

ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO IDRO-ELETTROLITICO

POTASSIO

È il catione intracellulare più abbondante. Solo il 2% del potassio corporeo totale è extracellulare.

Poiché la maggior parte del potassio intracellulare è contenuto nelle fibrocellule muscolari, il potassio totale è proporzionale alla massa corporea magra ed un adulto sano di 70 kg ne possiede circa 3500 mEq (50 mEq/Kg).

Concentrazione intracellulare del potassio: 140-150 mEq/L

Concentrazione extracellulare del potassio: 3.5-5 mEq/L

La differenza di concentrazione tra il potassio plasmatico e quello intracellulare condiziona il potenziale di membrana a riposo che, a sua volta, influenza la conduzione dell'impulso nervoso e la contrazione delle cellule muscolari comprese quelle cardiache.

Un adulto ingerisce circa 1-2 mEq di potassio per Kg/die in cui assorbimento si verifica a livello intestinale. L'escrezione urinaria è regolata in maniera tale da avvicinarsi alla quantità di potassio introdotta, con lo scopo di mantenere l'equilibrio.

Il bilancio del potassio è regolato da:

Meccanismi renali

Le cellule del TCD riassorbono o secernono potassio, sotto l'influenza di aldosterone, riassorbimento del sodio, EAB, ADH

Un ruolo predominante è giocato dall'aldosterone. Infatti un aumento della kaliemia incrementa la secrezione di aldosterone che stimola il riassorbimento tubulare di sodio a cui è accoppiata la secrezione e, quindi, l'eliminazione renale di potassio.

Meccanismi extra-renali

1. La pompa sodio/potassio ATP-dipendente modula il passaggio intracellulare di potassio in funzione dell'attività adrenergica:

- I beta-agonisti promuovono la captazione cellulare di potassio
- I beta-bloccanti e gli alfa-agonisti inducono lo spostamento del potassio al di fuori delle cellule

2. L'insulina favorisce l'entrata del potassio nelle cellule (soprattutto epatociti e fibrocellule muscolari)

3. pH ematico

- Acidosi metabolica → spostamento del potassio fuori dalle cellule in scambio con protoni, le cui concentrazioni ematiche diminuiscono
- Alcalosi metabolica → spostamento del potassio nelle cellule in scambio con protoni, le cui concentrazioni ematiche aumentano

Si tratta pertanto di un meccanismo cellulare di compenso alle variazioni delle concentrazioni ematiche di protoni

→ Potassio e pH variano in senso opposto: per ogni diminuzione del pH di 0.1 unità di ha un aumento del potassio di 0.5 mEq/L e viceversa.

IPOKALIEMIA

Concentrazione sierica di potassio < 3.5 mEq/L

EZIOLOGIA

Riconosce come cause:

Perdite renali

Possono essere dovute a:

1. Terapia con diuretici potassio-disperdenti (diuretici tiazidici, diuretici dell'ansa e diuretici osmotici)

Per:

- Blocco del riassorbimento di sodio prossimalmente al nefrone distale → più alta concentrazione di ioni sodio che raggiunge il lume del TCD e del dotto collettore → maggiore transito citoplasmatico di ioni sodio, attraverso specifici canali → aumento della differenza di potenziale transepiteliale che, a livello del TCD e del dotto collettore, è negativa verso il lume → secrezione tubulare di ioni potassio e di protoni.
- Iperaldosteronismo secondario all'ipovolemia

2. Eccesso di steroidi

Per:

- Iperaldosteronismo primitivo o secondario
- Sindromi adrenogenitali
- Sindrome di Cushing
- Terapia steroidea
- Abuso di acido gliciriznico (presente nella liquirizia e nel tabacco da masticare) che interferisce con la conversione del cortisolo, dotato di parziale attività mineralcorticoide, in cortisone, privo di tale attività, con aumento dei livelli intrarenali di cortisolo ed aumento della kaliuria

3. Alcalosi metabolica

Per:

Perdita renale di potassio nel tentativo di trattenere idrogenioni

4. Diuresi osmotica

5. Abuso di etanolo, per il suo effetto diuretico

6. Eccesso di anioni non riassorbibili (beta-idrossi-butirrato)

7. Farmaci (amfotericina B, aminoglicosidi, ciclosporina, FANS)

8. Acidosi tubulare renale

9. Nefropatie potassio-disperdenti (congenite, tipo sindrome di Fanconi o acquisite)

10. Ipomagnesiemia

11. Ipercalcemia

12. Ipocloremia

Perdite non renali

Possono essere dovute a:

1. Vomito

2. Drenaggio naso-gastrico

3. Fistole dell'intestino tenue

4. Malassorbimento

5. By-pass intestinali

6. Rapido transito intestinale

7. Diarrea

8. Abuso di lassativi

9. Uretero-sigmoidostomie

10. Sudorazione profusa

11. Ustioni estese

12. Necrolisi epidermica tossica

Ridotto apporto alimentare

Può essere dovuto a:

1. Nutrizione parenterale totale non integrata da supplementi di potassio

2. Malnutrizione

Per:

- Neoplasie

- Anoressia nervosa
- AIDS
- Abuso di etanolo
- Povertà

Passaggio di potassio nel compartimento intracellulare

Può essere dovuto a:

1. Alcalosi metabolica o respiratoria
2. Farmaci
 - Insulina
 - Beta2-agonisti, come albuterolo e terbutalina
 - Decongestionanti nasali
 - Teofillina
 - Agenti tocolitici
 - Bicarbonato
3. Aumento acuto dell'emopiesi, dopo somministrazione di vit. B12, folati, eritropoietina GM-CSF
4. Ipotermia accidentale o indotta
5. Intossicazione da bario
6. Paralisi periodica ipokaliemica

Dialisi

Perdite fino a 30 mEq/die in dialisi peritoneale

Transitoria riduzione dopo emodialisi

CLINICA

Concentrazioni comprese tra 3 e 3,5 mEq/L non causano sintomi significativi, fatta eccezione per i pz cardiopatici, specie se in trattamento con digitale.

