

L'equilibrio idro-elettrolitico in Medicina Interna: guida a una terapia infusionale ragionata

F. Sgambato

In collaborazione con S. Prozzo • L. Milano •

E. Sgambato • G.L. Piscitelli • A. Fucci

© SIMI, Società Italiana di Medicina Interna 2008

Abstract *The intravenous infusion of fluids and electrolytes is pivotal in the “therapeutic arsenal”. Nevertheless, a systematic approach to these issues is rarely carried out and they are only marginally discussed in the various congress; yet water, sodium, potassium, hydrogenions, bicarbonates, etc. are “crucial to preserve life”.*

Critical multipathological and complex internistic patients deserve a careful knowledge which pays attention to these “systemic” issues, that represent the core of holistic vision and of the typical internistic mentality.

The solution to this problem is finding again “the harmony” of electrolytes and this paper goes into all these topics investigating practical physiopathological and therapeutic aspects.

Key words *Intravenous fluids · Idro-electrolitic balance · Acid-base balance · Osmolar balance · Volemic balance*

Introduzione

L'infusione per via endovenosa di liquidi e di elettroliti rappresenta uno dei più comuni interventi in medicina ed è utilizzata in tutto il mondo sanitario.

Ciononostante, lo studio per l'impiego di queste sostanze non viene adeguatamente discusso e le conoscenze, circa il loro razionale utilizzo in ambito clinico, vengono affidate alle prime esperienze estemporanee negli anni di frequenza nelle corsie universitarie e/o ospedaliere.

In particolare, non viene effettuato un approccio sistematico a questi argomenti che trovano spazio solo marginalmente nei vari congressi, ove si registra uno scarso interesse a trattare argomenti riferiti agli equilibri idro-elettrolitico, acido-basico e osmolare, definiti “temi orfani”.

Eppure l'acqua, il sodio, il potassio, gli idrogenioni, i bicarbonati e gli altri elettroliti sono “essenziali per il mantenimento della vita”, in particolare nelle patologie acute e nei pazienti critici, ove diventa indispensabile salvaguardare quello che Claude Bernard chiamava “*il milieu interieur*”, nel suo famoso testo fondamentale di Fisiologia del 1865 [1].

Egli diceva: “L'uomo è immerso in un *milieu interieur*, che funge da sistema unificante di tutto l'organismo, e il cui equilibrio deve essere sempre salvaguardato” e aggiungeva: “La stabilità del *milieu interieur* è la condizione essenziale per l'esistenza della vita libera”.

Riprendendo questi concetti 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)

F. Sgambato (✉) · S. Prozzo · L. Milano
E. Sgambato · G.L. Piscitelli · A. Fucci
Dipartimento di Medicina,
Unità Operativa Complessa di Medicina Interna
Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli
Viale Principe di Napoli 14A
82100 Benevento
e-mail: sgambatof@gmail.com

e dai suoi “colleghi di staffetta” Lawrence J. Henderson (1878–1942), Jacques Loeb (1859–1924) e Walter B. Cannon (1871–1945).

Henderson elaborò l’omonima Equazione di Henderson (1908) cruciale per lo studio dell’Equilibrio acido-base [2–4] e J. Loeb contribuì con l’omonima formula di Loeb (1916), utile per capire i rapporti intercorrenti fra l’equilibrio acido-base e l’equilibrio idro-elettrolitico nel suo libro dal titolo emblematico “*The organism as a whole...*” “L’organismo come un intero”, chiara espressione di una mentalità olistica [5–7].

W.B. Cannon, nel 1926, conì 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 ogniqualvolta si verifichi una variazione delle condizioni pre-esistenti [8]. Nel 1932 pubblicò il famoso libro “*The Wisdom of the body*” “La Saggia del corpo” dedicato a questo tema [9].

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.

Alcuni di questi meccanismi omeostatici dell’organismo umano (ad esempio pH del sangue, equilibrio ionico, equilibrio osmolare, volume plasmatico, temperatura corporea, pressione arteriosa, consumo energetico, ecc.) sono strettamente connessi alla sua sopravvivenza.

In effetti nella pratica clinica di che cosa è fatto questo *milieu interieur* o, meglio ancora, quali sono gli equilibri omeostatici cruciali da salvaguardare?

La risposta può essere semplice: sicuramente *in primis* gli equilibri dell’ossigeno e degli idrogenioni e, di conseguenza, quello dell’acqua; quando poi parliamo di acqua viene automaticamente in mente il sodio, che rappresenta lo “scheletro osmotico dell’organismo” e che è strettamente correlato all’acqua stessa; di converso poi sodio e acqua riportano inevitabilmente al concetto di Volume plasmatico circolante (Volume Efficace di Sangue Arterioso - VESA) (Fig. 1).

Nelle condizioni cliniche in cui questi sistemi omeostatici vengono alterati si è costretti, spesso, a fare uso della terapia infusioneale, volta a ripristinare le condizioni di equilibrio preesistenti. In queste condizioni, per mantenere costante (o per ripristinare) il *milieu interieur* di Claude Bernard, è indispensabile che in qualsiasi istante vengano salvaguardati quattro principi fondamentali:

- il principio di “elettroneutralità” (equilibrio ionico);
- il principio di “neutralità” (equilibrio acido-base);
- il principio di “iso-osmolalità” (equilibrio osmolare);

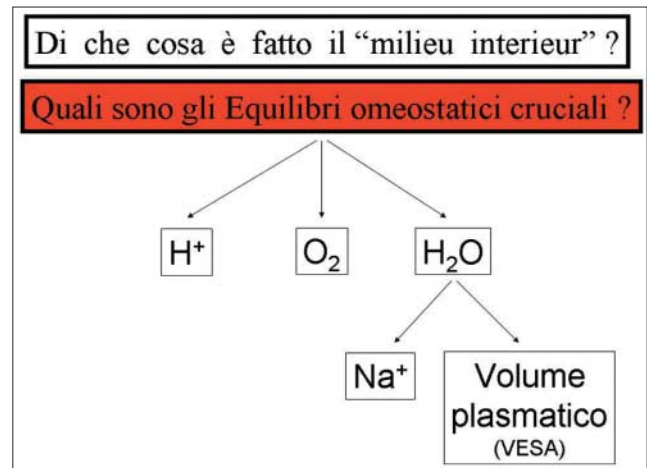


Fig. 1 Il *milieu interieur* e gli equilibri omeostatici cruciali

- il principio di “iso-volemia” (equilibrio volemico), oltre ovviamente all’equilibrio termico e a quello energetico.

Per motivi facilmente deducibili, legati a questioni di tempo e di spazio disponibili, mi riferirò solamente ai quattro “principi fondamentali”, in maniera sintetica, rinviando ad altre occasioni un ulteriore approfondimento.

Il principio di “elettroneutralità” (equilibrio ionico)

L’ equilibrio idro-elettrolitico (o 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) anche se qualche singolo componente di essi può cambiare temporaneamente la sua concentrazione.

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 (EAB), 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 7,40 cioè tendenzialmente basico (o alcalino).

Con il termine di *elettroneutralità*, invece, si intende che le cariche negative (anioni= α privativa, senza ioni) devono essere controbilanciate da un pari numero di cariche positive (cationi), in modo da annullarsi scambievolmente dal punto di vista ionico.

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

Nella presente relazione faremo sempre riferimento alla situazione del plasma o del siero, perché, nel curare

i nostri pazienti nella pratica clinica, dobbiamo basarci per forza 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. 2) e nella Tabella 1 [10–13].

Dalla Tabella 1 si evince chiaramente che la somma dei cationi ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++} + \text{Altri}$) corrisponde a 154 mEq/L e la somma degli anioni raggiunge lo stesso valore totale di 154 ($\text{Cloro}^- + \text{Bicarbonati}^- + \text{Proteine}^- + \text{Fosfati}^- + \text{Solfati}^- + \text{Acidi Organici}^-$).

Questo è il motivo per cui la classica soluzione fisiologica allo 0,9%, utilizzata comunemente nella pratica clinica, è costituita in modo da contenere 9 grammi di cloruro di sodio per ogni litro, perché solo con queste

quantità in grammi si hanno 154 mEq di Na e 154 mEq di Cloro, che rispettano la fisiologia umana.

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 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/L, cioè corrispondente quasi a quella normale plasmatica che oscilla tra 290 e 295 mOsm/L.

Nello stesso tempo, però, se sottoponiamo ad analisi le soluzioni fisiologiche comunemente utilizzate nel nostro reparto per conoscerne il pH, possiamo scoprire con grande sorpresa che esso oscilla da valori di 4,5 fino a valori di 7,0, mentre non troveremo mai un valore di pH di 7,40 pari o vicino a quello fisiologico.

Possiamo affermare, quindi, che l'utilizzo della soluzione “normale”, cosiddetta fisiologica, rispetta sia il principio della elettro-neutralità che quello della iso-osmolalità, mentre non rispecchia il principio della neutralità acido-base, per cui “non è perfettamente fisiologica”.

