

Disponibile su www.sciencedirect.comjournal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm

EDITORIALE

Ancora sulle iposodiemie. Alla ricerca de' "i fondamentali"

The hyponatremias again: a search for fundamental principles

Finalmente, nelle riviste scientifiche cominciano a comparire, sempre più spesso, articoli dedicati agli attori principali della sopravvivenza umana: l'idrogeno, l'ossigeno, l'acqua, il sodio, l'osmolalità, la volemia e similari. Questi argomenti, notoriamente, sono stati trascurati nel recente passato, contribuendo ad allargare un buco nero della nostra formazione culturale giovanile. Eppure, intorno a tali tematiche si gioca la vita dell'uomo nelle fasi acute delle malattie e nelle situazioni cliniche complesse, sempre più frequenti all'interno di tutti i reparti ospedalieri e, in particolar modo, in quelli di Medicina Interna.

In questo numero dell'*Italian Journal of Medicine* compare un interessante lavoro sulle iponatremie di Elmi et al. [1], mentre sull'*American Journal of Medicine* gli autori Fenske et al. [2] hanno recentemente presentato due diverse modalità di approccio alla diagnosi delle iponatremie, comparandone i risultati pratici.

L'iponatremia è un disordine elettrolitico comune e, anzi, è il più frequente all'interno dei reparti di Medicina clinica [3,4], ragion per cui l'argomento risulta molto intrigante per gli internisti, che necessariamente sono tenuti a occuparsene. Spesso la sua eziologia è poco chiara e rimane sconosciuta. Conviene, però, sgombrare subito il campo da un banale equivoco di fondo, che incredibilmente ancora resiste: avere un'iponatremia non significa sempre avere poco sodio, anzi, nella maggior parte dei casi significa solo avere molta acqua. Quasi sempre, infatti, l'iponatremia è un problema dell'acqua e non del sodio, e la conseguente incongrua correzione può essere foriera di rischi anche gravi, a causa di eventuali terapie infusionali non sempre ponderate con la dovuta cautela [5]: un'alta percentuale di iponatremie insorge durante la degenza ospedaliera e contribuisce, in maniera indipendente, alla mortalità riscontrata nel corso dei ricoveri.

In caso di riscontro di iponatremia la prima e ovvia domanda è: "È diminuito realmente il sodio o è aumentata l'acqua?", come per esempio avviene nella cirrosi epatica,

nella sindrome nefrosica e nello scompenso cardiaco. Queste tre frequentissime forme cliniche di iponatremia sono notoriamente legate a un eccesso d'acqua e perciò sono dette "ipervolemiche", anche se il "volume efficace" di sangue arterioso è quasi sempre ridotto. Altre condizioni di iponatremia più frequentemente diagnosticate sono quelle da abuso di diuretici (iponatremie ipovolemiche, da perdita di sodio) e quelle da inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico (iponatremie euovolemiche o SIADH).

L'esatto riconoscimento dell'eziologia è cruciale ai fini di una corretta correzione terapeutica, che, nelle forme da eccesso d'acqua, deve tendere all'assetamento del paziente oppure all'eliminazione prevalente della sola acqua, mentre nelle forme da "vera carenza" di sodio deve tendere a un reintegro di tale elettrolita. In quest'ultimo caso è indispensabile attenersi a una corretta velocità di infusione della terapia reintegrante, per evitare il rischio di una complicanza severa quale la mielinolisi della regione pontina (e non solo pontina) per un meccanismo osmotico demielinizzante, causato dall'eccessiva velocità di infusione delle soluzioni saline [6].

