

Il mare che è in noi

Dr. FRANCESCO SGAMBATO

Direttore U.O. Complessa di Medicina Interna
Ospedale "Sacro Cuore di Gesù"
Fatebenefratelli - Benevento

Dr. SERGIO PROZZO, ESTER SGAMBATO, LUCA MILANO

L'assenza di un Relatore della sessione pomeridiana mi concede la opportunità di sostituirlo, proponendovi un tema che è sempre stato di mio interesse culturale e che immagino non vi sarà sgradito.

INTRODUZIONE

"L'acqua è l'inizio e la fine di tutte le cose... Ogni cosa viene fuori dall'acqua e risolve nell'acqua" Questo era il pensiero di Talete di Mileto (640 a.C. o 624 a.C. – circa 547 a.C.) pensatore greco antico, considerato il primo filosofo della storia occidentale, e denominato "il filosofo dell'acqua". (Fig. 1).



Fig. 1 - Talete

"La vita è nata nell'acqua, probabilmente in un mare a bassa salinità, dove si sono sviluppate molte specie, fino ai proto-vertebrati. Acqua e sali sono, dunque, indispensabili alla vita" e, "per la loro conservazione ed il loro equilibrio, gli esseri viventi hanno modificato, nel corso della filogenesi, l'architettura del rene, rendendola via via più complessa



sino alla comparsa dell'ansa di Henle" (V. Cagli, 1995). Questa struttura si rese necessaria quando, approdando sulla terra, i nostri antichi progenitori non ebbero più il problema di eliminare liquidi in eccesso ma, piuttosto, quello di conservarli.

Se la Terra è la Madre (MADRE TERRA), il Mare è il Padre (PADRE MARE) (C.G.).

Ippocrate (460-377 a. C.) non conosceva gli acidi e le basi, né gli anioni ed i cationi, ma aveva chiaro il concetto che la buona salute e, quindi, la sopravvivenza dipendono da "un giusto equilibrio", che Egli immaginava tra quattro umori: sangue, flemma, bile nera e bile gialla".

Fare tutta la storia dell'evoluzione del pensiero scientifico in questo settore, da Ippocrate in poi, sarebbe sicuramente noioso, per cui facciamo un grande salto nei secoli per arrivare direttamente a Claude Bernard (1813-1878), fisiologo francese, ed al suo famoso libro: "Introduction a l'étude de la Médecine expérimentale", Parigi 1865, in cui fu fissato uno dei cardini della fisiologia applicata:

“L' Uomo è “immerso” in un “milieu interieur”, che funge da sistema unificante di tutto l'organismo, ed il cui equilibrio deve essere sempre salvaguardato” (Fig. 2).

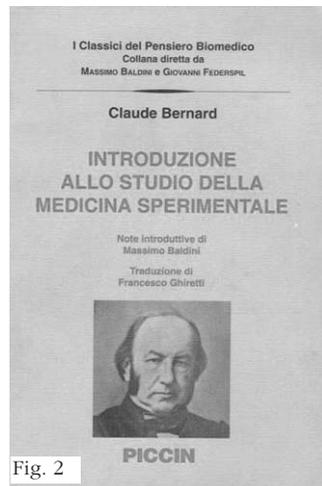


Fig. 2

Questo libro è entrato a far parte, a buon diritto, dei classici del pensiero biomedico di tutti i tempi e vi si possono trovare al suo interno altre precisazioni fondamentali per la comprensione della fisiologia umana: “La stabilità dell’ambiente interno”, “milieu interieur”, è la condizione essenziale per l’esistenza della vita libera” (C. Bernard, 1865).

“Il “milieu interieur” è formato dal liquido circolante che circonda e bagna tutti gli elementi anatomici dei tessuti, penetra nei tessuti e costituisce l’insieme di tutti i liquidi interstiziali” (C. Bernard, Lezioni sulle proprietà dei tessuti viventi, Parigi 1866).

L’ “ambiente interno”, che oggi appare un concetto quasi ovvio, fu, per l’epoca in cui fu enunciata, un’idea rivoluzionaria da cui sono nati, poi, i concetti di “equilibrio” e di “omeostasi”.

In quel periodo, infatti, ci fu un grande fiorire di studi che dettero impulso e contenuti concreti alla grande stagione scientifica della fisiologia generale di fine Ottocento e inizio Novecento, grazie al favoloso “poker d’assi” formato appunto da Claude Bernard (1813-1878) e dai suoi “colleghi di staffetta” Lawrence J. Henderson (1878-1942), Jacques Loeb (1859-

1924) e Walter B. Cannon (1871-1945).

Henderson elaborò la sua omonima Equazione di Henderson (1908) cruciale per lo studio dell’Equilibrio acido-base e J. Loeb contribuì con la sua omonima formula di Loeb (1916), utile per capire i rapporti intercorrenti fra l’Equilibrio acido-base e l’Equilibrio idro-elettrolitico, enunciata nel suo libro dal titolo emblematico: “The organism as a whole...” “L’organismo come un intero”, chiara espressione di una mentalità olistica.

W. B. Cannon, nel 1926, coniò il termine di “omeostasi” per indicare la peculiare caratteristica, propria di ogni organismo vivente, di mantenere un equilibrio interno, entro un ambito prefissato, grazie a un insieme di processi di regolazione e contro-regolazione, che agiscono ogniquale volta si verifichi una variazione delle condizioni pre-esistenti. Nel 1932 egli pubblicò il suo famoso libro “The Wisdom of the body” “La Sagghezza del corpo” dedicato a questo tema.

Il mantenimento della condizione vitale, infatti, dipende da questo equilibrio “dinamico” di forze contrastanti, ma nelle giuste proporzioni, mantenute stabili da un incredibile sistema di regolatori automatici cooperanti, che agiscono, simultaneamente o in successione, secondo meccanismi di aggiustamento interdipendenti, previsti dai normali processi fisiologici (Fig. 3).

In effetti non esiste mai una vera e propria “stasi del sistema” (“omeostasi”) ed, invece, vi è sempre una “oscillazione permanente tra equilibrio e instabilità (disequilibrio)”, per cui a buona ragione dovrebbe essere fatto un salto “ideologico” passando dal concetto di equilibrio statico a quello di “equilibrio dinamico o cinetico”, ovvero dal concetto di “omeostasi” al concetto di “omeocinesi” (Fig. 4).

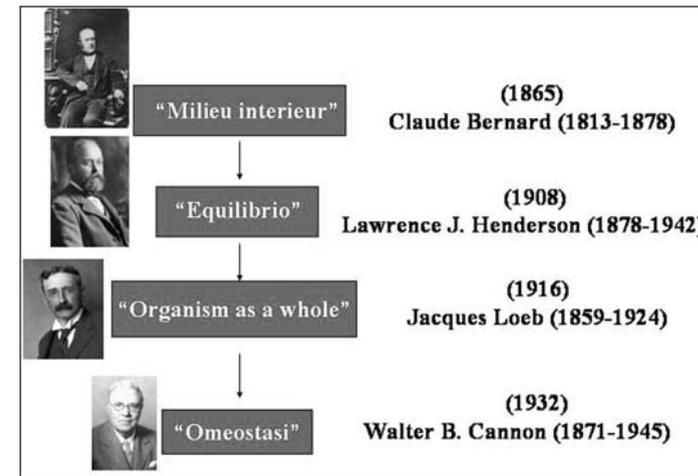


Fig. 3 - Il “poker d’assi” della fisiologia



Fig. 4 Dalla Omeostasi alla Omeocinesi

Ma, in pratica, di che cosa è fatto il “milieu interieur”?

Quali sono gli Equilibri omeocinetici cruciali?

La risposta può essere semplice: sicuramente in primis l’equilibrio dell’Idrogeno e quello dell’Ossigeno e, di conseguenza, quello dell’Acqua: a forza di parlare di pH (e, quindi, di logaritmo negativo in base dieci della concentrazione degli idrogenioni) abbiamo perso di vista uno degli attori principali del sistema, cioè l’ Idrogeno, ed abbiamo smarrito il senso

della realtà proiettandoci nel mondo astratto (del pH) e non nel mondo reale (degli idrogenioni).

Eppure all’interno degli uomini non vi sono i logaritmi, mentre sicuramente vi sono gli idrogenioni, e, tra l’altro, gli uomini in genere ed anche i Medici non sanno calcolare i logaritmi.

Quando, poi, parliamo di acqua viene automaticamente in mente il

Sodio, e non possiamo fare a meno di parlarne perché esso rappresenta lo “scheletro osmotico dell’organismo” ed è strettamente correlato all’Acqua. Il Sodio per l’acqua è come il Sole per la terra e 154 mEq di sodio attraggono 1 Litro di acqua.

Di converso, poi, Sodio ed Acqua riportano inevitabilmente al concetto di Volume plasmatico circolante (Volume efficace di sangue arterioso-VESA) e Sodio e Volemia esprimono il concetto di Osmolalita (Fig. 5).

Questi meccanismi omeocinetici del-

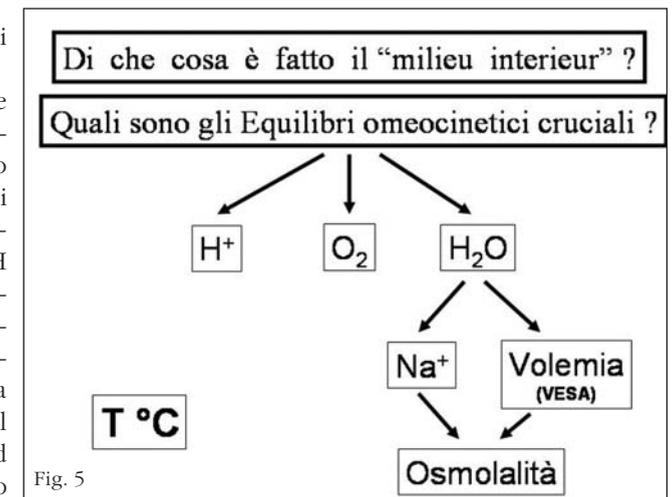


Fig. 5

l'organismo umano ed altri ad essi correlati (concentrazione degli idrogenioni, livelli di ossigeno, equilibrio ionico, equilibrio osmolare, volemia, temperatura corporea, pressione arteriosa, consumo energetico, etc..) sono strettamente connessi alla sua sopravvivenza".

Tutti ammettono la loro fondamentale importanza nella fisiologia e nella patologia umana, ma molti evitano accuratamente di approfondire questi argomenti.

Diciamo la verità, abbiamo dedicato molto tempo al Colesterolo ed alle Lipoproteine, alle Prostaglandine ed ai Leucotrieni, alle Citochine ed ai Recettori e troppo poco tempo al Sodio, al Potassio, al Cloro, agli Idrogenioni, ai Bicarbonati, alle Osmoli ed all'Ossigeno.

Qui si gioca la vita dell' uomo, eppure... "I Medici si comportano verso questi argomenti come molti cattolici verso la Bibbia: "ne hanno un grande rispetto e questo rispetto lo dimostrano standone il più lontano possibile" (Frase di Paul Claudel, scrittore francese, citata da Gianfranco Ravasi, grande studioso di testi sacri, nella sua presentazione della nuova Bibbia di Famiglia Cristiana).

Da molti anni abbiamo deciso di occuparci di questi temi per colmare un vuoto che vedevamo intorno a noi, perché questi argomenti, praticamente, non hanno sponsor.

A quale azienda interessa parlare di Soluzione fisiologica o della Glucosata o delle Soluzioni ipertoniche o degli Idrogenioni o della Osmolalità ?

Abbiamo deciso di parlarne perché convinti che le lacune culturali in questo settore generano più morti di tutte le altre patologie più conosciute e più discusse.

Abbiamo intitolato questa relazione "Il mare che è in noi" ma forse bisognerà concludere che noi siamo "immersi in un

mare" (il nostro corpo è composto dal 60-70 % di acqua) , o forse meglio che noi abbiamo un mare esterno ed un mare interno in cui "galleggiamo".

Per mantenere costante il "milieu interieur", immaginandolo come "mare interno ed esterno", è indispensabile che, in qualsiasi istante, vengano salvaguardati 4 Principi fondamentali:

- il principio di "neutralità" (acido-base)
- il principio di "elettroneutralità" (ionico)
- il principio di "iso-osmolalità" (osmolare)
- il principio di "iso-volemia"

IL PRINCIPIO DI NEUTRALITÀ ACIDO-BASE

L'organismo umano, per effetto del suo metabolismo, produce in continuazione acidi: ogni giorno, quindi, vengono ricavati dai nostri processi metabolici 15.000-20.000 milliEquivalenti (mEq) di CO₂, che vengono poi escreti dai polmoni, dai reni e dagli altri organi.

Inoltre una normale dieta provoca la formazione di 50-100 mEq di H⁺ nelle 24 ore. Basti pensare, semplicemente, che l'acqua potabile, proveniente dal rubinetto, non ha pH 7,40, bensì pH variabile intorno a 5 (l'acqua pura ha pH 7); il latte ha pH 6,6; la coca-cola ha pH 2,8; la soluzione fisiologica ha pH al di sotto di 7,0; la soluzione glucosata ha pH oscillante ma sempre acido intorno a 4,5 o 5,0.

La maggiore preoccupazione del corpo umano, quindi, è quella di "difendersi dalla acidità", perché egli normalmente produce idrogenioni (H⁺, acidi) e non ossidrilioni (OH⁻, basi) e, quindi, l'acidosi è molto più frequente dell'alcalosi.

La produzione di idrogenioni avviene in condizioni normali (fisiologiche), mentre l'alcalinità si crea solo per una situazione di patologia.

Gli acidi prodotti normalmente prima di raggiungere gli organi emuntori, pas-

sano nel sangue e questo passaggio, dalla produzione alla eliminazione, deve avvenire senza modificare la normale concentrazione idrogenionica.

E questa è la più sorprendente qualità dei nostri sistemi omeostatici, come espresso da Henderson Laurence J. (1878-1942) già nel 1908: "The most significant and the most conspicuous property of blood is the extraordinary ability to neutralize large amounts of acids or bases without losing its neutral reaction".

("La più importante e la più evidente proprietà del sangue è la sua straordinaria abilità nel neutralizzare larghe quantità di acidi o basi senza perdere la sua reazione neutra").

Sorensen S. P. L. (1868-1939) dimostrò, nel 1909, che "la normale concentrazione dello ione idrogeno è un fattore essenziale in tutti i processi biologici".

Tale concentrazione degli idrogenioni deve oscillare, nella norma, intorno a 40 nanoEq / Litro (corrispondenti ad un pH di 7,40) e variazioni di questi numeri possono alterare tutti i processi metabolici.

Le difese, poste in essere dall'organismo, contro le variazioni di questa concentrazione idrogenionica normale, si basano su tre differenti sistemi (i tamponi, i polmoni ed i reni) con diversi tempi di intervento.

I sistemi tampone corporei entrano in azione nel giro di pochi secondi ed il sistema tampone bicarbonato/acido carbonico è il più importante di tutti, per tre motivi fondamentali:

- uno, perché è presente in quantità maggiori rispetto agli altri (65 % sul totale);
- due, perché è il più ubiquitario (è presente nel fluido interstiziale, nel plasma, negli eritrociti, nelle cellule, nelle ossa);
- tre, perché è l'unico sistema che ha due vie di sfogo: una, rapida, attraverso i polmoni trasformandosi in CO₂ (che

viene eliminata immediatamente in pochi minuti) e l'altra ritrasformandosi in bicarbonato ed idrogenioni, i quali ultimi vengono eliminati con il rene.

Il fondamentale segreto del suo successo è che l'acido carbonico è l'unico (tra tutti i sistemi tampone) ad avere una scappatoia all'esterno trasformandosi in qualche cosa di volatile (la CO₂) + acqua residua.

Il rene collabora ugualmente bene, però è più lento ad entrare in azione, ed impiega almeno 8-12 ore solo per dare inizio alla sua azione, che consiste, essenzialmente, nell'eliminare gli acidi fissi e gli idrogenioni sotto forma di acqua nelle urine o sotto forma di ammonio o di fosfati, oltre alla indispensabile funzione di recuperare i bicarbonati mediante il loro riassorbimento già nel tubulo prossimale.

Circa il 90 % dei bicarbonati viene riassorbito nel primo passaggio glomerulo-tubulare.

I sistemi tampone corporei, infatti, sono presenti in un totale di 2.400 mEq (globalmente), mentre gli acidi da tamponare prodotti nelle 24 ore (volatili e non volatili) sono 15.000-20.000 mEq.

Questa discrepanza, tra gli acidi prodotti nelle 24 ore (15-20.000 mEq) ed il totale dei sistemi tampone corporei, fa intuire la necessità che i tamponi siano continuamente rinnovati nel corso della giornata, a pena di esaurimento delle scorte disponibili.

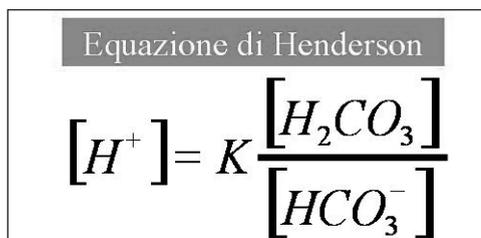
A questa funzione è deputato il rene con la sua attività di rigenerazione e riassorbimento dei bicarbonati, oltre a quella di eliminare gli acidi fissi.

Ai tamponi organici (basi) è affidato, invece, il ruolo di emergenza ed istantaneità dell'intervento mentre al polmone spetta il compito di eliminare gli acidi volatili (CO₂).

