

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

EPIDEMIOLOGIA E VALORE PROGNOSTICO DELLE ALTERAZIONI DEL SODIO NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO CON POLMONITE DA COVID-19: LO STUDIO EPISODICO

Relatore: Chiar.mo
Prof. Giorgio Arnaldi

Tesi di Laurea di:
Paolo Falcioni

Anno Accademico 2019-2020

"IL VERO MODO DI ESSERE FELICI È PROCURARE FELICITÀ AGLI ALTRI"
B.P.

INDICE

1. IPONATRIEMIA 4

EPIDEMIOLOGIA 5
EZIOLOGIA 7
PSEUDOIPONATRIEMIA 8
IPONATRIEMIA NON IPOTONICA 8
IPONATRIEMIA IPOTONICA IPOVOLEMICA 10
PERDITE NON RENALI 10
PERDITE RENALI 10
IPONATRIEMIA IPOTONICA EUVOLEMICA 12
SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI VASOPRESSINA (SIAD) 12
INSUFFICIENZA SURRENALICA SECONDARIA 15
IPOTIROIDISMO 15
IPONATRIEMIA IPOTONICA IPERVOLEMICA 16
PATOLOGIA RENALE 16
SCOMPENSO CARDIACO 16
INSUFFICIENZA EPATICA 16
SINDROME NEFROSICA 17
MANIFESTAZIONI CLINICHE 18
DIAGNOSI 20
TRATTAMENTO 23

2. IPERNATRIEMIA 26

3. DISIONIE NEI PAZIENTI CON MALATTIE RESPIRATORIE E IN UTI 29

4. PANDEMIA DA SARS-COV-2 30

EPIDEMIOLOGIA 31
EZIOPATOGENESI 32
QUADRO CLINICO 34
DIAGNOSI 36
TERAPIA 38

5. COVID-19 E IPONATRIEMIA 40

6. CONTRIBUTO SPERIMENTALE 41

PREMESSE 41
PAZIENTI E METODI 43
ANALISI STATISTICA 45
DISCUSSIONE 82

7. CONCLUSIONI 90

8. BIBLIOGRAFIA 91

1. IPONATRIEMIA

L'iponatriemia, definita come concentrazione del sodio sierico <135 mEq/L, è il più comune disordine elettrolitico incontrato nella pratica clinica. Essa conduce ad un ampio spettro di manifestazioni cliniche, anche potenzialmente mortali[1], e se presente in grado lieve o moderato nel paziente ospedalizzato determina un'aumentata mortalità, morbilità e durata di ricovero.[2]

L'iponatriemia è una condizione clinica dovuta ad un disordine dell'equilibrio idrico, con un relativo eccesso di acqua rispetto alla concentrazione effettiva di sodio, che può essere normale, diminuita o aumentata.[3] Per tale ragione, essa può essere classificata in base al volume di liquidi circolanti in iponatriemia ipovolemica, euvolemica o ipervolemica, oppure in base alla osmolalità effettiva plasmatica in iponatriemia ipotonica, isotonica o ipertonica.[4]

La forma più comune nella pratica clinica è l'iponatriemia ipotonica, che si caratterizza per la presenza di livelli di osmolalità plasmatica <275 mOsm/kg ed è frequentemente associata ad alterata attività e secrezione dell'ormone ipotalamico Vasopressina (AVP), l'ormone con maggiore controllo sull'equilibrio idroelettrolitico.[4,5]

EPIDEMIOLOGIA

La frequenza con cui viene riscontrata iponatriemia varia in base alla popolazione analizzata ed ai parametri di riferimento scelti.[1]

Nella popolazione generale, studi epidemiologici hanno evidenziato una prevalenza del 7% nei pazienti seguiti ambulatorialmente, percentuale che aumenta fino al 21% all'ammissione in ospedale.[6]

Nella popolazione ospedalizzata, l'iponatremia interessa fino al 30% dei pazienti associandosi ad un aumento della mortalità in diverse situazioni cliniche (patologia neoplastica metastatica, scompenso cardiaco, infarto acuto del miocardio e chirurgia ortopedica) anche per riduzioni lievi e moderate.[2,4] Valori sierici di sodio <125 mEq/L (iponatriemia grave) vengono considerati come uno dei più importanti fattori di rischio per mortalità intraospedaliera.[1]

Nella popolazione geriatrica, la prevalenza di iponatriemia al momento del ricovero raggiunge circa il 50%.[7] L'eziologia nel 50-75% dei casi è multifattoriale: la causa più frequente di alterata omeostasi idrica è la sindrome da inappropriata secrezione di AVP (SIAD), altre cause sono: scompenso cardiaco, alterazioni della funzionalità epatica e renale ed infine forme secondarie all'assunzione di farmaci (soprattutto diuretici tiazidici).[8,9]

Il riscontro di iponatriemia al momento del ricovero nel paziente anziano costituisce un criterio indipendente di mortalità intraospedaliera, che in uno studio degli anni '90 si attestava al 16% rispetto all'8% dei pazienti senza iponatriemia al ricovero.[10]

L'iponatriemia nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) è molto comune: studi retrospettivi ne hanno evidenziato una prevalenza pari a circa il 25%, con un tasso di mortalità di

circa il 38%. Diversi studi hanno evidenziato che l'8% dei pazienti con polmonite presenta iponatriemia, tale condizione si associa ad un aumento di mortalità, probabilità di ricovero in UTI e necessità di ventilazione meccanica. [11-13]

EZIOLOGIA

La concentrazione di sodio sierico è determinata dal volume di acqua extracellulare rispetto alla quantità di sodio circolante e può essere influenzata cambiando l'input e l'output di liquidi.[3] Poiché un'alterazione dei meccanismi regolatori dell'omeostasi idrica è spesso causa di iponatriemia, è fondamentale comprenderne la fisiologia.

L'omeostasi idrica è principalmente regolata da due meccanismi: il senso della sete e l'azione di AVP.

L'AVP viene sintetizzata dai neuroni magnocellulari dei nuclei sopraottico e paraventricolare ipotalamici e successivamente rilasciata dalla neuroipofisi in risposta a stimoli osmotici, quali l'aumento dell'osmolalità plasmatica percepito da osmocettori ipotalamici, e stimoli non osmotici, in primis la riduzione del volume ematico circolante percepita da baro-/volocettori di alta e bassa pressione localizzati rispettivamente in arco aortico/seno carotideo ed atrio/vene toraciche.

Una volta rilasciata in circolo, AVP si lega a specifici recettori:

- V1a: localizzato nella muscolatura liscia delle arteriole e sulla superficie piastrinica, media l'effetto vasocostrittore di AVP e garantisce l'attivazione piastrinica in caso di emorragia;
- V1b: localizzato principalmente sulle cellule corticotrope dell'adenoipofisi, amplifica lo stimolo esercitato dall'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) sulla produzione di adrenocorticotropina (ACTH) e, quindi, di cortisolo per garantire l'instaurazione della risposta allo stress;

- V2: localizzato principalmente nel tubulo contorto distale e nel dotto collettore renale, media l'azione antidiuretica e sodioregolatrice di AVP Infatti, il legame di AVP al recettore V2 determina un aumento della sintesi e la successiva espressione sulla membrana plasmatica apicale dell'aquaporina 2 (AQP2), canale deputato al riassorbimento di acqua libera nella porzione distale del nefrone, con conseguente concentrazione della diuresi (riduzione del volume urinario ed aumento dell'osmolalità urinaria). La collocazione del recettore V2 a livello endoteliale determina infine il rilascio del fattore di Von Willebrand e del fattore VIII della coagulazione.

In base ai meccanismi coinvolti distinguiamo diverse forme di iponatriemia. (Figura 1)

PSEUDOIPONATRIEMIA

È un artefatto di laboratorio che evidenzia iponatriemia con conservata osmolarità plasmatica. È causata da un anomalo eccesso di proteine o lipidi nel plasma.[3] Quadri di pseudoiponatriemia sono comunemente associati a casi severi di ipertrigliceridemia, chilomicronemia o forme gravi di paraproteinemia.[3]

IPONATRIEMIA NON IPOTONICA

Forme di iponatriemia isotonica e ipertonica rappresentano delle condizioni meno frequenti rispetto alle forme ipotoniche: in particolare, l'iponatriemia isotonica è frequentemente causata da un aumento di sostanze osmoticamente attive all'interno del siero che richiama acqua dal compartimento cellulare.[3] Le sostanze che più comunemente causano iponatriemia isotonica sono: glucosio (nelle forme di diabete mellito non correttamente controllato), mannitolo e glicina.

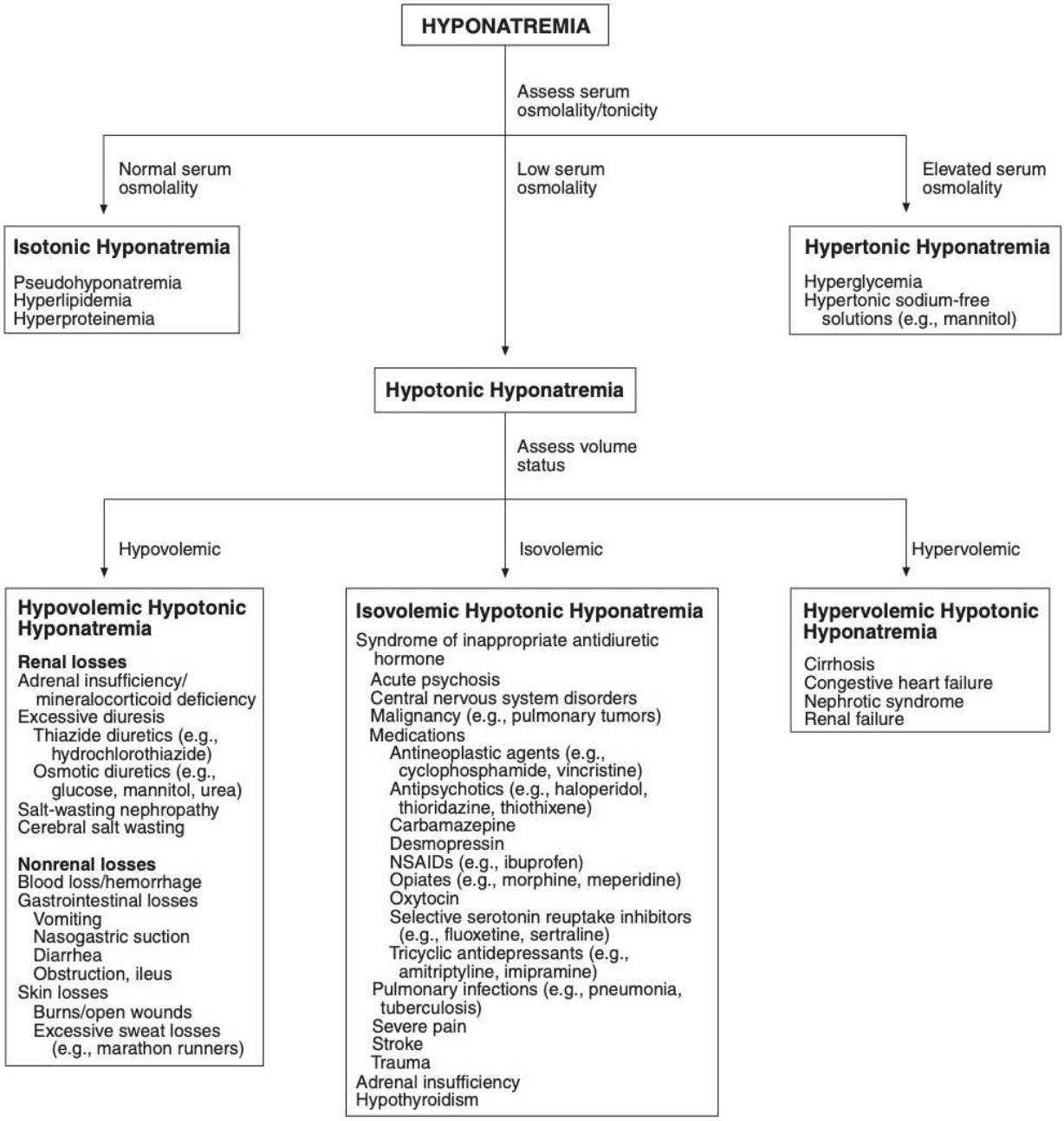


Figura 1- Algoritmo diagnostico semplificato per iponatriemia[37]

IPONATRIEMIA IPOTONICA IPOVOLEMICA

È dovuta ad una deplezione del volume dei liquidi extracellulari secondaria ad un deficit del volume totale di acqua associato o meno a riduzione della concentrazione totale di sodio.[5] È caratterizzata da un'aumentata secrezione di AVP, inappropriata da un punto di vista osmolale, ma necessaria per mantenere un volume circolante effettivo sufficiente.[4]

L'iponatriemia ipovolemica può essere causata da perdite renali o non renali di liquidi e sodio.