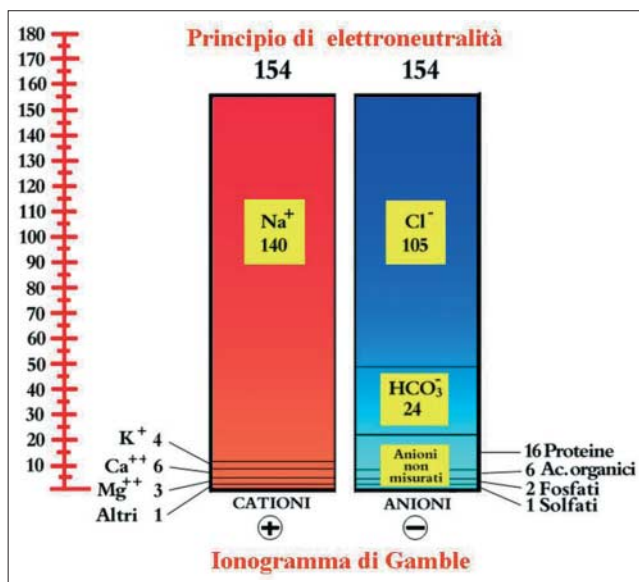


Fig. 2 Principio di elettroneutralità. Ionogramma di Gamble

Tabella 1 Valori numerici dello ionogramma di Gamble. Modificata da [11]

Cationi mEq/L		
Na^+	140	H^+ Litio^+ Paraproteine^+
K^+	4	
Ca^{++}	7	
Mg^{++}	3	
Altri ⁺	1	
<hr/>		
154		
Anioni mEq/L		
Cl^-	105	- Ac. Urico ⁻ - Ac. Lattico ⁻ - Ac. Citrico ⁻ - Chetoacidi ⁻
HCO_3^-	24	
Proteine ⁻	16	
Ac. organici ⁻	6	
HPO_3^-	2	
SO_2^-	1	
<hr/>		
154		

Il principio di “neutralità” (equilibrio acido-base)

S.P.L. Sorensen (1868–1939), direttore del laboratorio Carlsberg di Copenaghen, dimostrò nel 1909 che “la normale concentrazione dello ione idrogeno è un fattore essenziale in tutti i processi biologici” [14].

Tale concentrazione degli idrogenioni deve oscillare, nella norma, intorno a 40 nanoEq/L (corrispondenti ad un pH di 7,40) e variazioni di questi numeri possono alterare tutti i processi metabolici. Se ne può dedurre che gli H^+ liberi, in effetti, sono in concentrazioni estremamente piccole (nanoEq) e la loro stabilità in un range ristretto (da 16 a 160 nanoEq) è cruciale per il mantenimento della vita. Questa è la più sorprendente qualità dei nostri sistemi omeostatici, come espresso da L.J. Henderson (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”) [15]. Egli, professore di fisiologia ad Harvard, studiò i sistemi biologici dal punto di vista matematico e fisico-chimico e, affascinato dalla proprietà del sangue di tamponare grandi quantità di acidi e basi, descrisse i sistemi tampone e li caratterizzò matema-

ticamente, mettendo a punto nel 1908 la sua geniale e fondamentale formula detta di Henderson:

$$[H^+] = K \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

Da questa equazione, generalmente poco nota, fu elaborata la famigerata e superflua Equazione di Henderson- Hasselbalch, molto nota, in cui comparvero gli antipatici logaritmi.

$$pH = pk + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Nella precedente equazione di Henderson, invece, già era stata sintetizzata benissimo 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 (al numeratore) e la concentrazione dei bicarbonati (al denominatore) secondo una costante (K) e non c'era certo bisogno di ulteriori complicazioni logaritmiche.

La poco famosa (ma basilare) equazione di Henderson-Kassirer.

L'acido carbonico non è altro che una CO₂ disciolta in acqua (CO₂ + H₂O = H₂CO₃) e presenta una relazione perfettamente lineare con la pressione dell'anidride carbonica (pCO₂) cioè "più aumenta la pressione della CO₂ più quest'ultima si discioglie nell'acqua stessa e forma acido carbonico". Per questi motivi l'equazione di Henderson può essere espressa anche in un altro modo, sostituendo al numeratore l'acido carbonico con la pCO₂, come fu genialmente proposto da Kassirer [16] dando origine alla definitiva equazione di Henderson-Kassirer che è la più semplice da utilizzare:

$$[H^+] = K \frac{[PCO_2]}{[HCO_3^-]}$$

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 e a regolare la concentrazione del bicarbonato è soprattutto il rene, possiamo concludere che la concentrazione degli idrogenioni è la risultante del rapporto fra la funzione del polmone e quella del rene (Fig. 3).

Questa immagine ci semplifica la memorizzazione della formula ed è semplice richiamarla alla mente considerando che il polmone sta al di sopra del diaframma (linea della frazione) e il rene al di sotto di esso.

Il principio di "iso-osmolalita" (equilibrio osmolare)

Nel soggetto normale, l'osmolalità endocellulare e la osmolalità extracellulare devono essere sempre perfettamente

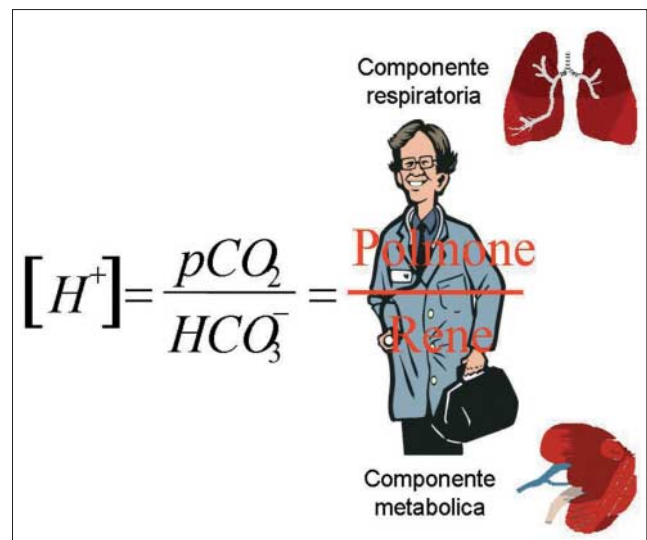


Fig. 3 La concentrazione degli idrogenioni è la risultante del rapporto fra la funzione polmonare e quella renale

uguali. L'osmolalità esprime la concentrazione di sostanze osmoticamente attive (osmoli) presenti in un litro di acqua. Essa può essere calcolata con una semplice formula o può essere misurata con l'osmometro, che valuta il punto di congelamento del plasma o della soluzione, in base al principio che il punto di congelamento diminuisce in funzione della concentrazione delle osmoli, cioè è tanto più basso quanto maggiore è la concentrazione del soluto presente.

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

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

La concentrazione del Na⁺ viene moltiplicata per 2, perché bisogna tener conto anche degli anioni che comunemente si associano al Na⁺ e l'accompagnano, quali ad esempio il cloro o il bicarbonato (nel cloruro di sodio o nel bicarbonato di sodio).

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 si deduce chiaramente che nel liquido extra-cellulare (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.

La quantità assoluta di sodio presente nel liquido extra-cellulare (LEC) ne regola lo stato di idratazione, facendo sì che per ogni 140 mEq di Sodio si accumulino (o venga trattato) 1 litro di acqua.

In termini di osmolalità, quindi, di tutte le complessive 290 mOsm/kg presenti nel LEC, almeno 280 mOsm

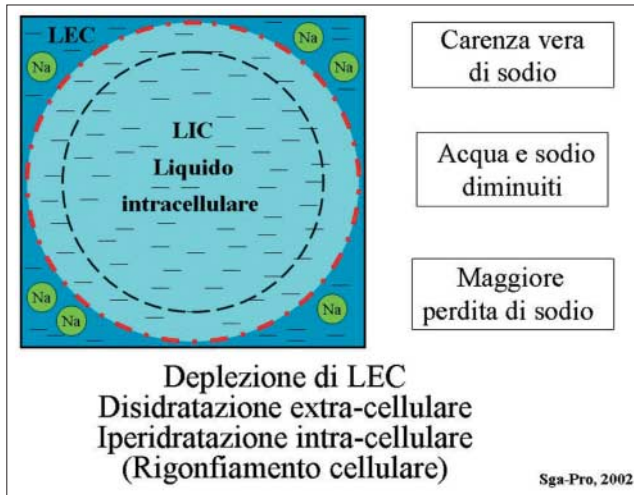


Fig. 4 Carenza di sodio nel LEC, rigonfiamento cellulare

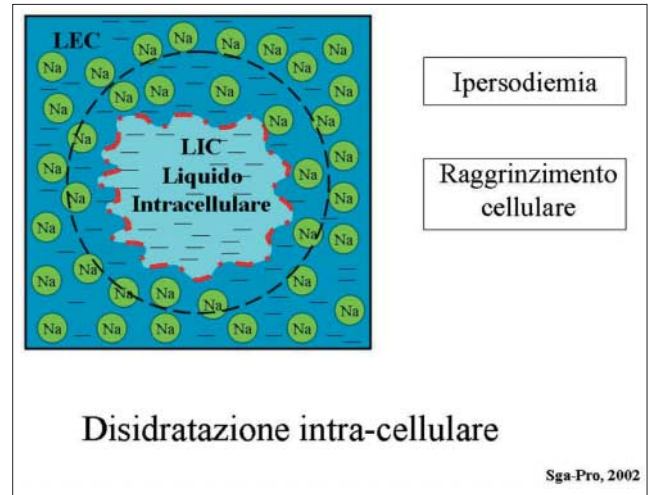


Fig. 5 Eccesso di Sodio nel LEC, raggrinzimento cellulare

sono dovute al sodio e ai suoi principali anioni (cloro o bicarbonato), per cui normalmente i sali di sodio rappresentano più del 95% dell’osmolalità totale. In questo sistema, l’acqua passa liberamente dallo scompartimento intracellulare a quello extracellulare (o viceversa), in base alle variazioni della pressione osmotica, fino a raggiungere l’equilibrio e in pratica l’osmolalità del LEC è dovuta in particolar modo al Na⁺.

La presenza di un sodio plasmatico ridotto determina un passaggio di acqua dall’esterno all’interno delle cellule con *rigonfiamento cellulare* per iperidratazione (Fig. 4).