Se ci fossero solo i bicarbonati potremmo sopravvivere solo per alcune ore (mezza giornata circa) perché essi verrebbero consumati in poco tempo; se ci fossero solo i polmoni potremmo resistere solo per qualche giorno mediante la iperventilazione, fino a quando la fatica muscolare ce lo consentisse; se ci fossero solo i reni moriremmo subito, perché mentre essi arrivano a funzionare a pieno regime saremmo già morti per eccesso di acidi non più tamponati.

La poco famosa (ma basilare) equazione di Henderson

Laurence J. Henderson (1878-1942), Professore di Fisiologia ad Harvard (Stati Uniti), abituato a studiare i sistemi biologici dal punto di vista matematico e fisico-chimico, descrisse i sistemi tampone del sangue, li caratterizzò matematicamente ed elaborò (1908) la sua geniale e fondamentale formula, conosciuta come "Equazione di Henderson":



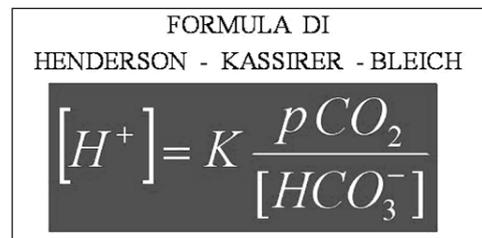
In questa equazione di Henderson è sintetizzata tutta la problematica dell'equilibrio acido-base, ovvero sia che la concentrazione degli idrogenioni (e quindi l'acidità o la basicità di una soluzione) è data dal rapporto quantitativo esistente fra la concentrazione dell'acido carbonico (H₂CO₃, al numeratore) e la concentrazione dei bicarbonati (HCO₃⁻, al denominatore) secondo una costante K.

Da questa equazione, generalmente poco nota, fu elaborata la famigerata e superflua Equazione di Henderson-Has-

selbalch, molto nota, in cui comparvero gli antipatici logaritmi, che hanno complicato la vita agli studenti (senza alcun vantaggio pratico rispetto ad Henderson) e forse hanno compromesso la vita di molti Pazienti, curati male da Medici che non avevano appreso bene questo cruciale capitolo della Fisiologia per colpa dei logaritmi (sovrastrutture inutili ed, in definitiva, anche dannose).

L'acido carbonico non è altro che una CO₂ disciolta in acqua (CO₂ + H₂O = H₂CO₃) ed esso aumenta, secondo una relazione perfettamente lineare, con l'aumentare della pressione dell'Anidride Carbonica (pCO₂), cioè "più aumenta la pressione della CO₂ più quest'ultima si discioglie nell'acqua stessa e forma acido carbonico" (Legge di Henry).

In virtù di questa legge della chimica, Kassirer trasformò l'equazione di Henderson dando origine alla definitiva Equazione di Henderson-Kassirer che è la più semplice da utilizzare.



Essa, infatti, ci consente di passare dalla chimica (spesso antipatica) alla clinica (a noi più congeniale). Considerato, infatti, che a regolare la pressione dell'anidride carbonica è deputato prevalentemente il polmone ed a regolare la concentrazione del bicarbonato è deputato prevalentemente il rene, possiamo concludere che la concentrazione degli Idrogenioni è la risultante del rapporto fra la funzione del polmone e la funzione del rene (Fig. 6).

Questa immagine ci semplifica la

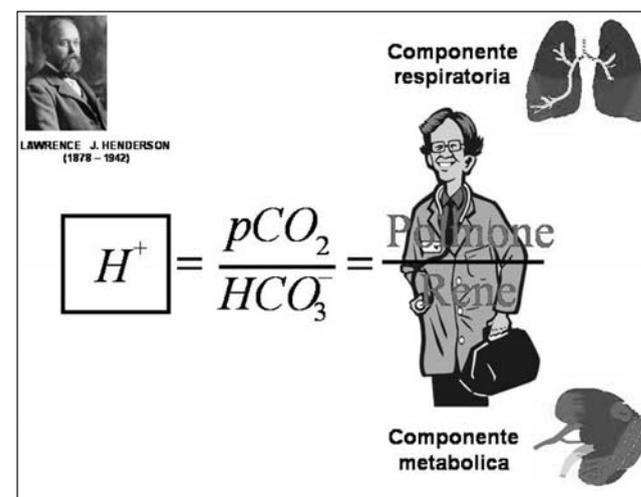


Figura 6 - La concentrazione degli idrogenioni è la risultante del rapporto tra la funzione polmonare e quella renale

memorizzazione della formula ed è semplice richiamare alla mente che il polmone sta al di sopra del diaframma (linea della frazione) mentre il rene sta al di sotto di esso.

In condizioni patologiche questo equilibrio si può rompere e si hanno le alterazioni acido-base, isolate o miste.

Per esempio, se aumenta la pCO₂, per una patologia polmonare, si avrà un aumento degli idrogenioni e quindi una acidosi di origine respiratoria; se diminuisce la pCO₂ diminuiscono gli idrogenioni e si avrà una alcalosi respiratoria.

Se diminuiscono i bicarbonati (al denominatore) si avrà un aumento degli idrogenioni liberi e, di conseguenza, una acidosi di origine metabolica; se aumentano i bicarbonati, diminuiscono gli idrogenioni liberi e si avrà una alcalosi

metabolica.

Quando il disturbo primario è respiratorio scatta il meccanismo di compenso metabolico del rene, che interviene regolando la escrezione di ioni idrogeno ed aumentando il riassorbimento dei bicarbonati.

Quando il disturbo primario è metabolico scatta il meccanismo di compenso respiratorio dei polmoni che, con l'iperventilazione, regola la fuoriuscita di CO₂. (Fig. 7).

La figura 8 esprime lo stesso concetto in una maniera

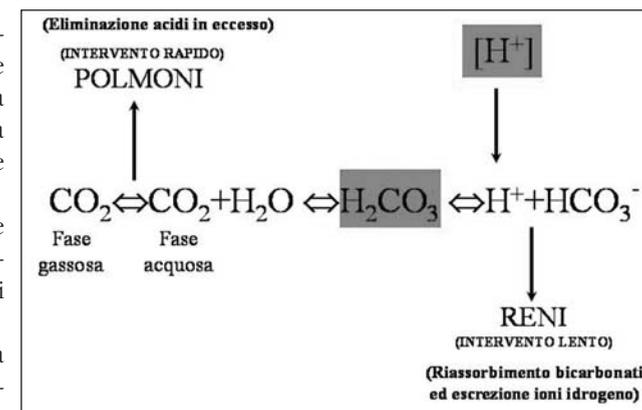


Fig. 7 - Lo schema fondamentale dell'equilibrio acido-base

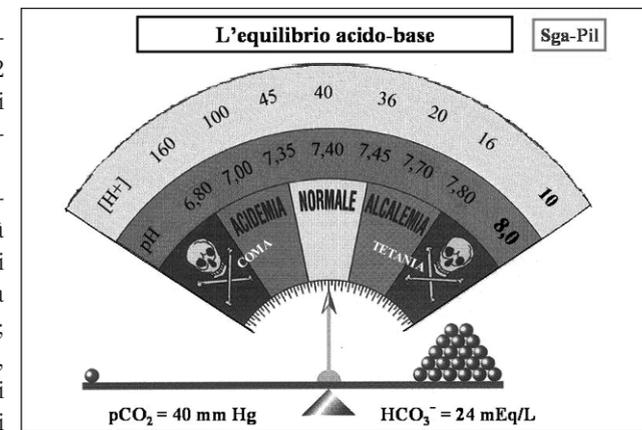


Fig. 8 - La bilancia dell'equilibrio acido-base

visiva differente, rappresentandolo come una bilancia in equilibrio, ma il senso finale non cambia. Questa immagine ci aiuta a capire che variando le quantità sui due piatti della bilancia, l'ago si sposta verso l'acidosi o verso l'alcalosi.

Se le variazioni avvengono in maniera proporzionale rispettivamente, l'ago non si sposta.

Come dice Luciano de Crescenzo: "l'equilibrio deve essere inteso in questo modo: la doccia ha due manopole, una per l'acqua calda e una per l'acqua fredda. Manovrando, ora l'una ora l'altra, è possibile ottenere la giusta temperatura". E si può avere la stessa acqua tiepida (come a noi aggrada) miscelando molta acqua calda e molta acqua fredda, oppure miscelando poca acqua calda e poca acqua fredda.

IL PRINCIPIO DI "ELETTRONEUTRALITÀ" (IONICO)

L'equilibrio ionico si fonda essenzialmente sul principio di elettroneutralità, secondo il quale nel nostro organismo, in ogni istante, la somma dei cationi (sostanze a carica positiva) deve essere sempre uguale alla somma degli anioni (sostanze a carica negativa).

Spesso si fa confusione sul concetto di "elettroneutralità", che non deve essere frainteso con quello di "neutralità" utilizzato dal punto di vista acido-base.

Nell'equilibrio acido-base (E.A.B.), convenzionalmente, si intende per "neutralità" la presenza di un pH = 7, cioè né acido né basico, bensì neutro (diverso, poi, dal pH normale o fisiologico, che è pari a 7.4, cioè tendenzialmente basico o alcalino).

Con il termine di "elettroneutralità", invece, si intende che le cariche negative (anioni = a privativa, senza ioni) devono essere controbilanciate da un pari nume-

ro di cariche positive (cationi), in modo da annullarsi scambievolmente dal punto di vista ionico.

In un uomo normale, dal peso corporeo totale di 70 Kg., l'acqua ne rappresenta il 60% (42 litri), distribuita per il 40% nel compartimento intracellulare (L.I.C., 28 Litri) e per il 20% nel compartimento extracellulare (L.E.C., 14 Litri).

La composizione chimica del LEC mostra una netta prevalenza del Na⁺ (140 mEq/L) e del Cloro (105 mEq/L) con i Bicarbonati (24 mEq/Litro) e il Glucosio (90 mg %), mentre nel liquido intracellulare è nettamente predominante il K⁺ (140 mEq/L) con i Fosfati (95 mEq/L), il Magnesio (58 mEq/L) e le Proteine (40 mEq/Litro).

Questa particolare distribuzione degli elettroliti, con la consistente ricchezza di Na⁺ nel LEC, ha fatto nascere l'arguta osservazione che "le cellule contengono acqua dolce e sono immerse in un mare di acqua salata".

Il LIC è dolce ed il LEC è salato.

La composizione ionica normale è diversa tra liquido intracellulare (L.I.C.) e liquido extracellulare (L.E.C.) ed esistono ulteriori differenze, nel contesto dello stesso L.E.C., tra plasma e liquido interstiziale.

Noi, nella nostra relazione faremo riferimento alla situazione del plasma o del siero, perché, nel curare i nostri pazienti nella pratica clinica, dobbiamo basarci per forza solo su quegli elementi che sono gli unici facilmente ottenibili e misurabili.

La normale composizione del liquido extracellulare plasmatico ed il principio di elettroneutralità vengono espressi chiaramente nello ionogramma di Gamble del 1938 (Fig. 9) e nella Tab. 1.

Dalla Tabella 1 si evince chiaramente che la somma dei cationi (Na⁺ + K⁺ +

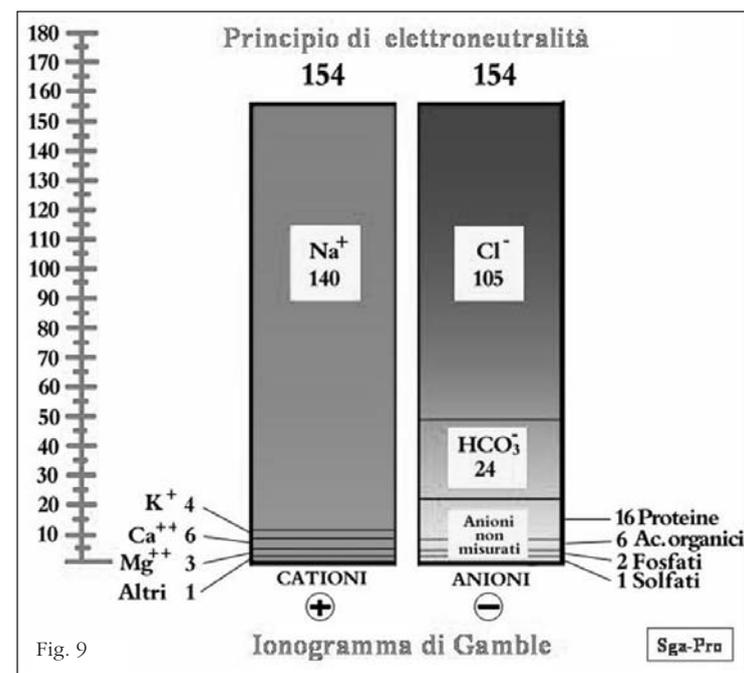


Fig. 9 - Principio di elettroneutralità. Ionogramma di Gamble

Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺ + Altri) corrisponde a 154 mEq/L e la somma degli anioni (Cloro + Bicarbonati + Proteine + Fosfati + Acidi Organici) raggiunge lo stesso valore totale di 154 (questo è il motivo per cui la classica Soluzione Fisiologica, utilizzata comunemente nella pratica clinica, è fatta in modo da contenere 9 gr di Cloruro di Sodio per ogni litro, perché in tal modo si hanno 154 mEq di Na e 154 mEq di Cloro).

Esprimendo il contenuto in grammi (e non in mEq) un litro di soluzione fisiologica contiene 3,568 grammi di Sodio (Na⁺) e 5,432 grammi di Cloro (Cl), pertanto, questa quota di liquidi (1 Litro) apporta una quantità di Sodio ampiamente sufficiente al fabbisogno giornaliero che si aggira intorno ai 3 gr /die, reperibili in 5-6 gr. di Cloruro di sodio (Sale da cucina).

In pratica quello che conta di più nella

classica Soluzione Fisiologica è che essa sia isotonica (o iso-osmotica); la sua osmolalità, infatti, è 308 mOsmoli / Litro, cioè corrispondente quasi a quella normale plasmatica che oscilla tra 290 e 295 mOsm / Litro.

L'utilizzo della Soluzione "normale", cosiddetta Fisiologica, rispetta sia il principio della elettroneutralità che quello della iso-osmolalità, mentre non rispetta il principio della neutralità acido-base,

Cationi mEq/L		
Na ⁺	140	
K ⁺	4	
Ca ⁺⁺	7	
Mg ⁺⁺	3	
Altri ⁺	1	H ⁺ Litio ⁺ Paraproteine ⁺
	154	
Anioni mEq/L		
Cl ⁻	105	
HCO ₃ ⁻	24	
Proteine ⁻	16	- Ac. Urico ⁻ - Ac. Lattico ⁻ - Ac. Citrico ⁻ - Chetoacidi ⁻
Ac. organici ⁻	6	
HPO ₄ ³⁻	2	
SO ₄ ²⁻	1	

Tab. 1 - Valori numerici dello ionogramma di Gamble

perché il pH della soluzione fisiologica non è mai 7,40, ma è sempre più acido.

Routinariamente, lo studio della configurazione ionica del plasma viene limita-

ta in genere al sodio e al potassio (come cationi) ed al cloro ed al bicarbonato (come anioni), mentre gli altri componenti ionici vengono misurati solo in casi particolari.

LA FORMULA DI LOEB

Non abbiamo difficoltà a confessare che, fino a qualche anno fa, non conoscevamo affatto chi fosse Jacques Loeb (1859-1924), un fisiologo tedesco, trasferitosi in America a 32 anni e diventato, poi, Professore nelle Università di Chicago, di Berkeley ed infine al Rockefeller Institute di New York.

Siamo giunti a Lui seguendo varie piste nell'ambito dei nostri studi sull'equilibrio idro-elettrolitico ed è stato un vero piacere culturale scoprire una sua equazione (Formula di Loeb), apparentemente astrusa, ma che con grande semplicità riesce a spiegare fenomeni biologici complessi, che prima ci apparivano inspiegabili.

Ancora più gradevole, poi, è stato scoprire che questa Formula è un'altra delle pietre miliari nella dimostrazione che l'organismo umano non può essere studiato in maniera frammentata, ma sempre necessita di una visione olistica (se ancora vi fosse bisogno di dimostrarlo).

Non a caso una delle pubblicazioni scientifiche più interessanti di Jacques Loeb fu: "The Organism as a Whole", "L'Organismo come un Insieme" che risale al 1916, ed a noi Internisti può già bastare solo la lettura di questo titolo per renderne subito simpatico l'Autore, come pure ci illumina sapere, tanto per avere un assaggio della sua personalità, che egli si iscrisse inizialmente all'Università di Filosofia (1880) ma, dopo qualche tempo decise di cambiare facoltà, essendosi convinto che: "I Professori di Filosofia discutono e girano intorno ai proble-

mi, piuttosto che risolverli", mentre Egli, per temperamento, era portato a trovare soluzioni pratiche ai problemi correnti.

Le risultanze degli studi di Loeb lo portarono a dedurre che ogni singolo Ione (od ogni singolo Sale minerale) ha un suo ruolo necessario, se non indispensabile, negli equilibri generali, dal che Loeb ne trasse "la legge universale dell'equilibrio minerale" che Egli espresse con la sua famosa Formula, con la quale praticamente tutti i processi biologici vitali hanno stretti rapporti di relazione e/o di dipendenza:

$$\frac{\text{FENOMENI}}{\text{BIOLOGICI}} = \frac{[\text{K}+] + [\text{Na}+]}{[\text{Ca}++] + [\text{Mg}++]}$$

In particolare le sue precise parole furono le seguenti:

"In una serie di lavori scientifici, a partire dal 1900, io ho mostrato che, per le normali funzioni degli organi e degli organismi viventi è necessario che, all'interno della soluzione circostante, il rapporto della concentrazione degli ioni antagonisti (Na + K / Mg + Ca) sia mantenuto entro certi limiti; se il valore di questo quoziente diventa sia troppo alto sia troppo basso, i fenomeni vitali diventano anormali ed infine impossibili". (Egli studiava la sopravvivenza ed il mantenimento della capacità di nuotare delle Larve, all'interno delle soluzioni liquide contenenti Cloruro di Sodio e Cloruro di Potassio in diverse concentrazioni.