PERDITE NON RENALI

Gastrointestinali: nel caso di vomito importante si può innescare una situazione di alcalosi metabolica che causa una eliminazione compensatoria di bicarbonato, e quindi di sodio, con le urine. In caso di diarrea severa il rene risponde con un aumento del riassorbimento di sodio (e quindi di acqua), riduzione della natriuria e aumento della secrezione di cloro nelle urine che accompagna la secrezione di ammonio per prevenire l'acidosi metabolica.[3]

Transdermiche: a causa di sudorazione profusa si possono perdere grandi quantità di sodio, soprattutto se questa è associata a scarsa capacità di riassorbimento di sodio nel dotto sudoriparo come nel paziente con fibrosi cistica, oppure a causa di un difetto di funzionamento della normale barriera cutanea come in caso di importanti ustioni.[15]

PERDITE RENALI

Diuretici: i diuretici tiazidici sono frequentemente causa di iponatriemia ipovolemica, soprattutto in pazienti con età avanzata e basso BMI.[16] I meccanismi eziologici di tale

manifestazione non sono ancora chiariti del tutto: una prima ipotesi attribuisce lo svilupparsi dell'iponatriemia direttamente alla funzione diuretica del farmaco con sviluppo dapprima di una iponatriemia ipovolemica per perdita di quantità consistenti di liquidi e solo in seguito con attivazione della secrezione di AVP (questa forma viene definita da alcuni autori come Iponatriemia Associata ai Tiazidici, TAH)[3,16] Tuttavia, molto spesso in alcuni pazienti si osserva una forma di iponatriemia euvolemica dovuta ad un'azione diretta del tiazidico sul rilascio di AVP (Iponatriemia Indotta dai Tiazidici, TIH).[16]

Insufficienza surrenalica primitiva: l'ipoaldosteronismo determina una perdita netta di sodio a livello renale, con contrazione del volume circolante e quindi iponatriemia che spesso può anche essere il primo segno di questa patologia.[3]

Cerebral salt wasting syndrome (CWS) in pazienti con importanti patologie acute cerebrali come emorragie subaracnoidee si è osservata una maggiore perdita di sodio a livello renale, che sembrerebbe causata da un aumento di peptide natriuretico cerebrale (BNP). Spesso però questa patologia viene sovradiagnosticata a sfavore delle invece più frequenti condizioni di SIAD ed insufficienza surrenalica secondaria che spesso complicano le patologie acute cerebrali.[17]

Disfunzione renale: diverse situazioni cliniche chiamate "salt-losing nephropaties" come tubulopatie da chemioterapici o da analgesici, malattia cistica della midollare renale possono inibire la capacità del rene di riassorbire sufficienti quantità di sodio.[3]

Sequestro in terzo spazio: La riduzione del volume circolante effettivo dovuta a condizioni di sequestro idrico in terzo spazio (occlusione intestinale, pancreatite, sepsi o trauma muscolare) causa un aumentato rilascio di AVP non osmotico.[4]

IPONATRIEMIA IPOTONICA EUVOLEMICA

SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI VASOPRESSINA (SIAD)

la secrezione di AVP viene definita inappropriata in quanto non dipendente dal volume circolante o dall'effettiva osmolalità plasmatica. Può essere dovuta ad un aumento di secrezione di AVP ipotalamica oppure avere un'origine ectopica (neoplasie come il microcitoma polmonare, patologie polmonari come la polmonite o patologie del sistema nervoso centrale come la sopracitata emorragia subaracnoidea.[3] Altre possibili cause di SIAD sono: anestesia generale, nausea, dolore, sostanze illecite e un ampio numero di farmaci che in maniera aspecifica aumentano la secrezione di AVP (tra i quali ricordiamo i diuretici tiazidici, antibiotici e numerosi farmaci psicotropi).

Non esistono linee guida nella diagnosi di SIAD, ed è prevalentemente una diagnosi di esclusione basata sulla valutazione della storia clinica, sui riscontri dell'esame obiettivo ed infine sui dati di laboratorio[18]. L'espressività clinica della SIAD è variabile, spesso aspecifica[19] e l'esame clinico deve focalizzarsi sulla valutazione delle possibili cause di SIAD (figura 2). In un paziente con iponatriemia è necessario escludere: l'uso di diuretici, di sostanze illecite,[20] la presenza di insufficienza renale, ipofisaria, tiroidea e surrenalica. Gli esami di laboratorio ci permettono di accertare l'effettiva presenza di una iponatriemia ipotonica (definita attraverso la valutazione dell'osmolalità plasmatica <275mOsm/kg) escludendo cosi forme di iponatriemia non ipotoniche, successivamente deve essere misurata l'osmolalità urinaria (che deve attestarsi con valori >100mOsm/kg) e una concentrazione urinaria di sodio >30mmol/L (in presenza di una corretta idratazione e assunzione di sodio con la dieta). È essenziale accertare che il paziente presenti una condizione di corretta volemia (perché perdite di volume circolante inducono il rilascio di AVP). Criteri minori di supporto alla diagnosi sono: la

presenza di livelli di acido urico <0,24 mmol/L (<4mg/dL), azotemia < 3,6mmol/L (<21,6mg/dL), mancata correzione della natriemia dopo un'infusione idrosalina al 0,9%, escrezione frazionata di sodio >0,5%, di urea >55% e di acio urico>12%[3].

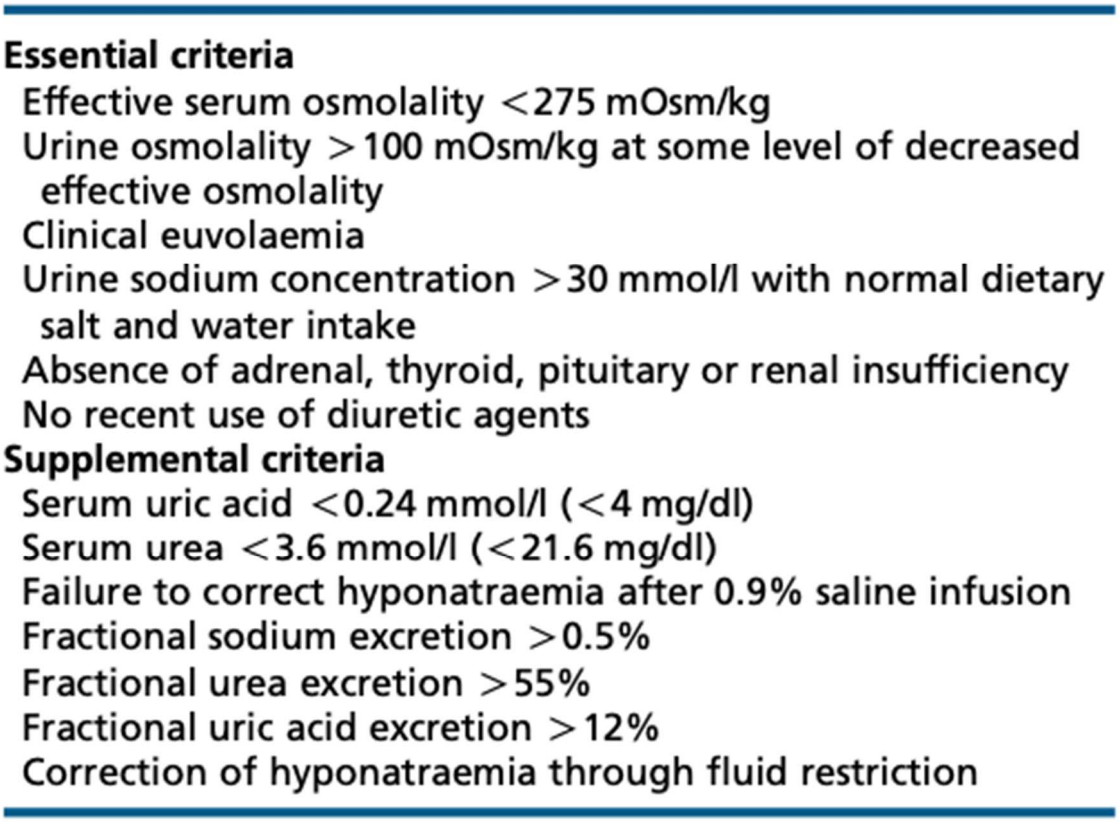


Figura 2 Criteri diagnostici SIAD[3]

Malignant diseases	Pulmonary disorders	Disorders of the nervous system	Drugs	Other causes
Carcinoma	Infections	Infection	Vasopressin release or action stimulants	Hereditary
Lung	Bacterial pneumonia	Encephalitis	Antidepressants	Gain-of-function mutation of the vasopressin V2 receptor
	Viral pneumonia	Meningitis	SSRIs	Idiopathic
Oropharynx	Pulmonary abscess	Brain abscess	Tricyclic	Transient
Gastrointestinal tract	Tuberculosis	Rocky Mountain spotted fever	MAOI	Exercise-associated hyponatraemia
Stomach	Aspergillosis	AIDS	Venlafaxine	General anaesthesia
Duodenum	Asthma	Malaria	Anticonvulsants	Nausea
Pancreas	Cystic fibrosis	Vascular and masses	Carbamazepine	Pain
Genitourinary tract	Respiratory failure associated with positive-pressure breeding	Subdural hematoma	Oxcarbazepine	Stress
Ureter		Subarachnoid haemorrhage	Sodium valproate	
Bladder		Stroke	Lamotrigine	
Prostate		Brain tumours	Antipsychotics	
Endometrium		Head trauma	Phenothiazides	
Endocrine thymoma		Other	Butyrophenones	
Lymphomas		Hydrocephalus	Anticancer drugs	
Sarcomas		Cavernous sinus thrombosis	Vinca alkaloids	
Ewing's sarcoma		Multiple sclerosis	Platinum compounds	
Olfactory neuroblastoma		Guillain–Barré syndrome	Ifosfamide	
		Shy–Drager syndrome	Melphalan	
		Delirium tremens	Cyclophosphamide	
		Acute intermittent porphyria	Methotrexate	
			Pentostatin	
			Antidiabetic drugs	
			Chlorpropamide	
			Tolbutamine	
			Miscellaneous	
			Opiates	
			MDMA (XTC)	
			Levamisole	
			Interferon	
			NSAIDs	
			Clofibrate	
			Nicotine	
			Amiodarone	
			Proton pump inhibitors	
			MABs	
			Vasopressin analogues	
			Desmopressin	
			Oxytocin	
			Terlipressin	
			Vasopressin	

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; MOAI, monoamine oxidase inhibitors; MDMA, 3,4-methylenedioxymethamphetamine; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

Figura 3- Cause di sindrome da inappropriata secrezione di Vasopressina[3]

INSUFFICIENZA SURRENALICA SECONDARIA

in questo caso l'iponatriemia non è sostenuta da un ipoaldosteronismo ma da un quadro SIAD-like. Nelle forme di insufficienza surrenalica secondaria la produzione di aldosterone è infatti preservata in quanto regolata principalmente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Vi è quindi euvolemia e la riduzione della sodiemia è da imputarsi ad un aumento di AVP finalizzato a massimizzare la produzione di ACTH e contrastare la carenza di cortisolo (perdita del feedback inibitorio dei glucocorticoidi su AVP). Oltre alla ipersecrezione di AVP, vi è una aumentata sensibilità renale all'ormone che comporta una maggiore espressione di AQP2 e, quindi, un maggior riassorbimento di acqua libera da parte del nefrone distale con peggioramento del quadro di iponatriemia.[21,22]