Apparato CV

Le manifestazioni CV sono dovute all'iperpolarizzazione delle membrane dei cardiomiociti dipendente dal fatto che la riduzione del potassio sierico, aumenta il rapporto potassio intra/potassio extracellulare transmembranario

L'iperpolarizzazione delle membrane dei cardiomiociti determina:

- Prolungamento del periodo refrattario
- Aumento della durata del PDA
- Aumentata suscettibilità ad aritmie da rientro

Si hanno pertanto:

1. Palpitazioni
2. Tachicardia
3. Potenziamento degli effetti della digitale (inotropo positivo, cronotropo e dromotropo negativo)
4. Alterata risposta pressoria alle CA ed all'ATII
5. Ipotensione arteriosa
6. Variazioni elettrocardiografiche

Per valori di kaliemia < 3 mEq/L:

- Disturbi della ripolarizzazione con appiattimento dell'onta T, sottoslivellamento del tratto ST, allungamento dell'intervallo QT, comparsa dell'onda U

Al di sotto di 2.5-2 mEq/L, possono comparire:

- Onde P prominenti
- Allungamento dell'intervallo PR
- Extrasistoli atriali e ventricolari

Nelle situazioni di estrema ipokaliemia, soprattutto in caso di intossicazione digitalica e di pregressa cardiopatia, possibile è la comparsa:

- Tachicardia ventricolare
- Torsione di punta
- Fibrillazione ventricolare

Apparato muscolare

- Astenia muscolare
- Mialgie
- Iporefflessia
- Crampi muscolari
- Fascicolazioni
- Disartria
- Parestesie (per valori di kaliemia < 2,5 mEq/L)
- Disfunzione dei muscoli respiratori (per ipokaliemie estreme)
- Rabbdomiolisi, poiché il potassio facilita la vasodilatazione in risposta alla contrazione muscolare

Sistema nervoso

- Facile esauribilità
- Confusione mentale
- Depressione del tono dell'umore

Apparato urinario

- Poliuria, per stimolazione della sete e resistenza all'azione dell'ADH
- Difetti di acidificazione delle urine
- Aumentata produzione di ammonio
- Perdita di fosfato
- Danno morfologico renale
- Ridotta peristalsi ureterale

Apparato GI

- Riduzione della motilità del tubo digerente con disfagia, stipsi, ileo paralitico
- Nausea, vomito, anoressia
- Distensione addominale

Metabolismo

- Riduzione della sintesi proteica
- Bilancio negativo dell'azoto
- Ritardo di crescita
- Intolleranza al glucosio
- Alcalosi metabolica

In caso di deplezione di potassio protratta nel tempo, il progressivo adattamento dell'organismo può consentire di tollerare livelli di potassiemia anche < 2 mEq/L.

APPROCCIO E TERAPIA

I pz con nota o sospetta ipokaliemia devono essere attentamente sorvegliati con:
Monitoraggio dell'ECG e dei parametri vitali

Trattamento: somministrare KCl

Vantaggi del KCl

1. Più rapido aumento della concentrazione plasmatica di potassio rispetto ad altri sali
2. La persistenza del cloruro (ione negativo) nel liquido extracellulare, a causa della necessità di mantenere l'elettroneutralità, limita l'iniziale ingresso di potassio nelle cellule, favorendo l'aumento del potassio plasmatico
3. Il cloruro contribuisce a correggere l'alcalosi metabolica che spesso si associa all'ipopotassiemia

N.B. Una grave ipokaliemia o un'ipokaliemia cronica, generalmente si associano ad ipomagnesiemia soprattutto se la causa risiede in un trattamento diuretico o in un iperaldosteronismo primitivo.

Documentare la presenza di un'ipomagnesiemia è particolarmente importante perché spesso l'ipokaliemia può essere corretta solo quando i valori sierici di magnesio vengono normalizzati.

In presenza di una grave ipopotassiemia con aritmie, il potassio va essere somministrato per via e.v. alla velocità max di 20 mEq/h, utilizzando un grosso accesso venoso. Il potassio somministrato per via e.v. infatti è estremamente sclerosante e può indurre aggregazione piastrinica per irritazione dei vasi di piccolo calibro.

Per ogni 20 mEq di potassio infusi si ottiene un incremento medio della kaliemia di 0,25-0,48 mEq/L.

N.B. le soluzioni glucosate non sono la scelta ideale per la somministrazione di KCl poiché l'innalzamento dell'insulinemia, provocato dal glucosio, può peggiorare transitoriamente l'ipokaliemia.

N.B. la kaliemia va controllata ogni h.

Attenzione nei pz con DM, insufficienza renale, trattamento con ACE-I, per il rischio di ipopotassiemia

In presenza di acidosi ed ipokaliemia, correggere prima l'ipokaliemia per evitare un'ulteriore caduta delle concentrazioni ematiche di potassio.