Successivamente, il fallimento di altri suoi esperimenti lo convinse che

la colpa era da attribuire al fatto che egli aveva dato scarsa importanza alla concentrazione degli Idrogeno-ioni all'interno delle Soluzioni, ovvero sia non aveva tenuto conto dello Stato acido-base ma solo di quello idro-elettrolitico, quando invece le due condizioni devono

essere considerate inscindibili perché strettamente intercorrelate.

Egli pervenne, quindi, ad un perfezionamento della sua formula in cui veniva inclusa, al denominatore, anche la concentrazione degli Idrogenioni, giungendo così alla 2ª equazione (o formula) definitiva:

$$\frac{\text{FENOMENI}}{\text{BIOLOGICI}} = \frac{[\text{K}+] + [\text{Na}+]}{[\text{H}+] + [\text{Ca}++] + [\text{Mg}++]}$$

APPLICAZIONI CLINICO-PRATICHE DELLA FORMULA DI LOEB

Questa formula, infatti, è da considerarsi "una legge universale dell'equilibrio minerale" che non riguarda solo gli animali acquatici, che Loeb aveva studiato direttamente, ma anche gli animali terrestri, tra cui ovviamente l'Uomo, ed i vegetali.

Facciamo qualche esempio esplicativo applicato agli esseri umani, riferendoci, per cominciare, ad alcuni fenomeni biologici più comuni, quali per esempio, il "potenziale di membrana delle cellule miocardiche" oppure la "eccitabilità neuromuscolare", che sono in stretta correlazione e dipendenza dalla formula di Loeb.

1° esempio: sappiamo tutti che la funzione elettro-ionica del potassio si esplica nella regolazione dell'attività elettrica delle membrane cellulari, il che regola, insieme agli altri ioni, l'eccitabilità neuromuscolare.

L'Iperpotassiemia, per esempio, determina l'accelerazione del processo di ripolarizzazione della cellula miocardica (e, quindi, aumenta l'eccitabilità del suo potenziale di membrana) ed è più pericolosa della ipopotassiemia, anche se meno frequente di essa.

Per tale motivo il riscontro laboratoristico di una Potassiemia elevata ci mette in grande allarme e ci adoperiamo subito per la sua correzione, ma sicuramente è

esperienza comune, nella pratica medica, aver constatato che, in alcuni casi clinici con valori molto elevati della Potassiemia (superiori ad 8 mEq/L per esempio) non è successo nulla di rilevante dal punto di vista clinico, né dal punto di vista delle modifiche elettrocardiografiche, mentre in altri pazienti, anche con valori solo lievemente alti (superiori a 6,5 mEq/L per esempio) già abbiamo potuto assistere a fenomeni elettrocardiografici significativi e/o a turbe del ritmo capaci di compromettere la vita del paziente.

Noi abbiamo vissuto spesso questa esperienza nella pratica clinica e non riuscivamo a darle una esauriente spiegazione con le nostre conoscenze.

Da quando abbiamo conosciuto la Formula di Loeb tutto ci è apparso più chiaro ed abbiamo saputo trovare, nell'evidenza clinica "globale", le risposte ai nostri interrogativi inevasi.

Infatti, se andavamo ad analizzare più attentamente il caso clinico capitato alla nostra osservazione, scoprivamo quasi sempre, che nelle forme clinicamente silenti, la Iperpotassiemia si associava ad una Acidosi metabolica con un aumento, quindi, della concentrazione idrogenionica, che nella Formula di Loeb è posizionata al denominatore:

$$\frac{\text{ECCITABILITÀ}}{\text{DEL POTENZIALE}} = \frac{[\text{K}+] + [\text{Na}+]}{[\text{H}+] + [\text{Ca}++] + [\text{Mg}++]}$$

I livelli alti di Potassio al numeratore e gli Idrogenioni alti al denominatore praticamente si compensano reciprocamente e la risultante dell'equazione rimane stabile, facendo sì che l'eccitabilità non venga modificata. "Contraria sunt complementa".

Il correggere, invece, uno dei due parametri anomali isolatamente, senza tener conto dell'altro (od anche degli altri Ioni presenti nell'equazione) può creare

seri problemi clinici generali, perché, per esempio, se correggiamo l'Acidosi metabolica con l'utilizzo di una Soluzione di Bicarbonato di sodio, si avrà di conseguenza che gli Idrogenioni al denominatore torneranno nella norma e la Iperpotassiemia al numeratore resterà una anomalia isolata, nel qual caso la sua influenza sulla eccitabilità diverrà molto più alta.

Fortunatamente la natura si sa difendere anche da sola, fino ad un certo punto, e la diminuzione degli Idrogenioni si accompagna, spontaneamente, ad un ingresso del Potassio nelle cellule con diminuzione riequilibratrice della Potassiemia.

Questo è uno dei tanti esempi possibili, utili a capire che gli interventi di correzione degli squilibri idro-elettrolitici ed acido-base devono essere attuati tenendo conto della totalità dei protagonisti interessati e, quasi sempre, in tempi gradualmente, in maniera tale da assecondare le risposte naturali fisiologiche, senza interventi bruschi destabilizzanti.

2° esempio: per documentare ulteriormente le applicazioni pratiche della Formula di Loeb, rivolgiamo la nostra attenzione al Calcio-ione ed ai suoi influssi sulla eccitabilità neuro-muscolare.

La Ipocalcemia, notoriamente, è causa di contratture muscolari fino alla tetania vera e propria, e questo può essere facilmente intuibile già riferendosi mentalmente alla stessa Formula in questione.

$$\begin{array}{l} \text{ECCITABILITÀ} \\ \text{NEURO} \\ \text{MUSCOLARE} \end{array} = \frac{[\text{K}^+] + [\text{Na}^+]}{[\text{H}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}]}$$

La presenza del Ca⁺⁺ al denominatore fa sì che una sua carenza faccia aumentare la eccitabilità, con scosse tonico-cloniche ed eventualmente tetania, contrariamente alla classica paralisi flaccida determinata dalla ipokaliemia.

In caso di ipocalcemia, infatti, è sempre opportuno controllare se c'è coesistenza di ipopotassiemia, la quale deve essere trattata contemporaneamente, perché il correggere solo l'ipotassiemia senza trattare l'ipocalcemia facilita l'insorgenza della tetania e, per lo stesso motivo (facilmente comprensibile tenendo dinanzi agli occhi l'equazione di Loeb) correggere solo l'ipocalcemia accentua gli effetti della ipopotassiemia.

La tetania, come è ben noto, può essere causata anche dalle condizioni di Alcalosi (respiratoria e / o metabolica) ed anche questa evenienza si spiega facilmente se si tiene conto che nelle alcalosi diminuiscono gli Idrogenioni (al denominatore) con aumento della eccitabilità.

La coesistenza di Ipocalcemia ed Alcalosi fa sì che esse si potenzino reciprocamente in senso "tetanizzante" e l'eventuale presenza anche di Ipomagnesiemia rende questa loro miscela esplosiva (il tutto spiegabile sempre in base alla equazione di Loeb).

Al contrario, la Acidosi (con l'aumento degli idrogenioni al denominatore) protegge dalla tetania, la quale, infatti, non compare nelle nefropatie croniche, per esempio, anche se in queste condizioni cliniche c'è ipocalcemia.

Sicuramente è capitata a molti Medici l'esperienza di constatare che in alcuni casi clinici, con valori molto bassi della Calcemia, non è successo nulla di rilevante dal punto di vista clinico, mentre in altri pazienti, anche con valori solo lievemente bassi, si è potuto assistere a crisi tetaniche insorte sotto i propri occhi in Pronto Soccorso, magari solo perché la paziente, presa da un senso di panico, ha cominciato ad iperventilare determinando una alcalosi respiratoria con conseguente diminuzione degli idrogenioni al denominatore, il che è andato a poten-

ziare la concomitante lieve ipocalcemia preesistente.

Questa è, certamente, un'altra delle dimostrazioni di quelle evidenze cliniche che impongono la "valutazione globale", e che riportano ineludibilmente all'attenzione di tutti i Medici (Specialisti e non) la necessità di fornirsi di una "mentalità internistica" od "olistica", che dir si voglia.

Sempre rimanendo in tema di iperventilazione è opportuno ricordare che l'iperventilazione in corso di Alcalosi respiratoria, che come abbiamo visto può facilitare la tetania, non deve essere confusa con l'iperventilazione dell'Acidosi metabolica che non dà luogo a tetania, in quanto, come già abbiamo detto, questa viene finanche inibita dallo stato di Acidosi.

Ed ancora se, in corso di Ipocalcemia, la tetania insorta non viene controllata nonostante l'impiego del Calcio endovena, bisogna assicurarsi che non ci sia anche la concomitanza di una Ipomagnesiemia, cosa non infrequente e che deve essere corretta adeguatamente e simultaneamente.

Il Magnesio, infatti, viene spesso trascurato nella diagnosi differenziale, ritenendolo poco significativo, mentre invece in alcuni casi è fondamentale per la risoluzione dei nostri problemi; "nessuno nasce solo o è nato per sé solo", diceva Platone e, praticamente, ognuno (l'ione e non solo) rappresenta soltanto uno dei mille ingranaggi della "grande orologeria cosmica".

Nello stesso tempo, però, non bisogna essere troppo semplicistici, in quanto la miscela di tutti questi ioni è sempre più complessa di quello che conosciamo e, talvolta, i rapporti tra questi ioni non sono univoci in tutte le situazioni, come ci aspetteremmo. Per esempio il Calcio ed il Magnesio sono alleati in alcune funzioni ed in altre condizioni diventano

antagonisti (27), oppure un singolo ione, come per esempio il Calcio, può avere ruoli differenti a seconda che sia implicato in fenomeni di irritabilità o in fenomeni di permeabilità. (28)

I lavori di Loeb sull' "antagonistic salt action" possono ben dirsi cruciali nella comprensione delle caratteristiche biologiche necessarie alle Soluzioni saline per essere adatte alla conservazione della vita e si può affermare che i suoi esperimenti dettero, nella pratica clinica, una spiegazione scientifica al concetto della "stabilità del milieu interieur" di Claude Bernard e del mare che è dentro di noi.

RIFLESSIONI SU LOEB

Tutte le cose che ignoriamo, una volta capite, ci sembrano finanche banali e scontate, espressioni soltanto delle nostre precedenti lacune culturali. Spesso, infatti, ci è toccato scoprire che conoscenze già acquisite da tempo ci erano sfuggite, non avendo saputo ricercarle nel libro giusto, al momento giusto o con il Maestro giusto.

L'avanzamento delle conoscenze, come sempre, procede per gradi e per contributi individuali (o di gruppo) in successione temporale, in cui una nuova idea (anche se rivoluzionaria) si innesca sempre su intuizioni stimolate dai traguardi raggiunti negli anni passati oppure parte dalle incognite lasciate dai ricercatori precedenti, sfruttandone le basi di appoggio.

A questo proposito, quale migliore sintesi concettuale quella formulata da Isaac Newton quando disse: "Siamo dei nani sulle spalle di giganti", riferendosi ai basilari contributi che lo avevano portato alla sua teoria gravitazionale.

Molte volte, però, può capitare che questi basilari lavori scientifici (che sono sicuramente costati moltissimi anni di

studio e di sacrifici ai loro Autori) cadono nel dimenticatoio e finanche corrono il rischio di andare definitivamente dispersi, anche in altri settori culturali.

Questo è il caso della Equazione di Loeb che, per troppi anni, è rimasta dimenticata o misconosciuta o sottovalutata.

Analoga sorte è toccata anche all'Equazione di Henderson (1908), intuizione geniale e di una estrema semplicità nella sua applicazione didattica, oscurata dalla complicatissima famigerata Equazione di Henderson-Hasselbalch (1916), che ha reso inutilmente ostico tutto l'argomento del cruciale Equilibrio Acido-Base, la cui conoscenza da parte dei Medici, invece, è vitale per la sopravvivenza di molti pazienti.

Queste esperienze negative al riguardo hanno rafforzato la nostra filosofia sulla opportunità di fermarsi, ogni tanto, e di andare indietro nel tempo a cercare "nozioni fondamentali" per la comprensione dei problemi correnti, scavando nel passato della Storia della Medicina.

E' come quando, visitando nuove località, ci si ferma a sedere durante il percorso per la stanchezza e, volgendo indietro lo sguardo, si scopre, con grande meraviglia, che i panorami più belli erano alle nostre spalle e ci erano sfuggiti; motivo per cui il viaggiatore scaltro adotta metodicamente la furbizia di girarsi ogni tanto.

Utilizzando questa procedura, anche lo studioso potrà fare la piacevole scoperta, come è avvenuto più volte per noi, di ritrovare Autori, che hanno già dedicato molti anni della loro vita a ricercare le soluzioni per le nostre ignoranze, ancora attuali, che nessuno ci aveva aiutato a colmare.

Come emerge da questa disamina degli studi di Loeb, infatti, riferiti agli equilibri

acido-base ed idro-elettrolitico, sarà sicuramente utile per tutti rinfrescare vecchie nozioni o acquisirle ex novo in relazione alla sua semplice e geniale Formula, frutto di anni di lavoro certosino.

Essa merita di essere memorizzata e diffusa nell'ambiente didattico, perché consente di capire subito le interrelazioni esistenti tra i vari sistemi e di metterle a frutto nella pratica clinica, senza grande dispendio di energie.

Loeb, tra l'altro, riteneva che "tutti i fenomeni osservati dovrebbero essere espressi in forma di equazioni, senza contenere alcuna costante arbitraria",

Proprio di queste sintesi c'è una grande necessità in Medicina, in cui le cose da imparare sono diventate troppe, oppure lo sono sempre state.

Dissiparle è un vero peccato, e non diffonderle, per chi le ha apprese, esprime un imperdonabile atto di egoismo intellettuale.

IL PRINCIPIO DI "ISO-OSMOLALITÀ" (OSMOLARE)

L'acqua passa liberamente dallo scompartimento intracellulare a quello extracellulare (o viceversa) in base alle variazioni della pressione osmotica, fino a raggiungere l'equilibrio, perché, per il principio della iso-osmolalità, nel soggetto normale, la osmolalità endocellulare e la osmolalità extracellulare debbono essere perfettamente uguali; questo riequilibrio può avvenire grazie alle proprietà della membrana cellulare, che è permeabile liberamente all'acqua, mentre non è permeabile liberamente al Sodio. (Fig. 10)

L'osmolalità esprime la concentrazione di sostanze osmoticamente attive (osmoli) presenti in 1 Litro di acqua.

Essa può essere calcolata con una semplice formula o può essere misurata

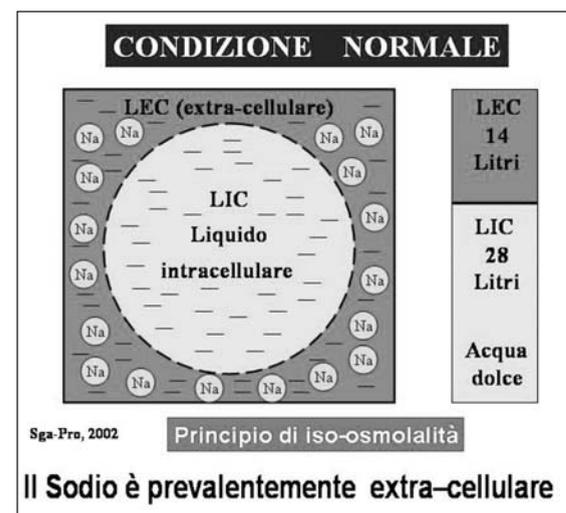


Figura 10 – Rapporti tra liquido intracellulare (LIC) ed extracellulare (LEC)

con l'osmometro, che valuta il punto di congelamento del plasma.

L'osmolalità "misurata" con l'osmometro è, normalmente, più o meno uguale a quella "calcolata", che si può ottenere con la seguente formula:

$$Posm = 2 [Na^+] + \frac{[Glicemia]}{18} + \frac{[Azotemia]}{2,8} = 290 mOsm / l$$

La concentrazione del Na viene moltiplicata per 2, perché bisogna tener conto anche degli anioni che comunemente sono associati al Na e l'accompagnano, quali per es. il Cloro o il Bicarbonato.

L'effetto osmotico esercitato da una mole di Cloruro di Sodio è, infatti, doppio (2 osmoli) in quanto il Sodio e il Cloro si dissociano (e altrettanto vale per il Bicarbonato di Sodio).

Da quanto detto se ne deduce chiaramente che nel LEC la pressione osmotica è determinata, in massima parte, dal

Na+ che ha un forte "potere osmotico", per cui in una soluzione si comporta come una sostanza "osmoticamente attiva", capace cioè di attirare acqua e trattenerla, e proprio per questa sua prevalente funzione esso viene definito: "lo scheletro osmotico dell'organismo".

In termini di osmolalità, quindi, di tutte le complessive 290 mOsm/Kg presenti nel LEC, almeno 280 mOsm sono dovute al solo sodio ed ai suoi principali anioni (Cloro o Bicarbonato), per cui normalmente i sali di sodio rappresentano più del 95% dell'osmolalità totale: dire sodiemia o dire osmolalità è quasi la stessa cosa.