IPOTIROIDISMO

si stima che circa il 10% dei pazienti con ipotiroidismo presenti iponatriemia; tuttavia, vista l'elevata prevalenza di entrambi i disturbi nella popolazione, non vi è necessariamente un rapporto di causalità tra le due condizioni. L'ipotiroidismo può determinare iponatriemia da un lato per l'incapacità dei barocettori a sopprimere il rilascio non osmotico di AVP, dall'altro per la ridotta escrezione di acqua libera conseguente a ridotta filtrazione glomerulare (entrambi effetti del ridotto output cardiaco). Tuttavia, questo si verifica generalmente nei casi di ipotiroidismo severo e, per la maggior parte degli autori, solo in caso di coma mixedematoso.[21-24]

IPONATRIEMIA IPOTONICA IPERVOLEMICA

PATOLOGIA RENALE

Quando il tasso di filtrazione glomerulare si deteriora, o in caso di danno tubulare o fibrosi interstiziale, l'abilità del rene di diluire o concentrare le urine tramite la regolazione dell'escrezione di acqua libera si riduce fino alla condizione di isostenuria, quando si verifica una corrispondenza tra osmolalità plasmatica ed urinaria. In questa situazione l'escrezione di acqua libera non è più regolata da AVP ma dal numero di osmoli escrete nell'urina, dipendendo quindi principalmente dall'introito di soluti. Se il paziente non si attiene alla restrizione idrica può rapidamente sviluppare una iponatriemia.[4]

SCOMPENSO CARDIACO

Circa il 20-30% dei pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA III e IV hanno una iponatriemia che risulta essere un fattore di rischio indipendente per scompenso cardiaco di maggior severità ed aumentata mortalità.[25]

La riduzione della gittata cardiaca causa una riduzione del volume circolante che determina aumento della secrezione di AVP. La parallela attivazione del sistema renina-angiotensina contribuisce a ridurre l'escrezione di sodio con aumento dell'osmolalità urinaria. Il quadro può essere peggiorato dall'utilizzo dei diuretici, specialmente della classe dei tiazidici.[4]

INSUFFICIENZA EPATICA

Anche nell'insufficienza epatica la presenza di iponatriemia si associa a peggior sopravvivenza ed è conseguente alla riduzione del volume circolante effettivo causata

dalla vasodilatazione sistemica con sviluppo di shunts artero-venosi[26,27]. Si verifica anche in questo caso una attivazione dei barocettori che conduce all'aumento della secrezione di AVP. In questo caso l'iponatriemia può essere aggravata dall'utilizzo di diuretici risparmiatori di potassio come lo spironolattone, nonché dai diuretici dell'ansa.[3]

SINDROME NEFROSICA

Nella sindrome nefrosica la riduzione del volume circolante effettivo è determinata dalla ridotta pressione oncotica conseguente alla proteinuria. Come nelle condizioni precedenti, si verifica una secrezione non osmotica di AVP che causa iponatriemia. La tendenza alla ritenzione idrica e l'intenso riassorbimento di sodio sono contrastate in genere dall'utilizzo in terapia di diuretici, che tuttavia possono promuovere lo sviluppo di iponatriemia moderata, specialmente nei pazienti pediatrici ipotesi. [3]

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Quando presenti, i sintomi e segni dell'iponatriemia possono essere lievi, non specifici, ma il quadro clinico può variare fino a comprendere manifestazioni severe, potenzialmente mortali.[3] Lo sviluppo dei sintomi dipende dal grado di iponatriemia e dalla velocità di insorgenza del disturbo: quanto più sono bassi i livelli di sodio e quanto più l'iponatriemia si sviluppa rapidamente, tanto minore risulterà la capacità di adattamento delle cellule cerebrali all'alterata osmolalità plasmatica. [28]

Un'iponatriemia severa, soprattutto quando si instaura acutamente (<48 ore), causa edema cerebrale con aumento della pressione intracranica. La riduzione dell'osmolalità extracellulare induce il passaggio di acqua all'interno del parenchima cerebrale, che non riesce ad adattarsi immediatamente alla nuova condizione osmolare.[3] Solo dopo 24-48 ore il cervello inizia a ridurre la componente intracellulare di particelle osmoticamente attive (potassio e altri soluti organici) in modo tale da ripristinare il volume cerebrale ed è per questo motivo che nella distinzione tra forme di iponatriemia acuta e cronica si utilizza il cutoff temporale delle 48 ore.

Pazienti con un'iponatriemia lieve (130-135 mEq/L) sono quasi sempre asintomatici, anche in acuto; concentrazioni di sodio comprese tra 125 e 130 mEq/L possono manifestarsi con nausea, vomito, anoressia e dolori addominali, mentre forme severe (sodiemia <125 mEq/L) sono associate ad alterazioni neurologiche come agitazione, confusione, allucinazioni e turbe della coscienza e capacità cognitive, con possibilità di crisi convulsive e coma (Glasgow Coma Scale ≤8) nei pazienti con sodiemia <115 mEq/L.[29]

L’iponatriemia cronica è tipicamente associata a disturbi dell’alvo, lievi deficit di concentrazione, delle capacità cognitive, maggior rischio di cadute, maggiore incidenza di osteoporosi e, di conseguenza, maggior rischio di fratture rispetto alla popolazione normonatriemica.[3]

DIAGNOSI

Una volta chiarita la presenza di sintomi e tentata una caratterizzazione temporale del disturbo (iponatriemia acuta vs cronica), il processo diagnostico dell'iponatriemia ha come obiettivo quello di definire l'eziopatogenesi della malattia per stabilire il più opportuno trattamento del caso (Figura 4)

Il percorso inizia con la classificazione della gravità biochimica dell'iponatriemia, attraverso la misurazione del sodio sierico, che permette di classificare il disturbo in tre forme: lieve (sodiemia 130-135 mEq/L), moderata (sodiemia 125-129 mEq/L) e grave (sodiemia <125mEq/L).[3] In presenza di iperglicemia sarebbe opportuno anche calcolare il valore corretto di sodio attraverso la formula:

$$\text{Corrected serum } (Na^+) \; : \text{measured } (Na^+) + 2.4 \times \frac{(\text{glucose (mg/dl)} - 100 \text{ (mg/dl)})}{100 \text{ mg/dl}}$$

Equazione 1- calcolo sodiemia corretta

Successivamente, è necessario discriminare tra forme di iponatriemia non-ipotonica e forme di iponatriemia ipotonica attraverso la valutazione dell'osmolalità plasmatica: se questa risulta <275 mOsm/kg si è in presenza di iponatriemia ipotonica. In alcuni casi è possibile escludere una iponatriemia ipertonica misurando la concentrazione ematica di composti osmoticamente attivi (urea, lattati e alcol) o ricercando nella storia clinica del paziente elementi suggestivi (infusioni di mannitolo, recenti operazioni urologiche). Infine, è possibile escludere cause di pseudoiponatriemia rilevando trigliceridemia, colesterolo e proteninemia totale.

Appurata la presenza di una iponatriemia ipotonica, è necessario misurare l'osmolalità urinaria per valutare l'attività di AVP: valori di osmolalità urinaria ≤100mOsm/kg indicano urine fortemente diluite quindi sospetteremo una polidipsia primaria o un basso introito di soluti. Per valori >100mOsmo/Kg è indicato effettuare la ricerca del sodio urinario spot per distinguere le forme ipovolemiche dalle forme eu-/ipervolemiche: il cut-off di sodiuria è 30 mEq/L (una sodiuria <30 mEq/L è indicativa di ridotto volume circolante arterioso). A loro volta, le forme euvolemiche possono essere distinte dalle forme ipervolemiche su base clinica (edemi, segni di congestione). La diagnosi di SIAD è possibile nelle forme di iponatriemia ipotonica euvolemica con osmolarità urinaria >100 mOsm/Kg e sodio urinario >30 mEq/L, previa esclusione di altre possibili cause d'iponatriemia euvolemica come l'insufficienza surrenalica secondaria e, più raramente, ipotiroidismo.

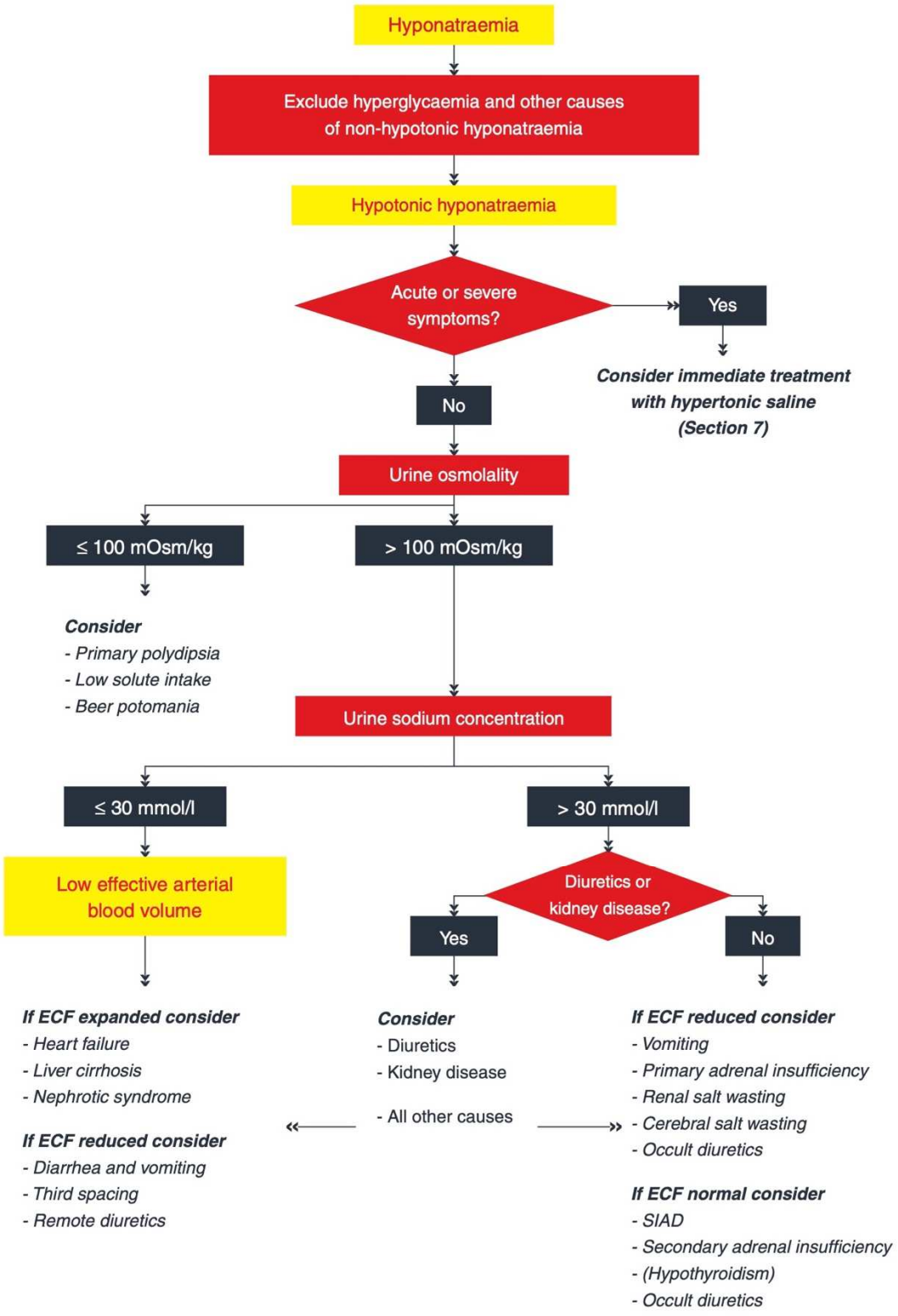


Figura 4- Algoritmo diagnostico per iponatriemia[3]

TRATTAMENTO

Il trattamento dell'iponatriemia varia sulla base di due essenziali fattori:

1) presenza (e gravità) dei sintomi
2) tempistiche di insorgenza (iponatriemia acuta vs cronica). [3]

In caso di sintomi severi, indipendentemente dalla tempistica di insorgenza dell'iponatriemia, è indicato infondere in ambiente controllato almeno due boli da 150 ml di soluzione salina ipertonica al 3% in 20 minuti, con l'obiettivo di aumentare la sodiemia di massimo 5 mEq/L.