Il sodio plasmatico *in eccesso* determina, al contrario, un passaggio di acqua dalle cellule verso l’esterno ove staziona, con conseguente *raggrinzimento delle cellule* per disidratazione intracellulare (Fig. 5).

Ne consegue intuitivamente quanto sia importante mantenere la concentrazione del sodio nei limiti della normalità e quanto sia importante scegliere il tipo di soluzione giusta da infondere nelle diverse occasioni cliniche.

Le interrelazioni esistenti tra i tre equilibri

Il mantenimento della stabilità del *milieu interieur* di Claude Bernard è assicurato dalle interrelazioni esistenti tra i tre equilibri (ionico, acido-base e osmolare) espressi graficamente nella Figura 6, che consente di acquisire alcune informazioni utilissime sia nella fisiologia che nella patologia:

- Esistono connessioni evidenti fra l’equilibrio acido-base e quello idro-elettrolitico, i quali presentano alcuni elemen-

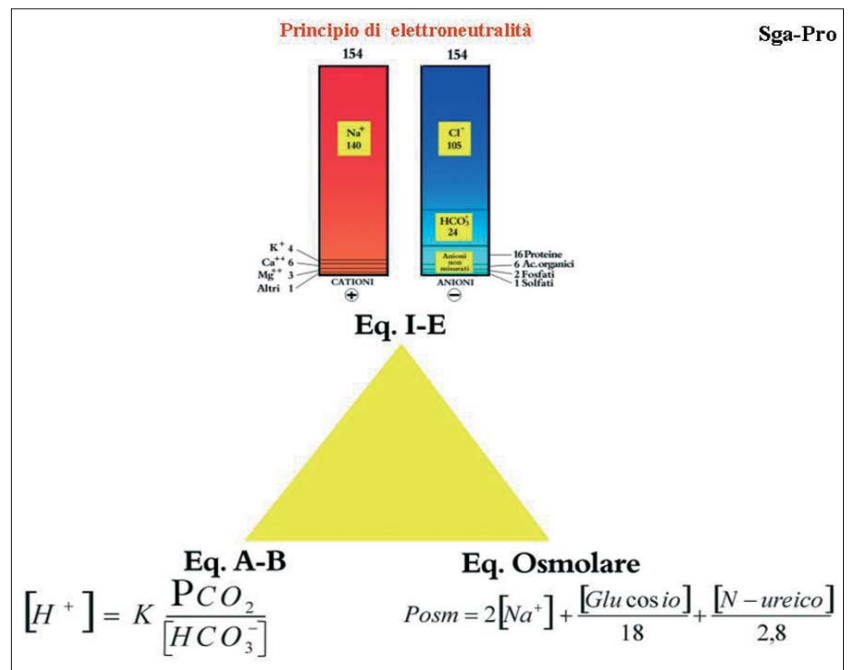


Fig. 6 La sintesi delle interrelazioni fra i tre esistenti sistemi: equilibrio acido-base (Eq. A-B), equilibrio idro-elettrolitico (Eq. I-E) ed equilibrio osmolare (Eq. Osmolare)

ti strettamente in comune, quali i bicarbonati (rinvenibili tra gli anioni, nella colonna di destra dello ionogramma di Gamble e altrettanto presenti al denominatore nella equazione di Henderson); modificazioni sieriche di questo anione, ovviamente, si riflettono in entrambi i sistemi.

Inoltre, nella colonna di sinistra tra i cationi sotto la voce “altri”, si possono reperire gli idrogenioni (Tabella 1), i quali sono presenti ovviamente anche nell’equazione di Henderson.

- Gli idrogenioni sono presenti in una quantità ridottissima (appena 40 nanoEq/L, in confronto ai 140 milliEq/L del sodio) ovvero sono presenti nell’ordine di grandezza di circa 3 milioni di volte inferiore 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, nell’ordine anche di soli 50 nanoEq).
- Esiste una connessione evidente anche 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 dell’osmolalità, in cui anzi esso 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 oscillazioni, 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 di destra degli anioni ove ci sono i bicarbonati e il cloro. Se diminuiscono i bicarbonati (ad esempio in caso di diarrea alcalina) devono per forza aumentare gli altri anioni onde rispettare l’elettroneutralità e, 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); per rispettare l’elettroneutralità, alla ipo-bicarbonatemia corrisponderà una ipercloremia (acidosi iper-cloremica).

Nel senso inverso (ad esempio nel caso di un paziente con vomito “gastrico” persistente, che quindi perde molto acido cloridrico - H^+ e ClO^-) la perdita di cloro verrà rimpiazzata da una corrispondente quantità di ioni bicarbonato (con un rapporto 1:1 per lo stesso meccanismo precedente).

La perdita degli idrogenioni e l’aumento dei bicarbonati, che si sono liberati, faranno emergere un’alcalo-

si metabolica con ipocloremia. In questi casi la terapia prevede la somministrazione di cloruro di sodio (soluzione fisiologica) che ha la duplice funzione di reintegrare le perdite di cloro e, contemporaneamente, di correggere il deficit di volume.

Anche in questo caso, somministrando soluzione fisiologica vengono infuse parti bilanciate di cationi (sodio) e anioni (cloro) senza alterare l’elettroneutralità sierica tra anioni e cationi, ma la normalizzazione del cloro all’interno della colonna degli anioni farà diminuire i bicarbonati che dovranno lasciare il loro posto, rinormalizzando così la situazione di alcalosi che si era determinata.

Nelle condizioni cliniche, invece, in cui il cloro e i bicarbonati sono diminuiti entrambi, questo reperto ci fa capire che esiste un patologico aumento di qualche altro anione non misurato, presente nella colonna di destra e che deve essere ricercato con le appropriate indagini e trattato adeguatamente [17–19].

- A prima vista, tra l’equilibrio acido-base e l’equilibrio osmolare (Fig. 6) sembra che non ci sia alcun collegamento e, infatti, nelle due formule non si intravedono punti di contatto, perchè nessun elemento presente in una di esse appare anche nell’altra.

Ma il Bicarbonato (HCO_3^-) al denominatore della formula 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. Nella pratica clinica, 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 delle sostanze contenute nelle colonne dello ionogramma di Gamble, che tanto richiamano alla mente le due torri gemelle (*Twin Towers*), il cui equilibrio va sempre salvaguardato per non fare crollare il sistema.

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

Che cosa succede quando viene infuso un litro di soluzione “fisiologica” in una persona normale?

Nell’uomo normale, del peso corporeo totale di 70 Kg l’acqua ne rappresenta il 60% (42 litri) (di cui il 40% distribuita nel compartimento intracellulare – LIC, 28 Litri –

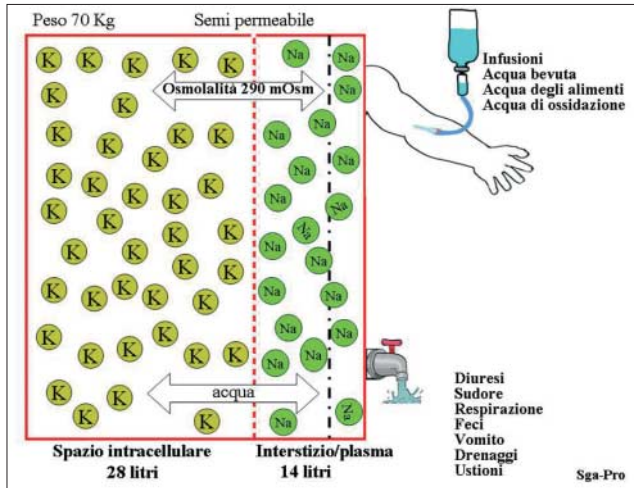


Fig. 7 Rapporti tra liquidi corporei, infusioni esterne e sistemi di compenso (entrate e uscite)

e il 20% nel compartimento extracellulare – LEC, 14 Litri –) (Fig. 7).

In quest’ultimo (plasma e interstizio) il sodio è contenuto nell’ordine di 140 mEq per ogni litro ed il cloro nell’ordine di 105 mEq per ogni litro.

Immaginiamo che questa persona si comporti come un contenitore chiuso (senza uscite) in cui venga infuso un litro di “fisiologica”, cioè acqua con 154 mEq di sodio e 154 mEq di cloro.

In prima istanza sembra che ci sia una differenza di concentrazione tra il contenuto di sodio in un litro di plasma (che ne contiene 140 mEq) ed il litro di fisiologica (che ne contiene 154 mEq), ma in effetti la differenza non esiste perchè la quantità di sodio è la stessa in pro-

porzione all’acqua in cui essa è disciolta, in quanto una parte del litro di plasma è occupato dalle Proteine.

La differenza, invece, è consistente relativamente agli ioni cloro (105 nel plasma vs 154 nella fisiologica) in quanto nel litro di plasma sono contenuti, per conservare la elettro-neutralità, anche altri Anioni (*in primis* i bicarbonati – 24 mEq/L – oltre agli acidi organici, ai fosfati, ai solfati, alle proteine, ecc.) che mancano, invece, nella fisiologica.

Quello che conta di più nella classica soluzione fisiologica è che essa sia isotonica (o iso-osmotica); la sua osmolalità, infatti, è 308 mOsmoli/L, cioè corrispondente quasi a quella normale plasmatica che oscilla tra 290 e 295 mOsm/L.

La parola “isotonica” esprime quella condizione in cui due soluzioni hanno concentrazioni dei soluti e pressioni osmotiche uguali o costanti, per cui iso-tonico e iso-osmotico sono sinonimi (iso: prefisso per indicare “uguale”).