IPERKALIEMIA

Aumento del potassio sierico al di sopra di 5.5 mEq/L

Disordine elettrolitico più pericoloso per la vita soprattutto in pz critici con IR acuta o cronica

EZIOLOGIA

Riconosce come cause:

Ridotta escrezione renale

Per:

1. Insufficienza renale cronica, in pz oligurici con filtrato glomerulare < 10 ml/min o con concause di iperkaliemia: digiuno (per soppressione della secrezione insulinica), farmaci (ACE-I, diuretici risparmiatori di potassio, beta-bloccanti, FANS, ciclosporina), somministrazione di potassio per os o endovena, emorragie digestive, emolisi.
2. Ipoaldosteronismo
3. Deplezione del volume circolante effettivo, per insufficienza cardiaca, cirrosi epatica con ascite
4. Alterazione tubulare selettiva della secrezione di potassio, per
 - Terapia con ciclosporina
 - Assunzione di diuretici risparmiatori di potassio
 - Rigetto acuto di trapianto
 - Nefrite lupica
 - Nefropatia da analgesici
 - Intossicazione da Pb

Aumentato rilascio di potassio dalle cellule

Per:

1. Acidosi metabolica e respiratoria
Il potassio esce dalle cellule in scambio con protoni
2. Deficit di insulina
3. Aumentato catabolismo tissutale, in caso di:
 - Traumi
 - Terapia citotossica o radiante
 - Rabbdomiolisi
 - Crush syndrome
 - Ustioni
4. Beta-blocco adrenergico non selettivo
I beta-bloccanti non selettivi impediscono la captazione di potassio nelle cellule, mediata dai recettori beta2-adrenergici
5. Esercizio fisico intenso
6. Paralisi periodica iperpotassiemica
7. Disordine ereditario caratterizzato da iperkaliemia episodica secondaria all'improvvisa fuoriuscita di potassio dalle cellule, in occasione di freddo, infezioni, esercizio fisico
8. Ipertermia maligna
9. Sovradosaggio di digitale
10. Somministrazione di succinilcolina in pz con ustioni, traumi estesi, malattie neuromuscolari

Si parla di **pseudoiperkaliemia** quando il potassio è aumentato nel campione di sangue ma non nell'organismo per:

- Emolisi durante o dopo un prelievo eseguito con tecnica scorretta:
 - Laccio emostatico mantenuto troppo a lungo
 - Eccessiva contrazione muscolare del pz in corso di prelievo
 - Aspirazione troppo rapida del sangue attraverso un ago sottile
 - Conservazione del campione di sangue intero in ghiaccio o a temperatura ambiente per molto tempo prima della centrifugazione
- Trombocitosi (conta piastrinica $> 10^6$) a causa del rilascio di potassio dalle piastrine durante la coagulazione.

Nei casi di pseudo-iperkaliemia il potassio plasmatico, misurato su sangue non coagulato, risulta normale, al contrario del potassio sierico

CLINICA

L'aumento del potassio extracellulare, riduce il rapporto potassio intra/potassio extracellulare, rendendo meno elettronegativo il potenziale di riposo dei nervi e delle fibrocellule muscolari

Apparato neuromuscolare

Parestesie e debolezza muscolare fino alla paralisi flaccida.

Apparato CV

Alterazioni elettrocardiografiche

Variano in funzione della kaliemia:

Kaliemia > 5.5 mEq/L

- Accorciamento dell'intervallo QT
- Comparsa di onde T a tenda, alte, simmetriche ed appuntite

- Depressione del segmento ST

Kaliemia > 6.5 mEq/L

- Prolungamento dell'intervallo PR e allargamento del QRS
- Aritmie nodali e ventricolari
- Vari tipi di blocco AV possono esser presenti

Kaliemia compresa tra 7 e 7.5 mEq/L

- Appiattimento dell'onda P
- Ulteriore allargamento del QRS

Kaliemia > 8 mEq/L

- Scomparsa delle onde P
- Il complesso QRS allargato si unisce alle onde T, generando un'onda sinusoidale. A questo fanno seguito asistolia, fibrillazione ventricolare

TRATTAMENTO

Pz con iperkaliemia nota e pz con IR e sospetta iperkaliemia → reperire un accesso venoso, effettuare monitoraggio elettrocardiografico

Il trattamento deve essere iniziato in presenza di manifestazioni neuromuscolari ed elettrocardiografiche, indipendentemente dalla kaliemia

Si articola in tre fasi distinte:

I fase

Contrastare gli effetti elettrici deleteri del potassio al livello cardiaco

Se l'ECG rivela allargamento del QRS:

Somministrare ev 10-20 ml di Ca gluconato al 10% in 5-10 min

Il calcio agisce riducendo la differenza di potenziale elettrico tra compartimento intra ed extracellulare.

Non sposta il potassio nelle cellule

Gli effetti si manifestano dopo qualche min e durano da 30 a 60 min.

Attenzione nei pz in terapia con digitale: l'ipercalcemia può indurre tossicità da digitale.

