

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Maggio 2007

numero 5

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Per la reidratazione endovenosa nei casi di gastroenterite acuta è preferibile utilizzare una soluzione salina isotonica

Daniele Radzik

U.O di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study

Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walzer JL. *Arch Dis Child* 2006;91:226-32.

DOMANDA

Nei bambini di 6 mesi-14 anni affetti da gastroenterite acuta e reidratati per via endovenosa la soluzione salina isotonica è più efficace di quella ipotonica nel proteggere dall'iponatriemia?

METODI

Disegno: Studio Clinico Randomizzato (SCR). Nessun particolare su come sia stata generata la lista di randomizzazione.

Occultamento della lista: non vengono fornite informazioni.

Mascheramento: lo studio è stato effettuato in aperto, infatti gli investigatori erano a conoscenza della concentrazione salina dei fluidi somministrati. L'assegnazione del trattamento è stata effettuata mediante buste opache sigillate.

Periodo di follow-up: 4 ore.

Sede: Pronto Soccorso dell'Ospedale Pediatrico di Sydney (Australia).

PARTECIPANTI

124 bambini di età 6 mesi-14 anni (età mediana 3 anni, maschi 52%), ricoverati con diagnosi di gastroenterite acuta (il 70% presentava vomito e diarrea, il 28% solo vomito, il 2% solo diarrea) con disidratazione lieve-moderata (in media del 5%, range 3%-7%) e per i quali il medico accettante del reparto aveva deciso (indipendentemente dallo studio) di eseguire una reidratazione per via ev., a causa del vomito incoercibile o dell' inadeguato apporto di liquidi per os. Il 36% dei

pazienti presentava un' iponatriemia all'esordio ($\text{Na} < 135$ meq/l). Sono stati esclusi bambini con le seguenti caratteristiche: riconosciuta anormalità nella secrezione di ADH, diabete insipido nefrogenico, malattie ipofisarie o ipotalamiche, nefropatie, malattie polmonari acute e croniche, assunzione di farmaci in grado di stimolare la secrezione di ADH.

INTERVENTO

I pazienti sono stati assegnati in maniera random a ricevere per via ev: I gruppo (n=62) soluzione salina 0.45% (ipotonica) + destrosio 2.5%; II gruppo (n=62) soluzione salina 0.9% (normotonica) + destrosio 2.5%. La velocità di infusione dei liquidi veniva scelta (in modo non randomizzato) dal medico accettante seguendo uno dei due protocolli utilizzati in Pronto Soccorso per i casi di disidratazione (quello di ricostituzione "rapida" prevedeva una velocità di 10 ml/kg/ora X 4 ore e quello di ricostituzione "lenta" il calcolo del mantenimento" delle 24 ore + la stima dei liquidi persi per la disidratazione). Al termine di 4 ore di terapia il protocollo dello studio prevedeva di continuare l'infusione alla medesima concentrazione salina o di modificarla, secondo il giudizio del medico (questo venne effettivamente realizzato solo per due pazienti).

EVENTI CONSIDERATI

L'evento primario consisteva nella valutazione delle modifiche della sodiemia e della sodiuria dopo 4 ore di infusione endovenosa. End-point secondari: variazioni ematiche ed urinarie delle concentrazioni di potassio, bicarbonato, urea, creatinina, glucosio, osmolalità, dosaggio della chetonuria. E' stata eseguita un'analisi dei sottogruppi a seconda che i pazienti risultassero iponatriemici ($\text{Na} < 135$ meq/l) 837/102) o normonatriemici (65/102) all'esordio.

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

L'82% dei pazienti ha completato lo studio; è stata eseguita l'analisi dei pazienti "per protocollo", relativamente a coloro per i quali erano disponibili controlli ematici ai tempi T0 (inizio) e T4 (dopo 4 ore).