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 l’elettro-neutralità ionica non viene compromessa, ma bisogna sempre tener conto che il Na ha una grande responsabilità nell’equilibrio osmolare e, inevitabilmente, anche nel mantenimento della volemia.

L’infusione di 1 L di fisiologica non modifica la osmolalità perchè le proporzioni di acqua e sale sono uguali a quelle del plasma, mentre 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 (Fig. 8) [20, 21].

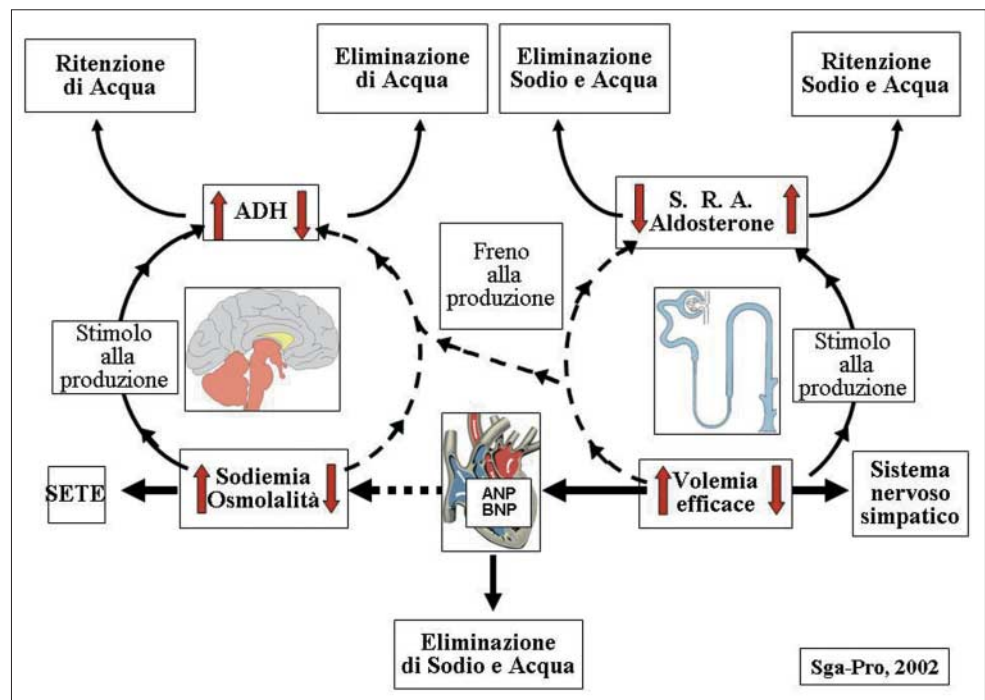


Fig. 8 I rapporti tra sodiemia-osmolalità e volemia, regolati dai sistemi endocrini cerebrale (ADH), renale (Sistema R.A. Aldosterone) e cardiaco (ANP, BNP)

Anche la concentrazione del sodio (sodiemia), ovviamente, viene modificata dall'infusione di un litro di fisiologica, ma solo in minima parte. Con l'aggiunta di 154 mEq di sodio ci aspetteremmo, a una prima valutazione superficiale, una modifica cospicua del valore normale plasmatico di 140 mEq/L, ma in effetti non è così perchè abbiamo aggiunto anche un 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 e ne consegue che, in concreto, abbiamo aggiunto *ex novo* solo 14 mEq 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/L passerà solamente a 140,35 con una variazione pressocchè non significativa (Fig. 9).

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.

H.J. Adroguè [22, 23] ha proposto la formula espressa in Figura 10 per calcolare i cambiamenti che avvengono nella sodiemia di un paziente, in seguito all'infusione di un litro di soluzione contenente sodio.

Anche B.D. Rose condivide l'utilizzo di questa formula [24] anche se sottolinea che "vi sono numerose limitazioni". In ogni caso essa è valida sia con la soluzione

ne fisiologica 0,9%, contenente 154 mEq/L di sodio, che con la soluzione ipertonica 3%, contenente 513 mEq/L oppure con la soluzione salina ipotonica 0,45%, contenente 77 mEq/L, ecc. In questa formula, al numeratore i valori sono espressi in mEq e 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⁺ perché, in definitiva, non bisogna mai dimenticare che siamo di fronte ad un bilancio continuo fra entrate e 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, ecc.) (Fig. 7) e, per tali motivi, la natura è stata molto previdente approntando numerosi sistemi di controllo e di regolazione.

Concetti generali di fisiologia del sodio

Normalmente l'eliminazione del sodio introdotto con le infusioni (o con la dieta) avviene per via renale ed extrarenale (feci, sudore, ecc.). L'eliminazione per via renale è in dipendenza dell'introito e oscilla dai 100 ai 250 mEq/die; l'eliminazione extrarenale è nell'ordine dei 20–25 mEq/die.

Il rene ha la grande capacità di riconoscere se 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 sodio 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 e il 18–20% si riassorbe in quelli distali.

Tutte le variazioni della filtrazione glomerulare possono essere compensate dal riassorbimento tubulare, per cui esiste un equilibrio tubulo-glomerulare globale.

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

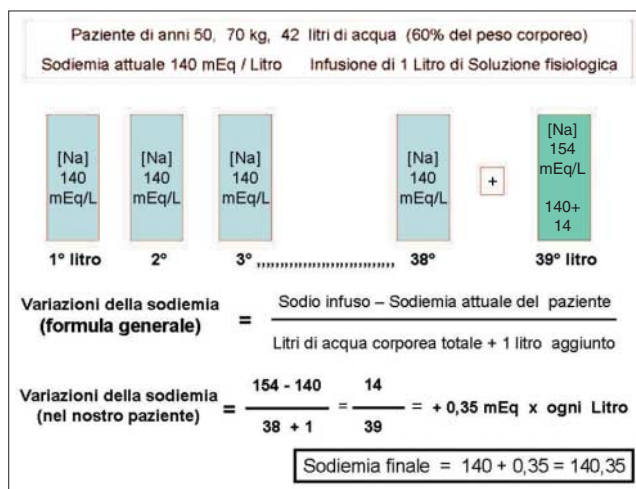


Fig. 9 Variazioni dopo l'infusione di un litro di soluzione fisiologica 0,9% in un soggetto normale

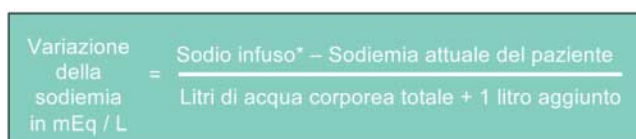


Fig. 10 Calcolo delle modifiche alla sodiemia dopo infusione di 1 litro di soluzione contenente sodio

dagli elettroliti avviene, nella porzione spessa dell'ansa di Henle che è impermeabile all'acqua, per effetto di una pompa elettrogena del cloro [25–28].

Il concetto di “acqua libera”

La branca ascendente dell'ansa di Henle è strettamente impermeabile all'acqua, sia nel suo tratto “sottile” che nella parte “spessa”. Queste due sezioni si differenziano non solo dal punto di vista anatomico, ma anche da quello funzionale: sono tutte e due permeabili al cloruro di sodio, ma nella branca ascendente “sottile” il cloruro fuoriesce nell'interstizio in base ad un trasporto “passivo”; invece, nella parte “spessa” il riassorbimento del cloruro di sodio avviene grazie al trasporto “attivo” del cloro (pompa del cloro) che si trascina dietro passivamente il sodio.

L'acqua rimane nel tubulo e questo meccanismo serve a separarla dagli elettroliti, producendo elevate quantità di quella che si chiamerà “acqua libera” e che proseguirà verso il tubulo distale e il dotto collettore.

Se, a tale livello, c'è ormone antidiuretico (ADH), quasi tutta l'acqua depauperata dagli elettroliti (acqua libera) verrà riassorbita e l'urina sarà concentrata; si otterrà, in definitiva, quella che viene chiamata “clearance negativa dell'acqua libera” perché l'urina (a massima concentrazione) conterrà meno acqua che soluti rispetto al filtrato glomerulare che era iso-osmotico.

Se la quantità di ADH è scarsa, l'urina sarà abbondante e diluita, realizzando una “clearance positiva dell'acqua libera” perché verrà eliminata una maggiore quantità di acqua rispetto alle sostanze disciolte, presenti nel filtrato glomerulare.

Altro elemento cruciale è il canale del sodio, che è uno dei più importanti canali della membrana luminale (apicale) delle cellule del nefrone distale. Questo canale ha un ruolo centrale nella regolazione dell'assorbimento del sodio e dell'acqua ad esso legata (“acqua non libera”) e la sua attività è regolata e stimolata dall'aldosterone attraverso la sintesi di nuove proteine (nuovi canali).

In definitiva, la quantità di sodio che viene escreta corrisponde a quella parte di sodio filtrata che sfugge al riassorbimento ai vari livelli tubulari.

Il sodio totale e la sodiemia: due entità nettamente distinte

Uno degli errori che più comunemente viene commesso è quello di fare confusione tra concetto di sodiemia e di sodio corporeo totale, al punto tale da ritenere che l'ipo-

sodiemia indichi una diminuzione del sodio corporeo totale. In effetti queste parole esprimono due entità nettamente distinte.

La sodiemia rappresenta la concentrazione di Sodio in 1 litro di plasma, misurata in millieq/L (v.n. 140 ± 5 mEq/L). Essa non esprime la quantità di sodio contenuta nell'organismo, ma solo il suo rapporto con il contenuto di acqua.

Il sodio totale, invece, è la quantità assoluta di sodio contenuta nell'organismo *in toto* (v.n. 2880–3000 mEq totali). Questa differenza concettuale fa sì che si possa avere una sodiemia bassa pur avendo un sodio totale alto e viceversa [29].