II fase

Far rientrare il potassio nelle cellule

Mediante:

1. 500 ml di glucosata al 10% con 10 U di insulina pronta (a bolo endovenoso o in infusione in 5-15 min)
L'insulina sposta il potassio nelle cellule.
Riduce il potassio 1 mEq in 20-60 min
Attenzione all'ipoglicemia dopo 1h
2. Bicarbonato di sodio (1mEq/kg) in 10-20 min
Sposta il potassio all'interno della cellula per bilanciare la fuoriuscita di idrogenioni. Tale effetto è più marcato nel pz con acidosi metabolica
3. Beta2-agonisti
Stimolano la migrazione di potassio nelle cellule attraverso la pompa del potassio cAMP-dipendente
È possibile utilizzare:
 - Salbutamolo per via endovenosa
 - Albuterolo ad alte dosi per via inalatoriaADR: tachicardia, angina in coronaropatici, tremori, cefalea
Dovrebbero essere evitati in pz con CAD nota
4. Magnesio

Sposta rapidamente il potassio nelle cellule per stimolazione della pompa sodio/potassio ATP-dipendente

Dose: 1-2 g in 100 mL in 5-20 min

Cautela nei pz con IRC

III fase

Rimuovere l'eccesso di potassio dall'organismo

1. Infusione di liquidi (200 ml/h) e diuretici dell'ansa (furosemide) per ottenere una diuresi oraria di 150 ml/h Solo nei pz con funzione renale conservata
2. Resine a scambio cationico
Kayexalato, somministrato per os o per clistere.
50 g di resina legano 0,5-1 mEq di potassio dopo 4-6 h, determinandone eliminazione fecale
ADR: stipsi, sovraccarico di volume per l'elevato contenuto di sodio (attenzione nei pz con IR e scompenso cardiaco)
3. Dialisi
Indicazioni:
 - Insufficienza renale
 - Crush syndrome
 - Trattamento di emergenza inefficaceL'emodialisi rimuove 25-30 mEq di potassio l'ora.
La dialisi peritoneale 1/5 di questa quantità

SODIO

È il principale elettrolita dei liquidi extracellulari
La sodiemia normalmente oscilla tra 136 e 145 mEq/L

IPONATRIEMIA

Condizione caratterizzata da una concentrazione di sodio sierico < 136 mEq/L, per un eccesso di acqua rispetto al soluto

EZIOLOGIA

A seconda dell'osmolarità plasmatica (v.n. 280-295 mOsm/kg), le iponatriemie si distinguono in:

IPONATRIEMIE IPOTONICHE (osmolarità plasmatica < 280 mOsm/kg)

L'iponatriemia ipotonica può essere:

Ipovolemica

Si caratterizza per un deficit sia del sodio totale che dell'acqua. Tuttavia, in proporzione, viene perso più sodio che acqua.

Le perdite di acqua e di sodio possono essere renali ed extrarenali

Perdite renali

Cause:

- Terapia con diuretici tiazidici, dell'ansa ed osmotici
- Diuresi osmotica
- Deficit di mineralocorticoidi, da sospettare quando l'iponatriemia si associa ad iperkaliemia ed ipotensione arteriosa
- Nefropatie sodio-disperdenti

Perdite extrarenali

Cause:

- Vomito e diarrea rimpiazzati con l'ingestione di acqua libera o trattati con liquidi ipotonici ev
- Sudorazione profusa integrata con sola acqua
- Sequestro compartimentale (nel cdt terzo spazio) per pancreatite, peritonite, occlusione intestinale, ustioni

Normovolemica

In tale condizione la volemia è normale o leggermente aumentata.

Cause:

- Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)
- Situazioni che si associano ad un aumento del rilascio di ADH (dolore, stress emotivo)
- Polidipsia primaria
Determina iponatriemia solo quando la quantità di acqua ingerita supera la capacità del rene di eliminarla
- Deficit di glucocorticoidi
- Ipotiroidismo
- Ridotta assunzione di soluti

Caso di:

- Potomania da birra
- Dieta incongrua

Ipervolemica

- Scompenso cardiaco congestizio
- Cirrosi
- Sindrome nefrosica
Per riduzione del volume ematico effettivo che porta ad un rilascio non osmotico di ADH. L'ADH aumenta il riassorbimento renale di acqua con emodiluzione ed iponatriemia
- IRA
- IRC
Per riduzione del numero di nefroni funzionanti che risultano insufficienti ad eliminare tutta l'acqua libera

IPONATRIEMIE IPERTONICHE (osmolarità plasmatica > 295 mOsm/kg)

Cause:

- Iperglicemia
L'elevata concentrazione extracellulare di glucosio richiama acqua dal compartimento intracellulare, diluendo così il sodio contenuto nel compartimento extracellulare
- Somministrazione di soluti osmoticamente attivi come mannitolo e glicerolo

IPONATRIEMIE ISOTONICHE (osmolarità plasmatica compresa tra 280-295 mOsm/kg)

La principale forma è la **pseudoiposodiemia** (concentrazione sierica di sodio falsamente ridotta) da:

- Ipertrigliceridemie
- Iperprotidemie (mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom)

FISIOPATOLOGIA

Tutte le cellule dell'organismo immerse in un mezzo ipotonico tendono ad imbibirsi di acqua e, quindi, ad incrementare il proprio volume.

Tale rigonfiamento risulta deleterio solo a livello dell'encefalo perché contenuto nello spazio inestensibile della scatola cranica.

Possibili conseguenze sono:

- Edema cerebrale diffuso
- Iperensione endocranica con rischio di erniazione
- Lesioni infartuali
- Apoplezia ipofisaria

Se l'iponatriemia si instaura gradualmente, le cellule gliali hanno il tempo di:

- Estrudere sodio e potassio (compenso rapido)
- Produrre e rilasciare nell'interstizio osmoli come aminoacidi e polialcoli (compenso lento), in grado di attenuare lo stress osmotico.