Alla luce di queste considerazioni, ben vengano i lavori che approfondiscano tali tematiche, per rendere sempre più chiare le razionali procedure diagnostiche e terapeutiche. Degno di rilievo è, quindi, anche il lavoro di Fenske et al. che pone a confronto il tradizionale approccio diagnostico (applicato da un anziano clinico intensivista "esperto", ma non specificamente nell'area delle iponatremie) con una procedura protocollare messa in atto da un giovane medico inesperto, secondo un algoritmo stabilito. I risultati delle due diverse procedure, attuate nelle prime 24 ore successive all'inclusione nello studio, sono stati confrontati tra loro e con i risultati ottenuti da un terzo medico, anziano endocrinologo particolarmente esperto, considerato come standard di riferimento, che poteva fare liberamente uso di qualsiasi esame ritenuto necessario fino alla conclusione diagnostica definitiva.

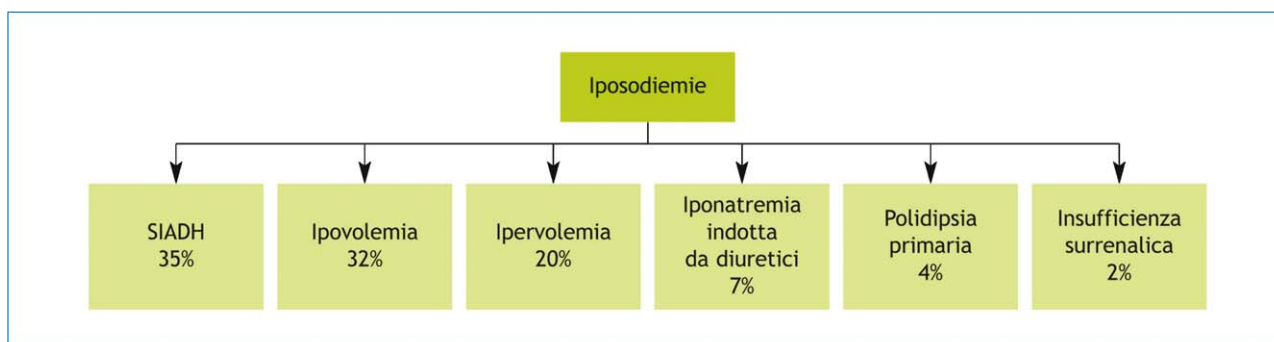


Figura 1 Suddivisione delle diagnosi di iponatremia in base alla diversa eziologia.

Tutte le diagnosi di iponatremia sono state raggruppate in sei categorie a eziologia diversa, in base al giudizio dell'endocrinologo esperto: SIADH (35%), ipovolemia (32%), ipervolemia (20%), iponatremia indotta da diuretici (7%), polidipsia primaria o potomania (4%), insufficienza surrenalica (2%) (fig. 1).

L'approccio diagnostico aveva previsto, oltre ai comuni esami di routine, l'utilizzo dei seguenti parametri laboratoristici di supporto: osmolalità sierica e urinaria, sodiuria delle 24 ore, dosaggio del cortisolo, dell'adrenocorticotropina (ACTH) e dell'ormone tireotropo (TSH).

La concordanza globale fra le diagnosi formulate dal medico anziano e quelle dell'endocrinologo, scelto come standard di riferimento, è stata appena del 32%, mentre la concordanza fra le diagnosi del medico giovane, che applicava l'algoritmo, con quelle dell'endocrinologo è risultata del 71%.

Analizzando poi le conseguenti scelte terapeutiche, la concordanza è stata del 48% tra medico anziano ed endocrinologo, mentre è risultata dell'86% fra medico giovane ed endocrinologo.

In questo lavoro le categorie terapeutiche applicate sono state praticamente solo tre: restrizione dei fluidi, reintegro dei soluti e dei fluidi, somministrazione di glucocorticoidi; tuttavia in Italia, da pochi mesi, disponiamo anche di un'altra arma: il tolvaptan, un inibitore recettoriale dell'ADH, che è stato approvato in Europa solo per il trattamento delle iponatremie secondarie a SIADH (fig. 2).

"Molti clinici sono scettici riguardo alla possibilità di utilizzare gli algoritmi nella pratica clinica" [2]; il lavoro di Fenske et al. dimostrerebbe però che, se correttamente impiegati, gli algoritmi possono fornire un'accuratezza diagnostica maggiore, anche nelle mani di medici poco esperti.