Se entro la prima ora si assiste ad un incremento di 5 mEq/L e ad un parallelo miglioramento della sintomatologia è possibile interrompere l'infusione di soluzione ipertonica mantenendo l'accesso venoso pervio con soluzione isotonica (0,9%) da infondere il più lentamente possibile ed iniziare la terapia causa-specifica, allo scopo almeno di stabilizzare la sodiemia, mantenendo sempre uno stretto controllo dello stato del paziente e dei livelli di sodio ogni 6-12 ore fino a stabilizzazione della natriemia in corso di medesima terapia. L'incremento target della natriemia è pari a 10 mEq/L nelle prime 24 ore e, a seguire, 8 mEq/L ad intervalli di 24 ore finché non si raggiunge una sodiemia pari a 130 mEq/L.

Se nonostante un incremento di 5 mEq/L i sintomi non migliorano entro la prima ora bisogna ricercare altre possibili spiegazioni per la sintomatologia e nel frattempo continuare la somministrazione di soluzione ipertonica con un incremento natriemico target di 1 mEq/L/h controllando la natriemia ogni 4 ore. È necessario interrompere la somministrazione di sodio non appena si assiste al miglioramento dei sintomi, al superamento del target di 10 mEq/L, oppure una volta raggiunto il valore di 130 mEq/L.

Forme di Iponatriemia con sintomi moderati sono comunque associate ad aumenti della mortalità ma la correzione della sodiemia deve essere valutata attentamente, in quanto non sempre i benefici di tale intervento superano i rischi, soprattutto in caso di sintomi lievi.

Nonostante le evidenze non mostrino una marcata necessità di determinare un reintegro della concentrazione sodica, questo è comunque indicato nelle iponatriemie acute per prevenire il rischio di peggioramento clinico con comparsa di manifestazioni severe.

Il riscontro di iponatriemia cronica deve invece imporre innanzitutto una rivalutazione della farmacoterapia assunta dal paziente, ricercando i possibili farmaci responsabili dell'iponatriemia ed eventualmente valutarne il rapporto rischio/beneficio ponendo anche l'attenzione sull'assunzione giornaliera di liquidi ed eventuali patologie predisponenti all'iponatriemia. Il trattamento dovrebbe essere laddove possibile causa-specifico. Con la comparsa di sintomi moderati-gravi le linee guida propendono per il reintegro della sodiemia anche nelle forme croniche, per evitare la comparsa di edema cerebrale ed il peggioramento del quadro clinico.

Una correzione troppo rapida della sodiemia predispone allo sviluppo della sindrome da demielinizzazione osmotica, per questo vengono posti dei limiti da non superare: 10 mEq/L nelle prime 24 ore e, a seguire, 8 mEq/L ogni 24 ore, fino al raggiungimento del livello di sicurezza di 130 mEq/L. Lo sviluppo della complicanza è associato anche a entità e durata dell'iponatriemia, uso di tiazidici o antidepressivi, epatopatia o abuso di alcolici.

Nelle iponatriemie con espansione del volume extracellulare (come nello scompenso cardiaco e nella cirrosi epatica) la restrizione idrica può essere l'unico modo per ridurre

l'ipervolemia; il rischio di causare con il trattamento una sovracorrezione della natriemia è molto elevato e le evidenze scientifiche non mostrano un sostanziale miglioramento degli outcome. Viene sconsigliato l'utilizzo di antagonisti del recettore della vasopressina in quanto da uno studio emergerebbe un aumento della mortalità rispetto al controllo con placebo.[30]

Pazienti con SIAD devono essere trattati in prima linea con la restrizione idrica, sebbene non ci siano numerose evidenze sulla sua efficacia. In caso di mancata risposta alla restrizione idrica, attualmente abbiamo a disposizione l'antagonista recettoriale di AVP Tolvaptan, correntemente utilizzato nel trattamento della iponatriemia da SIAD. Come seconda linea di trattamento le linee guida propongono l'aumento dell'assunzione di soluti come l'urea.[3]

Infine, il trattamento di iponatriemie associate a ridotto volume extracellulare si basa sul reintegro simultaneo sia di sodio sia di acqua. Le soluzioni maggiormente usate sono le cristalloidi bilanciate perché altri liquidi come le soluzioni saline isotoniche hanno un quantitativo di cloro eccessivamente alto che potrebbe causare un danno renale. In caso di pazienti emodinamicamente instabili il rischio di ischemia d'organo è molto maggiore rispetto al rischio di correzione della sodiemia troppo rapido.

2. IPERNATRIEMIA

L'ipernatriemia è una condizione clinica definita da concentrazioni di sodio plasmatico > 145 mEq/L.[31]

Nella popolazione generale ha una prevalenza solo dello 0,2% ed è tipicamente riscontrata in anziani e bambini con diarrea. Nel paziente critico essa diventa invece una problematica molto frequente: si calcola che nelle UTI il 6% dei pazienti risulti ipernatriemico all'ingresso e che dal 4% al 26% dei pazienti lo diventi durante la degenza.[32]

Due meccanismi determinano lo svilupparsi dell'ipernatriemia: perdita di acqua libera e aumento del sodio sierico.[33] Uno studio condotto in un setting di terapia intensiva ha dimostrato come il 56% dei pazienti ricoverati con ipernatriemia avesse un bilancio sodico positivo.[34]

L'aumento di sodio è frequentemente una problematica iatrogena, potendo conseguire sia alla somministrazione di soluzioni ipertoniche (bicarbonato di sodio), sia alla somministrazione di antibiotici contenenti grandi quantità di sodio come la fosfomicina. Raramente, e soprattutto nei bambini, si può verificare il cosiddetto "salt poisoning", un'ingestione massiva di sale che può portare ad ipernatriemia acuta e con prognosi severa.[35]

La perdita netta di acqua libera può avvenire a livello renale o extrarenale.

A livello renale si riconoscono i quadri di:

- Diuresi osmotica, che si manifesta come poliuria ed è causata dalla presenza di sostanze osmoticamente attive nelle urine (più comunemente glicosuria nel

diabete mellito scompensato, diuresi osmotica da somministrazione di mannitolo o aumentata secrezione di urea);

- Perdita netta di acqua libera per utilizzo di diuretici come quelli dell'ansa;
- Perdita di acqua libera in corso di diabete insipido, patologia rara distinta in forma centrale (più comune) e forma nefrogenica. La prima è caratterizzata da un deficit di produzione di AVP può avere eziologia traumatica, iatrogena (sia chirurgica sia causata da farmaci) e più raramente genetica. La forma nefrogenica è dovuta ad una resistenza renale all'AVP.

Condizioni extrarenali che possono causare perdita di acqua libera sono: febbre, diarrea, utilizzo di sondino naso-gastrico e perdita attraverso drenaggi.[34]

Le manifestazioni cliniche di ipernatriemia, come per l'iponatriemia, dipendono dal livello di sodiemia raggiunto e dalla rapidità con cui si instaura l'alterazione. [36]

Nel lattante l'ipernatriemia si associa ad iperpnea, astenia, irrequietezza, pianto con gridi acuti, insonnia e letargia fino al coma. Nell'anziano, invece, i sintomi tendono ad essere meno evidenti: inizialmente può manifestarsi con un aumentato senso della sete, ma con l'aumentare dell'ipernatriemia possono comparire turbe dello stato di coscienza che talora possono confondersi con manifestazioni di altre patologie coesistenti.[33]

Poiché l'ipernatriemia durante il ricovero interessa soprattutto il paziente critico, i sintomi da essa dipendenti possono essere mascherati da quelli caratterizzanti il quadro dominante: se l'ipernatriemia viene misconosciuta, si può sviluppare una deplezione del volume dei liquidi cerebrali che può portare ad emorragia parenchimale, subaracnoidea o altri danni irreversibili, fino alla morte.

Il trattamento di ipernatremia ha due obiettivi: correggere l'ipertonicità e controllare le cause dello squilibrio elettrolitico (bloccare le perdite gastro-intestinali, l'iperpiressia, iperglicemia etc.).[37]

Nelle forme acute, che insorgono nel giro di ore, una rapida correzione della tonicità mediante l'utilizzo di soluzioni ipotoniche migliora la prognosi: l'obiettivo del trattamento è ridurre la concentrazione di sodio sierico di 1 mEq/L/ora. In questo modo vengono eliminati i soluti accumulati a livello cerebrale senza aumentare il rischio di edema.

3. DISIONIE NEI PAZIENTI CON MALATTIE RESPIRATORIE E IN UTI

Lo sviluppo di disordini elettrolitici è stato riscontrato in corso di infezioni virali, batteriche, fungine e protozoarie. In particolare, l'iponatriemia è frequentemente associata ad infezioni delle vie respiratorie come manifestazione di SIAD metainfettiva.

La prima associazione tra iposodiemia e malattie polmonari risale al 1938, quando Winkler e Crankshaw la descrissero in pazienti con tubercolosi.[38]

Nelle polmoniti acquisite in comunità (CAP) l'eziologia più comune è quella batterica (S. pneumoniae e L. pneumophila); i principali virus responsabili di CAP sono Rhinovirus, virus respiratorio sinciziale, virus influenzale, della parainfluenza e Adenovirus, ma sono possibili anche infezioni miste (batteriche e virali) e forme non determinate.[39] L'iponatriemia è stata osservata più frequentemente nelle forme miste e, nei casi in cui è stato necessario il ricovero in UTI, il riscontro di iponatriemia all'ingresso è associato ad una maggiore durata del ricovero.[40]

Nell'ambito delle polmoniti batteriche, quella più spesso associata ad iponatriemia è l'infezione da L. Pneumophila, tanto che uno studio ne ipotizza l'uso come strumento per differenziarla rispetto a quella da S. pneumoniae.[34]

Nelle CAP batteriche, inoltre, il riscontro di iponatriemia anche di grado lieve è associato ad aumento della mortalità e della durata del ricovero, tanto che un valore di sodiemia inferiore a 130 mEq/L è uno dei 20 parametri che contribuisce in modo determinante a formulare lo score di severità di malattia associato alla mortalità (Pneumonia Severity Index, PSI) [5,41]

4. PANDEMIA DA SARS-CoV-2

La pandemia che a partire dalla fine del 2019 ha segnato un periodo di crisi sanitaria, sociale ed economica di livello mondiale ha avuto origine in Cina.

La prima segnalazione ufficiale alla World Health Organization (WHO) avviene il 31 Dicembre 2019, quando viene notificata un'epidemia di "polmoniti di origine sconosciuta" a Wuhan, una metropoli di circa 11 milioni di abitanti nella provincia di Hubei.

Il 9 gennaio 2020 il governo cinese dichiara ufficialmente che queste infezioni delle basse vie respiratorie sono attribuibili ad un nuovo virus appartenente alla famiglia dei Coronavirus ("CoVs"), successivamente denominato SARS-CoV-2 dal Comitato Internazionale della Tassonomia Virale (ICTV).[42] La malattia causata da SARS-CoV-2 viene denominata "COVID-19", acronimo di "COronaVIrus Disease 2019".

L'11 marzo 2020 la World Health Organization (WHO) ha dichiarato pandemica l'infezione da SARS-CoV-2.

EPIDEMIOLOGIA

Il report epidemiologico della WHO datato 14 settembre 2020 registra 28.637.952 casi totali di COVID-19 in tutto il mondo, con un numero di decessi pari a 917.417. Secondo i dati WHO, COVID-19 presenta una mortalità di circa il 3,2%.

