

L'apporto di sodio e acqua nel cirrotico con ascite. Basi fisiopatologiche di un corretto comportamento clinico

Sodium and water intake in patients with cirrhosis and ascites. Physiopathological basis of clinical management

G. Pedretti *

UOC Medicina Interna 1, AUSL di Parma, Ospedale di Fidenza (PR)

L'ascite è la complicanza più comune della cirrosi epatica, si sviluppa tardivamente nel corso della storia naturale della malattia ed è associata a sensibile peggioramento della sopravvivenza (50% di mortalità a 2 anni) [1].

Numerosi studi individuano nel progressivo peggioramento dell'emodinamica sistemica e della funzionalità renale i fattori prognostici negativi per la sopravvivenza del paziente ascitico, attribuendo a essi importanza maggiore che alle stesse alterazioni della funzionalità epatica [2]. La prognosi dei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale, che presentano ascite refrattaria, iponatriemia diluizionale e/o sindrome epato-renale, è estremamente severa e pone l'indicazione al trapianto di fegato [3].

Da oltre 40 anni lo sviluppo dell'ascite in cirrosi è attribuito alla comparsa dell'ipertensione portale, condizione di disfunzione circolatoria che provoca la liberazione endogena di sostanze ormonali vasoattive e il peggioramento della funzione renale con ritenzione di sodio e acqua [4,5]. Del tutto recentemente è stato rivisto il meccanismo patofisiologico con cui questi eventi accadono [6]. L'ipotesi della vasodilatazione arteriosa periferica considera che l'evento primario alla base della ritenzione di acqua e sodio sia la vasodilatazione arteriolare splancnica (*splanchnic arteriolar vasodilation*) secondaria all'ipertensione portale [7]. Nelle fasi iniziali della malattia, quando l'ascite non è ancora presente, l'omeostasi circolatoria è mantenuta dallo sviluppo di una circolazione iperdinamica (incremento del volume plasmatico, dell'indice cardiaco e della frequenza cardiaca). Quando la malattia progredisce, il meccanismo compensatorio diventa insufficiente. La pressione arteriosa diminuisce e provoca la stimolazione dei barorecettori carotidei; ne consegue l'incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico, oltre che del sistema renina-angiotensina e dei livelli circolanti dell'ormone antidiuretico (*Antidiuretic Hormone*, ADH). L'evento finale di tutti questi me-

canismi è rappresentato dalla ritenzione di sodio e acqua [8,9]. Il rilievo che il volume ematico del compartimento vascolare centrale (cardiopulmonare e aortico), dove sono collocati i barorecettori sensibili alle variazioni di pressione, è ridotto nei pazienti scompensati e normale nei pazienti senza ascite supporta tale ipotesi [10].

Questo meccanismo è a sua volta alla base del nuovo concetto di formazione dell'ascite (*forward theory of ascites formation*), secondo il quale l'accumulo di liquido nella cavità addominale è il risultato dei cambiamenti nella circolazione arteriosa splancnica, indotta dall'ipertensione portale, che provocherebbe non solo la ritenzione di sodio e acqua ma anche l'aumento del ricircolo di linfa. Il volume dell'ascite formata dipenderebbe, quindi, oltre che dalla quantità di liquido fuoriuscito dal microcircolo splancnico, anche dalla quota di ascite riassorbita nel compartimento intravascolare da parte della circolazione linfatica del diaframma e del peritoneo [11].

Tutta la storia naturale della cirrosi epatica ruota attorno a tali modificazioni emodinamiche e alle alterazioni della funzione renale, che insorgono in modo progressivo e guidano la scelta degli interventi terapeutici più appropriati.