Questo fenomeno è alla base di:

- Assenza di alterazioni clinica in pz con sodiemia anche molto bassa ma instauratasi gradualmente
- Danno cerebrale secondario alla correzione troppo rapida dell'iposodiemia
Tale evenienza, denominata mielinolisi centrale del ponte, è secondaria alla fuoriuscita incongrua di fluidi dalle cellule cerebrali con conseguenti tetraplegia, paralisi, convulsioni, coma e morte.
Si è osservato per correzioni della sodiemia > 12 mEq/die

CLINICA

La possibilità che compaiano manifestazioni cliniche di iposodiemia ed la loro severità sono funzione del grado di riduzione delle concentrazioni plasmatiche di sodio e, soprattutto, della rapidità con cui si è prodotta.

Si hanno nausea, vomito, anoressia, riduzione del gusto e, nei casi più gravi (sodiemia < 120 mEq/L) disturbi neurologici, per iperidratazione delle cellule nervose, quali: alterazioni della personalità, letargia, stato confusionale, delirio, crisi epilettiche, coma.

DIAGNOSI

Pz con iponatriemia



Valutazione dell'osmolarità plasmatica							
Osmolarità plasmatica < 280 mOsm/kg							
↓ IPONATRIEMIA IPOTONICA							
Valutazione dello stato del volume:							
Secchezza di cute e mucose Ipotensione ortostatica Contrazione della diuresi Vene giugulari collabite Assenza di sudorazione ascellare		Edema periferico Pressione venosa giugulare elevata Ascite Segni di EPA		Assenza di segni obiettivi compatibili con iper/ipovolemia			
↓		↓		↓			
Forma ipovolemica di iponatriemia ipotonica		Forma ipervolemica di iponatriemia ipotonica		Forma normovolemica di iponatriemia ipotonica			
Dosaggio del sodio urinario		Dosaggio del sodio urinario		Osmolarità urinaria			
< 20 mEq/L	>20 mEq/L	< 20 mEq/L	>20 mEq/L	< 100 mOsm/kg	> 100 mOsm/kg		
↓	↓	↓	↓	↓	Dosaggio degli ormoni tiroidei		
Considerare: Vomito Diarrea Perdita nel terzo spazio	Considerare: Terapia con diuretici tiazidici, dell'ansa ed osmotici Diuresi osmotica Deficit di minercorticoidi Nefropatie sodio-disperdenti	Considerare: Scompenso cardiaco Cirrosi Sindrome nefrosica	Considerare: IRA IRC	Considerare: Polidipsia primaria	Aumento TSH Riduzione T4	Normali TSH e T4	
					↓ Ipotiroidismo	Test di stimolazione con ACTH	
					Risposta normale	Risposta anormale	
					↓ SIADH	↓ Insufficienza surrenalica	

TERAPIA

La gestione dell'iponatriemia differisce sostanzialmente a seconda che il pz si presenti severamente sintomatico per convulsioni e coma oppure no

Nel pz asintomatico o paucisintomatico con iponatriemia lieve (> 120 mEq/l)

↓

Se si eccettuano i casi di pz disidratati per i quali è indicata una sollecita riespansione del volume extracellulare mediante soluzioni isotoniche, si ha generalmente tutto il tempo di ricercare e correggere la causa.

Esempi:

- Iponatriemia da diuretici → modificare la posologia del farmaco o lo sostituirlo
- Polidipsia primaria → ridurre l'introito di liquidi
- Forme disendocrine (ipotiroidismo e ipocorticosurrenalismo) → terapia ormonale sostitutiva
- Stati di espansione del volume extracellulare → ridurre l'introito di acqua libera e somministrare diuretici dell'ansa
- SIADH → individuare ed eventualmente rimuovere la causa sottostante, ridurre l'introito di acqua (meno di 800 ml/die), somministrare diuretici dell'ansa, integrare sodio per os. Eventuale impiego di Li e di diclorometiltetraciclina che ridurrebbero la sensibilità del tubulo renale all'ADH.

Nel pz sintomatico per convulsioni e/o coma

Una volta identificata nell'iponatriemia la causa del quadro clinico

↓

Correggere l'iponatriemia

Attenzione! Una correzione troppo rapida dell'iponatriemia può indurre una demielinizzazione pontina (mielinolisi centrale del ponte)

La sodiemia va aumentata di 1 mEq/L/h, sospendendo il trattamento non appena si registra un miglioramento dei sintomi e comunque quando la sodiemia raggiunge i valori di 125-130 mEq/L

Il calcolo dei mEq di sodio da somministrare per riportare la sodiemia a 125 mEq/L si effettua con la seguente formula:

$(125 - \text{sodio attuale}) \times \text{peso (kg)} \times 0,6$

Per la correzione dell'iponatriemia si possono utilizzare soluzioni di cloruro di sodio isotoniche allo 0,9% (contenenti 154 mEq di sodio/L) o ipertoniche al 3% (contenenti 513 mEq di sodio/L) o al 5% (contenenti 855 mEq di sodio/L)

Nei casi con volemia conservata o espansa, associare furosemide 40-160 mg ev.

Controllare sodiemia e potassiemia ogni 2 h.

IPERNATRIEMIA

Aumento della concentrazione sierica di sodio > 145 mEq/L

Denota uno stato di iperosmolarità che produce disidratazione cellulare

L'ipernatriemia rappresenta un deficit d'acqua rispetto al patrimonio di sodio dell'organismo.