L'Italia, che è stata la prima nazione Europea ad essere colpita in maniera massiva dall'epidemia, registra un totale di 286.297 casi e 35.603 decessi. In Italia, il 42,2% dei deceduti aveva un'età compresa tra 80 e 89 anni, il 32,4% tra 70 e 79 anni, l'8,4% tra 60 e 69 anni e il 2,8% tra 50 e 59 anni. Relativamente al genere, vi è una netta prevalenza del sesso maschile tra i contagiati (80%).[43]

Il numero di riproduzione su base R0 indica il numero di nuovi casi generati, in media, da un singolo caso durante il proprio periodo infettivo in una popolazione interamente suscettibile. Un R0>1 indica che l'infezione tende ad amplificarsi. Le prime valutazioni sulla trasmissibilità del SARS-CoV-2 hanno stimato un R0, in assenza di provvedimenti, compreso tra 2,3 e 3,7.[44] Recenti studi hanno però dimostrato che attraverso l'impiego di test diagnostici rapidi associati a efficace isolamento dei pazienti l'R0 per il SARS-CoV-2 può scendere sotto l'1.[39]

EZIOPATOGENESI

La pandemia da SARS-CoV-2 rappresenta la terza epidemia virale dagli anni 2000 causata della famiglia dei CoVs: la prima epidemia, nel 2003, fu denominata SARS, dall'acronimo "Severe Acute Respiratory Syndrome" che caratterizzava la sua principale manifestazione clinica e l'agente responsabile identificato come SARS-CoV-1, mentre la seconda epidemia, nel 2012, fu denominata MERS ("Middle East Respiratory Syndrome coronavirus", e l'agente responsabile identificato come MERS-CoV.

La famiglia delle Coronaviridae (appartenenti all'ordine dei Nidovirales) comprende virus a singolo filamento di RNA positivo, che al microscopio elettronico hanno una morfologia simile a quella di una corona, per la presenza nell'envelope di glicoproteine dette "Spike". Questi virus sono caratterizzati da una significativa variabilità genetica, un alto tasso di ricombinazione genetica che nella storia ha portato alla produzione di varianti virali altamente virulente per l'uomo.[45] In totale sono stati identificati sette CoVs umani divisi in alpha-CoVs (HCoVs-NL63 e HCoVs-229E) e beta-CoVs (HCoVs-OC43, HCoVs-HKU1, il SARS-CoV-1,MERS-CoV e il SARS-CoV-2 responsabile dell'attuale pandemia). Le varianti non epidemiche sono associate ad infezioni auto-limitanti delle alte vie aeree negli immunocompetenti o a polmoniti negli immunodepressi.[46]

I CoVs hanno il loro reservoir abituale nei pipistrelli, ma le forme epidemiche hanno subito una ricombinazione genica in un ospite intermedio (Paguma larvata per il SARS-CoV-1, dromedario per il MERS-CoV) prima di contagiare l'uomo. Per il SARS-CoV-2 l'ospite intermedio è stato probabilmente un pangolino (Manis Javanica) proveniente dalla Malesia e importato di contrabbando nei mercati del pesce di Wuhan.[47] Un recente studio ha isolato delle sottospecie virali dette "pangolin-CoV" che presentano

un'identità genomica del 100% con il SARS-CoV-2.[48] È da queste sottospecie che probabilmente è avvenuta la ricombinazione dei geni per le proteine spike, responsabili del legame del virus con il recettore "angiotensin-converting enzyme 2" (ACE2) espresso dalle cellule umane.[46]

La trasmissione uomo-uomo di SARS-CoV-2 avviene soprattutto attraverso droplets e contatto indiretto (autoinoculazione da mani contaminate), ma sono stati anche dimostrati casi di trasmissione orofecale[48] e airborne.[50]

Il periodo di contagiosità del paziente infetto non è ancora stato definito, ma è possibile la trasmissione durante il periodo di incubazione o da soggetti con infezione asintomatica.[51] Il periodo di incubazione, che segue l'infezione, ha una durata media di 4-6 giorni con il 97,5% dei pazienti che presenta la sintomatologia entro gli 11 giorni. Sono stati osservati casi di incubazione fino a 29 giorni.[52]

In pazienti predisposti, in risposta all'infezione si può innescare un'importante reazione immune, con una eccessiva produzione di citochine detta "tempesta citochinica", che coinvolge in particolare la produzione di interleuchina 6 (IL-6) responsabile di un esteso danno tissutale.[46] In particolare, i livelli di IL-6 correlano negativamente con la prognosi del paziente essendo associati a maggiore mortalità, maggiore necessità di ventilazione meccanica e anche possibile causa di SIAD.[4]

QUADRO CLINICO

La presentazione clinica dell'infezione da SARS-CoV-2 può essere variabile e i sintomi più comuni sono: febbre (83-99% dei casi), tosse secca (59-82%), dispnea (31-40%), mialgia (11-35%). Sono stati riportati anche segni aspecifici, quali congestione nasale, cefalea, diarrea, nausea, vomito, anosmia e ageusia.[53]

C'è un ampio spettro di severità e modalità di progressione dell'infezione: in alcuni si presenta la dispnea, che si sviluppa in media dopo 8 giorni dall'insorgenza degli altri sintomi di malattia (range di 5–13 giorni), mentre in altri può non verificarsi alcuna alterazione respiratoria.[52]

I fattori di rischio per lo sviluppo di una forma severa della patologia sono: età>60 anni e la presenza di patologie croniche associate ad un'aumentata mortalità, come diabete mellito, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, malattia polmonare cronica, patologie cerebrovascolari, insufficienza renale cronica, immunosoppressione e neoplasie.[53]

In base alle linee guida WHO, il quadro clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 viene diviso in base alla severità in:

1) malattia lieve, in cui i pazienti presentano i sintomi tipici di COVID-19 in assenza di polmonite virale o ipossia;
2) malattia moderata, con segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea e tachipnea) ma senza segni di gravità (saturazione arteriosa dell'ossigeno, $SpO_2 \geq 90$ in aria ambiente);

3) malattia severa, se sono presenti febbre, tosse, dispnea, tachipnea con in aggiunta un segno tra frequenza respiratoria >30/min, segni di distress respiratorio severo, o SpO_2 <90%;
4) malattia critica con sviluppo di Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) o sepsi severa. La prima sindrome è caratterizzata da un peggioramento dello stato clinico del paziente entro una settimana dall'inizio della polmonite con un rapporto pressione parziale dell'ossigeno (PaO_2) su frazione inspirata di ossigeno (FiO_2) PaO_2/FiO_2 <300 e segni all'imaging del torace non completamente spiegabili dalla patologia sottostante; La seconda condizione clinica è caratterizzata da segni di disfunzione multiorgano (MOD) come alterazione dello stato di coscienza, dispnea e tachipnea, riduzione della SpO_2, oliguria, tachicardia, ipotensione, fino a quadri di shock settico e "multi organ failure"(MOF).[53]

DIAGNOSI

Le linee guida raccomandano il prelievo dei campioni per la diagnosi d'infezione dall'alto tratto respiratorio (tampone nasofaringeo o orofaringeo) o dal basso tratto respiratorio attraverso il tubo endotracheale; nei pazienti ventilati meccanicamente può essere effettuato anche il prelievo con lavaggio broncoalveolare (BAL).[53]

Il campione viene analizzato con la tecnica Real Time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) che pur presentando bassa sensibilità rappresenta il primo esame potenzialmente diagnostico.

Per aumentare la sensibilità dell'RT-PCR può essere effettuato anche un saggio immunoenzimatico ad elettroluminescenza (ELISA) per ricercare le IgM dirette contro il virus in quanto queste risultano elevate sia nei casi sintomatici sia nei pazienti con infezione subliclinica 5 giorni dopo l'insorgenza della malattia.[54]

Il ruolo dell'imaging nei pazienti infetti da SARS-CoV-2 è riservato ai pazienti con forme moderate e severe di malattia, soprattutto se presentano fattori di rischio o un rapido peggioramento della fitness respiratoria. Le caratteristiche radiologiche della polmonite COVID-associata sono prevalentemente valutate con radiografia (RX) e la tomografia computerizzata (TC) del torace.

Lo studio radiografico risulta avere bassa sensibilità (25%), soprattutto agli stadi iniziali. I reperti RX più comuni sono opacità polmonari bilaterali principalmente localizzate alla periferia dei campi inferiori. L'imaging è indicato soprattutto nella valutazione della progressione o per la ricerca di complicazioni della malattia (Polmonite associata alla ventilazione meccanica o pneumotorace).[55]

Alla TC, il pattern di lesione più comune è il “ground glass” con distribuzione bilaterale e periferica. Questo pattern tipico può essere trovato negli stadi iniziali, evolvendo poi o verso un consolidamento oppure verso un aspetto definito “Crazy-paving”, dovuto all’ispessimento dei setti interlobulari/intralobulari.

Reperti di laboratorio che si possono riscontrare durante l’infezione da COVID-19 sono: leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, iperglicemia, ipoalbuminemia con ipocalcemia, importante iperferritinemia, aumento della Proteina C Reattiva (PCR), transaminasemia elevata e aumento della lattico-deidrogenasi (LDH).[45] La linfopenia sembra essere un fattore prognostico negativo ed è persistente nei pazienti critici, dove non è raro riscontrare anche un aumento importante dei D-dimeri.[46]

TERAPIA

Ad oggi non è stato approvato alcun farmaco antivirale specifico per il trattamento delle infezioni da SARS-CoV-2, pertanto questo è necessariamente sintomatico e di supporto.

Di fondamentale importanza è l'isolamento dei pazienti per contenere la trasmissione del virus.

Per le forme lievi di malattia è raccomandato unicamente l'uso di antipiretici ed un adeguato supporto nutrizionale e idrico.

Per le forme severe con polmonite, oltre allo stretto monitoraggio dei parametri vitali e soprattutto della saturazione, l'ossigenoterapia viene raccomandata a tutti i pazienti con una SpO_2<90%, anche in assenza di sintomi acuti.[53] Nelle forme meno gravi è indicato l'uso di una ventilazione non invasiva, ma se non si osservano miglioramenti in 1-2 ore, di deve ricorrere alla ventilazione invasiva.[46]

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici è ancora dibattuto: nelle linee guida WHO l'utilizzo è sconsigliato in quanto questi, soprattutto nelle fasi precoci, potrebbero causare una riduzione della risposta immune antivirale. Tuttavia, lo studio multicentrico randomizzato RECOVERY[56], condotto su un totale di 11.500 pazienti provenienti da 175 ospedali nel Regno Unito nei quali è stata testata una ampia gamma di potenziali trattamenti per COVID-19, ha dimostrato che nei pazienti necessitanti ossigenoterapia la somministrazione di Desametasone 6 mg/die per os o ev per 10 giorni era più efficace delle cure standard nel ridurre la mortalità a 28 giorni, con una riduzione dei decessi del 33% nel gruppo di pazienti ventilati artificialmente (RR 0,65 95%IC 0,48-0,88, p=0,0003) e del 20% nei pazienti in ossigenoterapia non invasiva (RR 0,80

95%IC 0,67-0,96, p=0,0021) rispetto ai controlli trattati con cure standard (braccio Desametasone 2.104 pazienti verso braccio cure standard 4.321 pazienti).