PRINCIPALI RISULTATI

30 su 35 pazienti nei quali venne eseguito il prelievo della feci, presentarono una ricerca positiva per l'antigene del Rotavirus. Le risposte plasmatiche all'infusione di soluzione salina a diversa concentrazione sono risultate diverse a seconda dello stato di ipo-normo natriemia di base: dopo 4 ore di reidratazione ev con soluzione salina ipotonica la sodiemia non

si è modificata in maniera significativa nei bambini iponatremici ($p=0.32$), mentre è significativamente diminuita in quelli normonatremici ($p<0.001$) (tabella 1); al contrario dopo 4 ore di soluzione salina isotonica si è assistito ad un aumento significativo del sodio ematico nei pazienti inizialmente iponatremici e nessuna variazione in quelli normonatremici (tabella 2). Non venne segnalato nessun caso di ipernatremia. 42 bambini (41%) del gruppo iniziale continuarono a ricevere liquidi ev > 4 ore per la persistenza del vomito o per lo scarso introito di fluidi per os; in questi, 5 su 22 (23%) del gruppo trattato con soluzione salina ipotonica, presentarono un' iponatremia significativa ($Na \leq 131$ meq/l), o una caduta dei livelli plasmatici di sodio ≥ 4 meq/l, associata ad una secrezione urinaria di sodio inappropriatamente elevata (range 30-140 meq/l) e ad un'osmolalità urinaria più alta di quella plasmatica (range 462-1058 mOsm/kg), suggerendo una situazione a rischio di iponatremia. In nessuno dei 20 pazienti trattati > 4 ore con soluzione salina isotonica si manifestò questo problema. Lo schema di infusione ev "rapida" o lenta" non risultò poi un fattore determinante per le modifi-

cazioni delle concentrazioni plasmatiche di sodio in nessuno dei 2 bracci.

Misurando la differenza tra I e II campione di urine raccolte la concentrazione urinaria di sodio risultò variabile (ma non in modo statisticamente significativo) a seconda dei valori plasmatici iniziali e del tipo di liquidi ricevuto: diminuì nei bambini iponatremici trattati sia con salina isotonica che con quella ipotonica, mentre aumentò nei normonatremici che ricevettero la salina isotonica e non si modificò in quelli che assunsero la salina ipotonica. Nei 43 pazienti nei quali venne raccolto un campione di urine entro le prime due ore la tonicità urinaria mediana (concentrazione di sodio + potassio) risultò di 161 mmol/l (range 19-300), un valore approssimativamente uguale a quello della soluzione normale salina (154 mmol/l), senza differenze significative fra i due gruppi di trattamento ed indipendentemente dal fatto che vi fosse ipo o normo natriemia all'esordio. Infine venne riscontrato un rapporto direttamente proporzionale tra concentrazione urinaria di sodio ed entità della chetonuria.

Tabella 1. Variazioni della sodiemia nei 37 bambini con iponatremia all'esordio ($Na < 135$ meq/l) fra inizio e termine del follow-up.

EVENTI	ISOTONICA	IPOTONICA	VALORE P
Sodiemia (meq/l) T0-T4	132 134	132 133	
Differenza (meq/l) T0-T4	+2.4	+0.4	<0.001

Tabella 2. Variazioni della sodiemia nei 65 bambini con normonatremia all'esordio ($Na \geq 135$ meq/l) fra inizio e

termine del follow-up.

EVENTI	ISOTONICA	IPOTONICA	VALORE P
Sodiemia (meq/l) T0-T4	137 138	137 135	
Differenza (meq/l) T0-T4	+0.8	-2.3	<0.001

CONCLUSIONI

Nei bambini di età 6 mesi-14 anni con gastroenterite acuta è preferibile reidratare ev con una soluzione salina isotonica rispetto ad una ipotonica, perché questa concentrazione protegge maggiormente dall'iponatremia senza causare ipernatremia.

COMMENTO ALL'ARTICOLO¹

Ci rimangono solo due dubbi riguardo la realizzazione di questo articolo, peraltro di buona fattura e utilità pratica: 1) non sono stati forniti dettagli su come sia stata generata la lista di randomizzazione, né quali precauzioni siano state adottate per mantenerla occulta; 2) gli investigatori erano a conoscenza della concentrazione di fluidi che venivano infusi anche se le variabili misurate erano dei parametri di laboratorio e non delle variabili che potevano venir facilmente influenzate dal giudizio soggettivo.