Il deficit può derivare da:

- **Perdita netta d'acqua**

La perdita netta di acqua può consistere in:

Perdita di pura acqua

Caso di:

1. Perpiratio non rimpiazzata
2. Ipodipsia
3. Diabete insipido
 - Neurogenico
 - Post-traumatico
 - Secondario a tumori, cisti, istiocitosi, TBC, sarcoidosi
 - Idiopatico
 - Secondario ad aneurismi, meningite, vencefalite, Sindrome di Guillain-Barrè
 - Ingestione di etanolo
 - Nefrogenico
 - Congenito
 - Acquisito, da
 - ✓ Malattia renale
 - ✓ Ipercalcemia o ipopotassiemia
 - ✓ Famaci (Li, demeclociclina)

Perdita di fluido ipotonico (la perdita di acqua viene cioè accompagnata da una perdita di sodio che tuttavia risulta proporzionalmente minore)

Riconosce:

1. Cause renali
 - Diuretici dell'ansa
 - Diuresi osmotica
 - Diuresi post-obstruttiva
2. Cause GI
 - Vomito
 - Drenaggio naso-gastrico
 - Fistola entero-cutanea
 - Diarrea
 - Uso di lassativi osmotici
3. Cause cutanee
 - Ustioni
 - Sudorazione profusa

– **Guadagno netto di sodio**

1. Infusione di bicarbonato di sodio ipertonico
2. Ingestione di cloruro di sodio
3. Ingestione di acqua marina
4. Infusione di cloruro di sodio ipertonico
5. Iperaldosteronismo primitivo
6. Sindrome di Cushing

FISIOPATOLOGIA

Lo stress osmotico a carico delle cellule del SNC è il principale meccanismo di danno che risulta tanto più marcato quanto più grave è l'alterazione elettrolitica e, soprattutto, quanto più rapidamente essa si è determinata.

Il danno consiste in un raggrinzimento delle cellule cerebrali, secondario alla fuoriuscita da esse di acqua per osmosi. Il raggrinzimento a sua volta può determinare:

- Rotture vascolari con sanguinamento cerebrale

- Emorragie sub-aracnoidee
- Lesioni neurologiche permanenti
- Morte

Questa catena di eventi può essere attenuata se le cellule cerebrali hanno il tempo di attuare una risposta adattativa che consiste in:

- Incameramento di elettroliti (compenso precoce)
- Produzione e ritenzione intracellulare di osmoliti (compenso tardivo)

Tale risposta adattativa comporta tuttavia il rischio di edema cerebrale in caso di correzione troppo rapida dell'ipernatriemia

CLINICA

I segni clinici dell'ipernatriemia derivano dall'alterazione delle funzioni del SNC secondaria alla disidratazione e sono tanto più evidenti quanto più grave è l'alterazione elettrolitica e, soprattutto, quanto più rapidamente essa si è determinata.

I pz più a rischio di sviluppare ipernatriemia sono distinguibili in tre gruppi ciascuno dei quali presenta manifestazioni cliniche ricorrenti:

Bambini molto piccoli, in cui si osservano:

- Iperpnea
- Astenia
- Agitazione
- Pianto stridulo
- Insonnia
- Letargia
- Coma

Pz molto anziani, in cui si osservano:

- Sete intensa (solo inizialmente)
- Astenia
- Confusione mentale
- Coma

Pz neurologici già ospedalizzati

Il quadro neurologico pre-esistente maschera in gran parte le disfunzioni legate all'ipernatriemia

In caso di ipernatriemia da deficit di acqua libera per diabete insipido, si hanno, inoltre:

- Poliuria con polidipsia
- Bassa osmolarità urinaria
- Elevata osmolarità plasmatica

Nelle perdite per via cutanea è spesso presente febbre. La cute e le mucose sono disidratate e l'osmolarità urinaria è elevata

In caso di ipernatriemia da perdita di liquidi ipotonici, cute e mucose sono disidratate e l'ipovolemia si accompagna a squilibri emodinamici di gravità variabile (dall'ipotensione ortostatica allo shock)

Le urine sono iperosmolari

In caso di ipernatriemia da aumentato apporto esogeno di sodio, possono esser riscontrati segni di scompenso da ipervolemia qualora il pz presenti una limitata riserva cardiorespiratoria

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE IPERNATRIEMIE

Pz con ipernatriemia



Valutazione dello stato del volume				
Ipovolemia		Euvolemia		Ipervolemia
↓ Perdita di fluidi ipotonici		↓ Perdita di sola acqua		↓ Guadagno netto di sodio
Sodio urinario		Osmolarità urinaria		
< 20 mEq/L	> 20 mEq/L	> 700 mOsm/kg	< 700 mOsm/kg	
↓ Considerare: Perdite extrarenali	↓ Considerare: Perdite renali	↓ Considerare: Perdite insensibili non compensate	↓ Considerare: Diabete insipido	

TERAPIA

Nei pz in cui l'ipernatriemia si è sviluppata in poche h



Rapida correzione della sodiemia: 1 mEq/L/h

Nei pz in cui l'ipernatriemia si è instaurata da più tempo



Correzione più lenta della sodiemia: 0,5 mEq/L/h

Obiettivo: raggiungere una natriemia di 145 mEq/L

Per la correzione dell'iponatriemia si somministrano liquidi ipotonici (soluzione di cloruro di sodio allo 0,2 o allo 0,45%; glucosata al 5%)

N.B. la soluzione fisiologica allo 0,9% è indicata solo in caso di ipovolemia.

In caso di ipersodiemia con normovolemia, il reintegro del deficit di acqua libera può essere regolato in base alla formula:

$$0.7 \times \text{peso (kg)} \times [1 - (140 / \text{sodio attuale})]$$

Se la causa è il diabete insipido → terapia sostitutiva

In caso di ipersodiemia con ipovolemia, si somministra una soluzione fisiologica allo 0,9% fino al ristabilimento dell'equilibrio emodinamico con successiva correzione dell'ipernatriemia

In caso di ipersodiemia con ipervolemia, si somministra un diuretico dell'ansa, reintegrando le perdite urinarie con soluzione glucosata al 5%

CALCIO

Più del 90% del calcio contenuto nell'organismo si trova a livello osseo. Il rimanente si trova nel sangue ed in altri liquidi extracellulari.

