phenylbutyrate: a preliminary study. *Fundam Clin Pharmacol* 2018; 32: 209-215

Weissenborn K, Heidenreich S, Ennen J et al. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 13-19

Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66: 1047-1081

White paper of Italian Gastroenterology: delivery of services for digestive diseases in Italy: weaknesses and strengths. AIGO- SIED – SIGE. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 579-89

Worlicek M, Knebel K, Linde HJ, et al. Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of *E. coli* but not *S aureus* in liver cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 1127- 1134

Wu S, Wu F, Ding Y et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 1-14

Wu Y, Zhu Y, Feng Y et al. Royal free hospital-nutritional prioritizing tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with nutritional risk screening 2002. *Br J Nutr* 2020; 124: 1293-1302

Yagmur E, Tacke F, Weiss C, et al. Elevation of Nε-(carboxymethyl)lysine-modified advanced glycation end products in chronic liver disease is an indicator of liver cirrhosis. *Clin Biochem* 2006; 39: 39– 45.

Yi P, Park J-S, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747– 58

Yuan LT, Chuah SK, Yang SC, et al. Multiple bacterial infections increase the risk of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *PLoS ONE* 2018; 13: 1- 14

 Asl3 Sistema Sanitario Regione Liguria	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	P.D.T.A. Encefalopatia epatica (ee) nel paziente con cirrosi-00
	Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Direzione Socio Sanitaria	

Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, *et al.* Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014; 60: 2008– 16.