Quando aumenta la pressione osmotica nel LEC (per es. per aumento del sodio ivi presente) si assiste ad un immediato spostamento dell'acqua dal LIC al LEC, lungo il gradiente di concentrazione

creato dall'osmolalità aumentata, per cui si determina una disidratazione intracellulare con conseguente raggrinzimento e sofferenza cellulare (Fig. 11).

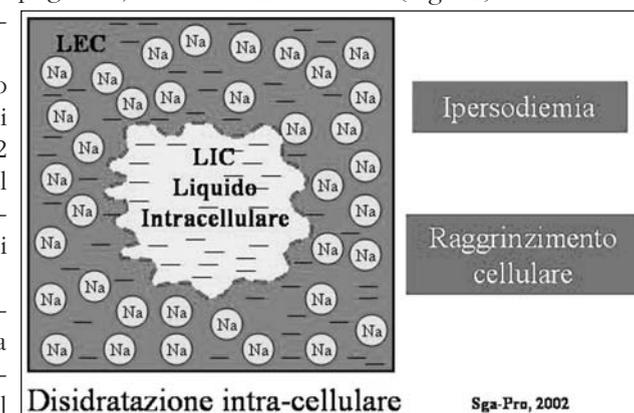


Figura 11

Se questa cellula è un neurone, si hanno variazioni dello stato di coscienza ed i sintomi possono comparire quando l'osmolalità supera i 320-330 mosmol/kg. Se aumenta oltre 360-380 mOsmol può comparire anche il coma e l'arresto respiratorio (Fig. 12).

Il passaggio inverso avviene qualora si verifichi una diminuzione del Na⁺ nel LEC, il che comporta una migrazione dell'acqua verso il LIC per ristabilire la normale osmolalità e il normale equilibrio tra LIC e LEC, con conseguente rigonfiamento ed analogo sofferenza cellulare. (Fig. 13 e Fig. 14).

Per tali motivi, nei Pazienti in età avanzata, bisogna stare attenti prima di usare espressioni: "Ha l'arteriosclerosi cerebrale" "Non ci sta con la testa" "Si è rimbambito"senza aver prima controllato la Sodiemia.

In pratica l'osmolalità del LEC, dovuta in particolar modo al Na⁺, condiziona il volume di acqua nel LIC e di conseguenza incide significativamente sui volumi e sulla funzionalità delle cellule, a causa dell'ingrandimento o dell'impicciolimento delle stesse cellule.

Ne consegue, intuitivamente, quanto sia importante mantenere la concentrazione del Sodio nei limiti della normalità.

Un litro di soluzione fisiologica contiene la quantità di sale ampiamente sufficiente al fabbisogno giornaliero (5-6 gr.) ed, in pratica, quello che conta di più è che essa sia isotonica (o iso-osmotica); la sua osmolalità,

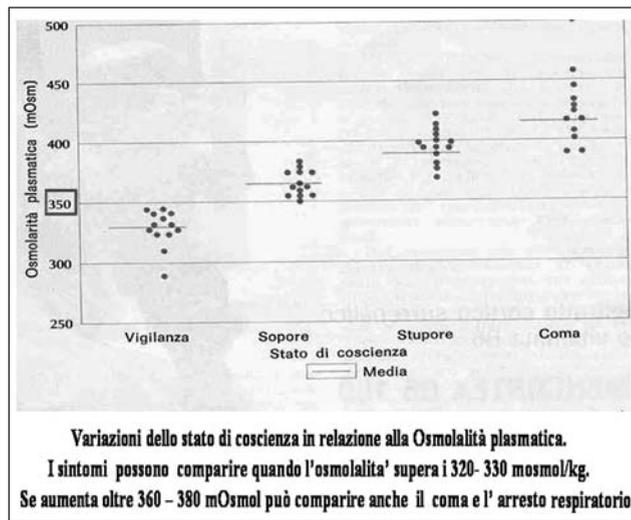


Figura 12

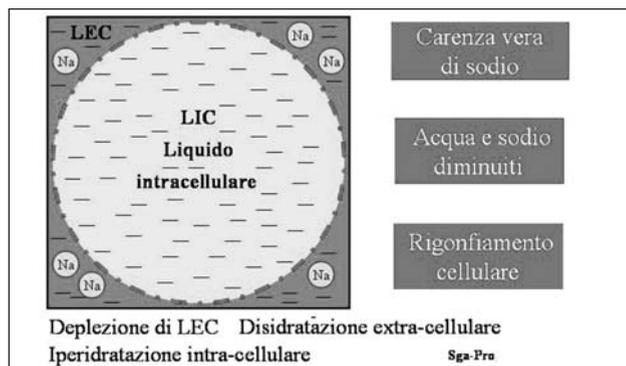


Fig. 13 - Carenza di Sodio nel liquido extracellulare (LEC) e conseguente rigonfiamento cellulare

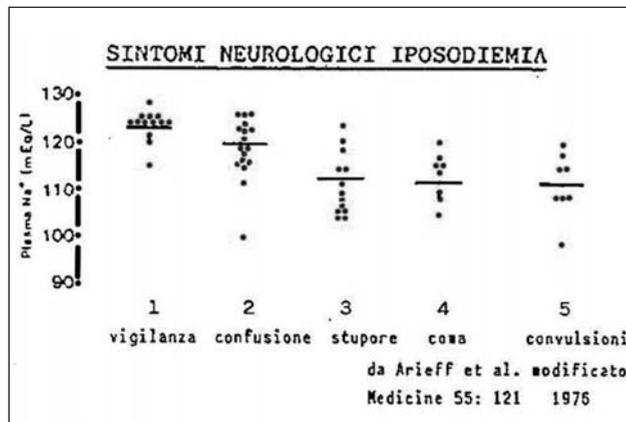


Fig. 14 - Variazioni dello stato di coscienza in base alla iposodiemia

infatti, è 308 mOsmoli / Litro, cioè corrispondente quasi a quella normale plasmatica che oscilla tra 290 e 295 mOsm.

Anche la classica soluzione glucosata al 5% è iso-tonica all'origine (pOsm = 278) ma, appena essa penetra nel plasma durante una terapia infusione, lo zucchero viene subito utilizzato dal metabolismo cellulare, per cui la soluzione glucosata diventa praticamente acqua naturale distillata e quindi "ipotonica" rispetto al plasma (capace, cioè, di abbassare la osmolalità e la sodiemia plasmatica).

Questo è il motivo per cui, spesso, l'infusione di soluzioni glucosate in eccesso è responsabile di gravi condizioni cliniche di iposodiemia.

Il rene ha la grande capacità di riconoscere se con la dieta abbiamo introdotto 10, 100 o 1000 mEq di sodio. Se sono stati introitati 10 gr. di sodio in eccesso, nel giro di tre ore, con un sistema renale che sia normalmente funzionante, essi saranno eliminati mediante una equivalente eliminazione del Na urinario.

Al contrario, un diminuito apporto di sodio comporta una equivalente diminuzione del sodio urinario: l'80 - 82% del

sodio filtrato a livello glomerulare viene riassorbito già nei tubuli prossimali ed il 18 - 20% si riassorbe in quelli distali.

Il rene, grazie al sistema di concentrazione cortico-papillare e, soprattutto, grazie alla branca ascendente dell'ansa di Henle, è l'unico organo capace di separare il sodio dall'acqua.

In virtù di questa qualità il rene è l'unico organo capace di variare le reciproche concentrazioni fra sodio e acqua, modificandole rispetto alle consuete concentrazioni esistenti nel plasma. La separazione dell'acqua dagli elettroliti avviene nella porzione spessa dell'ansa di Henle, che è impermeabile all'acqua, per effetto di una pompa elettrogena del Cloro.

Questo equilibrio può apparire semplice, ma in effetti, il mantenimento dell'osmolalità, della sodiemia e dell'acqua nelle condizioni normali è un processo complesso che vede in causa molti attori: l'ormone antidiuretico (ADH), la sete, l'aldosterone (o meglio il sistema renina-angiotensina-aldosterone, S.R.A.) ed i peptidi natriuretici, atriale (ANP) e cerebrale (BNP). (Fig. 15)

I migliori esperti di Sodiemia e di

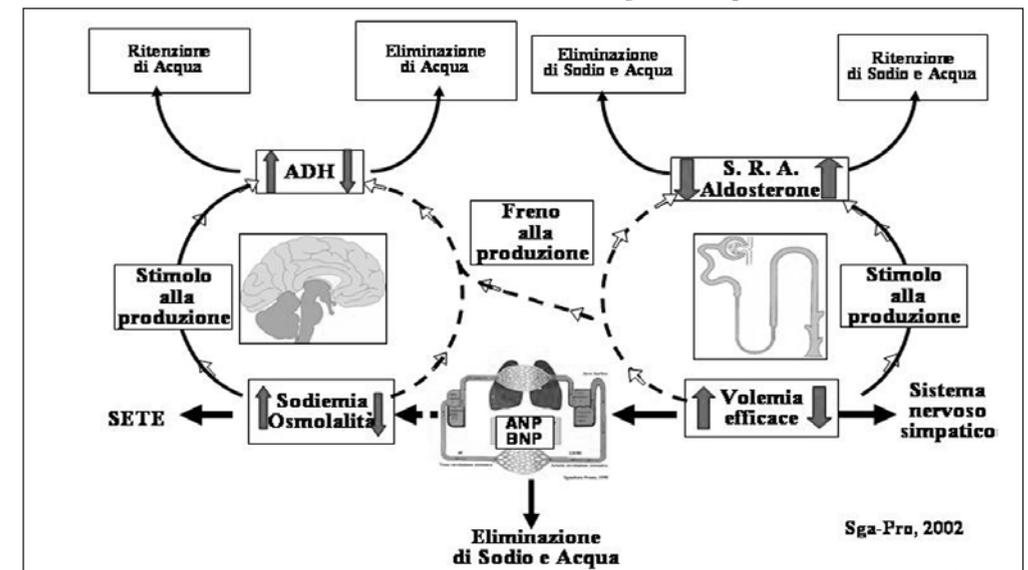


Fig. 15 - Il complesso sistema di rapporti esistenti fra l'equilibrio del sodio, la osmolalità e la volemia e i tre sistemi endocrini (cerebrale, renale e cardiopolmonare).

Osmolalità e del loro influsso sul senso della sete, non sono i Medici, ma i Barmans e gli Albergatori che ci provocano con le noccioline salate sui banchi del bar o nei frigoriferi degli alberghi...perché sanno bene che così prima o poi.....berremo!!

Importante è sapere fare differenza tra due concetti cruciali ai fini della fisiologia del sodio.

Una cosa è la quantità di sodio totale, presente all'interno dell'organismo, ed un'altra cosa è la sodiemia, che rappresenta solo la concentrazione del sodio cioè il suo rapporto rispetto all'acqua (Fig. 16).

Bisogna subito sgombrare dal campo un equivoco di fondo che compromette spesso la nostra comprensione: Iposodiemia non significa che il paziente ha poco Sodio.

Come si evince dalla figura 17 possiamo avere una iposodiemia a causa di una aumentata quota di acqua oppure, al contrario, per una reale perdita di sodio.

Quindi, dinanzi ad una condizione di iposodiemia, la domanda cruciale che dobbiamo sempre porci è la seguente: è diminuito veramente il Sodio o è aumentata l'acqua? ed ovviamente nella prima ipotesi dobbiamo reintegrare il sodio, mentre nella seconda ipotesi dobbiamo solo sottrarre l'acqua, innanzitutto assestando il Paziente.

LE INTERRELAZIONI ESISTENTI TRA I TRE EQUILIBRI

In definitiva, per mantenere costante il "milieu interieur" di Claude Bernard (nel nostro "mare interno ed esterno") è indispensabile che, in qualsiasi istante, siano

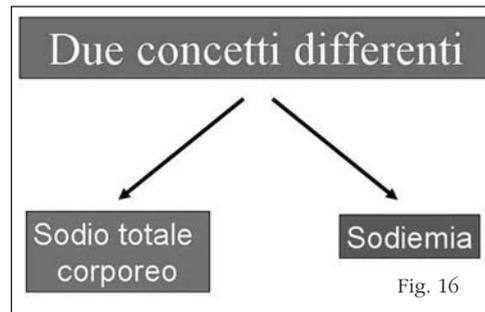


Fig. 16

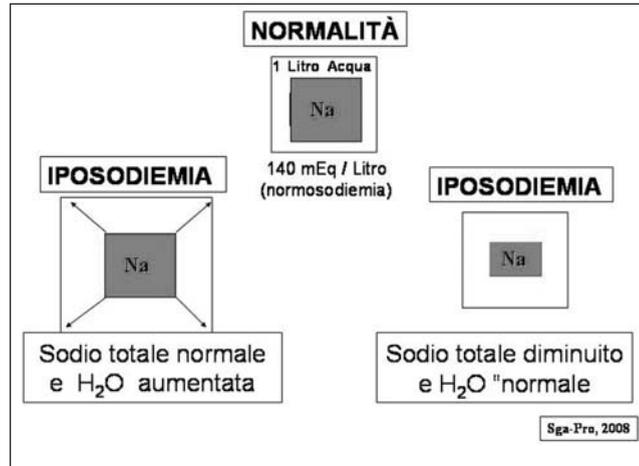


Fig. 17 - iposodiemie da cause diverse

conservate le interrelazioni normalmente esistenti tra i tre equilibri (ionico, acido-base ed osmolare) espressi graficamente nella Fig. 18

L'archiviazione in memoria di questa immagine ritorna molto utile nella pratica clinica quotidiana e non può mancare nel bagaglio culturale di fondo del medico clinico.

La semplice analisi di questa figura fa comprendere alcuni concetti chiave e fa pervenire ad alcune sostanziali conclusioni, utilissime sia nella Fisiologia che nella Patologia:

1) Esistono connessioni evidenti fra l'equilibrio acido-base e quello idro-elettrolitico, i quali presentano alcuni elementi strettamente in comune, quali i bicarbonati (rinvenibili, tra gli anioni, nella

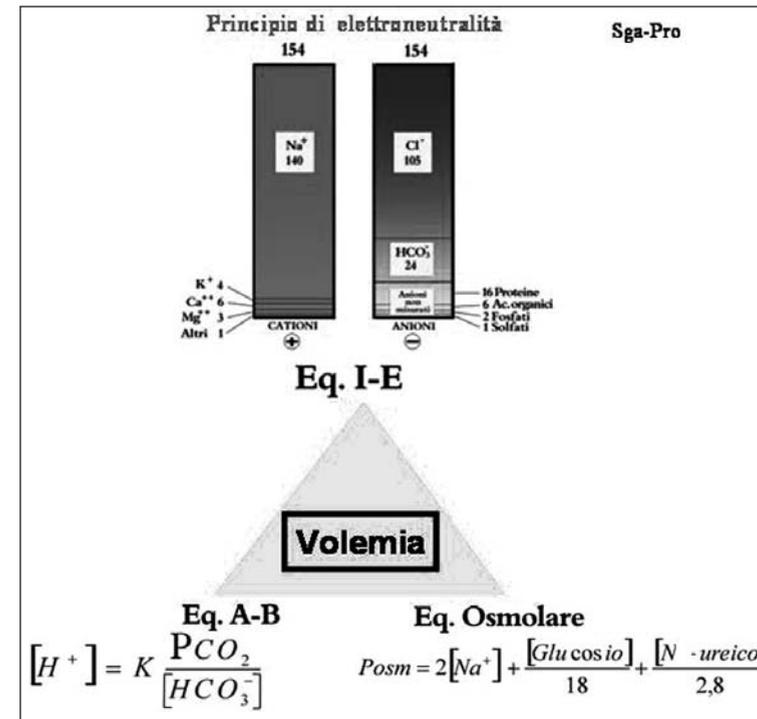


Fig. 18 - "La volgare fondamentale trinità": sintesi delle interrelazioni esistenti fra i tre sistemi: equilibrio acido-base, equilibrio idro-elettrolitico ed equilibrio osmolare.

colonna blu di destra dello ionogramma di Gamble, ed altrettanto presenti al denominatore nella equazione di Henderson); modificazioni di questo anione, ovviamente, si riflettono in entrambi i sistemi.

Apparentemente, poi, osservando anche attentamente la figura, sembrerebbe che non ci siano altri elementi di collegamento, ma non bisogna trascurare che nella colonna di sinistra, tra i cationi, sotto la voce "altri", si possono reperire proprio gli idrogenioni (Tab. 1), i quali sono presenti, ovviamente, anche nella equazione di Henderson.

Questa incredibile scoperta ci fa meditare su una delle più importanti evidenze di fisio-patologia nella vita dell'uomo: gli idrogenioni, cioè, sono presenti in una quantità ridottissima (appena 40 nanoE-

quivalenti per Litro, in confronto ai 140 milliEquivalenti per Litro del Sodio) ovverosia sono presenti nell'ordine di grandezza di circa 3 milioni di volte inferiori rispetto alla concentrazione del Sodio (praticamente Davide e Golia).

Ciononostante essi sono indispensabili per il mantenimento della vita e possono metterla in discussione anche con piccolissime variazioni della loro concentrazione (per esempio, anche

nell'ordine di soli 50 nanoEquivalenti).

Il fatto che, fin'ora, avevamo pensato agli idrogenioni sempre in termini di pH (e mai in termini assoluti) ci aveva fatto perdere di vista l'unità di misura ed il termine di riferimento e, di conseguenza, ce ne aveva fatto sottovalutare la loro immensa importanza ai fini della sopravvivenza.