IL PUNTO DELLA SITUAZIONE

Da alcuni anni si è giunti alla consapevolezza di riconsiderare le modalità di infusione endovenosa, specie nei bambini con

gravi malattie². L'uso tradizionale di liquidi ipotonici di mantenimento (la bilanciata pediatrica è una soluzione salina allo 0.16% con destrosio al 5%) in pediatria si è basato sulla conoscenza della normale fisiologia che prevede, per esempio per un bambino di 6 kg che riceve una soluzione salina allo 0.18% per 24 ore, l'assunzione di 3 meq/kg di NaCl, 100 ml/kg di acqua e 3.5 mg/kg/min di glucosio. Queste sono le quantità di sodio e di cloro necessarie per un normale metabolismo e per la crescita, di acqua per permettere ai reni di eliminare i metaboliti tossici, senza la necessità di concentrare o di diluire le urine, di glucosio per evitare l'ipoglicemia. Sembrerebbe questa dunque una concentrazione "ideale", ma se i soggetti in buone condizioni fisiche sono in grado di bere e di eliminare grandi quantità di acqua senza problemi, questo non avviene in caso di gravi malattie o dopo un intervento chirurgico, perché in queste situazioni la clearance dell'acqua libera risulta spesso compromessa e somministrare soluzioni saline ipotoniche comporta il rischio di pericolose iponatremie, riportate sino al 20-45% nei bambini con meningiti³, polmoniti⁴, encefaliti⁵ e in alcuni casi di bronchiolite⁶.

Le cause sono probabilmente molteplici¹ anche in uno stesso individuo e vanno ricercate nelle alte concentrazioni di ormone antidiuretico (ADH), che si manifestano come risposta patofisiologica a volte appropriata in corso di ipovolemia (nella disidratazione), a volte del tutto inappropriata allo sta-

to di osmolalità realmente presente, con conseguente trattenimento ed intossicazione di acqua libera; nell'aumentata sensibilità dei tubuli renali all'ADH e nella somministrazione iatrogenica di acqua libera. Se poi consideriamo ad esempio un bambino di 6 kg¹, con normale funzionalità renale se usiamo, per la reidratazione ev, una soluzione salina 100 ml/kg/die allo 0.18%, possiamo stimare una caduta della sodiemia da 135 a 131 meq/l nelle 24 ore, con un aumento del 5% dell'acqua corporea totale, mentre se somministriamo soluzione salina allo 0.9% a 75 ml/kg/die, potremo prevedere un aumento del sodio sierico di 2 meq/l e di acqua corporea totale dell'1.5%. Ci rendiamo pertanto facilmente conto come la seconda modalità di infusione dovrebbe essere quella preferita. E' bene tenere presente che l' utilizzo di una soluzione salina isotonica non esclude il rischio teorico di ipernatriemia, possibili specie nelle fasi tardive della malattia, durante la convalescenza, quando si instaura una diuresi vivace e una bassa osmolalità urinaria¹, ma spesso evitabile grazie alla riduzione dei liquidi ev e all'inizio dell'alimentazione entrale, che caratterizzano questo periodo.

Nonostante questi chiari e ripetuti avvertimenti, si continuano comunque ancora a somministrare di routine nella maggior parte delle UO di Pediatria, soluzioni notevolmente ipotoniche per via ev^{7,8}. Confidiamo però che l'articolo ora commentato (1) possa contribuire a modificare tale atteggiamento!

Bibliografia

- Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walker JL. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 2006;91:226-232.
- Duke T, Molyneux EM. Intravenous fluids for seriously ill children: time to reconsider. *Lancet* 2003;362:1320-23.
- Kanakrieh M, Carvajal HF, Vallone AM. Initial fluid therapy for children with meningitis with consideration of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. *Clin Pediatr* 1987;26:126-30.
- Dhawan A, Narang A, Shingi S. Hyponatremia and the inappropriate ADH syndrome in pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1992; 12:455-62.
- McJunkin JE, de los Reyes EC, Irazuzta JE. La Crosse encephalitis in children. *N Engl J Med* 2001;344:801-7.
- Poddar U, Singhi S, Ganguli NK, Sialy R. Water electrolyte homeostasis in acute bronchiolitis. *Indian Pediatr* 1995;32:59-65.
- Ventura A. La pagina gialla *Medico e Bambino* 2006; 25(3):148.
- Palyfor S. Fatal iatrogenic hyponatraemia. *Arch Dis Child* 2003;88:646-7.