I numerosi algoritmi presentati in letteratura per la classificazione delle iponatremie seguono, in linea di massima, due criteri informativi di fondo: o si affidano a un "criterio clinico", partendo da una triade di possibilità in base alla valutazione dello stato volemico (ipovolemia, normovolemia, ipervolemia), oppure seguono un percorso diagnostico "laboratoristico", in base alla triade dell'osmolalità plasmatica (iposmolalità, isosmolalità, iperosmolalità) e urinaria (inferiore o superiore a 100 mOsm/L).

L'osmolalità plasmatica rappresenta la concentrazione di osmoli per 1 L di acqua plasmatica e può essere "misurata" in laboratorio, oppure può essere anche "calcolata" in base alle concentrazioni di sodio, glucosio e azoto, quasi sempre già presenti in cartella. Questo parametro "calcolato" è gravato, ovviamente, da alcuni limiti, in quanto può essere trascurata l'eventuale presenza di altri soluti osmoticamente attivi ma non misurati.

La maggior parte degli algoritmi si fonda sulla valutazione clinica della contrazione o dell'espansione dei volumi extracellulari, ma questa non è sempre una procedura sicuramente affidabile, perché non sempre è facile valutare il "volume efficace" di sangue arterioso (VESA) o *Effective Arterial Blood Volume* (EABV), ove *effective* viene tradotto meglio con il termine "efficace" che non con il termine "effettivo".

Il VESA è quella parte del volume circolante che riempie i grossi vasi intratoracici, il piccolo circolo e le camere cardiache, e da cui dipendono l'attivazione dei recettori di volume e il precarico cardiaco, cioè quella piccola quota di sangue realmente efficace nello stimolare correttamente i barocettori arteriosi ad alta pressione (1-1,5 L, rispetto ai 42 L di acqua corporea totale in un soggetto del peso di 70 kg). Il problema diagnostico-clinico consiste proprio nella difficoltà

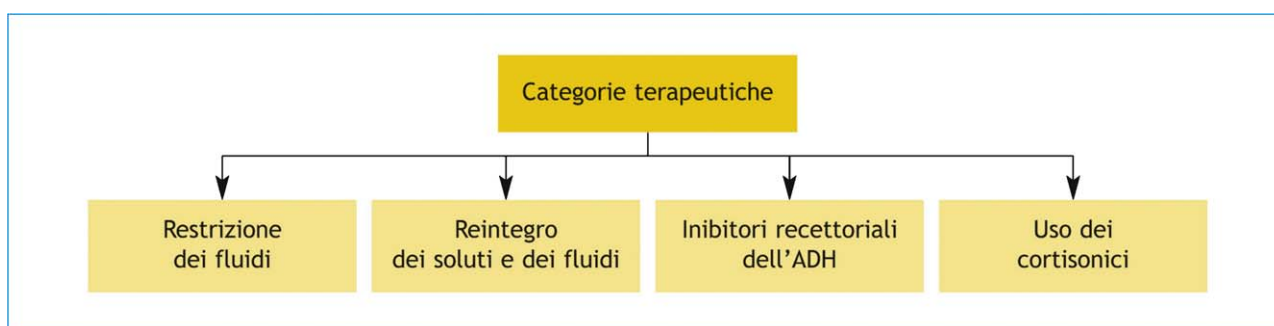


Figura 2 Opzioni terapeutiche disponibili.

di formulare una valutazione reale e certa di questo parametro [7].

Per anni è stata esaltata la misurazione della pressione venosa centrale (PVC, o CVP in inglese) quale indice di volemia efficace, come indicato anche nel lavoro di Elmi et al. [1], ma una convincente metanalisi pubblicata su *Chest* nel 2008 [8] è giunta alle seguenti conclusioni, che sono ampiamente condivise:

- "CVP may be used as a marker of right ventricular function rather than an indicator of volume status".