Il calcio è presente nel plasma in tre forme:

1. Ioni liberi, corrispondenti alla frazione fisiologicamente attiva (calcio ionizzato), 45%
2. Calcio legato a proteine, soprattutto albumina, 40%
3. Calcio legato ad anioni (bicarbonato, citrato, fosfato, solfato e lattato), 15%

Le forme legate di calcio sono in equilibrio con gli ioni liberi.

Tale distribuzione può subire cambiamenti in caso di:

- Alterazioni dei livelli di anioni
- Variazioni della proteinemia
- Alterazioni dell'EAB

Il pH, infatti, influenza il legame del calcio con l'albumina, modificando la quota di calcio ionizzato: per ogni riduzione di 0,1 unità di pH, il calcio ionizzato aumenta di circa 0,2 mg/dl

Valori normali:

Calcio totale: 8,8 – 10,4 mg/dl

Calcio ionizzato: 4,3-5,2 mg/dl

Il mantenimento dei depositi corporei di calcio e della sua concentrazione plasmatica, dipende dall'apporto di calcio con la dieta (circa 1 g/die), dall'assorbimento nel tratto GI (circa 200-400 mg/die) e dall'escrezione renale (circa 200 mg/die)

La regolazione dei livelli sierici di calcio è attuata attraverso le risposte, modulate dalla stessa calcemia, di tre sistemi ormonali: PTH, vitamina D e calcitonina.

Riduzione del calcio ionizzato → secrezione paratiroidea di PTH che induce:

- A livello osseo, attivazione degli osteoclasti, con rilascio di calcio nel liquido extracellulare.
- A livello renale, aumento del riassorbimento tubulare di calcio ed attivazione dell'enzima di conversione della vitamina D. La forma attiva della vitamina D promuove l'assorbimento intestinale di calcio.

Aumento della concentrazione di calcio → liberazione di calcitonina da parte delle cellule midollari della tiroide → riduzione dei livelli di calcio per inibizione degli effetti del PTH e della vitamina D.

IPOCALCEMIA

Viene intesa come una riduzione della concentrazione plasmatica totale di calcio, al di sotto di 8,8 mg/dl, in presenza di una concentrazione normale di proteine plasmatiche (in caso di ipoalbuminemia, infatti, la calcemia totale è bassa per riduzione del calcio legato all'albumina, mentre quello ionizzato, biologicamente attivo, resta invariato). Pertanto, l'ipocalcemia andrebbe più propriamente considerata come una diminuzione della quota ionizzata di calcio al di sotto di 4,3 mg/dl

EZIOLOGIA

1. **Alcalosi**

Favorisce il legame del calcio con l'albumina, riducendo la frazione di calcio ionizzato.

Un'ipocalcemia sintomatica è più comune in caso di alcalosi respiratoria che non in presenza di alcalosi metabolica.

2. Ipomagnesiemia

Da deficit alimentare, malassorbimento intestinale, perdite renali indotte da diuretici dell'ansa, aminoglicosidi, amfotericina B.

La deplezione di magnesio inibisce la secrezione di PTH e riduce la risposta degli organi bersaglio al PTH. L'ipocalcemia da deplezione di magnesio è refrattaria alla terapia sostitutiva con calcio. La correzione dell'ipomagnesiemia spesso garantisce la normalizzazione della calcemia.

3. Insufficienza renale

Per diminuita capacità del rene di convertire la vitamina D nella sua forma attiva e per l'iperfosfatemia da ridotta escrezione renale di fosforo.

4. Sepsi

5. Pancreatite acuta

Nei pz con pancreatite acuta l'ipocalcemia si verifica in quanto il calcio ionizzato viene chelato dai prodotti della lipolisi pancreatica.

6. Embolia grassosa

7. Trasfusione di sangue ed emoderivati trattati con citrato

Il calcio ionizzato diminuisce per il legame con il citrato. L'ipocalcemia è transitoria e si risolve con la metabolizzazione del citrato a livello epatico e renale.

8. Farmaci

Aminoglicosidi, cimetidina, eparina, teofillina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina.

9. Ipoparatiroidismo

- Postchirurgico, dopo interventi di tiroidectomia totale o di paratiroidectomia
- Congenito o idiopatico
- Da Ca della tiroide secernente calcitonina

10. Carezza di vitamina D

11. Sindrome dell'osso affamato

Si caratterizza per un aumento della deposizione ossea di calcio.

Cause:

- Trattamento con difosfonati
- Metastasi osteoblastiche

12. Rbdomiolisi

CLINICA

Il quadro clinico dell'ipocalcemia dipende da:

- Aumento dell'eccitabilità neuromuscolare e cardiaca
- Riduzione della forza contrattile del muscolo cardiaco e della muscolatura liscia vascolare

Conseguenze dell'ipereccitabilità neuromuscolare

- Ipereflessia
- Crampi muscolari a livello del dorso e delle gambe
- Laringospasmo
- Convulsioni generalizzate
- Tetania

Si manifesta con:

- Sintomi sensitivi, quali parestesie delle labbra, della lingua, delle dita delle mani e dei piedi
- Sintomi motori quali, spasmo carpale (adduzione del pollice con flessione delle articolazioni metacarpo-falangee ed estensione delle interfalangee: "mano da ostetrico"), podalico (flessione plantare dei piedi) e della muscolatura facciale.