Ne consegue, alla luce di questa nuova più realistica visione, che a buon diritto, l'equilibrio acido-base può essere definito l'equilibrio degli equilibri perché, alla fine di tutte le attività metaboliche, è quello che mantiene nella norma le funzioni più vitali, rimanendo in uno strettissimo range fisiologico.

2) Esiste una connessione evidente fra l'equilibrio osmolare e quello idro-elettrolitico, i quali presentano un elemento

strettamente in comune, quale il Sodio, presente tra i cationi, nella colonna di sinistra dello ionogramma di Gamble, e rinvenibile anche nella formula della osmolalità, in cui anzi viene moltiplicato per due.

Qualsiasi modifica di tale catione si rifletterà, intuitivamente e direttamente, in entrambi i sistemi, e, anzi, nell'equilibrio osmolare la variazione del Sodio inciderà al doppio, per cui sue variazioni, non influenti significativamente sull'equilibrio ionico, possono avere importanza maggiore nell'equilibrio osmolare.

Il Sodio della formula della osmolalità, poi, è presente nel plasma sia sotto forma di Cloruro di sodio che di Bicarbonato di Sodio, per cui si possono intuire gli ulteriori rapporti esistenti tra l'Equilibrio osmolare e quello idro-elettrolitico, facendo riferimento visivo alla colonna dx. degli anioni.

Se diminuiscono i Bicarbonati, per es., devono per forza aumentare gli altri anioni onde rispettare la elettroneutralità ed, in genere, aumenta il Cloro. Per tale motivo Cloro e Bicarbonati sono strettamente interconnessi e la loro somma rimane costante (se aumenta l'uno, diminuisce l'altro e viceversa, con un rapporto di 1 a 1); se invece il Cloro e i Bicarbonati sono diminuiti entrambi, questo ci fa capire che esiste un patologico aumento di qualche altro anione non misurato, presente nella colonna di dx.

3) A prima vista tra equilibrio acido-base ed equilibrio osmolare (alla base del triangolo della fig. 18) sembra che non ci sia alcun collegamento ed, infatti, non si intravedono punti di contatto tra le due formule.

Ma, meditando con più attenzione, emerge, come già abbiamo detto, che il Bicarbonato (HCO_3^-) è presente nel plasma sia sotto forma di Acido carbonico

(H_2CO_3) che nelle vesti di Bicarbonato di sodio (NaHCO_3), per cui, in quest'ultima forma, a causa del Sodio, ha sicure interferenze con la osmolalità, realizzando punti di collegamento tra i due sistemi.

In terapia, infatti, quando si somministrano Bicarbonati (per os o per via endovenosa) bisogna sempre ricordare che si sta somministrando anche Sodio (le formulazioni esistenti in commercio sono di Bicarbonato di Sodio) e, quindi, bisogna tener conto che non si va ad interferire solo sull'equilibrio acido-base (correggendo l'acidosi) ma anche su quello osmolare (aumentando la osmolalità) e su quello ionico (cambiando la composizione dei cationi e degli anioni dello ionogramma di Gamble).

Se in queste colonne aumenta o diminuisce qualche componente, qualche altro deve diminuire od aumentare in maniera corrispondente all'interno della stessa colonna, inevitabilmente.

Se in quella di sinistra dei cationi, per esempio, aumenta la quota del Sodio, al suo posto deve diminuire un altro catione (per es. il Ca^+ o il K^+) e così anche nelle altre eventualità analoghe.

Queste colonne richiamano tristemente alla mente le due, ormai famose e storiche, torri gemelle (twin towers) di New York, che ci invitano a tenere sempre in debito conto il concetto di equilibrio (anche mondiale) che deve essere sempre salvaguardato per non fare crollare il sistema

IL PRINCIPIO DI "ISO-VOLEMIA"

Come abbiamo più volte ripetuto (e mai a sufficienza) l'altro elemento importante che incide in modo sostanziale sul mantenimento dell'omeostasi generale del "nostro mare" è il "volume efficace di sangue arterioso (VESA)" o "volemia efficace".

Con questo termine non si intende tutto il volume totale di sangue circolante, ma solamente quella piccola parte del volume ematico circolante (circa il 15%), che riempie il letto vascolare dei grossi vasi intratoracici ed addominali, il piccolo circolo e le camere cardiache, da cui dipende l'attivazione dei cosiddetti "recettori del volume", che verificano lo "stato di ripienezza" dei vasi circolatori e regolano il precarico cardiaco.

Al contrario, il volume totale del sangue circolante non esprime realmente la volemia efficace, perché anche se si ha una grande quantità di sangue a disposizione (ma questo sangue rimane nel territorio venoso) il VESA è ridotto (ed è questa riduzione, in definitiva, che realmente conta negativamente ai fini della efficacia).

Il volume trattenuto, per esempio, nel cosiddetto "terzo spazio", sotto forma di ascite o di edema, sequestrato nel distretto splancnico e nelle parti declivi (arti inferiori, regioni sacrali, etc...), non risulta utile perché non contribuisce alla "volemia efficace", pur facendo parte dei liquidi extracellulari (ne consegue che i volumi totali possono anche essere aumentati, ma non sono efficaci).

Gli eventi che possono essere ipovolemmizzanti sono numerosi: l'emorragia, la diuresi eccessiva, la diarrea abbondante, il vomito, la febbre, la sudorazione profusa, la paracentesi evacuativa, etc...

A livello renale una insufficiente perfusione ematica determina una bassa escrezione urinaria di sodio, perché il rene ipoperfuso riassorbe avidamente quasi tutto il sodio e l'acqua filtrati, al fine di ripristinare la normale volemia.

Tutto ciò avviene grazie all'attivazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone, inibito o innescato dalla volemia efficace, la quale costituisce il fattore

determinante dell'eliminazione o del riassorbimento renale del sodio.

Quando la volemia aumenta viene frenata la produzione di Aldosterone (il che porterà ad una eliminazione di sodio + acqua) e viene anche stimolata, (mediante la distensione cardiaca atriale), la produzione del Peptide Natriuretico Atriale (ANP) che ulteriormente farà aumentare l'eliminazione di sodio e acqua. (Fig. 19)

Un dato molto importante, infatti, di cui spesso non si tiene conto, è che la sodiemia e la volemia non sono sempre direttamente correlate tra di loro. Istintivamente, infatti, siamo portati a fare l'associazione mentale tra ipersodiemia e ipovolemia, oppure tra iposodiemia ed ipovolemia, come se viaggiassero sempre in modo parallelo ed, invece, quasi sempre, non è così, anzi spesso è il contrario.

Come abbiamo visto, la regolazione della sodiemia (o della osmolalità) da un lato e la regolazione dei volumi circolanti dall'altro, seguono vie fisio-patologiche diverse.

L'osmoregolazione è controllata dall'ADH e dalla sete, che agiscono esclusivamente sull'acqua, mentre la regolazione dei volumi circolanti è coordinata dal SRAA, dall'ANP e dal Sistema Nervoso Simpatico, che agiscono sul Sodio e sull'Acqua (Fig. 15 e 19).

Per esempio, se si ha una perdita di liquido ipotonico (come nell'eccessiva sudorazione dei maratoneti o nelle diarreie acquose abbondanti) vi può essere una eliminazione di molta acqua con la perdita di una minore quantità di sale rispetto al plasma.

Di conseguenza, in questi casi, la volemia efficace diminuisce per effetto della perdita dei liquidi (ipovolemia), mentre la sodiemia, invece di diminuire, aumenterà per effetto della emoconcentrazione (iper-

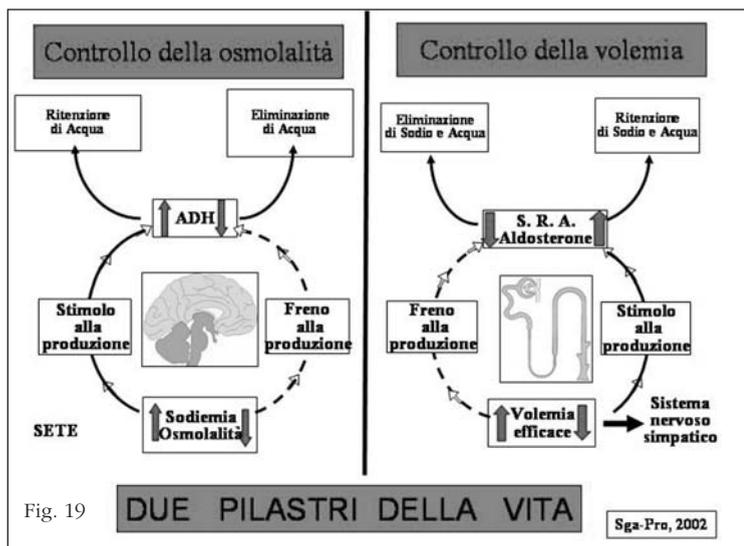


Fig. 19

CHE COSA SUCCEDE QUANDO VIENE INFUSO UN LITRO DI SOLUZIONE "FISIOLOGICA" IN UNA PERSONA NORMALE ?

Immaginiamo di avere un uomo normale, dal peso corporeo totale di 70 Kg., di cui l'acqua ne rappresenta il 60% (42 litri) [di cui 40% distribuita nel compartimento intracellulare (LIC, 28

Litri) e il 20% nel compartimento extracellulare] (LEC, 14 Litri).

Somministrando Cloruro di Sodio vengono infuse parti bilanciate di cationi (Na+) e anioni (Cl-), in proporzioni tali rispetto all'acqua da essere considerate isotoniche, per cui è vero che la elettro-neutralità ionica non viene compromessa, nè si modifica la Osmolalità perchè le proporzioni di Acqua e Sale sono uguali a quelle del Plasma, mentre l'infusione di 1 Litro di Fisiologica può far aumentare la volemia con tutte le ripercussioni sul circolo o sull'apparato cardio-circolatorio, di cui bisogna sempre tener ben conto nella visione globale.

Anche la concentrazione del Sodio (Sodiemia), ovviamente, viene modificata dall'infusione di 1 Litro di Fisiologica, ma solo in minima parte. Con l'aggiunta di 154 mEq di Sodio ci aspetteremmo, in prima valutazione superficiale, una modifica cospicua del valore normale plasmatico di 140 mEq/litro, ma in effetti non è così perchè abbiamo aggiunto anche 1 Litro di acqua che va a sommarsi ai precedenti (nel soggetto normale erano 42 Litri che diventano 43).

I 154 mEq aggiunti di Sodio vanno a diluirsi, quindi, in 43 Litri (non più 42) e ne consegue che, in concreto, abbiamo aggiunto ex novo solo 14 mEq di sodio in più rispetto a quelli totali già esistenti (la differenza fra 154 e 140) perchè gli altri 140 mEq restano nel Litro di acqua aggiunto.

Si avrà, quindi, che la Sodiemia da 140 mEq/Litro passerà solamente a 140,35 con una variazione pressochè non significativa. (Fig. 20).

Leggermente superiore, ma sempre poco significativa, è la variazione della acidità del sangue, perchè l'aggiunta di 154 mEq di Cloro fa aumentare la quota di questo elettrolita e, di conseguenza, fa diminuire, in percentuale, quella dei Bicarbonati.

E' stato Adroguè H. J. a proporre la seguente formula per calcolare i cambiamenti che avvengono nella sodiemia di un paziente, in seguito alla infusione di un litro di soluzione contenente sodio o altro. (Fig. 21).

Anche Rose BD condivide l'utilizzo di questa formula anche se sottolinea che "vi

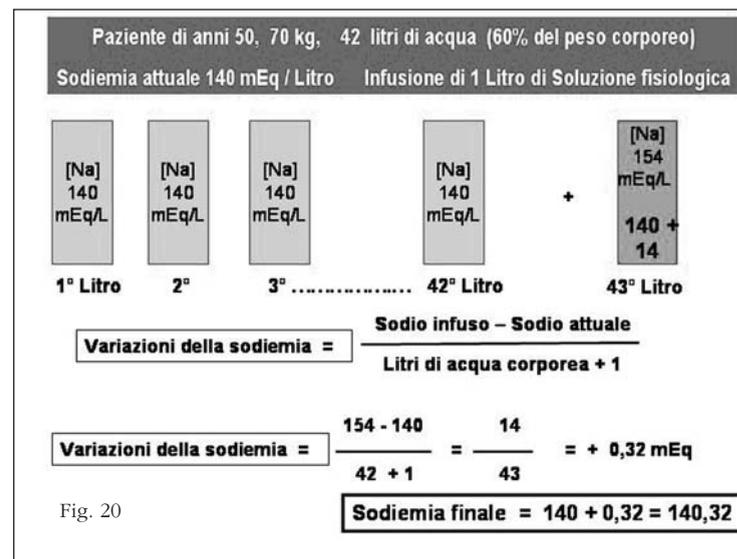


Fig. 20

Fig. 20 - Variazioni dopo infusione di 1 Litro di Soluzione Fisiologica 0,9 % in un soggetto normale

sono numerose limitazioni". In ogni caso essa è valida sia con la Soluzione fisiologica 0,9%, contenente 154 mEq/Litro di Sodio, che con la Soluzione ipertonica 3%, contenente 513 mEq/Litro oppure con la Soluzione salina ipotonica 0,45%, contenente 77 mEq/Litro, etc..).

In questa formula, al numeratore i valori sono espressi in mEq ed, al denominatore, la voce "litri di acqua corporea totale" si riferisce al 60% del peso corporeo (o valori percentuali inferiori in caso di paziente di sesso femminile e/o anziani). In un soggetto adulto maschio di 70 Kg si tratta di 42 litri.

In ogni caso, qualunque sia la formula schematica adottata, è indiscutibile che la

reale quantità di Na+ da somministrare dipenda molto anche da quella che è la capacità e la velocità di escrezione renale dell'acqua e del Na+, perchè, in definitiva, non bisogna mai

Calcolo delle modifiche alla Sodiemia dopo infusione di 1 litro di Soluzione contenente sodio

$$\text{Variazione della sodiemia in mEq / L} = \frac{\text{Sodio infuso}^* - \text{Sodiemia attuale del paziente}}{\text{Litri di acqua corporea totale} + 1 \text{ litro aggiunto}}$$

Fig. 21

dimenticare che siamo di fronte ad un bilancio continuo fra entrate ed uscite.

Il Na⁺ e l'acqua infusi, infatti, non entrano in un contenitore chiuso, ma in un contenitore aperto verso l'esterno in varie modalità (diuresi, sudore, vomito, diarrea, drenaggi, ustioni, assunzione di liquidi, etc.) (Fig. 22) e, per tali motivi, la natura è stata molto previdente, approntando numerosi sistemi di controllo e di regolazione.

CHE COSA SUCCEDDE QUANDO VIENE INFUSO UN LITRO DI SOLUZIONE "GLUCOSATA AL 5%"?

La Soluzione Glucosata al 5% contiene 5 grammi di zucchero in 100 ml (50 grammi in un Litro) e non contiene altro. La sua osmolalità è quasi pari a quella presente in fisiologia umana normale (pOsm della Glucosata = 278 milliOsm versus la norma plasmatica di 290-295 milliOsm / Litro), mentre il pH delle Soluzioni glucosate non è nel range fisiologico.

La loro infusione non rispetta il principio di neutralità, mentre la loro osmolalità rispecchia quella della fisiologia umana, almeno in partenza solo all'atto della infusione.

Infatti, la classica soluzione Glucosata al 5% è iso-tonica all'origine (pOsm = 278) ma, appena essa penetra nel plasma, lo zucchero viene subito utilizzato dal metabolismo cellulare, scompare dal

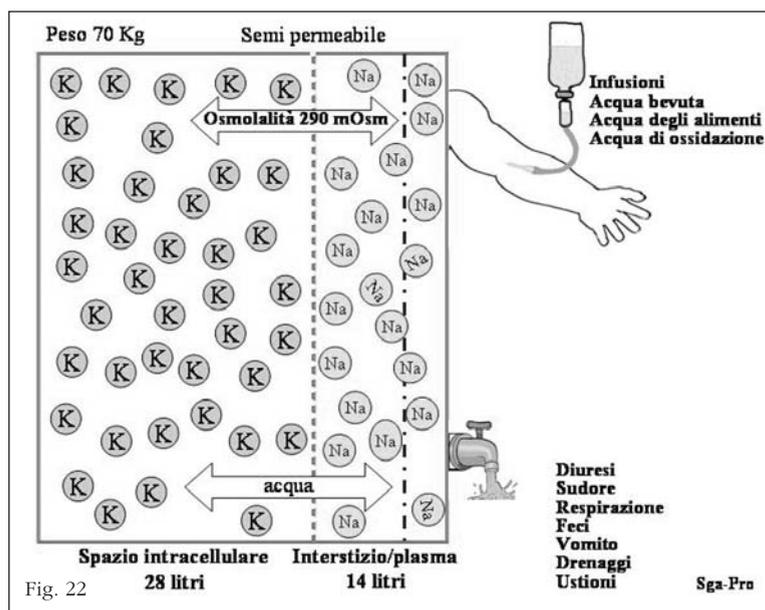


Fig. 22

mezzo acquoso e la soluzione glucosata diventa praticamente acqua naturale distillata e quindi "ipotonica" rispetto al plasma (capace, cioè, di abbassare la osmolalità e la sodiemia plasmatica).

Questo è il motivo per cui le infusioni di soluzioni glucosate in eccesso contribuiscono a diluire gli elettroliti esistenti nel plasma, con grave nocimento generale ed, in particolare, non contenendo elettroliti, possono diventare responsabili di gravi condizioni cliniche di iposodiemia.