La prima anomalia della funzione renale è dunque l'alterazione del metabolismo sodico, che può insorgere anche prima che l'ascite sia evidente, quando cioè la malattia è ancora compensata. In questa fase i pazienti presentano normale perfusione renale, volume del filtrato glomerulare (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) e clearance dell'acqua libera e sono in grado di secernere il sodio introdotto con la dieta. Tuttavia cominciano a farsi evidenti alcune irregolarità nell'escrezione di sodio [12], per esempio una ridotta risposta natriuretica alla somministrazione acuta di soluzioni di sodio cloruro (come soluzione salina fisiologica). Tale risposta natriuretica anomala cambia a seconda della postura: l'escrezione sodica urinaria nel cirrotico è ridotta in ortostatismo e aumenta in posizione supina, se confrontata con quella di soggetti sani [13,14]. Per definire questa fase della malattia si utilizza l'espressione "cirrosi preascitica" e si ritiene che la capacità renale di elimi-

* Corrispondenza:

Giovanni Pedretti, Medicina Interna 1, Ospedale di Vaio,
via Don Tincati 5, 43036 Fidenza (PR), e-mail: gpedretti@ausl.pr.it

nare sodio in tale fase di compenso dipenda dall'apporto di sodio con la dieta. In questi pazienti, pertanto, è indicato ricorrere alla riduzione dell'apporto dietetico di sodio [15]. La mobilizzazione di piccole quantità di ascite, non rilevabili clinicamente, è possibile (diuresi spontanea) ottenendo un bilancio sodico negativo nonostante le concentrazioni plasmatiche di aldosterone ed epinefrina siano ancora normali e l'escrezione sodica sia ancora elevata. L'apporto sodico quotidiano dovrebbe essere ridotto a 60-90 mEq/die, pari a 2,5-5,2 g di sale/die; una maggiore riduzione (< 50 mEq/die) interferisce con la nutrizione e non è raccomandabile [16].

La riduzione dell'apporto sodico con la dieta è ancor più determinante nella fase ascitica della cirrosi epatica, quando a causa del volume più cospicuo del versamento addominale occorre iniziare la terapia diuretica. In presenza di escrezione urinaria di sodio sempre molto bassa, la restrizione sodica con la dieta può essere importante sia per limitare la necessità di dosi elevate di diuretico, sia per ottenere la rimozione dell'ascite qualora la risposta diuretica risulti scarsa.

Numerosi studi hanno confrontato l'efficacia di diversi regimi dietetici tenendo conto anche delle differenti abitudini alimentari. Quando una severa riduzione sodica della dieta (circa 22 mol/die) è stata paragonata con una dieta meno restrittiva, si è osservata la necessità di un tempo inferiore per la risoluzione dell'ascite ma, nel contempo, una più elevata incidenza di iponatriemia e di insufficienza renale correlata all'impiego della terapia saluretica [17,18].

In un altro studio controllato, la restrizione di sodio molto contenuta (120 mmol/die) è risultata tanto efficace sul controllo dell'ascite quanto una dieta con restrizione più severa (50 mmol/die). Non vi erano significative differenze nella sopravvivenza tra i pazienti che ricevevano una dieta povera o normale in sodio, ma in presenza di altre complicanze (per esempio, emorragie digestive) la sopravvivenza era migliore nei pazienti con basso regime di sodio [19]. In tutti questi studi, il bias più importante è apparso essere la valutazione della compliance dei pazienti e la definizione dell'aderenza al regime dietetico.

In conclusione, l'International Ascites Club [16] pone l'indicazione alla moderata restrizione sodica della dieta da iniziarsi nelle fasi precoci della malattia cirrotica e da accompagnarsi, in caso di ascite non complicata di grado lieve-moderato, al suggerimento di mantenere a lungo la posizione supina per favorire la migliore ridistribuzione del liquido circolante e quindi migliorare la perfusione renale [20].

Per quanto attiene all'apporto di acqua, non esiste unanime consenso e nella maggior parte dei casi non è indicato suggerire una restrizione. L'unica situazione in cui si deve ridurre l'apporto idrico è costituita dal rilievo di iponatriemia. L'iponatriemia del cirrotico con ascite è dovuta, nella grande maggioranza dei pazienti, a "diluizione" dei soluti extracellulari e quindi compare in presenza di un pool di sodio aumentato. L'iponatriemia diluizionale è definita come una riduzione nella concentrazione sodica sierica al di sotto di 130 mEq/L in presenza di ascite e/o ede-