Se diminuisce il sodio totale si avrà una proporzionale perdita di acqua con una disidratazione extracellulare e la sodiemia si manterrà nella norma, solo se sodio e acqua sono calati in maniera proporzionale (cioè, 1 litro di acqua ogni 140 mEq di sodio).

Analogamente, in caso di aumento del sodio totale si avrà edema (iper-idratazione extracellulare) con mantenimento della sodiemia normale.

L'infusione o l'assunzione di sodio non provoca variazioni della sodiemia se il paziente ha acqua a disposizione.

Che cosa succede 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). La sua osmolalità è quasi pari a quella presente in fisiologia umana normale (pOsm della glucosata = 278 millioSm vs la norma plasmatica di 290–295 millioSm/L).

Sottoponendo a gas-analisi il contenuto liquido di una flebo glucosata è possibile scoprire che anche il pH delle soluzioni glucosate non è nel *range* fisiologico. Anzi esso è ancora più acido con valori che oscillano da un pH di 3,5 ad un pH di 6,5, e le soluzioni con fruttosio (levulosio) vanno da 3,5 a 5,5 di pH.

La loro infusione non rispetta, a maggior ragione, 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 isotonica all'origine (pOsm = 278) ma, appena penetrato nel plasma, lo zucchero viene subito utilizzato dal metabolismo cellulare, scomparendo dal mezzo acquoso, per cui la soluzione infusa 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 e,

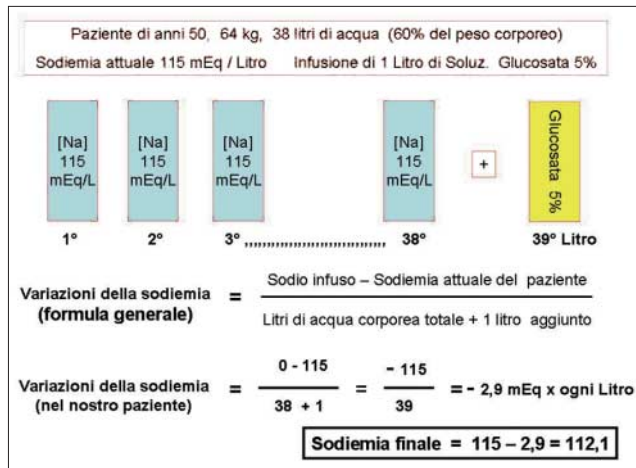


Fig. 11 Variazioni dopo infusione di 1 litro di glucosata al 5% durante iposodiemia

in particolare, 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. 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 "fleboclisi" è molto pericoloso (anche *quoad vitam*) in quei pazienti con sindromi ipo-osmolari, come ad esempio nelle iposodemie sintomatiche o anche inizialmente asintomatiche.

Nella Figura 11 possiamo vedere che cosa succede in un paziente con una iposodiemia di 115 mEq/L al quale, erroneamente, viene praticata un'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 l'encefalopatia del paziente in questione.

Che cosa succede quando viene infuso un litro di soluzione fisiologica in una persona con turbe idro-elettrolitiche?

Tra le tante (troppe) 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/L (*range* 136–145) e si intende iposodiemia un valore ≤ 135 mEq/L.

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 dimostrato ampiamente già da Arieff nel 1976 [30, 31].

L'entrata di acqua nelle cellule crea edema cerebrale e rigonfiamento cellulare (Fig. 4), il che è causa di un'encefalopatia di vario grado, fino alla possibile morte. 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/L, 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 [20, 26–28].

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.

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 [32–40].

In questi casi di carenza "vera" di sodio e 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 l'ipo-volemia è stata corretta ed è stata ripristinata l'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 dell'iposodiemia non deve essere mai troppo rapida, perché anche in questo modo si possono avere gravi danni neurologici irreversibili quali la mielinolisi pontina (demyelinizzazione per causa osmotica delle regioni del ponte encefalico) [41–43].

Nelle forme non sintomatiche, quindi, la correzione deve essere molto graduale. Inoltre, non si deve mai arrivare alla normalizzazione totale della sodiemia (140 mEq/L) ma bisogna porsi come obiettivo di minima il valore di 125 mEq/L e poi agire con ancora più calma e gradualità [42–54].

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/L), perché in questi casi si possono verificare danni neurologici gravi fino alla morte.

Chiedersi sempre: è una forma acuta o cronica? Questi due aggettivi (acuto e cronico) hanno un significato diverso dal solito, riferendosi a variazioni di giorni e non di mesi o anni, come siamo abituati comunemente a ritenere nelle altre patologie. Per iponatremia acuta si intende l'insorgenza da meno di 24 ore o al massimo 48 ore, con o senza manifestazioni neuropsichiche. Anche il concetto di “cronicità”, in questi casi, è diverso dal consueto; essa deve essere intesa nel senso che sono passati 2 giorni dall'insorgenza della iposodiemia e, quindi, già si sono completati i fenomeni di “adattamento” cellulare.

Se la forma di iposodiemia è insorta in un paziente già ricoverato, possiamo dedurre di trovarci dinanzi ad una forma acuta e quindi la terapia potrà essere più aggressiva, sempre che si intervenga a poche ore dalla sua insorgenza. In questi casi i meccanismi fisiopatologici di adattamento cerebrale non si sono ancora verificati o completati e, quindi, una correzione rapida è efficace e non fa correre rischi [20, 38, 55].

Nelle situazioni, infatti, di iposodiemia e ipo-osmolarità extracellulare “acuta”, l'acqua diffonde nelle cellule e si ha aumento di volume non solo delle cellule, ma anche dell'interstizio. A livello della massa cerebrale, ove l'espansibilità è limitata dalla rigidità della scatola cranica, si ha l'aumento della pressione intracranica e comincia un meccanismo di difesa mediante il passaggio di liquido dall'interstizio al liquido cefalo-rachidiano, con decompressione e riequilibrio delle pressioni entro 2–3 ore, anche se il volume cellulare resta aumentato.

Dopo due ore o entro giorni vi sono i cosiddetti fenomeni di “adattamento in uscita dalle cellule”, mediante i quali il potassio ed altre sostanze osmotiche organiche (osmoli non elettrolitiche: aminoacidi, metilamine, polialcoli, cosiddette “osmoli idiogeniche”) passano dall'interno delle cellule all'esterno.

I fenomeni di adattamento cominciati subito, con passaggio di liquidi dall'interstizio al liquido cefalo-rachidiano e al plasma, si completano entro 2–3 giorni.

In seguito alla terapia, eventualmente attuata in modo scorretto, con un reintegro rapido del sodio, aumenta troppo rapidamente l'osmolalità del LEC e si ha una forza traente sull'acqua che passa velocemente dall'interno delle cellule all'esterno.

Questo passaggio brusco (da un aumento rapido del volume cellulare, dovuto alla precedente iposodiemia, a una veloce decompressione) determina una mielinolisi osmotica che si manifesta come sequela tardiva della terapia riequilibrante del sodio.

In assenza di notizie anamnestiche precise, se il paziente al momento del ricovero si presenta già con una sindrome iposodiemica, questa forma clinica deve essere considerata ad “adattamento completato” e, quindi, “cronica”, per cui deve essere trattata di conseguenza con più calma.

Nelle forme acute, l'insorgenza è stata rapida o graduale progressiva?

Questo è un altro quesito cruciale. Se il calo della sodiemia è stato inferiore a 0,5 mEq/L/ora, non avvengono complicazioni importanti [42, 43].

Se il calo è stato superiore a 1 mEq/L/ora, le complicazioni sono molto frequenti (50%) e anche potenzialmente pericolose *quoad vitam*, per il fenomeno delle erniazioni o della marcata ipertensione endocranica [38, 43, 44, 46, 56]. La presenza di edema della papilla (papilla da stasi) o di convulsioni deve indurre ad un trattamento più “aggressivo”, perché quando c'è l'effetto massa sul cervello si tratta di una situazione di emergenza.

In ogni caso, nel correggere l'iponatremia, non bisogna superare i 125–130 mEq/L, perché è proprio a questi valori che scattano i normali fenomeni di adattamento (che in questi momenti del quadro clinico saranno “adattamenti in entrata” nelle cellule).

Come fare per calcolare la quantità di sodio da infondere?

Questo è il punto più controverso e ancora non esiste un consenso diffuso. Nel praticare il calcolo dei mEq di sodio mancanti, uno degli equivoci più comuni è quello di pretendere di voler reintegrare tutto il sodio perso, fino a riportare il valore di sodiemia a 140 mEq/L. Questo è sicuramente un grave errore.

Il valore di riferimento da utilizzare come obiettivo di minima, temporaneo di prima istanza, è 125 mEq/L per

cui, nel caso di un paziente di 64 Kg con circa 38 L di acqua corporea totale e una sodiemia di 115, bisogna reintegrare inizialmente e gradualmente solo 10 mEq per ogni litro.

Nel paziente preso come esempio, in assenza di sintomatologia acuta, se infondiamo fisiologica isotonica (154 mEq/L) 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/L (Fig. 12).

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? Ci vorrebbero 10 litri in 20 ore. E le condizioni cardio-circolatorie e renali ce lo consentono?