Questo è il caso classico dei Pazienti disidratati trattati con le semplici soluzioni glucosate al 5% praticamente ipotoniche, e molta attenzione deve essere posta durante le nostre consulenze nelle situazioni post-operatorie nei Reparti Ortopedici, Ginecologici, Urologici e Chirurgici.

In particolare, l'utilizzo di queste "flecclisi" è molto pericoloso (anche quoad vitam) in quei Pazienti con sindromi iposmolari, come per es. nelle iposodemie sintomatiche o anche inizialmente asintomatiche.

Nella Fig. 23 possiamo vedere che cosa succede in un Paziente con una Iposodiemia di 115 mEq / Litro al quale, erroneamente, viene praticata una infusione di 1 Litro di Glucosata al 5%.

La Sodiemia può solo diminuire ulteriormente passando dal valore di 115 al valore finale di 112,1 (- 2,9 rispetto al dato di partenza prima della infusione)

col grave rischio di scatenare o di accentuare la encefalopatia del Paziente in questione.

CHE COSA SUCCEDDE QUANDO VIENE INFUSO UN LITRO DI SOLUZIONE "FISIOLOGICA" IN UNA PERSONA CON TURBE IDRO-ELETTROLITICHE?

Tra le tante varianti cliniche possibili preferiamo, per motivi pratici, fare riferimento alla condizione clinica di iponatremia che è la più comune alterazione riscontrata nei pazienti ospedalizzati.

Il valore normale della sodiemia è 140 mEq/Litro (range 136-145) e si intende per iposodiemia un valore inferiore a 135 mEq/Litro.

Tale parametro laboratoristico è molto frequente nella pratica clinica e valori più bassi di sodiemia possono compromettere marcatamente lo stato di vigilanza (con peggioramento clinico proporzionale al calo della concentrazione del sodio) dando progressivo passaggio dallo stato di confusione, allo stupore, al coma, alle convulsioni, fino alla morte, come è stato

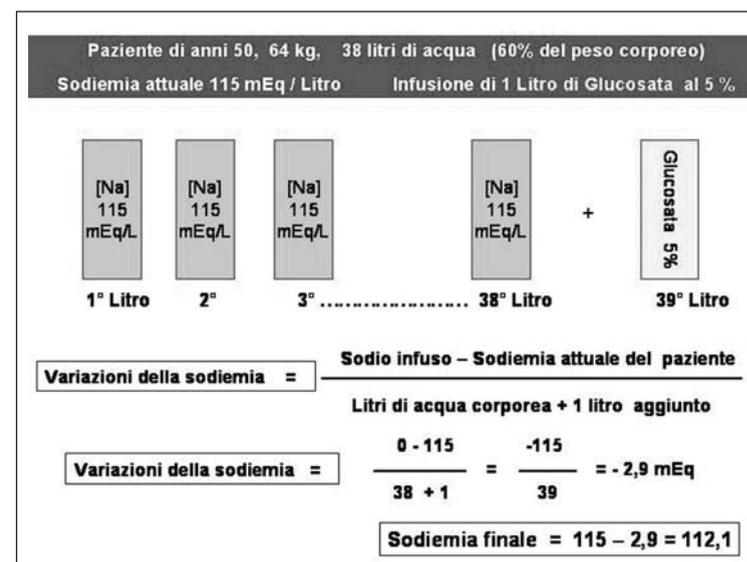


Fig. 23 - Variazioni dopo infusione di 1 Litro di Glucosata al 5% durante iposodiemia

dimostrato ampiamente già da Arieff nel 1976. (Fig. 14)

L'entrata di acqua nelle cellule crea edema cerebrale e rigonfiamento cellulare (Fig. 13), il che è causa di una encefalopatia di vario grado, fino alla possibile mortalità. L'insorgenza acuta dell'iposodiemia aumenta tale mortalità e l'età avanzata è un altro elemento prognostico sfavorevole.

Il valore soglia di possibile inizio della compromissione dello stato di vigilanza è quello di 125 mEq/Litro, che deve essere ritenuto un punto di grave allarme clinico, per cui è indispensabile tenere sempre sotto controllo questo parametro laboratoristico, quando ci si trova di fronte a pazienti scarsamente vigili e disorientati, specie se in età avanzata.

Dinanzi ad una condizione laboratoristica di iponatremia, è utile porsi innanzitutto la domanda: "è diminuito veramente il sodio totale o è aumentata l'acqua"? Spesso, infatti, il problema riguarda l'eccesso di acqua e non il Sodio (come abbiamo già precisato in precedenza).

Nei casi di disidratazione, accompagnata da iposodiemia vera, vuol dire che esiste una deplezione combinata di sodio e acqua e che la perdita di acqua è stata inferiore alla perdita di sodio. In genere si tratta di casi in cui primitivamente si perde molto sodio per via renale o per via extra-renale e conseguentemente acqua, ma in proporzioni minori.

Uno degli esempi più classici è la diarrea abbondante (perdita extra-renale) oppure il Morbo di Addison (insufficienza surrenalica acuta con perdita renale di sodio).

Un altro esempio classico di disidratazione extracellulare associato all'iposodiemia si verifica quando, in una normale disidratazione extracellulare isolata (che notoriamente può avere una sodiemia normale perché le perdite di sodio sono state proporzionali a quelle dell'acqua) la correzione terapeutica viene fatta, erroneamente, con una reidratazione ipotonica (per via orale o per via infusionale) senza un adeguato apporto di sale associato.

In questi casi di carenza "vera" di Sodio, ed anche in tutti i casi di disidratazione con iposodiemia (da perdite renali o extrarenali) la terapia elettiva è basata sulla somministrazione di soluzioni saline isotoniche o ipertoniche.

Innanzitutto, però, non bisogna sottovalutare mai l'eventuale ipovolemia. Le manifestazioni cliniche, in questi casi, sono collegate più alla deplezione del volume che alla iponatremia, per cui il primo obiettivo è ripristinare il volume extracellulare.

Lo scopo principale della terapia infusionale è proprio quello di ripristinare velocemente uno stato di normovolemia nel paziente e "LA LEGGE DEI VOLUMI CIRCOLANTI" dice che è sempre più importante e prioritario restaurare i volumi prima di badare alla tonicità.

Quando la ipo-volemia è stata corretta ed è stata ripristinata la integrità circolatoria, si può procedere con più cautela, facendo molta attenzione alla velocità di correzione della Sodiemia.

Nei casi clinici più comuni, però, la correzione della iposodiemia non deve essere mai troppo rapida, perché anche in questo modo si possono avere gravi danni neurologici irreversibili quali la mielinolisi pontina (demielinizzazione per causa osmotica delle regioni del tratto ponte encefalico).

Nelle forme non sintomatiche, quindi, la correzione deve essere molto graduale.

Inoltre, non si deve mai arrivare alla normalizzazione totale della sodiemia (140 mEq/Litro) ma bisogna porsi come obiettivo di minima il valore di 125 mEq/Litro e poi agire con ancora più calma e gradualità.

Quando i pazienti sono sintomatici per carenza "severa", bisogna essere più intensivi (in particolar modo se la concentrazione plasmatica di Na è inferiore a 110-115 mEq/Litro), perché in questi casi si possono verificare danni neurologici gravi fino alla morte.

Nel paziente iposodiemico (115 mEq) preso come esempio, in assenza di sintomatologia acuta, se infondiamo Fisiologica isotonica (154 mEq/litro) con un litro di infusione potremmo avere l'illusione di avere colmato una parte cospicua della sua carenza di Na⁺ con i nostri 154 mEq aggiunti. In effetti non è così.

In sostanza, è stato aggiunto anche un altro litro di acqua (38 + 1 = 39) e praticamente abbiamo infuso appena 39 mEq di Sodio in più, perché gli altri 115 mEq rimangono nel litro di acqua che abbiamo aggiunto. Solo 39 mEq sono realmente i nuovi arrivi in più e modificheranno soltanto di 1 mEq gli ormai 39 litri di acqua presenti (38 + 1 litro aggiunto) nei

quali la sodiemia passerà da 115 a 116 mEq/Litro). (Fig. 24)

Se questa infusione avviene nel giro di due ore, la Sodiemia viene così modificata di 0,5 mEq ogni ora, rispettando i criteri consigliati in questi casi, ma quanti Litri bisogna infondere? Per attuare la correzione completa, secondo i nostri desideri, cioè portare la sodiemia da 115 a 125 (nella prima fase) ci vorrebbero 10 Litri Fisiologica in 20

ore. E le condizioni cardio-circolatorie e renali ce lo consentono?

Se in casi più gravi, clinicamente sintomatici, si scegliesse di correggere la sodiemia ad un ritmo di 1 mEq ogni ora, bisognerebbe infondere un'intero Litro di Fisiologica ogni ora, il che richiederebbe 10

Litri di Fisiologica in 10 ore, con tutti i gravi rischi del sovraccarico di circolo. In questi casi diventa preferibile l'utilizzo di Soluzioni ipertoniche al 3% che contengono 513 mEq di Sodio per Litro. Con la formula di Adrogue diventa facile calcolare quale sarà la variazione finale della Sodiemia dopo l'infusione di un Litro al 3%: Sodio infuso (513) - Sodiemia attuale (115)

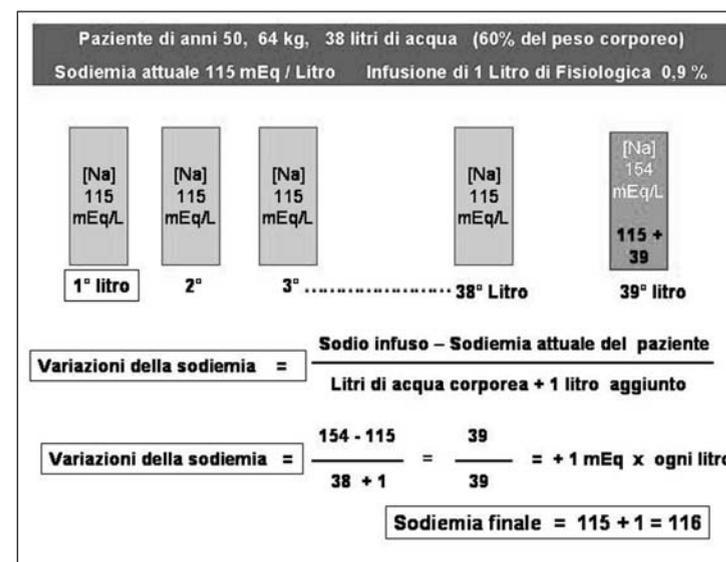


Fig. 24 – Variazioni dopo infusione di 1 Litro di Soluzione Fisiologica 0,9 %

= 398 che diviso per i litri corporei totali più uno (38 + 1 litro aggiunto = 39) darà una variazione di 10,2 mEq per ogni litro, per cui la sodiemia finale sarà 115 + 10,2 = 125,2 mEq/litro, al termine della infusione completa (ovviamente, senza tener conto delle uscite). (Fig. 25)

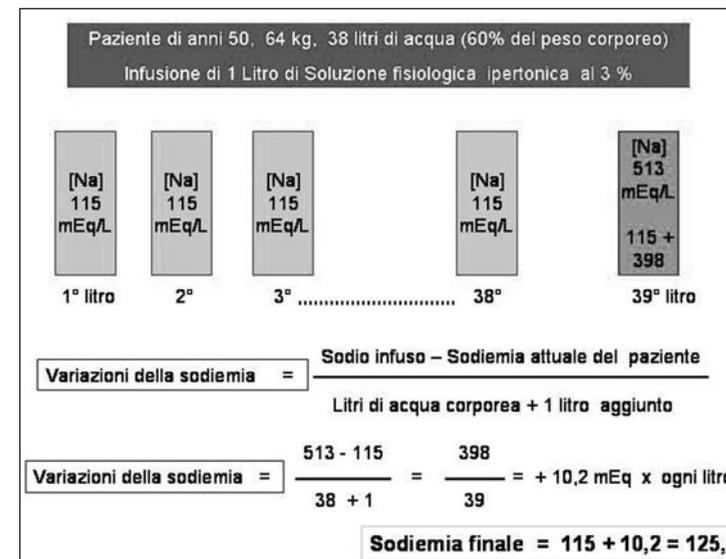


Fig. 25 – Variazioni dopo infusione di 1 Litro di Soluzione Fisiologica al 3 %

La decisione della velocità di correzione della iposodiemia dipende innanzitutto da una questione cruciale: l'iposodiemia è acuta o cronica? sottolineando che la cronicità in questo caso è da ritenersi tale se è presente anche da un tempo superiore alle 48 ore (Fig. 26).

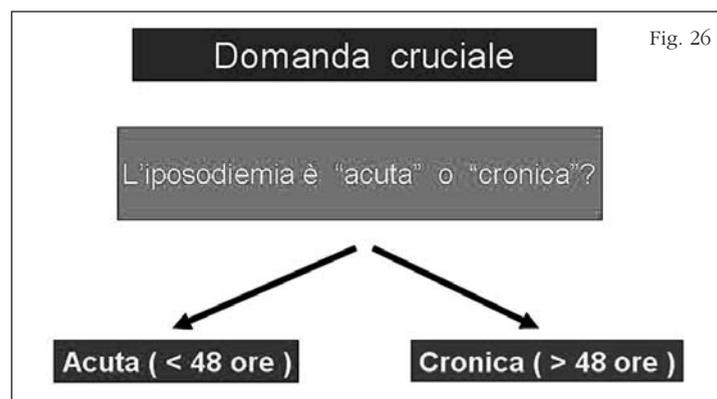


Fig. 26

In base alla risposta a questa domanda cruciale, si applica il protocollo ritenuto più valido in base alle attuali linee guida più condivise (Fig. 27).

Se, in base alla condizione clinica, si è scelto di apportare una correzione di 0,5 mEq/Litro/ogni ora, bisogna infondere quell'unico litro di Soluzione al 3% in 20 ore circa (10,2 ore diviso 0,5 = 20,4 ore), cioè è necessario impostare una velocità di infusione di circa 50 cc all'ora (1000 cc diviso 20 ore = 50 cc/ora).

Se si fosse scelta la correzione secondo la velocità di 1mEq/Litro/ogni ora, bisognerà impiegare 10 ore per l'infusione (cioè una velocità di somministrazione di 100 cc all'ora).

Se in Reparto mancano le Soluzioni di Fisiologica ipertonica al 3 % si possono creare ex novo in via estemporanea nel seguente modo: togliere 100 cc di liquido da una Solu-

zione di Fisiologica allo 0.9% (che contiene 77 mEq di Sodio) e sostituirli con 10 Fiale di NaCl di 20 mEq ognuna. Praticamente si tolgono 15,4 mEq e nella soluzione residua di 400 cc rimarranno 61,6 mEq (77 - 15,4 = 61,6). Aggiungendo le 10 Fiale si aggiungono 200 mEq di NaCl.

In definitiva, in 500 cc di acqua ci saranno 261,6 mEq di Sodio ed in due flebo (1000 cc) ce ne saranno 523,2 (nella classica Fisiologica ipertonica al 3

Linee guida x Iponatremia vera

- **Forma Acuta (<48 ore), Sintomatica, [Na⁺] < 120 mEq/Litro**
 - Il Rischio della iponatremia supera il rischio del trattamento
 - Rapida correzione, 1-2 mEq / L / ogni ora
 - Soluzione salina ipertonica ± furosemide

- **Forma Cronica (> 48 ore)**
 - Il Rischio del trattamento usualmente supera il rischio della iponatremia
 - Correzione lenta, 0.5 mEq / L / ogni ora, non più di 12 mEq / L nelle prime 24 ore e non più di 18 mEq / L nelle prime 48 ore

Fig. 27

% ci sono 513 mEq in un Litro, pressochè le stesse quantità.)

In ogni caso, qualsiasi sia la formula schematica adottata per iniziare la terapia, è indiscutibile che la reale quantità di Na⁺ da somministrare dipende molto anche da quella che è la capacità e la velocità di escrezione renale dell'acqua e del Na⁺, perché, in definitiva, non bisogna mai dimenticare che siamo di fronte ad un bilancio continuo fra entrate ed uscite.

Se contemporaneamente, infatti, una diuresi efficace facesse eliminare tutta l'acqua della Fisiologica infusa (o la maggior parte di essa, sotto forma di acqua libera senza sodio o con poco sodio) allora anche gli altri mEq di sodio della soluzione Fisiologica infusa si distribuirebbero nei 38 litri di acqua rimasti e la velocità di variazione della sodiemia diventerebbe più elevata.

Sfruttando questo razionale, qualora si desiderassero correzioni più rapide, per es. nelle forme sintomatiche più gravi, si possono utilizzare le Soluzioni ipertoniche associate a Furosemide che fa eliminare urine più povere di Sodio rispetto al plasma (urine ipotoniche) con maggior guadagno di Sodio nel plasma nel bilancio finale.

Nei casi gravi il rischio del trattamento è più basso rispetto al rischio della iposodiemia e si può (o si deve) attuare una correzione rapida anche di 1-2 mEq / Litro / ogni ora (Fig. 27).

E' indubbio, quindi, che tale terapia debba essere strettamente monitorizzata con controlli ravvicinati della assunzione di acqua, della sodiemia, della diuresi, della sodiuria, etc. anche ogni 2-3 ore, durante le prime 24 ore, nei pazienti più critici.

In ogni caso, anche nei pazienti

sintomatici gravi, non bisogna correggere la Sodiemia ad una velocità superiore a 1,5-2 mEq/Litro ogni ora, oltre a tener conto che l' aumento della sodiemia non deve superare, in totale, i 10-15 mEq/Litro nelle prime 24 ore (cioè 1 - 2 mEq per Litro ogni ora nelle prime 3-4 ore e poi 0,5 mEq/Litro ogni ora nelle ore successive).