("La CVP può essere usata come marker della funzione ventricolare destra piuttosto che come indicatore dello stato dei volumi");

- "CVP should not be used to make clinical decisions regarding fluid management".

("La CVP non dovrebbe essere usata per prendere decisioni cliniche riguardanti la gestione dei fluidi").

Certo, informazioni molto importanti vengono ricavate dalla vecchia e cara anamnesi:

- sudorazione profusa
- vomito
- diarrea
- terapia lassativa in corso
- terapia diuretica in corso
- assunzione di farmaci particolari
- calo ponderale recente
- infezioni in corso
- neoplasie
- decorso post-operatorio
- melena
- infusione di liquidi
- presenza di sondini
- drenaggi
- cateteri, ecc.

Altre informazioni cruciali si ricavano dalla clinica:

- secchezza della cute
- presenza di pliche
- secchezza dei cavi ascellari
- stato delle mucose
- ipotonia dei bulbi oculari
- guance infossate
- frequenza cardiaca e/o del polso
- loro variazione in clino ed ortostatismo
- stato delle vene periferiche
- turgore delle giugulari
- pressione arteriosa
- sua variazione in clino e ortostatismo
- papilla da stasi, ecc.

Altre notizie ancora provengono dal laboratorio di routine:

- emoconcentrazione
- ematocrito elevato
- proteinemia elevata
- segni di insufficienza renale funzionale ecc.; e altre, più specifiche,
- misurazione dell'osmolalità (plasmatica e urinaria)
- sodiuria
- escrezione urinaria degli urati.

Attualmente, affiancato ai classici parametri clinico-anamnestici e laboratoristici, un altro grande ausilio può essere ottenuto dall'utilizzo dell'ecografia, capace di far visionare lo stato di riempimento della cava inferiore che,

in caso di ipovolemia, si mostra di piccole dimensioni (diametro inferiore a 1,5 cm) e collassante nella fase di inspirazione. Questo "valore aggiunto" alla semeiotica classica diventa ancora più utile quando il suo monitoraggio, "ripetibile a piacimento senza invasività", consente di controllare l'infusione dei liquidi con maggiore razionalità e con una visione oggettiva dell'andamento clinico [9], nonché l'efficacia (o gli effetti collaterali deleteri) della terapia diuretica.

Non bisogna trascurare, infatti, che la valutazione dei pazienti iponatremici può essere resa difficoltosa dalla concomitante terapia diuretica, per cui è necessario un approccio diagnostico immediato all'arrivo in Pronto Soccorso o in reparto, possibilmente prima di iniziare tale importante presidio farmacologico.

Un altro elemento di cui tener conto è che, spesso, "i pazienti con iponatremia indotta da diuretici vengono classificati erroneamente, perché molti di essi non sono ipovolemici (come ci si aspetterebbe) ma piuttosto normovolemici o anche ipervolemici nel 75% dei casi" [2], e la concomitante presenza di sodiuria aumentata (dovuta ai diuretici) induce a propendere scorrettamente per una SIADH, caratterizzata proprio da euvoemia associata a sodiuria alta (iperosmolalità *urinaria*), in soggetti con iposodiemia e iposmolalità *plasmatica*.

"Nei pazienti in terapia diuretica la sodiuria ha una limitata utilità diagnostica, mentre può averne di più il calcolo della frazione di escrezione degli urati, il cui meccanismo di trasporto avviene nel tubulo prossimale ove non interagiscono i diuretici" [2].

La maggior parte degli errori di interpretazione dipende proprio da due problemi [2]:

- l'effetto dei diuretici sulla presentazione clinica e sui parametri di laboratorio;
- l'uso delle "informazioni cliniche" sullo stato del volume extravascolare come fattore discriminante decisivo. In molti casi questa valutazione può non essere attendibile.