Se in casi più gravi 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 Adroguè diventa facile calcolare quale sarà la variazione finale della sodiemia dopo l'infusione di un litro al 3%: sodio infuso (513) – Sodiemia attuale (115) = 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/L al termine della infusione completa (senza tener conto delle uscite) (Fig. 12). Se, in base alla condizione clinica, si è scelto di apportare una correzione di 0,5 mEq/L/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 1 mEq/L/h bisognerebbe 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 120 cc di liquido da una soluzione di 500 cc di fisiologica allo 0,9% (che contiene 77 mEq di sodio) e sostituirli con 10 Fiale di NaCl di 20mEq ognuna. Praticamente si tolgono 18,5 mEq e nella soluzione residua di 380 cc rimarranno 57 mEq ($77 - 18,5 = 58,5$). Aggiungendo le 10 Fiale si

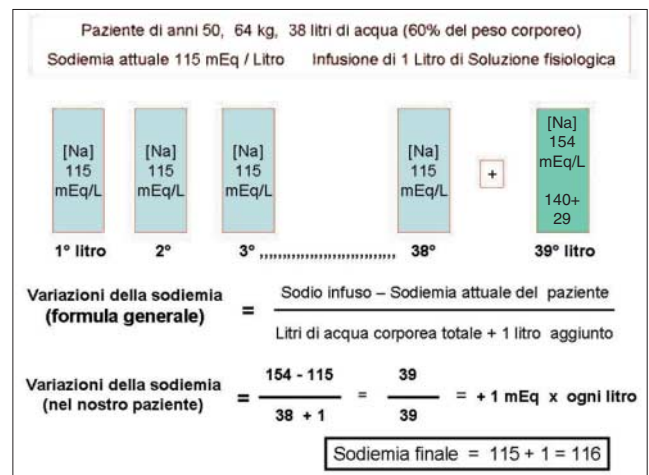


Fig. 12 Variazioni dopo infusione di un litro di soluzione fisiologica 0,9% in un paziente iposodiemico

aggiungono 200 mEq di NaCl. In definitiva, in 480 cc di acqua ci saranno 258,5 mEq di sodio e in due flebo (960 cc) ce ne saranno 517 mEq (nella classica fisiologica ipertonica al 3% 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 e 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 diventerebbe più alta.

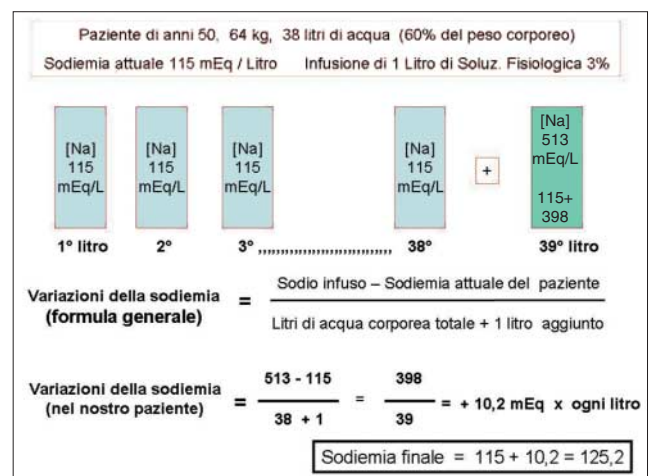


Fig. 13 Variazioni dopo infusione di 1 litro di soluzione fisiologica al 3%

Sfruttando questo razionale, qualora si desiderassero correzioni più rapide, ad esempio nelle forme sintomatiche più gravi, si utilizzano le soluzioni ipertoniche associate a furosemide che fa eliminare urine più povere di Sodio rispetto al plasma (urine ipotoniche) con guadagno di Sodio nel plasma nel bilancio finale.

Nei casi gravi il rischio del trattamento è più basso rispetto a quello della iposodiemia e si può (o si deve) attuare una correzione rapida anche di 1–2 mEq/L/ora.

È indubbio, quindi, che tale terapia debba essere strettamente monitorata con controlli ravvicinati dell'assunzione di acqua, della sodiemia, della diuresi, della sodiuria, ecc. 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 a una velocità superiore a 1,5–2 mEq/L/ora, oltre a tener conto che l'aumento della sodiemia non deve superare, in totale, i 10–15 mEq/L nelle prime 24 ore (cioè 1–2 mEq/L ogni ora nelle prime 3–4 ore e poi 0,5 mEq/L 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 due millilitri di soluzione ipertonica al 3%).

Quali devono essere i tempi di infusione e la velocità della correzione?

In caso di convulsioni o altri sintomi neurologici acuti bisogna programmare un incremento di 1–2 mEq/L ogni ora per 3–4 ore o anche più ore se non si ha risoluzione dei disturbi clinici.

Raggiunto tale obiettivo si deve procedere molto lentamente con un incremento non superiore ai 0,5 mEq/L ogni ora in 1–2 giorni, fino a raggiungere la sodiemia di 125 mEq/L [23, 43, 57–64].

Il limite 0,5 è stato stabilito in base al famoso lavoro di Stern [43, 56] dal quale emerge che utilizzando schemi correttivi superiori anche di poco (0,6 per esempio) cominciano a emergere casi complicati (Fig. 14).

Se non esistono ragioni cliniche particolari o evidenti, è preferibile effettuare la correzione in un periodo di almeno 24 ore, somministrando la metà della dose calcolata in 6–8 ore e il restante nelle rimanenti 15–16 ore [22, 31, 38, 39, 41, 57, 59–63].

L'attivazione eccessiva della diuresi acquosa, con emissione di maggiore acqua libera rispetto al sodio, determina un'accelerazione, magari non voluta, della correzione dell'iposodiemia e questa evenienza si può verificare per varie cause scatenanti concomitanti:

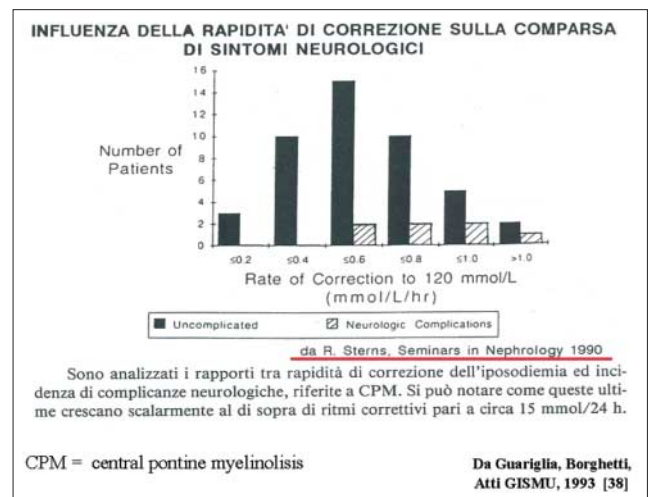


Fig. 14 Influenza della rapidità di correzione della sodiemia sulla comparsa dei sintomi neurologici. Da [38]

- Brusco incremento della diuresi acquosa;
- Eventuale sospensione di farmaci stimolanti l'ADH;
- Poliuria post-obstruttiva.

Queste sono tutte condizioni che aumentano la clearance dell'acqua libera il che, in corso di infusione con fisiologica, equivale a somministrazione di sale assoluto (cioè soluzione fisiologica in cui viene subito eliminata l'acqua).

Quando la correzione viene attuata in modo incongruo, specie se troppo veloce nelle prime 48 ore, si può assistere a un fenomeno demoralizzante di questo tipo: in un primo momento il quadro clinico di compromissione del sensorio migliora sensibilmente, con una fase di illusione generale, per poi ripresentarsi nelle ore o giorni successivi con sintomi neurologici cortico-spinali, bulbo-pontini e depressione dello stato di coscienza. Questo è il tipico quadro della mielinolisi pontina, interpretata spesso per un ictus ischemico con una TAC inizialmente negativa.

Non bisogna, invece, dimenticare che oltre all'ictus ischemico e a quello emorragico, esiste anche l'ictus osmolare. I danni anatomici possono essere evidenziati con la TAC o meglio ancora con la RMN, ma non sono immediatamente visibili. Talvolta occorrono anche 3–4 settimane prima della loro evidenza radiologica per cui nelle prime settimane una negatività alla radiologia non esclude l'esistenza del danno [13, 47, 65].

Alcuni Autori, volendo citare anche le opinioni non concordanti, danno molta importanza proprio ai fenomeni ischemici-ipossici [66–68], in altri casi non attribuiscono l'evento all'eccessiva velocità di correzione della sodiemia [65] ma a fenomeni ancora indefiniti tra cui, secondo alcuni, anche l'eccessiva lentezza nella correzione [69].

Certo è che l'iposodiemia "vera severa" è la classica condizione in cui il medico si trova tra l'incudine e il

martello, perché “la correzione troppo lenta ha una elevata mortalità e la correzione troppo rapida ha ugualmente una elevata mortalità” [28, 48–52, 69, 70]. È proprio il caso di dire che ci vuole equilibrio.

Nei casi gravi è necessario un monitoraggio anche ogni 2–4 ore, se non ora per ora.

Sul piano clinico poi, è indispensabile saper fare distinzione tra forme acute e croniche e al loro interno tra forme asintomatiche, sintomatiche lievi e sintomatiche gravi [20, 23, 34, 38, 41, 71, 72].

Nelle forme croniche (ovvero insorte da più di 48 ore), se il paziente non è sintomatico, il rischio del trattamento è generalmente superiore al rischio dell’iponatremia, per cui la correzione deve essere molto graduale. Non bisogna superare mai la velocità di correzione di 0,5 mEq/L/ora e non bisogna andare oltre i 12 mEq/L nelle prime 24 ore. Nella seconda giornata la correzione deve essere ancora più lenta in modo da non superare i 18 mEq/L totali nelle prime 48 ore. In queste forme può essere utile l’impiego degli acquaretici, antagonisti dei recettori V2R per l’ADH.

La volemia efficace, il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone e il Peptide Natriuretico Atriale

Come abbiamo più volte ripetuto (e mai a sufficienza) l’altro elemento importante che incide in modo sostanziale sul mantenimento dell’omeostasi generale 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 e addominali, 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 che 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, ecc.), 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 ipovolemizzanti sono numerosi: l’emorragia, la diuresi eccessiva, la diarrea

abbondante, il vomito, la febbre, la sudorazione profusa, la paracentesi evacuativa, ecc.