La formulazione al 3 % è molto comoda, perché consente di infondere pochi liquidi e molto sodio, ed è molto pratica per i calcoli numerici perché, avendo 513 mEq di sodio in 1 litro, essa contiene 1 mEq ogni 2 millilitri (per infondere 1 mEq di sodio dobbiamo infondere circa due millilitri di soluzione ipertonica al 3%).

Come dice il nostro amico comune Cecco Gambizzato:

*"Ce serve 'a Tac e pure 'a Risonanza,
ce vò 'na prova che dà l'evidenza,
ma, sempe,parlann' cu crianza,
ce serve ... 'nu Miedeco.....che pensa"*

C. Gambizzato

e che fa qualche piccolo calcolo numerico (sempre senza logaritmi, perché nell'uomo non ci sono i logaritmi, ma ci sono gli elettroliti che devono essere misurati e gestiti con razionalità).

Non si può essere casuali nemmeno con la Soluzione fisiologica o, peggio ancora, con la Soluzione glucosata.

QUALI SONO LE VARIAZIONI DELLA VOLEMIA CON LA INFUSIONE DI LIQUIDI?

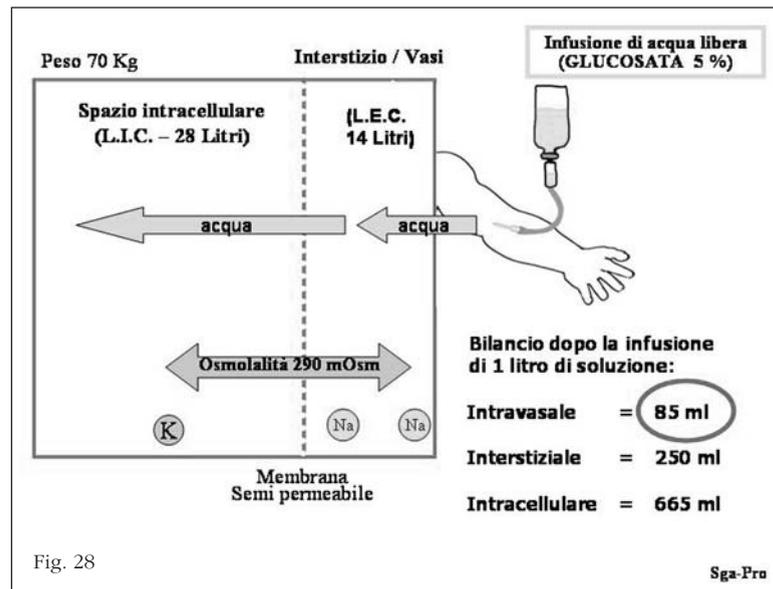
Bisogna ricordare che 1 litro di soluzione glucosata al 5 % provoca un' espansione volemica di circa 80 ml solamente, per cui incide poco sulla volemia efficace.

Una volta entrato nei vasi, lo zucchero

viene subito utilizzato dal metabolismo cellulare e praticamente rimane solo l'acqua, che diffonde uniformemente in tutti gli spazi (vascolare, interstiziale, intracellulare) (Fig. 28).

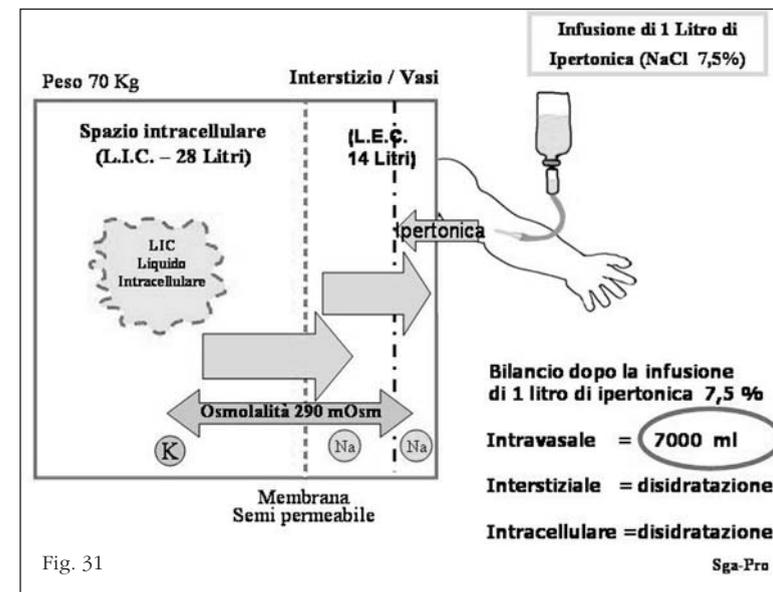
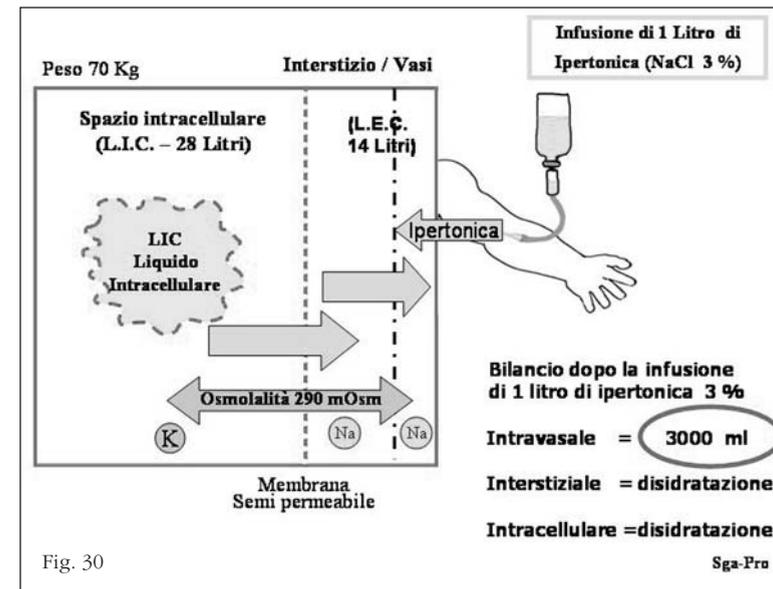
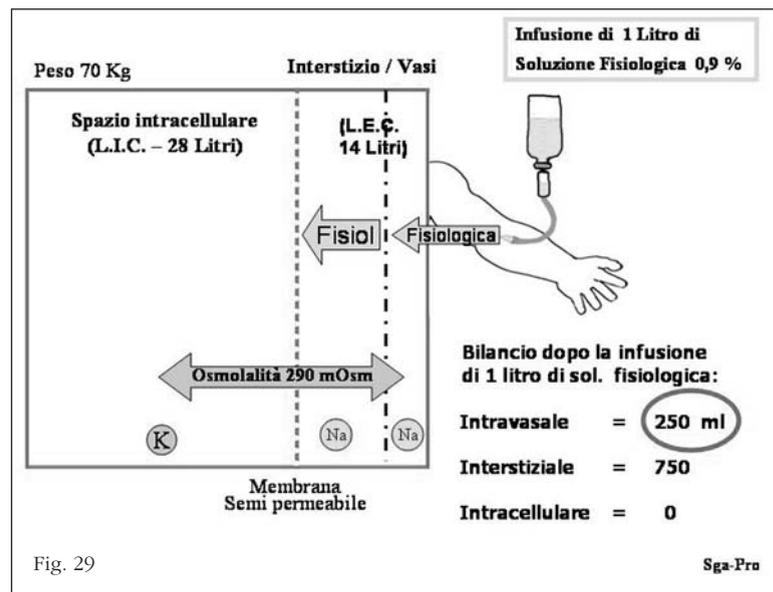
Al contrario, 1 litro di soluzione fisiologica allo 0.9% provoca un'espansione volumica di circa 250 ml perché una quota rimane nei vasi e tre quote si disperdono nell'interstizio, mentre la membrana cellulare è impermeabile al sodio e, quindi, non consente il passaggio. Fig. 29.

In caso di somministrazione di Soluzione fisiologica ipertonica al 3 % la quota che rimane all'interno dei vasi è molto più alta e, tra l'altro, attira anche acqua dall'interstizio e dalle cellule, determinando il raggrinzimento di queste ultime, con grave pericolo se l'infusione è troppo veloce. (Fig. 30) Dovendo, quindi necessariamente attuare l'infusione molto gra-



dualmente (come abbiamo visto prima) il suo utilizzo deve essere molto ben ragionato ai fini del reintegro dei volumi, che può arrivare anche a 3000 ml per ogni litro infuso.

Ancora più pericolosa è la infusione della Soluzione fisiologica ipertonica al



7,5 % che può far arrivare ad un reintegro volumico anche di 7 litri per ogni litro infuso, con gravi ripercussioni sulla funzionalità cardiocircolatoria e cerebrale. (Fig. 31) Per tale motivo questo tipo di Soluzione fisiologica è stato bandito dal nostro Reparto.

una minore (o assente) efficacia sulla volemia.

Nella Fig. 33 sono sintetizzati visivamente i diversi comportamenti delle varie Soluzioni ai fini della correzione della volemia, rappresentati dalla diversa espansione delle frecce.

Vediamo, invece, ora cosa succede se si infondono sostanze colloido-osmotiche (albumina, etc.. (Fig. 32).

Le sostanze penetrano nei vasi e solo una piccola quota passa nell'interstizio, per cui una grande quantità di acqua e sostanze colloidi permangono all'interno dei vasi, contribuendo significativamente al reintegro od all'aumento della volemia (il rimpiazzo oscilla tra 600 e 1000 ml per ogni litro infuso).

In caso di ustioni il danneggiamento delle pareti dei vasi circolatori crea un passaggio maggiore di colloidi nello spazio interstiziale e, quindi, con

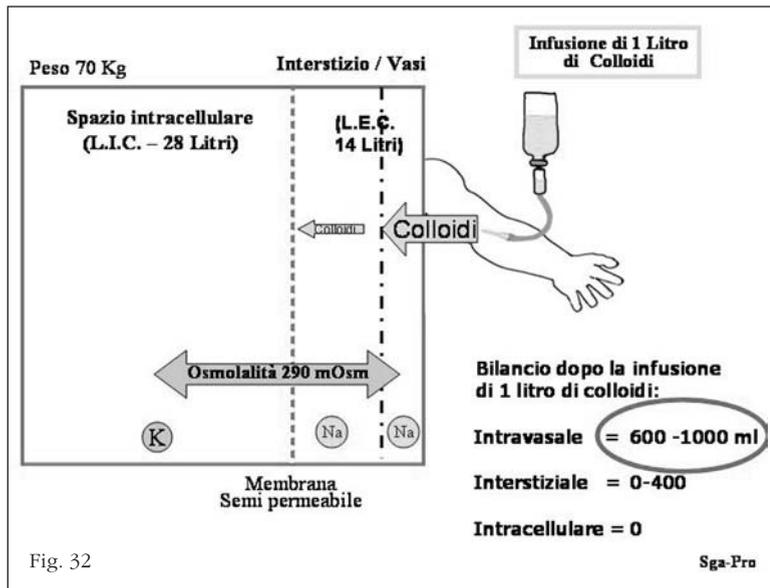


Fig. 32

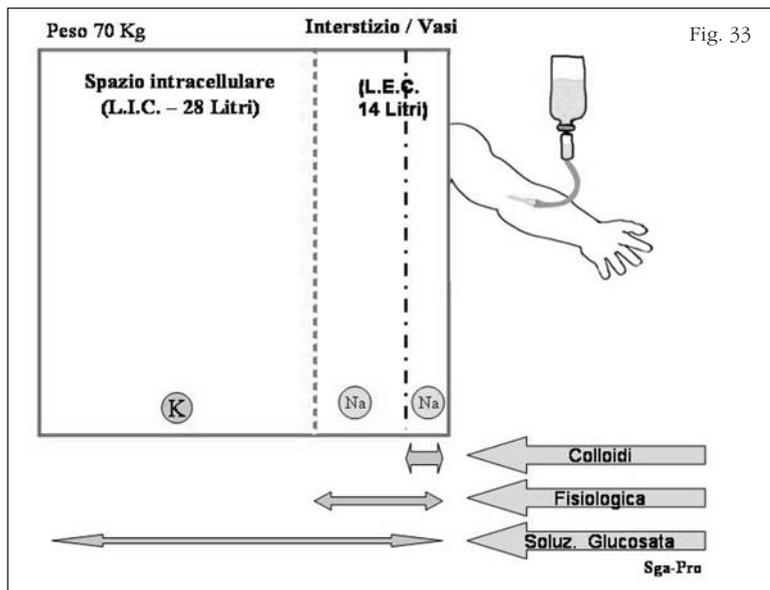


Fig. 33

SINTESI FINALE

Mettendo insieme gli elementi della Fig. 18 (equilibrio idro-elettrolitico, acido-base ed osmolare) con quelli della Fig. 15 (neuroendocrino, endocrino renale ed endocrino cardio-polmonare), com-

Infatti mancano ancora sia l'apparato gastroenterico che quello epato-pancreatico, che certamente non possono essere detti secondari ai fini del mantenimento dell'equilibrio generale.

Lo stomaco, infatti, è uno dei maggiori fornitori di acidi (per merito della secre-

binati insieme alla formula di Loeb, si può ottenere una unica immagine mnemonica finale, rappresentata dalla Fig. 34.

Guardando questa Figura, non si può non convenire che i singoli componenti sono integrati in un vortice di interconnessioni evidenti ed innegabili, cui non si può non fare riferimento mentale ogni qual volta si vada ad impostare una terapia ragionata.

Solo così si potrà essere quanto più razionali possibili ed evitare al massimo gli errori sempre possibili per la grande complessità del sistema, che nella illustrazione della figura 34 è ancora ampiamente incompleto.

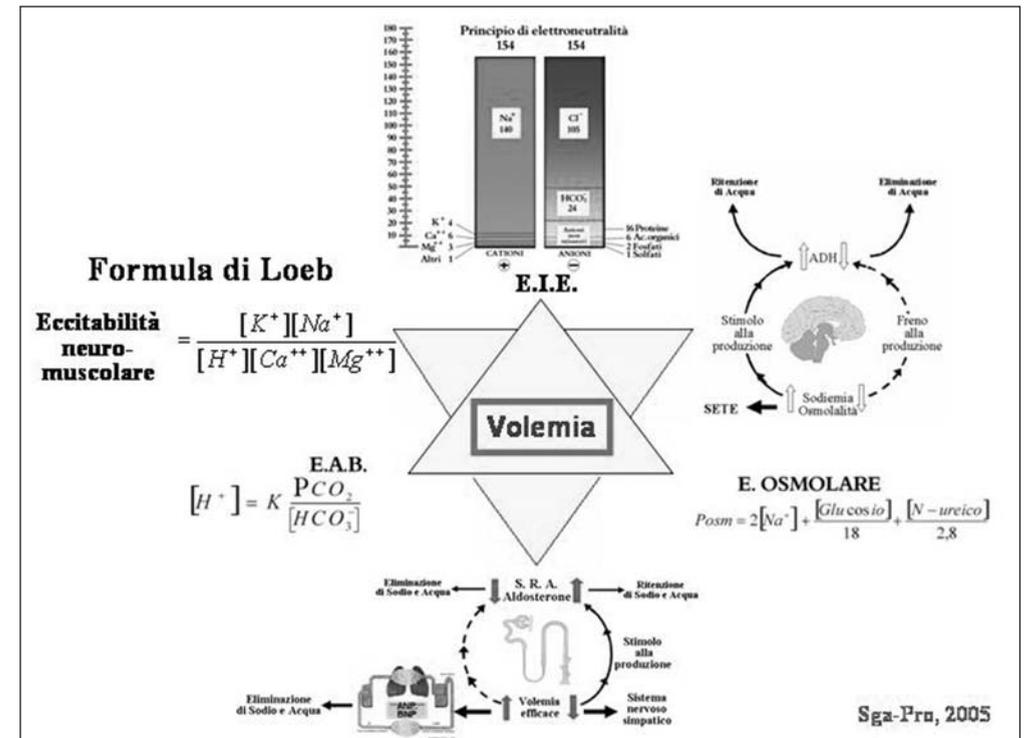


Fig. 34 - Sintesi delle interrelazioni ineludibili in Medicina

zione di idrogenioni) e fegato, pancreas e intestino tenue sono tra i maggiori fornitori di basi (per merito della secrezione di bicarbonato).

L'Equilibrio Acido - Base non subisce alterazioni perché, nelle condizioni normali, gli ioni secreti vengono pressoché completamente riassorbiti. Ma nelle condizioni di patologia questi equilibri vengono sconvolti: basti pensare al vomito gastrico o all'aspirazione con sondino naso-gastrico (e conseguente perdita di acqua, cloro e idrogenioni) oppure al vomito biliare con la perdita di bicarbonato, oppure alla diarrea profusa con perdita di liquidi, bicarbonato o altri Sali, oltre alla possibilità che si verifichino anche diarreie acide.

Senza dimenticare la importante funzione del fegato nella produzione di

ammonio e di glutamina che non è sintetizzata nel rene, ma deriva dal metabolismo epatico.

Ed allora la stella a 6 punte della Figura 34 non è più sufficiente ad esprimere visivamente l'interezza del sistema; ci vuole una stella più completa, che abbia almeno 8 punte per contenere anche l'apparato gastro-enterico e quello epato-pancreatico (ovverosia la "stella polare", o la rosa dei venti).