mi [21]. Il livello di 130 mEq/L è definito arbitrariamente nel corso di meeting di consenso; tuttavia, esistono pazienti cirrotici con livelli di sodiemia tra 130 e 135 mEq/L che manifestano già incapacità di eliminare acqua libera. Nei pazienti cirrotici ascitici, il rischio di sviluppare iponatriemia diluizionale è del 14% a 1 anno e del 37% a 5 anni [22]. Si stima che il 28-35% dei pazienti ospedalizzati per ascite presentino iponatriemia e che in caso di ascite refrattaria o sindrome epato-renale questa proporzione salga al 50% [23]. L'iponatriemia è associata a un peggior controllo dell'ascite, alla più frequente insorgenza di ascite refrattaria e alla necessità di un maggior numero di paracentesi, all'insorgenza di complicanze maggiori quali l'encefalopatia epatica e la sindrome epato-renale a un mese dal riscontro [24].

La patogenesi dell'iponatriemia diluizionale nei pazienti ascitici è complessa e collegata a un'alterazione nell'omeostasi dell'acqua corporea [25]. Un'elevata ritenzione renale di acqua si realizza a causa della diminuita capacità del rene di eliminare acqua libera, in conseguenza della ridotta volemia efficace. Numerosi sono i fattori coinvolti, e fra essi svolge un ruolo essenziale l'incremento dei livelli plasmatici di arginina-vasopressina (AVP) [26]. Molti studi hanno messo in evidenza come sia in gioco un incremento della liberazione di AVP, piuttosto che una ridotta clearance [27]. La vasodilatazione splanchnica determina la riduzione del volume circolante, che è il fattore afferente per la stimolazione dei barocettori che scatenano la liberazione non osmotica di elevati livelli di AVP. L'ormone AVP si lega a tre sottotipi di recettori: V1a, V1b e V2. La contrazione delle cellule muscolari lisce vasali è mediata dai recettori V1 e la somministrazione di antagonisti dei recettori V1a in ratti cirrotici determina una riduzione della pressione arteriosa [28]. L'azione dell'AVP sull'omeostasi dell'acqua inizia con il legame ai recettori V2 posti sulla membrana basolaterale delle cellule dei dotti collettori.

L'attivazione dei recettori V2 stimola, attraverso l'adenilciclasi, la formazione di adenosin-monofosfato ciclico (AMPC). Gli eventi che si susseguono dopo la formazione di AMPC e che mediano l'aumento della permeabilità sono legati alla presenza di numerosi canali di trasporto dell'acqua, esclusivamente espressi nelle cellule principali dei dotti collettori, denominati acquaporine-2. L'AVP stimola la traslocazione di acquaporine-2 da microvescicole subapicali alla membrana apicale della cellula [29]. I pazienti con cirrosi e iponatriemia hanno un'escrezione inferiore di acquaporina-2 urinaria rispetto a quelli senza iponatriemia. Pertanto, se nel cirrotico il sistema AVP/acquaporina-2 fosse persistentemente stimolato, significherebbe che acqua libera di soluti sarebbe costantemente riassorbita e il livello sierico del sodio si ridurrebbe al punto di essere incompatibile con la vita. Ciò non accade nella pratica clinica. Verosimilmente si innescano dei meccanismi di protezione che contrastano il riassorbimento di acqua libera AVP-indotta e la conseguente iponatriemia.

Sul piano terapeutico, il primo approccio deve essere non farmacologico ed è costituito dalla restrizione di liqui-

di ad approssimativamente 1-1,5 L/die, inclusi i liquidi contenuti negli alimenti e quelli necessari per assumere i farmaci. Tale provvedimento è efficace in caso di iponatriemia moderata (< 130 mEq/L), tuttavia non vi sono trial clinici controllati in merito [30,31]. La somministrazione routinaria di soluzione salina ipertonica non è raccomandata, dal momento che il pool del sodio è aumentato e pertanto si potrebbe causare l'ulteriore espansione dei fluidi extracellulari con peggioramento dell'edema e dell'ascite, mentre l'effetto sulla sodiemia sarebbe modesto. Più promettenti sono le esperienze con i farmaci che inibiscono l'azione dell'AVP sui recettori V2 delle cellule dei dotti collettori, impedendo la stimolazione del sistema dell'acquaporina-2 e quindi il riassorbimento di acqua libera. Si tratta dei cosiddetti "farmaci acquaretici antagonisti non peptidici dei recettori V2 dell'AVP" (moxavaptan, lizivaptan, stavaptan, tolvaptan) testati in trial clinici di fase III. I risultati di questi studi dimostrano che gli antagonisti dei recettori V2 sono utili nel correggere l'iponatriemia diluizionale della cirrosi, rivelandosi efficaci e sicuri [32-34]. Purtroppo gli studi disponibili fino a oggi sono relativi a piccole serie di pazienti e pubblicati come abstract. Sono quindi necessari ulteriori studi su campioni più numerosi per valutare l'efficacia e la sicurezza di questi agenti nei pazienti cirrotici ascitici.