A livello renale un’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 a 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. 11).

Un dato molto importante, infatti, di cui spesso non si tiene conto, è che la sodiemia e la volemia non sono sempre direttamente correlate. Istintivamente, infatti, siamo portati a fare l’associazione mentale tra ipersodiemia e ipovolemia, oppure tra iposodiemia e ipovolemia. E 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 fisiopatologiche diverse [20, 21].

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. 8).

Ad esempio, se si ha una perdita di liquido ipotonico (come nell’eccessiva sudorazione dei maratoneti o nelle diarree acquose abbondanti) vi può essere un’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 dell’emoconcentrazione (ipernatriemia). In questi casi di ipersodiemia con diminuzione del volume plasmatico circolante (ipovolemia ipersodiemica), il primo obiettivo deve essere il ripristino del volume circolante: *la volemia viene sempre prima della sodiemia*.

L’ipovolemia e il possibile conseguente shock ipovolemico, infatti, mettono il paziente in pericolo di vita. L’infusione terapeutica va effettuata inizialmente con normali soluzioni fisiologiche isotoniche anche se c’è ipersodiemia (in realtà le soluzioni fisiologiche sono relativamente ipotoniche rispetto all’ambiente extracellulare del paziente).

Successivamente si procederà alla correzione dell'ipertonicità da ipersodiemia secondo lo schema descritto per le ipersodiemie euvolemiche, cioè con soluzioni relativamente ipotoniche (per esempio 0,45% NaCl) e con una velocità di correzione della ipersodiemia che non deve superare 10–12 mEq nelle prime 24 ore.

Altro esempio chiarificatore della mancata correlazione fra volemia e sodiemia è quello dei pazienti con eccessiva secrezione di ormone antidiuretico, che produrrà una ritenzione di acqua con aumento della volemia e calo della sodiemia per effetto della diluizione.

Questi due semplici esempi dimostrano con facile evidenza che la sodiemia non permette di valutare il volume del LEC, perché osmolalità e volemia non sempre vanno nella stessa direzione, come si è portati a pensare.

Analizzando queste interconnessioni, 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.

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, che non è quello della “medicina alternativa”, è fondato su solide basi scientifico-chimico-matematiche e non solo su basi ideali-filosofiche.

Mettendo insieme gli elementi della Figura 6 (equilibrio idro-elettrolitico, acido-base ed osmolare) con quelli della Figura 8 (neuroendocrino, endocrino renale ed endocrino cardiaco), combinati insieme alla formula di

Loeb, si può ottenere un'unica immagine mnemonica finale rappresentata dalla Figura 15.

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

Solo così si potrà essere quanto più razionali possibili ed evitare al massimo gli errori sempre commettabili per la grande complessità del sistema che è, indiscutibilmente, troppo perfetto. L.J. Henderson diceva: “*I believe very strongly that the universe has always possessed a structure and was never chaotic*” [4]. A noi medici tocca proteggerlo, nel nostro piccolo.

Conclusioni

La terapia infusionale è un cardine nell'armamentario terapeutico a nostra disposizione. Non sempre viene utilizzata con la dovuta attenzione verso tutte le componenti dell'organismo umano con le quali va a interferire e in particolare nei confronti del *milieu interieur* di Claude Bernard, la cui stabilità deve essere sempre difesa contro gli agenti esterni.

Per mantenere tale obiettivo è indispensabile che, in qualsiasi istante, vengano salvaguardati il principio di *elettroneutralità ionica*, il principio di *neutralità acido-base*, il principio di *iso-osmolalità* e il principio di *iso-volemia*, oltre ovviamente all'equilibrio termico e a quello energetico.

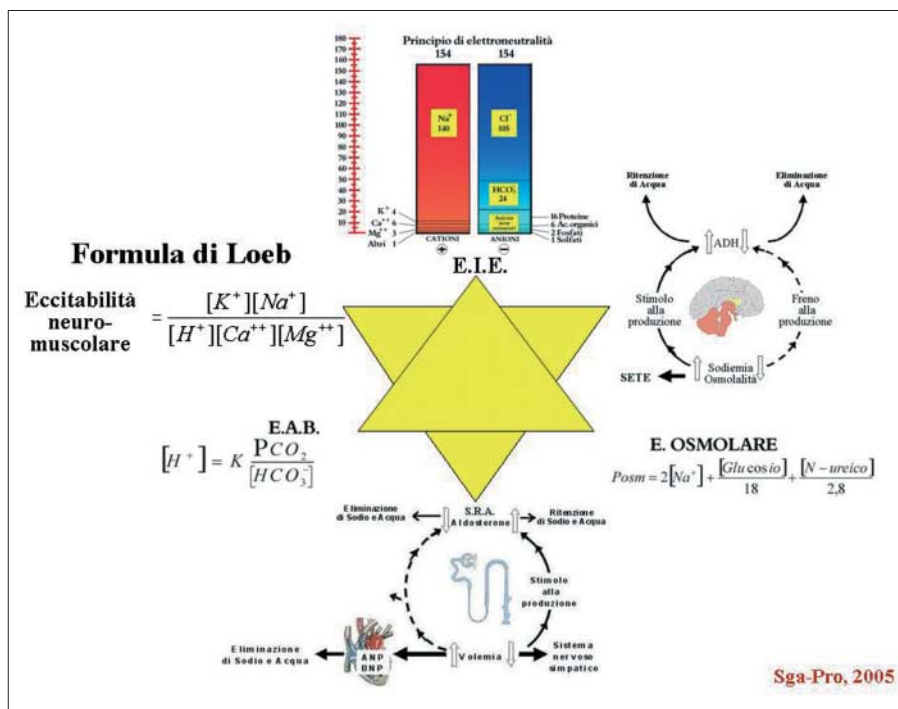


Fig. 15 Sintesi finale delle interrelazioni ineludibili in medicina tra equilibrio idro-elettrolitico (E.I.E.), equilibrio acido-base (E.A.B.), equilibrio osmolare, eccitabilità neuro-muscolare (Loeb), equilibrio neuro-endocrino (ADH), endocrino renale (ERA) ed endocrino cardiaco (BNF, ANF)

Come conseguenza naturale ne scaturisce che lo studio di questi equilibri deve per forza rappresentare un “fondamentale” nella cultura medica generale e degli internisti in particolare, considerato che tutti i medici fanno uso di terapie infusionali per via venosa e che non c’è nulla di quello che facciamo routinariamente che non vada a incidere o a interferire su queste materie.

Esse rappresentano quei temi unificanti nella formazione generale in medicina, indispensabili in particolare nelle corsie universitarie e ospedaliere, che sempre più sono orientate alla cura delle patologie gravi nei pazienti critici, pluripatologici.

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

Ogni singolo caso clinico è un piccolo esperimento, dove vengono messe a dura prova le nostre capacità diagnostiche e terapeutiche e come dice Berl [51]: “possiamo essere dannati se lo facciamo e dannati se non lo facciamo” (“*Damned if we do and damned if we don’t*”) oppure, come si esprime Laurenò [48]: “può essere impossibile definire un livello di correzione che sia sempre completamente libero da rischi”.

In ogni terapia bisogna trovare la giusta rotta tra Scilla e Cariddi, tra i possibili benefici e i potenziali rischi attuali e futuri, tra l’imminente rischio dell’ipotonicità e il potenziale rischio dell’ipertonicità e mai, come negli squilibri idro-elettrolitici è chiaro il concetto che *ogni singolo paziente è “unico, irripetibile, in divenire, indivisibile, in relazione con l’ambiente esterno, in cerca di equilibrio (chimico-fisico, psichico...e spirituale)”*, cosicché, in questi casi, si esalta il valore e 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 imprecisate o per arresto cardio-circolatorio” e non per squilibri idro-elettrolitici, acido-base, osmolari e/o volemici.

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

E non fa niente se poi “nessuno se ne accorge”, tranne il malato, perché in fondo si è messo in opera la propria professionalità, magari solo modificando le dosi e i tempi di infusione (cose che in genere non fanno scalpore, ma che esprimono (per chi è competente) la sintesi dell’esperienza, della cultura, della prudenza e, quindi, della razionalità dell’*ars medica*, frutto di studio, di dedizione e di sacrificio.

Nel 1981, al riguardo, ci aveva impressionato una segnalazione di Juliani: “*You can’t be casual... even with*

normal saline” (“Non puoi essere casuale... neppure con la salina normale”) [50].

I nostri antenati latini, come sempre, superavano e superano tutti per la loro capacità di sintesi e di essenzialità: “*cum grano salis*” e/o “*festina lente*” erano i messaggi che ci avevano tramandato e questi insegnamenti, in genere, vengono già applicati nelle nostre corsie, con discrezione, senza platealità, secondo il classico “stile internistico”.

Dichiarazione di conflitto di interesse Gli Autori dichiarano di non avere legami di tipo economico o professionale con industrie od organizzazioni, per i quali può figurarsi un conflitto di interesse riguardante l’argomento discusso in questa presentazione.