Come già affermato, non esistono farmaci antivirali specifici per il trattamento della patologia, però sono attualmente in atto numerosi trial clinici che utilizzano farmaci antivirali testati per altre patologie:

- Remdesivir (usato già per l'ebola ed efficace per MERS e SARS), inibitore della RNA polimerasi virale, si è dimostrato capace di migliorare lo stato di salute in circa il 68% dei pazienti trattati;[57]
- Associazione Lopinavir/Ritonavir inibitori dell'attività proteasica, studiati in vitro, sono risultati inefficaci in vivo;
- Ribavirin, analogo della guanosina, in grado di inibire l'RNA polimerasi RNA dipendente virale (RpRD) e già utilizzato nel trattare il virus dell'epatite C e il Virus respiratorio sinciziale;[58]
- Clorochina e Idrossiclorochina, farmaci antimalarici ad azione immunomodulante in grado di sopprimere la risposta mediata da IL-6 e IL-10: studi clinici hanno evidenziato una possibile efficacia nel prevenire e contrastare l'esacerbazione della polmonite, ma ancora il loro uso è attualmente sconsigliato dalle linee guida della WHO;
- Tocilizumab, anticorpo monoclonale contro IL-6 usato nell'artrite reumatoide, risultato efficace nella prevenzione della cosiddetta tempesta citochinica indotta dal COVID-19.[59]

5. COVID-19 E IPONATRIEMIA

I dati relativi all'epidemiologia dell'iponatriemia in corso di infezione da SARS-CoV-2 sono scarsi e in parte contrastanti.

I primi studi effettuati su pazienti affetti da COVID-19 ne hanno evidenziato una frequente associazione con quadri di iponatriemia. Tale condizione è con grande probabilità dovuta ad una SIAD parapneumonica, ma non si esclude la possibilità che nei pazienti con sintomi gastrointestinali vi possano essere forme prevalentemente ipovolemiche.[60]

Un recente studio su pazienti affetti da COVID-19 ha evidenziato come la presenza di iponatriemia correli in maniera negativa con il rapporto PaO2/FiO2 e in maniera positiva con i livelli di IL-6 circolanti. Inoltre, l'iponatriemia si associa a maggiore necessità di accedere alle UTI e quindi di ventilazione assistita.
Uno studio retrospettivo condotto su 125 pazienti ricoverati per polmonite da COVID-19 mostra una prevalenza di iponatriemia pari al 17%; percentuale, questa, che tuttavia aumenta al 27% considerando solo i pazienti con una degenza superiore ai 14 giorni.[61]
Sorprendentemente però, confrontando tali dati con quelli riscontrati durante la pandemia da SARS-CoV-1, dove la prevalenza del disordine ha raggiunto anche il 60%, l'iponatremia in corso di COVID-19 non sembra essere così comune.[62]

6. CONTRIBUTO SPERIMENTALE

PREMESSE

L'iponatriemia rappresenta il disordine dell'equilibrio idro-elettrolitico di più frequente riscontro nei pazienti ospedalizzati, interessando fino al 30% di essi.

In particolare, la prevalenza dell'iponatriemia nei pazienti con polmonite di varia eziologia raggiunge il 25-30% e la sua presenza è associata ad una maggior severità di malattia ed a prognosi infausta.[3] Studi retrospettivi condotti su larga scala hanno mostrato come l'iponatriemia determini, infatti, maggior accesso alle UTI, maggior richiesta di ventilazione meccanica, tempi di degenza più lunghi sia in ambiente intensivo che in regime di cure ordinarie (800 pazienti ospedalizzati)[63], nonché maggior rischio di recidiva nei guariti. Infatti, in uno studio condotto su 708 pazienti con polmonite la prevalenza dell'iponatriemia all'ingresso era 26,1%; il 4,8% dei pazienti sviluppava iponatriemia durante l'ospedalizzazione e il 15,1% restava iposodiemico alla dimissione: quest'ultimo gruppo era significativamente più esposto a recidiva di polmonite con una OR pari a 2,6.[2]

Va infine ricordato che l'iponatriemia di grado moderato-severo è associata in modo indipendente ad un aumento della mortalità sia nella popolazione generale che in corso di polmonite, tanto da essere inserita nello score PSI tra i 20 parametri prognosticamente negativi[64-67]

Il meccanismo fisiopatologico alla base dello sviluppo dell'iponatriemia nei pazienti affetti da polmonite non è ancora del tutto chiaro: nella maggior parte dei casi è implicata una SIAD in cui il rilascio dell'ormone antidiuretico è dovuto a stimoli non osmotici, quali ipossia e produzione di citochine infiammatorie, come l'IL-6.[68]

Nei pazienti infettati da SARS-CoV-2, la polmonite è una manifestazione tipica e frequentemente complicata da necessità di ventilazione meccanica in UTI con

possibilità di esito infausto. L'IL-6 è il mediatore principale della "tempesta citochinica" che negli individui maggiormente predisposti determina l'evoluzione della polmonite da SARS-CoV-2 verso le forme, estremamente aggressive e mortali, di ARDS.

Al momento i dati presenti in letteratura riguardanti la prevalenza dell'iponatriemia nella polmonite da SARS-CoV-2 sono scarsi: in particolare, uno studio retrospettivo condotto su 125 pazienti ricoverati in un singolo centro cinese mostra come l'iponatriemia fosse presente solo nel 17% della popolazione analizzata, ma anche come la sua prevalenza aumentasse al 27% considerando solamente il gruppo di pazienti con una degenza superiore ai 14 giorni.[61]

Sorprendentemente, la prevalenza di iponatriemia in corso di COVID-19 sembrerebbe nettamente inferiore rispetto a quanto riscontrato in occasione dell'epidemia di SARS-CoV-1, dove questa aveva raggiunto una prevalenza del 60%[62]

Sulla scorta di queste premesse, abbiamo condotto uno studio retrospettivo atto a valutare, in una coorte di pazienti ricoverati per polmonite da COVID-19, la prevalenza delle alterazioni del sodio all'ingresso e la loro eventuale associazione con:

- Lo sviluppo di alterazioni del sodio durante la degenza e al termine del ricovero;
- Gli indici biochimici di infiammazione e danno d'organo;
- La ventilazione massima richiesta;
- La necessità di cure in UTI;
- La durata del ricovero;
- La mortalità a breve termine (durante il ricovero).

PAZIENTI E METODI

Il presente lavoro è uno studio in aperto di tipo osservazionale retrospettivo condotto su una coorte di 117 pazienti, 81 (69,2%) maschi e 36 (30,8%) femmine, di età media pari a 64±13 (25-90) anni, giunti a ricovero presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria "UNIVPM - Ospedali Riuniti" di Ancona per polmonite da COVID-19 tra il 1° marzo 2020 e il 30 Aprile 2020 ed arruolati in maniera consecutiva.

I dati sono stati recuperati dal database del Laboratorio Analisi dell'Ospedale monitorando i primi 21 giorni di ricovero e, laddove possibile, le informazioni relative al settore di ricovero (semintensivo vs UTI), alla ventilazione massima richiesta (aria ambiente vs ossigenoterapia non invasiva vs ventilazione meccanica), alla durata del ricovero e all'outcome del paziente (dimesso vs deceduto) sono state ricavate dalla documentazione clinica disponibile

I dati sono stati analizzati dapprima nell'intera coorte suddivisa in quartili per natriemia all'ingresso, mentre successivamente i pazienti sono stati suddivisi sulla base del primo valore disponibile di sodiemia in tre gruppi:

- Normonatriemici, se la sodiemia all'ingresso era 135-145 mEq/L
- Iponatriemici, se la sodiemia all'ingresso era <135mEq/L
- Ipernatriemici, se la sodiemia all'ingresso era >145 mEq/L.

Sono stati quindi effettuati confronti tra i tre gruppi e tra il gruppo dei normonatriemici vs il gruppo dei non normonatriemici.

È stata inoltre stratificata la severità dell'iponatriemia in lieve (sodiemia 130-134 mEq/L), moderata (sodiemia 125-129 mEq/L), grave (sodiemia <125 mEq/L). Anche l'ipernatriemia è stata classificata in lieve (sodiemia 146-150 mEq/L), moderata (sodiemia 151-155 mEq/L) e grave (sodiemia >155 mEq/L).

Come indici biochimici di infiammazione sono stati utilizzati i livelli di PCR (v.n.0,0-0,6) all'ingresso ed i livelli massimi di IL-6 (v.n. 0,00-5,20) raggiunti nel corso del ricovero, mentre come indice di ossigenazione tissutale e, quindi, di danno d'organo, sono stati utilizzati i Lattati (v.n.0-240) alla prima determinazione emogasanalitica (EGA) disponibile.

Nel termine "ossigenoterapia non invasiva" sono state identificate le seguenti modalità di ossigenoterapia: occhialini nasali, ventimask, C-PAP, BiPAP; nel termine "ventilazione meccanica" sono state incluse l'intubazione orotracheale e la tracheostomia

Lo studio è stato condotto nel rispetto dei principi di buona pratica clinica in accordo alla Dichiarazione di Helsinki.

ANALISI STATISTICA

Le variabili numeriche sono state espresse come media ± deviazione standard (DS). Le variabili categoriche sono state espresse come frequenza assoluta (n) e percentuale (%).

Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per verificare la distribuzione normale delle variabili quantitative.

Il confronto di variabili continue tra 2 gruppi è stato effettuato mediante Test t di Student per campioni indipendenti (distribuzione normale) o Test Mann-Whitney (distribuzione non normale). Analogamente, il confronto di variabili continue tra più di 2 gruppi è stato effettuato utilizzando il test ANOVA a una via (test di Bonferroni per l'analisi post hoc) come test parametrico o il Kruskal-Wallis come test non parametrico. Il test chi quadro ($\chi 2$) o il test esatto di Fisher, se adeguati, sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche.

Per le analisi di correlazione bivariata sono stati utilizzati il coefficiente di correlazione P di Pearson o Rho (ρ) di Spearman.

Per la verifica degli outcome è stato utilizzato il calcolo dell'odds ratio.

La significatività statistica è stata posta a $p<0,05$.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS versione 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RISULTATI

Distribuzione delle misure di outcome (intensità di cure, ventilazione massima, durata del ricovero, mortalità, indici di infiammazione e compromissione d'organo) nell'intero campione

Dei 117 pazienti selezionati, 99 (84,6%) sono stati ricoverati inizialmente in ambiente semintensivo mentre 18 (15,4%) sono stati assistiti direttamente in UTI.

Durante il periodo di degenza i pazienti che hanno avuto necessità di essere ricoverati in terapia intensiva sono stati 32 (27,4%), 14 in più rispetto all'ingresso (Figura 5).

La ventilazione massima che si è resa necessaria durante il ricovero, è stata pertanto invasiva in 32 (27,4%) pazienti, mentre 64 (54,7%) pazienti hanno richiesto ossigenoterapia in modalità non invasiva e solo 7 (6%) pazienti non hanno necessitato di ossigeno per tutto il tempo di degenza.

La durata media della degenza è stata di 33±22 (4-120) giorni e il decesso si è verificato in 20 pazienti (17,1%).

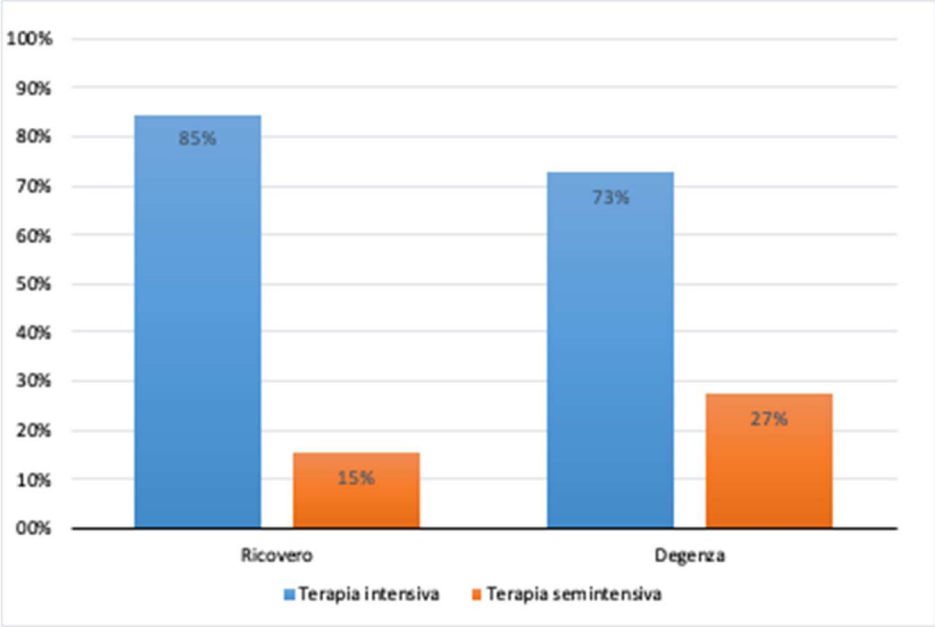


Figura 5- Distribuzione pazienti per settore di ricovero

Il valore massimo di IL-6 era in media 404,9±776,7 (7,4-4601,0) pg/ml. La PCR all'ingresso era in media 8,6±8,0 (0,6-41,5) mg/dl. Il valore medio dei lattati su EGA all'ingresso era 0,9±0,8 (0,0-3,6) mmol/L.