Bibliografia

- [1] D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31(5):468-75.
- [2] Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginés P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34(1):46-52.
- [3] Ginés A, Escorsell A, Ginés P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105(1):229-36.
- [4] Genest J, de Champlain J, Boucher R, Veyrat R, Koiw E. [The physiological relationship between the renin-angiotensin system and aldosterone]. *Pathol Biol* 1965;13(21):1024-37. French.
- [5] Joly JG, Leduc J, Bernier J, Lavoie P, Viallet A. Catecholamine levels in portal, hepatic, and systemic venous blood in portal hypertension. *Lancet* 1967;2(7507):121-3.
- [6] Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S69-89.
- [7] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8(5):1151-7.
- [8] Bernardi M, Trevisani F, Santini C, De Palma R, Gasbarrini G. Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and during the early phase of ascites formation. *Gut* 1983;24(8):761-6.
- [9] Henriksen JH, Ring-Larsen H, Kanstrup IL, Christensen NJ. Splanchnic and renal elimination and release of catecholamines in cirrhosis. Evidence of enhanced sympathetic nervous activity in patients with decompensated cirrhosis. *Gut* 1984;25(10):1034-43.
- [10] Henriksen JH, Schütten HJ, Bendtsen F, Warberg J. Circulating atrial natriuretic peptide (ANP) and central blood volume (CBV) in cirrhosis. *Liver* 1986;6(6):361-8.
- [11] Arroyo V, Ginés P. Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102(3):1077.
- [12] Caregari L, Lauro S, Angeli P, Merkel C, Gatta A. Renal water and sodium handling in compensated liver cirrhosis: mechanism of the impaired natriuresis after saline loading. *Eur J Clin Invest* 1985;15(6):360-4.
- [13] Trevisani F, Bernardi M, Gasbarrini A, et al. Bed-rest-induced hypernatriuresis in cirrhotic patients without ascites: does it contribute to maintain "compensation"? *J Hepatol* 1992;16(1-2):190-6.
- [14] Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, et al. Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105(1):188-93.
- [15] Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4(1):151-68.
- [16] Moore KP, Wong F, Ginés P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38(1):258-66.
- [17] Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. *Gut* 1978;19(6):549-53.
- [18] Gauthier A, Levy VG, Quinton A, et al. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomised study. *Gut* 1986;27(6):705-9.
- [19] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13(3):156-62.
- [20] Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Christensen NJ. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6532):1351-3.
- [21] Ginés P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28(3):851-64.
- [22] Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(11):1385-94.
- [23] Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162(3):323-8.
- [24] Angeli P, Wong F, Watson H, Ginés P; CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44(6):1535-42.
- [25] Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000;32(7):605-10.
- [26] Salerno F, Del Bo A, Maggi A, et al. Vasopressin release and water metabolism in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21(5):822-30.
- [27] Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21(3):249-56.
- [28] Claria J, Jimenez W, Arroyo V, et al. Effect of V1-vasopressin receptor blockade on arterial pressure in conscious rats with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1991;100(2):494-501.

- [29] Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(4):1013-7.
- [30] Gerbes AL, Gülberg V, Ginés P, et al; VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124(4):933-9.
- [31] Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2099-112.
- [32] Afdhal N, Cardenas A, Ginés P. Randomized, placebo-controlled trial of tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:LB19A.
- [33] Wong F, Ginés P, Watson HR. Effect of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan (SR121463B), on recurrence of ascites after large volume paracentesis. *Hepatology* 2006;44:180A.
- [34] Ginés P, Wong F, Watson HR. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan (SR121463B) in patients with cirrhosis and ascites without hyponatremia. *Hepatology* 2006;44:691A.