Bibliografia

- Bernard C (ed) (1865) Introduction a l’étude de la Médecine expérimentale. Ed JB Baillere et fils, Paris. Ed. it. (1994) Introduzione allo studio della medicina sperimentale. Piccin, Padova
- Henderson LJ (1908) Concerning the Relations between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. Am J Physiol 21:173–179
- Henderson LJ (1908) The theory of neutrality regulation in the animal organism. Am J Physiol 21:427–448
- Fry I (1996) On the biological significance of the properties of matter: L.J. Henderson’s theory on the fitness of the environment. J Hist Biol 29:155–196
- Loeb J (ed) (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 34:503–504
- Sgambato F, Sgambato E, Fucci A (2006) La formula di Loeb: una ricca eredità dissipata. Emerg Care Journ 2:13–20
- Cannon WB (1926) Discorso commemorativo. In: Pettit A (ed) Homage à Charles Richet. Presse Institut, Paris, pp 9
- Cannon WB (ed) (1932) The wisdom of the body. Ed Norton, New York. Peter Smith, London, (ristampato 1979)
- Guarini G, Balocchi R, Damiani S, Germanò G (1995) Fisiologia e fisiopatologia dei feed-back omeostatici. Stato dell’arte e prospettive. In: Atti XCVI Congr. SIMI, Ed Pozzi, Roma, pp 355–431
- Gamble J (ed) (1947) Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid. Harvard Univers Press, Cambridge
- Passaro G (1999) Ionogramma. Enc Med Ital 7:2461–2472
- Rose BD (ed) (1991) Fisiologia clinica dell’equilibrio acido base e dei disordini elettrolitici. Mc Graw Hill Italia, Milano
- Sorensen SL (1909) Enzymstudien II. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. Biochem Z 21:131–201
- Henderson LJ (1908) The theory of neutrality regulation in the animal organism. Am J Physiol 21:427–448
- Kassirer JP e Bleich HL (1965) Rapid estimation of plasma carbon dioxide tension from pH and total carbon dioxide content. N Eng J Med 272:1067–1068
- Sgambato F (2005) Gli equilibri omeostatici in medicina: le interrelazioni fra i sistemi. Atti 10° Congr Nazion FADOI, GIMI, 4:13–23 (Free text: www.incontrifatebenefratelli.it)
- Sgambato F, Prozzo S (2003) Gap anionico: un ponte tra i due equilibri. GIMI 2:20–27 (Free text: www.incontrifatebenefratelli.it)
- Vulterini S, Colloca A, Chiappino MG, Bolignari P (eds) (1992) L’equilibrio acido-base ed il suo studio mediante il dosaggio degli elettroliti del sangue venoso. Ediz Instr Laboratory, Milano

20. Sgambato F, Prozzo S (2003) Le iponatremie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. Atti 8° Congr Naz FADOI, GIMI 2:8–37 (Free text: www.incontrifatebenefratelli.it)
21. Sgambato F, Prozzo S, Caporaso C et al (2007) La fisiopatologia clinica delle ipersodiemie. Relaz XI Congr Nazion FADOI 2006, Ital Journ Med 2:6–18 (Free text: www.incontrifatebenefratelli.it)
22. Adroguè HJ, Madias NE (1997) Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Int Care Med* 23:309–316
23. Adroguè HJ, Madias NE (2000) Primary Care: Hyponatraemia. *N Engl J Med* 342:1581–1589
24. Rose BD (2003) Treatment of hyponatremia. UpToDate www.uptodate.com/application
25. Humes HD, Narins RG, Brenner BM (1981) Alterazioni del bilancio idrico. *Hospital Practice March '79. Minuti Menarini* 27:19–31
26. Bartoli E (1976) Fisiopatologia e clinica degli squilibri idro-elettrolitici. *La Medicina Internazionale* 23:1–108
27. Bartoli E (2001) Metabolismo del sodio e dell'acqua nella cirrosi epatica. In: Gentilini P (ed) *Aggiornamenti di Fisiopatologia epatica*. Ediz Scientific Press, Firenze, pp 153–157
28. Vulterini S (1998) L'equilibrio idro-elettrolitico: le basi fisiopatologiche. In: *Atti Incontri al Fatebenefratelli-Benevento N 6, 5° Seminario*, pp 21–35
29. Editoriale (1983) I due aspetti del sodio: natremia e sodio totale. *Rivista del Medico pratico* 28/29, *Cardiologia* 10, pp 45–50
30. Arieff AI, Llach F, Massry SG (1976) Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine* 55:121–129
31. Arieff AI, Ayus JC, Martin AJ et al (2000) Hyponatraemia. *N Engl J Med* 343:886–888
32. Bhalla P, Eaton FE, Coulter JB et al (1999) Hyponatraemic seizures and excessive intake of hypotonic fluids in young children. *BMJ* 319:1554–1557
33. Eason J, Barker R, Trounce J (1992) Dilutional hyponatraemia. *Lancet* 339:808
34. Kumar S, Berl T (1998) Electrolyte quintet: Sodium. *Lancet* 352:9123
35. Durward A, Tibby SM, Murdoch IA (2000) Letters. Hyponatraemia can be caused by standard fluid regimens. *BMJ* 320:943
36. Ayus JC, Levine R, Arieff AI (2003) Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy. *BMJ* 326:382–384
37. Moritz ML, Ayus JC (2003) Prevention of hospital-acquired hyponatraemia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 111:227–230
38. Borghetti A (1997) Le problematiche terapeutiche nelle sindromi ipo-osmolari. In: *Atti Incontri al Fatebenefratelli N°3, 3° Seminario*, pp 147–155
39. Verbalis JG, Martinez AJ (1991) Neurological and neuropathological sequelae of correction of chronic hyponatremia. *Kidney Int* 39:1274–1282
40. Paganelli E (2001) Encefalopatia iponatremica caso clinico, analisi della letteratura, protocollo diagnostico-terapeutico. *L'Internista* 9:52–56
41. Guariglia A, Regolisti G, Vinci S, Borghetti A (1995) Mielinolisi da squilibri osmotici In: *Atti XCVI Congr. SIMI, Vol II, Ed Pozzi Roma*, pp 48–63
42. Guariglia A, Regolisti G, Vinci S et al (1993) Le problematiche terapeutiche nelle sindromi ipo-osmolari. *Atti GISMU, Catania*, pp 25–42
43. Sterns RH (1990) The treatment of hyponatremia: First, do no harm. *Am J Med* 88:557–560
44. Halperin ML, Gowrishankar M, Kamel K (1996) Electrolytes and acid-base. Approach to the patient with hyponatraemia: a quantitative and pathophysiologic approach. *Nephrology* 2:S128–S133
45. Han DS, Cho BS (2002) Therapeutic approach to hyponatremia. *Nephron* 92:9–13
46. Gross P, Reimann D, Henschkowski J, Damian M (2001) Treatment of severe hyponatraemia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol* 12:S10–S14
47. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD (1981) Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: Relation to central pontine myelinolysis. *Science* 211:1068–1070
48. Lauren R, Karp BI (1997) Myelinolysis after correction of hyponatraemia. *Ann Int Med* 126:57–62
49. Cluitmans FH, Meinders AE (1990) Management of hyponatremia: Rapid or slow correction? *Am J Med* 88:161–166
50. Juliani LM (1981) Essential precaution with intravenous solutions. You can't be casual ... even with normal saline. *RN. Instant Refreshers*, pp 66–69
51. Berl T (1990) Treating hyponatremia: Damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 37:1006–1018
52. Narins RG (1986) Therapy of hyponatraemia: does haste make waste? *N Engl J Med* 314:1573–1575
53. Anonymous (1987) Treatment of severe hyponatraemia: acts fast, then go slow. *J Watch (General)* 5:5
54. Anonymous (1987) Treatment worse than disease? *J Watch (General)* 5:5
55. Kleeman CR (1981) Manifestazioni neurologiche di alterato equilibrio idrosalino. *Hospital Practice May '79. Minuti Menarini*, pp 29–30, 23–36
56. Sterns RH (1990) The management of symptomatic hyponatremia. *Semin Nephrol* 10:503–514
57. Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM et al (1990) Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: A prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 27:61–66
58. Rose BD (ed) (1991) *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido base e dei disordini elettrolitici*. Mc Graw Hill Italia, Milano 7:85–198
59. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP (1994) Neurological sequelae after treatment of severe hyponatraemia. *J Am Soc Nephrol* 4:1522–1530
60. Rose BD (ed) (1991) *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido base e dei disordini elettrolitici*. Mc Graw Hill Italia, Milano, 8:199–220
61. Rose BD (ed) (1991) *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido base e dei disordini elettrolitici*. Mc Graw Hill Italia, Milano, 23:564–602
62. Cadnapaphornchai MA, Schrier RW (2000) Pathogenesis and management of hyponatremia. *Am J Med* 109:688–692
63. Bartoli E, Cabassi A, Guidetti F et al (2006) Alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base nelle malattie complesse di interesse internistico. *Intern Emerg Med* 1:110S–150S
64. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR (2006) Disorders of sodium balance. Clinical review. *BMJ* 332:702–705
65. Ayus JC, Krothapalli PK, Arieff AI (1987) Treatment of symptomatic hyponatraemia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 317:1190–1195
66. Fraser CL, Arieff AI (1997) Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatraemic encephalopathy. *Am J Med* 102:67–77
67. Arieff AI, Fraser CL (1998) Hyponatraemic encephalopathy. *Am J Med* 104:506–507
68. Knockel JP (1999) Hypoxia is the cause of brain damage in hyponatraemia. *JAMA* 281:2342–2343
69. Pradhan S, Jha R, Singh MN et al (1995) Central pontine myelinolysis following slow correction of hyponatremia. *Clin Neurol Neurosurg* 97:340–343
70. Ayus JC, Arieff AI (1999) Chronic hyponatraemic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 281:2299–2304
71. Shafiee MA, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML (2003) How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *Q J Med* 96:601–610
72. Martin GS (2005) An update on intravenous fluids. Highlights 25th Intern Sympos Int Care Emer Med Medscape <http://www.medscape.com/viewarticle/503138>.