Andamento della sodiemia durante il ricovero nell'intero campione (Figura 6)

La sodiemia media all'ingresso era pari a 138±6 (121-150)mEq/L.

Il nadir della sodiemia è stato di 134±6 (117-144) mEq/L ed è stato raggiunto tra il primo e il secondo giorno di ricovero nel 62,4% del campione (59 pazienti il primo giorno e 14 pazienti il secondo giorno). A conferma di ciò, vi era una forte correlazione tra sodiemia all'ingresso e sodiemia minima riscontrata durante la degenza (P=0,761, p<0,001).

Successivamente si è osservato un progressivo aumento della sodiemia fino ad un valore massimo in media pari a 147±5 (138-163) mEq/L. Questo risultava moderatamente correlato con la natriemia all'ultima determinazione (ρ=0,533, p<0,001), che era in media 142±5 (131-162) mEq/L.

La variazione media della natriemia dalla prima all'ultima misurazione (ΔNa in-out) è stata di 5±7 (-10 - +22) mEq/L mentre la variazione media della natriemia dal valore minimo a quello massimo (ΔNa min-max) è stata di 12±6 (1-28) mEq/L e si è verificata in un arco temporale medio di 5 giorni. ΔNa in-out e ΔNa min-max correlavano moderatamente tra loro (P=0,560, p<0,001). ΔNa in-out correlava in maniera forte con la sodiemia all'ingresso (P=-0.714, p<0,001) e in maniera moderata con natriemia minima (ρ=-0,469, p<0,001) e natriemia finale (ρ=0,495, p<0,001). ΔNa min-max correlava inversamente in maniera forte con la natriemia minima (ρ=-0,713, p<0,001) e

in grado moderato con la natriemia all'ingresso (P=-0,457, p<0,001) e con la natriemia massima (ρ=0,493, P<0,001).

Vi era una differenza statisticamente significativa tra il primo e l'ultimo valore di sodiemia disponibile, tra il valore minimo e il valore massimo riscontrati durante il ricovero, nonché tra i valori estremi della natriemia e i valori iniziali e finali di sodiemia riscontrati (p<0,001). Tra le correlazioni riscontrate, si segnalano quelle di grado debole tra sodiemia iniziale e massima (P=0,201, p=0,030) e quella tra sodiemia minima e finale (ρ=0,276, p=0,003).

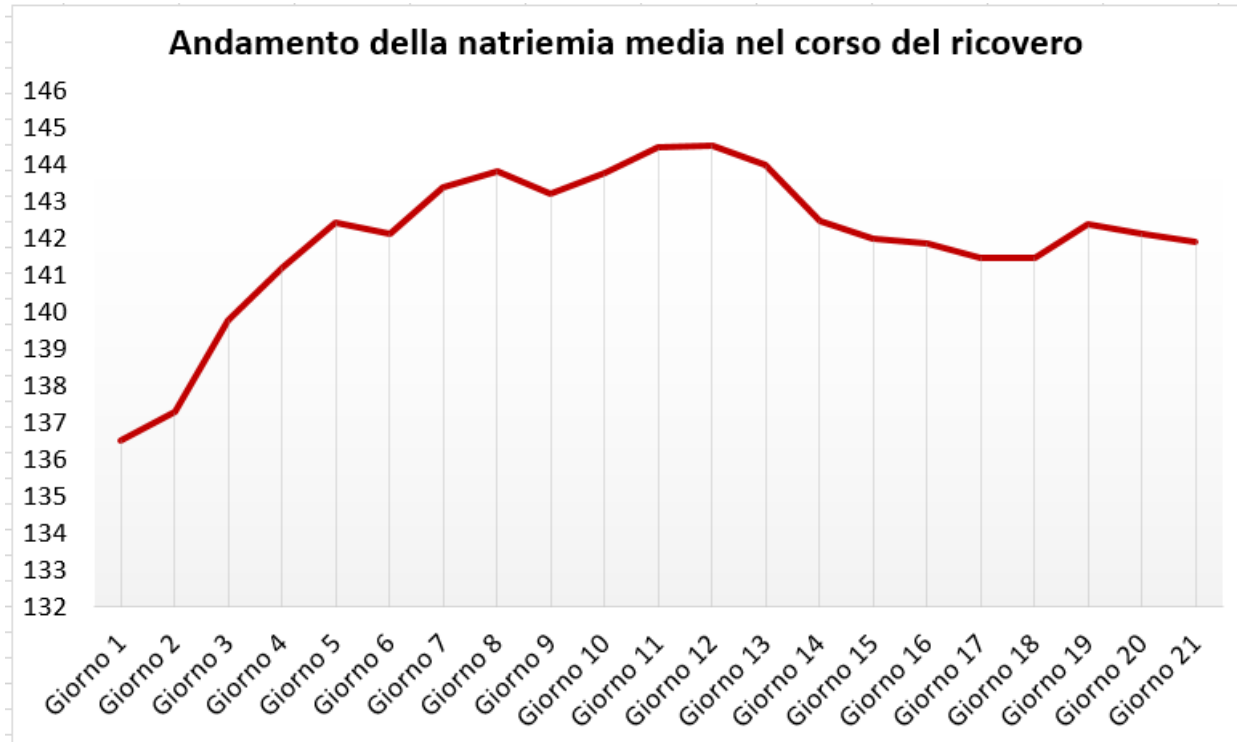


Figura 6- Andamento della natriemia media nel corso del ricovero coorte intera

Dei 117 pazienti, all' ingresso 31 (26,5%) erano iponatriemici, 78 (66,7%) normonatriemici e 8 (6,8%) ipernatriemici (Figura 7A).

Complessivamente nel corso del ricovero: 29 (24,8%) pazienti hanno avuto oscillazioni del sodio comprese tra la normonatriemia e l'iponatriemia, 39 (33,3%) hanno mantenuto costantemente una condizione di normonatriemia, 33 (28,2%) hanno presentato oscillazioni tra la normonatriemia e l'ipernatriemia, infine 16 persone (13,7%) hanno sviluppato sia iponatriemia sia ipernatriemia (Figura 7B).

All'ultima determinazione disponibile del sodio sierico nella popolazione presa in esame: 7 (6,0%) pazienti mostravano livelli compatibili con iponatriemia, 93 (79,5%) pazienti erano normonatriemici e 17 (14,5%) risultavano essere ipernatriemici (Figura 7C).

La tendenza della natriemia ad oscillare verso valori elevati o tra i due estremi si associava ad una natriemia massima e ad una natriemia finale più elevate (rispettivamente, ρ=0,792 e 0,372, p<0,001).

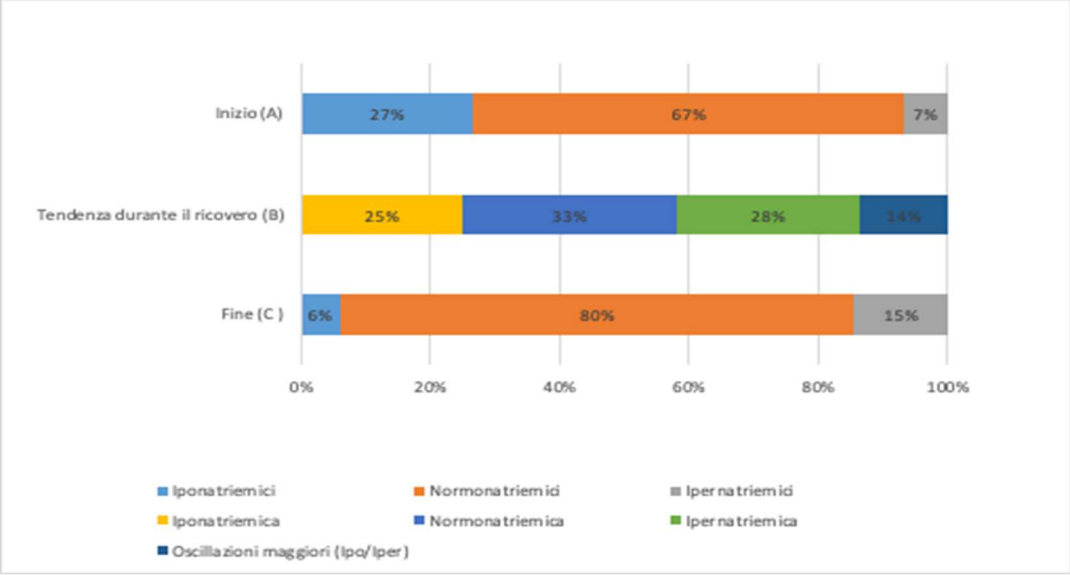


Figura 7 - Distribuzione natriemia durante il ricovero

Verifica degli obiettivi nell'intero campione

Suddividendo il campione in quartili sulla base della natriemia all'ingresso si evinceva che:

- I pazienti compresi nel I quartile (1°-25° percentile) avevano sodiemia all'ingresso ≤134 mEq/L;
- I pazienti appartenenti al II quartile (26°-50° percentile) avevano sodiemia all'ingresso compresa tra 135 e 139 mEq/L;
- I pazienti del III quartile (51°-75° percentile) avevano natriemia all'ingresso tra 140 e 141 mEq/L;
- I pazienti che rientravano nel IV quartile (76°-100° percentile) avevano valori di natriemia all'ingresso ≥142 mEq/L.

Vi era un'associazione statisticamente significativa tra la natriemia all'ingresso e la tendenza assunta dalla natriemia durante il ricovero: nel 65% dei pazienti del I quartile si è osservata una tendenza a presentare iponatriemia durante il ricovero e nel 35% una tendenza ad oscillare tra ipo- e ipernatriemia. Nei tre quartili superiori la maggior parte dei pazienti tendeva a mantenersi normo- od ipernatriemico ($p<0,001$).

I quattro gruppi di pazienti differivano in maniera statisticamente significativa per PCR basale ($p=0,039$), che risultava inversamente correlata con la sodiemia all'ingresso ($\rho=-0,275$, $p=0,006$) e con ΔNa in-out ($P=0,234$, $p=0,019$). Pur non differendo in maniera significativa tra i gruppi, i livelli dei lattati all'EGA correlavano con la natriemia all'ingresso ($\rho=-0,216$, $p=0,019$), con la natriemia minima ($\rho=-0,241$, $p=0,009$) e con ΔNa in-out ($P=0,209$, $p=0,024$). Per IL-6 non si sono riscontrate né differenze né correlazioni significative con la natriemia basale, ma valori inferiori di natriemia

all'ingresso sembravano aumentare il rischio di tempesta citochinica (per IL-6 massima β=-0,655, p=0,041).

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi in termini di ventilazione massima richiesta (p=0,267), accesso alla UTI durante il ricovero (p=0,116) e decesso (p=0,605). Tuttavia, i pazienti con valori di sodiemia all'ingresso compresi tra 135 e 139 mEq/L (II quartile) erano protetti nei confronti del ricovero in UTI durante la degenza e verso la necessità di essere ventilati in maniera invasiva (p=0,016, OR=0,103) ma non dal rischio di decesso (p>0,050).