La mia grande sorpresa e fortuna è stata quella di trovare una stella che faceva al caso mio, disegnata proprio sul pavimento in marmo della mia Parrocchia "S. Nicola Magno" nel mio paese natìo S. Maria a Vico (CE) e realizzata nel 1893 da un prozio di mio padre, il Parroco Carmine Sgambato artefice anche del campanile della stessa Chiesa.



Fig. 35

Dopo averla cercata in tante pubblicazioni e su internet, me la sono trovata dinanzi agli occhi e sotto i miei piedi (Fig. 35).

Ed allora, insieme al solito Sergio Prozzo, mio validissimo collega ospedaliero, col quale abbiamo realizzato quasi tutte le immagini che trovate nel testo, abbiamo

“partorito” l’ultima immagine che ben può essere definita la “stella polare della Medicina interna”, ove sono racchiusi tutti i concetti espressi fin’ora. (Fig. 36).

Analizzando le interconnessioni tra i vari sistemi, sempre più ci si rende conto che il corpo umano è un “insieme inscindibile” e che i singoli apparati, pur nobili nella loro specifica identità, concorrono solo ad un fine supremo in cui ognuno di loro perde la sua autonoma individualità.

Insomma non possiamo non rimanere ammirati dinanzi ad un Uomo organizzato in questo modo così mirabile, così complesso ed indiscutibilmente, troppo perfetto. Talmente perfetto, che potremmo definirlo “divino”.

Henderson L J diceva: “I believe very strongly that the universe has always pos-

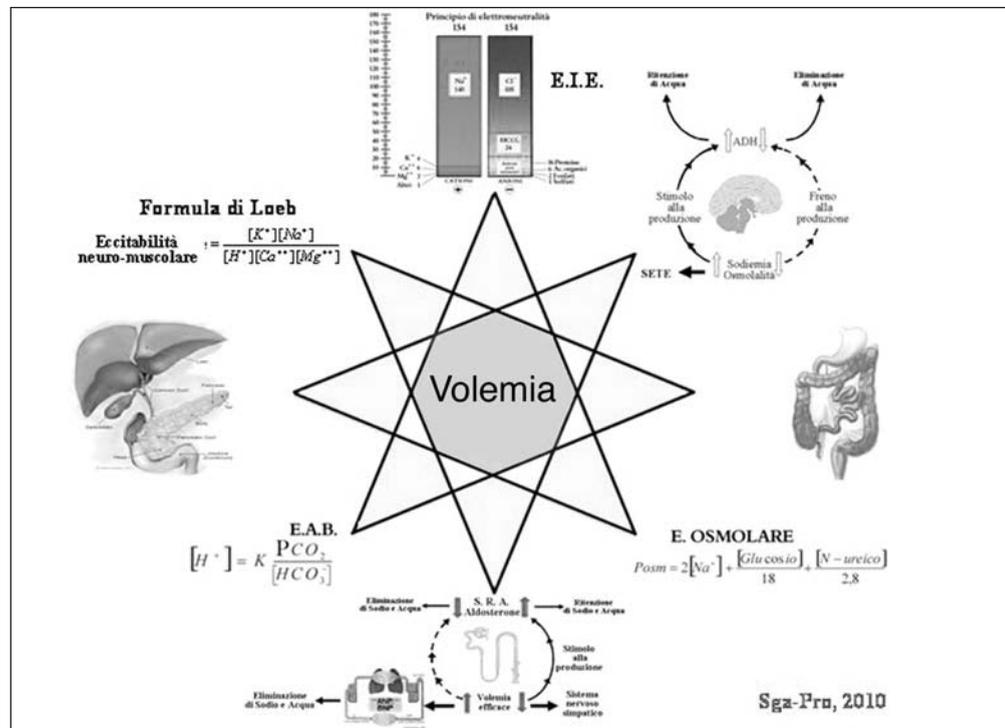


Fig. 36 - La “stella polare” della Medicina Interna

sessed a structure and was never chaotic”. A noi Medici tocca proteggerlo, nel nostro piccolo.

Sono proprio queste tematiche a convincerci che l’Olismo in Medicina non è una parola astratta, né una vacua visione “platonica”, né “la fissazione di alcuni medici all’antica, ormai in estinzione”. L’olismo dei nostri padri, da non confondere con quello delle “medicine alternative”, è fondato su solide basi scientifico-chimico-matematiche e non solo su basi ideali-filosofiche e rappresenta una concreta realtà ineludibile con cui bisogna fare i conti, i-ne-vi-ta-bil-mente, tutti i giorni nella pratica medica.

CONCLUSIONI

Lo studio degli Equilibri deve per forza rappresentare un “fondamentale” nella cultura medica ed è uno dei principi unificanti nella formazione generale in Medicina, che sempre più è orientata alla cura delle patologie gravi nei pazienti critici, pluripatologici e, come tali, complessi, per cui meritevoli di una visione olistica, allargata a 360 gradi e forse anche oltre, non solo in senso orizzontale ma anche in altre dimensioni (“verticali”).

Nella nostra attività lavorativa quotidiana di Medici, non c’è nulla di quello che facciamo routinariamente che non incida o non interferisca su queste materie e queste considerazioni fanno sì che questo tema sia un argomento di cui dobbiamo occuparci per forza.

Esso è praticamente ineludibile, a meno che non vogliamo auto-ingannarci od auto-illuderci.

Proprio questi tipo di Pazienti complessi è più meritevole di una cultura attenta a queste problematiche “sistemiche”, che in definitiva rappresentano il nocciolo della visione olistica e della mentalità tipicamente internistica.

Ogni singolo caso clinico, infatti, è un piccolo esperimento, dove vengono messe a dura prova le nostre capacità diagnostiche e terapeutiche, ed in ogni terapia bisogna trovare la giusta rotta tra Scilla e Cariddi, tra i possibili benefici ed i potenziali rischi attuali e futuri, cosicché, in questi casi, si esalta il valore ed il piacere della Medicina Interna..

Tutta questa complessa problematica viene sviscerata ogni giorno nelle corsie, anche se spesso i profani non se ne accorgono e “vivono tranquilli” (beati loro), perché il bello della “non conoscenza” dei problemi sta proprio in questo, che molti ritengono che i pazienti muoiano “per cause imprecise o per arresto cardio-circolatorio” e non per squilibri idro-elettrolitici, acido-base, osmolari e/o volemi.

La chiave del problema, invece, è nel saper ritrovare la miscela appropriata di tali ioni o meglio “l’insieme armonioso” dei vari sali nelle giuste concentrazioni, tali da mantenere le condizioni vitali nel nostro mare.

E non fa niente che poi “nessuno se ne accorge”, tranne il Malato, perché in fondo si è messo in opera la propria professionalità, magari solo modificando le dosi ed i tempi di infusione (cose che in genere non fanno scalpore, ma che esprimono (per chi è competente) la sintesi della esperienza, della cultura, della prudenza e, quindi, della razionalità dell’Ars medica, frutto di studio, di dedizione e di sacrificio, applicati nelle nostre corsie, con discrezione, senza platealità, secondo il classico “stile internistico”.

E questo è il momento di innamorarsi o di re-innamorarsi della Medicina Interna, perché, come dice un nostro amico campano: “A Medicina Interna è n’ata cosa, c’insegna ch’è ’na persona ogni uomo, fatto a petali sì,... comme a ’na rosa, ma si se sfronna, po’,.... perde ’o profumo”.

Proprio nello studio degli squilibri idroelettrolitici appare evidente il concetto che ogni singolo paziente è “unico, irripetibile, in divenire, indivisibile, in relazione con l'ambiente esterno ed interno, in cerca di equilibrio (chimico-fisico, psichico... e, non ultimo, spirituale)”.

L'Uomo, infatti, non può essere considerato solo un insieme di anioni e cationi, o di acidi e di basi, ma, in maniera eclatante e ineluttabilmente, è da sempre alla ricerca del significato della sua esistenza e delle sue origini nell'Universo.

Lo stesso Henderson, lo scienziato cui dobbiamo essere tutti debitori, “preferiva studiare le variabili tra i sistemi, con l'attenzione volta a caratterizzare la loro struttura e la loro organizzazione, essendo dell'opinione che potrebbe essere possibile, con i mezzi matematici, descrivere le relazioni esistenti non solo tra gli organismi viventi, ma anche nella società e nell'universo in generale”.

Ricerca questi “meccanismi primordiali” e le “teorie unificanti” per capire gli equilibri omeocinetici, rappresenta la visione “olistica” che è tipica del “metodo internistico”.

“Metodo e mentalità” che conducono il Medico ad interrogarsi continuamente sul concetto della vita, sulla sua origine e sulla sua migliore conservazione, perseguendo lo scopo nobile della Medicina, che abbiamo prescelto a 18 anni e che non si capisce perchè, poi, potrebbe o dovrebbe essere rinnegato.

E questa continua ricerca del significato della nostra esistenza, ci porta, inevitabilmente ad “equilibri omeostatici superiori”, non solo chimici, ed alla visione filosofica e religiosa del mistero e dell' “Infinito”.

Ma l'Infinito non può essere contenuto nel Finito e, quindi, ogni giorno,

non possiamo che prendere atto della nostra piccolezza, pur sapendo che ogni Uomo può essere considerato una scintilla di Dio.

“E mi sovvien l'Eterno.....così tra questa immensità s'annega il pensier mio e il naufragar m'è dolce in questo mare” (G. Leopardi, L'Infinito, 1819).

Questo mare di Leopardi è più profondo degli altri, spesso ci si perde nei suoi abissi, ma non per questo possiamo far finta che non esista, perché bisogna “navigarlo” per forza ed allora tanto vale salpare al più presto, seguendo la rotta della “stella polare”, scientifica e spirituale, sapendo che, nel mare della vita, come diceva un mistico spagnolo del '500, Fray Luis de Leòn: “ se descubren nuevos mares cuanto màs se navega”, “si scoprono nuovi mari quanto più si naviga” (citato da Gianfranco Ravasi ne' “I comandamenti”).

BIBLIOGRAFIA

- Adrogué HJ, Madias NE (2000) Primary Care: Hyponatraemia. *N Engl J Med*, 342, 1581-1589, 2000.

- Adrogué HJ, Madias NE 1997 Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 23 (3), 309-316

- Arieff AI, Ayus JC, Martin AJ, Bruns DE, Ladenson JH, Scott MG, Kashyap AS, Kashyap S, van Heyningen C, Gill GV, Watson ID, Berl T, Adrogué HJ, Madias NE (2000) Hyponatraemia. *N Engl Med* 343, 886-888

- Arieff AI, Llach F, Massry SG (1976) Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: Correlation with brain water and electrolytes. *Medicine* 55, 2, 121- 129

- Astrup P., Severinghaus J. W. – The history of blood gases, acids and bases., 1986, Radiometer A/S, Copenhagen.

- Bartoli E (1976) Fisiopatologia e clinica degli squilibri idro-elettrolitici. La

Medicina Internazionale, 23, 1-108

- Bartoli E (2001) Metabolismo del sodio e dell'acqua nella cirrosi epatica. In: Gentilini P, Aggiornamenti di Fisiopatologia epatica. Ediz, Firenze 153-157

- Bartoli E, Cabassi A, Guidetti F, Regolisti G, Fiaccadori E, Guariglia A, Parrinello G, Fatta A, Torres D, Bologna P (2006) Alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base nelle malattie complesse di interesse internistico. *Intern Emerg Med* 1 (Suppl 1-3): 110S-150S

- Bernard C (1865) Introduction a l'étude de la Medicine expérimental. Ed JB Baillere et fils, Paris. (Ed. it. -1994 - Introduzione allo studio della medicina sperimentale. Piccin, Padova)

- Borghetti A (1997) Le problematiche terapeutiche nelle sindromi ipo-osmolari. In: Atti “Incontri al Fatebenefratelli” N° 3, 3° Seminario, 147-155

- Cannon WB (1932) The Wisdom of the body. Ed Norton, New York. Peter Smith, London, (ristampato 1979)

- Gamble J (1947) Chemical anatomy, Physiology and Pathology of extracellular fluid. Harvard Univers. Press, Cambridge

- Guariglia A, Regolisti G, Vinci S, Borghetti A (1995) Mielinolisi da squilibri osmotici In: Atti XCVI Congr. Soc. Ital Med. Int., Ed Pozzi Roma, Vol II, 48-63

- Guariglia A, Regolisti G, Vinci S, Zambrelli P, Borghetti A (1993) Le problematiche terapeutiche nelle sindromi ipo-osmolari. Atti Gruppo Italiano di Studio di Medicina D'Urgenza (GISMU), Catania, 25-42

- Guarini G e collab (1995) Fisiologia e fisiopatologia dei feed-back omeostatici. Stato dell'arte e prospettive. In: Atti XCVI Congr. Soc. Ital Med. Int., Ed Pozzi Roma, Vol. I, 355-431

- Henderson LJ (1908) The Theory of Neutrality Regulation in the Animal Organism. *Am J Physiol* 21: 427-448.

- Henderson LJ. (1908) Concerning the Relations between the Strength of Acids and their Capacity to Preserve Neutrality. *Am J Physiol* 21:173-179

- Kassirer J P e Bleich H L (1965) Rapid estimation of plasma carbon dioxide tension from pH and total carbon dioxide content. *N. Eng. J. Med.* Vol. 272, N. 20, 1067-1068, May

- Kumar S, Berl T (1998) Electrolyte quintet: Sodium. *Lancet*; 352, 9123

- Loeb J (1916) The organism as a whole, from a physico-chemical viewpoint. G.B. Putnam's Sons, New York, London

- Loeb J (1918) The Origin of the Conception of Physiologically Balanced Salt Solutions. *J Biol Chem* 34 (3): 503-504

- Reynolds R M, Padfield P L, Seckl J R (2006) Disorders of sodium balance. Clinical review. *B M J* 332:702-705

- Rose D.B.: Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disordini elettrolitici. 1995, Mc Graw-Hill Libri Italia, Milano.

- Sgambato F (2005) Gli equilibri omeostatici in Medicina: le interrelazioni fra i sistemi. In: Atti 10° Congr Nazion FADOI in GIMI, 4, 1 (Suppl. 2), 13-23. (Free text: www.incontrifatebenefratelli.com nel settore “Pubblicazioni”)

- Sgambato F, Prozzo S (2003) Gap anionico: un ponte tra i due equilibri. *Giorn Ital Med Int* 2 (1), 20-27. (Free text: www.incontrifatebenefratelli.com nel settore “Pubblicazioni”)

- Sgambato F, Prozzo S, Caporaso C, Milani L, Sgambato E, Piscitelli G L (2007) La fisiopatologia clinica delle ipersodiemie. *Relaz XI Congr Nazion FADOI 2006, Ital Journ Med* 2: 6-18 . (Free text: www.incontrifatebenefratelli.com nel settore “Pubblicazioni”)

- Sgambato F, Sgambato E, Fucci A (2006) La formula di Loeb: una ricca eredità

dissipata. Emerg. Care Journ II, IV, 13-20

- Sgambato F., Prozzo S., 2003 - Le iponatriemie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. Giorn Ital Med Int Vol 2, Supplemento 2, 8-37, Atti 8° Congr Naz FADOI, Marzo . (Free text: www.incontrifatebenefratelli.com nel settore "Pubblicazioni")

- Sgambato F., Prozzo S., Caporaso C.: L'equilibrio acido-base nella pratica clinica senza logaritmi, Atti del quinto seminario in "Equilibrio acido base ed idroelettrolitico", Incontri al Fatebenefratelli, 1998, 51-65, Benevento.

- Sgambato F., Prozzo S., Milano L., Sgambato E., G. L., Piscitelli G. L., Fucci A. - Gli equilibri omeostatici in Medicina: dalla fisiopatologia alla filosofia". Conferenza all' Accademia Lancisiana. Il Policlinico Sez. Prat. 2009; 116, I-146/ I-166

- Sgambato F., Prozzo S., Sgambato E., Milano L., Piscitelli G. L., Fucci A. - L'equilibrio idro-elettrolitico in Medicina Interna: guida ad una terapia infusione ragionata. Relazione 10* Congr. Naz. S.I.M.I., Intern Emerg Med, 2008, 3: S236 – S252

- Sgambato F.: Un nuovo teorema. Ovverosia può la filosofia napoletana essere applicata all'equilibrio acido-base? Ah saperlo, saperlo. Eur. Resp. News, 1995, Anno III, N 2, 45-48.

- Sorensen S.L. (1909) Enzymstudien. II. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. Biochem. Z. Vol. 21:131, 201

- Sterns RH (1990) The treatment of hyponatremia: First, do no harm. Am J Med 88:557

- Vulterini S (1998) L'equilibrio idroelettrolitico: le basi fisiopatologiche – in Att, "Incontri al Fatebenefratelli"-Benevento N° 6, 5° Seminario, 21-35

- Vulterini S, Colloca A, Chiappino MG, Bolignari P (1992) L'equilibrio acido-base ed il suo studio mediante il dosaggio degli elettroliti del sangue venoso. Ediz Instr. Laboratory, Milano.

- Vulterini S.: Le basi fisiopatologiche dell'equilibrio acido-base. Il policlinico – Sezione pratica, 1994, Vol. 101, N.21, 720-752.

* * *

***“Conosco molti paesi “da terzo mondo”
e posso assicurare
che la loro cultura sociale non consente di abbandonare
un nonno alla sua sorte,
in un miserabile campo di concentramento con giardino,
legato al letto
perché non dia fastidio all' ora della telespazzatura.
Al contrario i nonni muoiono nelle loro povere case,
ma circondati dall' amore dei parenti,
perché quella gente “da terzo mondo”
apprezza l'utile esperienza degli anziani”***

LUIS SEPÚLVEDA, *Il potere dei sogni*, 2004