La tetania può essere conclamata, con segni e sintomi spontanei, oppure latente, richiedendo test provocativi per essere evidenziata:

- Percussione ripetuta sul nervo facciale, appena anteriormente al meato acustico esterno → contrazione involontaria dei muscoli dell'emivolto omolaterale (**segno di Chvostek**)
- Riduzione dell'apporto ematico alla mano, con un laccio emostatico o con il manico di una sfigmomanometro → spasmo carpale (**segno di Trousseau**)

Effetti cardiovascolari

Alterazioni elettrocardiografiche

- Allungamento dell'intervallo QT (dovuto all'allungamento dell'ST, senza variazione dell'onda T)
- Tachicardie sopraventricolari con BAV 2:1
- Occasionale appiattimento, appuntimento o inversione dell'onda T
- Tachicardia ventricolare, per valori di calcio ionizzato < 0,6 mM/l

Sindrome da bassa gittata con ipotensione refrattaria alla terapia

TERAPIA

Dovrebbe essere **causale**.

Tuttavia, l'ipocalcemia sintomatica, costituisce un'emergenza medica che va trattata mediante infusione endovenosa di calcio cloruro o calcio gluconato.

Pur avendo la stessa concentrazione (10%), la soluzione di calcio cloruro contiene 3 volte più calcio elementare di quella di calcio gluconato.

Il calcio cloruro va preferibilmente infuso attraverso una vena centrale, data la maggiore osmolarità.

Per il calcio gluconato, invece, è possibile utilizzare anche una vena periferica.

Schema di somministrazione:

Bolo ev di 10 mEq (= 8 ml di calcio cloruro o 22 ml di calcio gluconato, al 10%), diluiti in 100 ml di soluzione fisiologica e somministrati in 10 min.

↓

Infusione ev continua di 20 mEq di calcio gluconato al 10% in 500 ml di soluzione fisiologica.

N.B. L'infusione di calcio va effettuata lentamente e sotto monitoraggio elettrocardiografico continuo nei pz che assumono digitale, per il rischio di aritmie ventricolari.

N.B. Le infusioni di calcio possono causare vasocostrizione ed ischemia di organi vitali, soprattutto in pz con bassa gittata cardiaca.

N.B. L'ipocalcemia da ipomagnesiemia viene corretta dalla somministrazione di magnesio.

IPERCALCEMIA

Viene intesa come un aumento della concentrazione plasmatica totale di calcio, al di sopra di 10,4 mg/dl, in presenza di una concentrazione normale di proteine plasmatiche; più propriamente andrebbe considerata come un aumento della quota ionizzata al di sopra di 5,2 mg/dl

ETIOLOGIA

1. Neoplasie (mammella, polmone, prostata, mieloma multiplo)

Meccanismi:

- Diretta distruzione dell'osso da parte di lesioni metastatiche
- Secrezione di sostanze attivanti gli osteoclasti (OAF)
- Secrezione ectopica di PTH o di sostanze PTH-simili
- Aumento dell'1,25-diidrossi-vitD₃

2. Sindromi endocrine

- Iperparatiroidismo primario e secondario
- Iperparatiroidismo (da aumentato turnover osseo)
- Feocromocitoma
- MEN

3. Infezioni e malattie granulomatose

- TBC
- Sarcoidosi

4. Farmaci

- Diuretici tiazidici
- Litio teofillina
- Supplementi di calcio
- Eccesso di vitamina D ed A

5. Sindrome da "latte e alcali"

6. IRA (fase poliurica)

7. Immobilizzazione prolungata

CLINICA

L'ipercalcemia diviene sintomatica quando il calcio totale supera i 12-14 mg/dl e quello ionizzato le 3-3,5 mmol/l

Si manifesta con disturbi a carico di:

SNC

- Confusione, delirio, stupor, coma

Apparato neuromuscolare

- Notevole astenia della muscolatura scheletrica

Apparato digerente

- Anoressia, nausea, vomito, stipsi

Apparato CV

- Accorciamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache soprattutto in pz che assumono digitale
- Iperensione arteriosa

Rene

- Ridotta capacità di concentrazione delle urine con poliuria e polidipsia
- Ridotta filtrazione glomerulare
- Nefrolitiasi e nefrocalinosi

TRATTAMENTO

È indicato quando:

- Ipercalcemia accompagnata da segni e sintomi significativi
- Livelli di calcio ionizzato > 3,5 mmol/l
- Livelli di calcio totale > 14 mg/dl

Soluzione fisiologica, per espandere la volemia + furosemide (40-80 mg ev ogni 2 h), in modo da promuovere l'eliminazione urinaria di calcio, con una diuresi di 100-200 ml/h

La quantità di urina prodotta deve essere integrata con una soluzione fisiologica ev contenente KCl in quantità sufficiente a prevenire l'insorgenza di ipokaliemia.

Nei pz con insufficienza renale → dialisi (emo/peritoneale)

Qualora l'ipercalcemia sia dovuta ad un esaltato riassorbimento osseo → in acuto, somministrazione im o sc di calcitonina (4 UI/kg ogni 12 h); in caso di mieloma, associare GC. In cronico, sostituire alla calcitonina, bifosfonati, potenti inibitori del riassorbimento osseo ma ad azione ritardata

Qualora l'ipercalcemia sia dovuta ad iperparatiroidismo → asportazione chirurgica delle paratiroidi