A causa di tali problemi oggettivi, quasi sempre gli algoritmi presenti in letteratura si affidano a un'integrazione di tutti i parametri cruciali (clinico-anamnestici e di laboratorio), sfruttando i singoli vantaggi derivabili da ognuno di loro. Per questo motivo le flow-chart sono disegnate in base:

- allo stato del volume extracellulare (ipovolemia, euvoemia, ipervolemia);
- al valore dell'osmolalità plasmatica (iposmolare, isosmolare, iperosmolare);
- al valore dell'osmolalità urinaria (superiore o inferiore a 100 mOsm/L);
- al valore della sodiuria (inferiore o superiore a 30 mEq/L) calcolata anche su un campione di urine estemporaneo (spot) e non sulle urine delle 24 ore (nei casi di interferenza dei diuretici meriterebbe di essere presa in considerazione anche l'escrezione urinaria degli urati).

Il lavoro di Fenske et al. segnala, inoltre, come esista il rischio di una classificazione errata della forma di iponatremia, basandosi sul valore dell'osmolalità urinaria (superiore o inferiore a 100 mmol/L). Nella loro casistica questo discrimina, posizionato sul valore di 100, ha comportato una collocazione errata (e quindi una diagnosi errata) dei pazienti affetti da polidipsia in un'alta percentuale di casi (4 su 5), cosa che non sarebbe accaduta se la posizione dell'asticella (sopra o sotto 100) fosse stata più in alto (sopra o sotto 200 mmol/L).

In definitiva, le iposodiemie rappresentano “un pane duro per tutte le ganasce”. Contemporaneamente, sono uno di quegli argomenti che bisogna conoscere per forza, anche se non se ne sa mai abbastanza. È esperienza comune che, pur avendolo studiato molte volte, non si ha mai la sensazione di dominare completamente questo importante capitolo della Medicina clinica, e in particolare della Medicina Interna ospedaliera, benché tutti riconoscano il suo ruolo chiave tra “i fondamentali”. Ben vengano, quindi, articoli interessanti e algoritmi razionali da consultare al momento opportuno.

“Non si possono conoscere in dettaglio tutti gli schemi diagnostico-terapeutici per tutte le patologie, ma è molto importante sapere dove andarli a cercare nella propria biblioteca”. Dovere di ognuno è prodigarsi per facilitare la comprensione, tendendo alla semplificazione nella didattica e ricercando schemi utili per la quotidiana pratica clinica, a beneficio dei pazienti e della cultura operativa dei medici.

L'algoritmo di Fenske et al. e l'articolo di Elmi et al. si posizionano su questa linea, ma, considerata la notoria complessità della materia, il cammino certamente non è ancora finito.

Bibliografia

- [1] Elmi G, Faustini-Fustini M, Zaccaroni S, Zoni R. Le iponatremie. *It J Med* 2011;5(3):156–68.
- [2] Fenske W, Maier SKG, Blehschmidt A, Allolio B, Störkc S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: A diagnostic study. *Am J Med* 2010;123(7):652–7.
- [3] Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17(4):471–503.
- [4] Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):1820–32.
- [5] Sgambato F. Il mare che è in noi. Atti del XVI Seminario “Gli equilibri in Medicina Interna. La patologia dell’Area Critica. Associazione Scientifica Incontri al Fatebenefratelli (Benevento, 11-13 giugno 2009).
- [6] Sgambato F, Prozzo S. Le iponatremie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. *GIMI* 2003;2(Suppl 2):8–37.
- [7] McGee S, Abernethy III WB, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999;281(11):1022–9.
- [8] Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness?. A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134(1):172–8.
- [9] Copetti R. L'ecografia point-of-care nella valutazione non invasiva dello shock. In: Cianci V, editor. *Handbook di ecografia in emergenza urgenza. Quando il tempo conta*. Torino: CG Edizioni Medico Scientifiche; 2008.

Francesco Sgambato
 UOC Medicina Interna,
 Ospedale Fatebenefratelli, Benevento
 E-mail: sgambatof@gmail.com