La durata del ricovero sembrava dipendere non tanto dalla natriemia basale, quanto dalla tendenza assunta dalla natriemia durante il ricovero (β=0,311, p=0,001), con oscillazioni verso l'ipernatriemia e tra ipo- ed ipernatriemia che si associavano più spesso alla necessità di cure in UTI e, quindi, alla ventilazione meccanica a tal proposito, si segnala l'esistenza di una correlazione moderata tra sodiemia massima e settore di ricovero iniziale (ρ=0,338, p<0,001), necessità di accedere alla terapia intensiva e, quindi, di ventilazione invasiva (ρ=0,415, p<0,001), grado di ventilazione massima richiesta (ρ=0,394, p<0,001) e durata del ricovero (ρ=0,344, p<0,001). Peraltro, quest'ultimo parametro era debolmente correlato negativamente con i livelli minimi di sodio raggiunti (ρ=-0,244, p=0,008).

Differenze di genere

Come si evince dalla **tabella I**, non si sono riscontrate differenze di genere statisticamente significative per nessuno dei parametri valutati.

Parametro	**Maschile**	**Femminile**	**p**
Età media (anni)	63±13	64±12	0,677
Sodiemia basale (mEq/L)	138±6	138 ±5	0,838
Sodiemia minima (mEq/L)	135±6	136±4	0,925
Sodiemia massima (mEq/L)	146±5	145±4	0,159
Sodiemia finale (mEq/L)	142±5	142±4	0,674
ΔNa in-out (mEq/L)	4±7	4±6	0,901
ΔNa min-max (mEq/L)	11±7	9±5	0,173
IL-6 massima (pg/ml)	351,4±675,0	475,0±864,8	0,745
PCR basale (mg/dl)	8,5±7,8	5,5±4,5	0,096
Lattati EGA basale (mmol/L)	0,8±0,8	0.8±0,9	0,861
Settore di ricovero - semintensivo - intensivo	 66 (82%) 15 (18%)	 33(92%) 3(8%)	0,266
Necessità di cure in UTI	24 (30%)	8 (22%)	0,407
Ventilazione massima richiesta - aria ambiente - O_2 terapia non invasiva - O_2 terapia invasiva	 6 (8%) 41(58%) 24(34%)	 1(3%) 23(72%) 8(25%)	0,336
Durata di ricovero (giorni)	28±20	26±21	0,260
Decesso	11 (14%)	9 (25%)	0.130

Tabella I Confronto differenze di genere.

Classificando i pazienti in base alla sodiemia all'ingresso, nel campione maschile 23 (28%) pazienti erano iponatriemici, 51 (63%) erano normonatriemici ed infine 7 (9%) ipernatriemici. Nella popolazione femminile 8 (22%) pazienti erano iponatriemiche, 27 (75%) normonatriemiche e 1 (3%) era ipernatriemica. La differenza della distribuzione della natriemia trai due generi non è risultata statisticamente significativa (p=0,341).

Relativamente all'andamento della natriemia durante il ricovero (Figura 8) nel genere maschile 20 (25%) pazienti hanno subito oscillazioni verso l'iponatriemia, 25 (31%) hanno mantenuto la normonatriemia, 23 (28%) pazienti hanno subito oscillazioni verso l'ipernatriemia mentre 13 (16%) pazienti hanno sperimentato sia iponatriemia sia ipernatriemia. Nella popolazione femminile 9 (25%) pazienti hanno subito oscillazioni verso l'iponatriemia, 14 (39%) pazienti hanno mantenuto la normonatriemia, 10 (27%) hanno avuto oscillazioni verso l'ipernatriemia ed infine 3 (8%) hanno subito oscillazioni da iponatriemia ad ipernatriemia o viceversa (p=0,666).

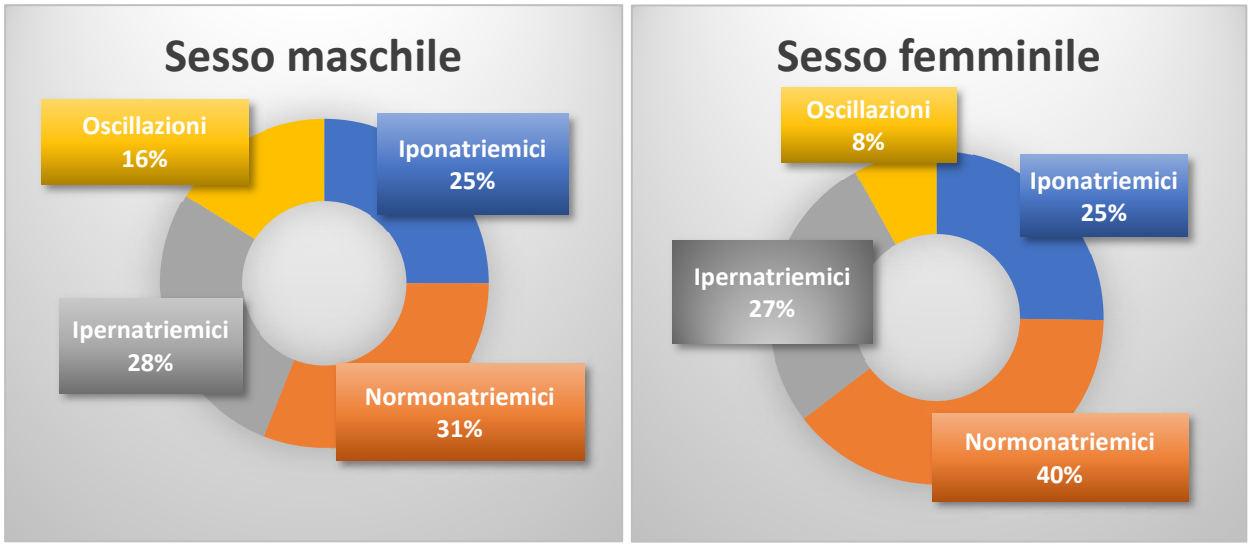


Figura 8- Distribuzione natriemia basale per genere

L'ultima determinazione del sodio nei pazienti di sesso maschile mostrava 6 (7%) pazienti iponatriemici, 66 (81%) normonatriemici e 9 (11%) pazienti ipernatriemici. Nel sesso femminile all'ultima valutazione disponibile 1 (3%) paziente era iponatriemica, 27 (75%) pazienti erano normonatriemiche e 8 (22%) ipernatriemiche (p=0,208).

Differenze e correlazioni sulla base del settore di ricovero iniziale

Il gruppo dei pazienti ricoverati in ambiente semintensivo e il gruppo dei pazienti entrati a ricovero in UTI erano sovrapponibili per età (64±13 vs 59±11 anni, p=0,075), sodio basale (138±6 vs 137±7 mEq/L, p=0,613), sodio minimo (135±5 vs 135±5 mEq/L, p=0,562), sodio finale (142±5 vs 143±7 mEq/L, p=0,882), ΔNa in-out (4±7 vs 6±9 mEq/L, p=0,509), IL-6 massima (336,0±573,0 vs 563,1±1127,1 pg/ml, p=0,601), PCR basale (7,2±6,3 vs 11,2±11,1 mg/dl, p=0,234), lattati all'EGA basale (0,8±0,8 vs 11,2±11 mmol/L, p=0,234) e per quota di decessi (19% vs 11%, p=0,734).

Oltre che per la ventilazione massima richiesta (p<0,001), i due gruppi differivano in maniera statisticamente significativa per natriemia massima raggiunta (145±5 vs 150±6 mEq/L, p<0,001), ΔNa min-max (9,5±6 vs 15±9 mEq/L, p=0,014) e durata del ricovero (25±19 vs 40±22 giorni, p=0,002), che erano tutti significativamente superiori nel gruppo entrato a ricovero direttamente in UTI.

All'ingresso, dei 99 pazienti ricoverati in settore semintensivo 24 (24%) risultavano iponatriemici, 68 (69%) erano normonatriemici e 7 (7%) erano ipernatriemici, mentre dei pazienti ricoverati in UTI 7 (39%) erano iponatriemici, 10 (56%) eunatriemici e 1 (5%) ipernatriemico. (p=0,432). Alla dimissione, dei pazienti entrati in settore semintensivo 6 (6%) risultavano iponatriemici, 79 (80%) erano normonatriemici e 14 (14%) erano ipernatriemici, mentre dei pazienti entrati direttamente in UTI 1 (6%) erano

iponatriemico, 14 (78%) eunatriemici e 3(16%) ipernatriemici. (p=0,969). Tuttavia, l'andamento della natriemia durante la degenza differiva significativamente tra i due gruppi (p<0,001):

- Solo nei pazienti ricoverati in terapia semintensiva si è osservata un'oscillazione verso l'iponatriemia (30%);
- In entrambi i gruppi erano presenti pazienti mantenutisi costantemente normonatriemici (35% semintensiva vs 22% UTI) o con tendenza all'ipernatriemia (27% semintensiva vs 33% UTI);
- Nei pazienti entrati direttamente in UTI si è osservata una percentuale nettamente superiore di oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia (44% vs 8% semintensiva).

Sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative di grado moderato tra settore di ricovero e necessità di accedere a cure in UTI con ventilazione invasiva (ρ=0,695, p<0,001), ventilazione massima richiesta (ρ=0,643, p<0,001), tendenza mostrata dalla natriemia durante il ricovero (ρ=0,380, p<0,001) e ΔNa min-max (p<0,001, ρ=0,695). Il settore di ricovero era debolmente correlato con la durata del ricovero (ρ=0,295, p=0,001).

Differenze e correlazioni sulla base della necessità di cure in UTI durante la degenza

Suddividendo i pazienti sulla base della necessità di accedere alle UTI durante il periodo di ricovero, non si sono riscontrate differenze statisticamente significative in termini di: età (65±13 vs 60±12 anni, p=0,074), sodio basale (138±6 vs 137±6 mEq/L, p=0,503), sodio minimo (135±6 vs 135±5 mEq/L, p=0,384), sodio finale (142±5 vs

142±6 mEq/L, p=0,883), ΔNa in-out (4±6 vs 5±8 mEq/L, p=0,523), IL-6 massima (282,2±453,0 vs 563,7±1032,6 pg/ml, p=0,395), lattati all'EGA basale (0,8±0,8 vs 0,6±0,7 mmol/L, p=0,254) e per percentuale di decesso (19% vs 13%, p=0,584).

Oltre che per la ventilazione massima richiesta (p<0,001), i due gruppi differivano in maniera statisticamente significativa per natriemia massima raggiunta (144±5 vs 149±5 mEq/L, p<0,001), ΔNa min-max (9±6 vs 14±7mEq/L, p=0,001), PCR basale (7,0±6 vs 10,0±9,0 mg/dl, p=0,042) e per la durata del ricovero (22±14 vs 42±27 giorni, p<0,001), tutti significativamente superiori nel gruppo di pazienti che hanno necessitato di cure in UTI.

L'accesso in terapia intensiva mostrava una correlazione estremamente forte, e attesa, con la ventilazione massima richiesta (ρ=0,938, p<0,001), nonché correlazioni di grado moderato con la tendenza mostrata dalle oscillazioni della natriemia al ricovero (ρ=0,420, p<0,001), la durata del ricovero (ρ=0,399, p<0,001) e il ΔNa min-max (ρ=0,318, p<0,001) e correlazioni deboli con la PCR basale (ρ=0,205, p=0,041).

Degli 85 pazienti ricoverati per tutto il periodo di degenza in settore semintensivo, all'ingresso 21 (25%) erano risultati iponatriemici, 57 (67%) erano normonatriemici e 7 (8%) erano ipernatriemici, mentre dei pazienti che hanno necessitato di cure in UTI all'ingresso 10 (31%) erano iponatriemici, 21 (66%) eunatriemici e 1 (3%) ipernatriemico (p=0,530). Alla dimissione, dei pazienti ricoverati costantemente in settore semintensivo 4 (5%) risultavano iponatriemici, 69 (81%) erano normonatriemici e 12(14%) erano ipernatriemici, mentre del gruppo di pazienti che avevano fatto accesso alle UTI durante il ricovero 3 (9%) erano iponatriemici, 24 (75%) eunatriemici e 5(16%) ipernatriemici. (p=0,608). Tuttavia, l'andamento della natriemia in corso di ricovero differiva significativamente tra i due gruppi (p<0,001):

- Le oscillazioni verso l'iponatriemia o il mantenimento della normonatriemia sono risultate nettamente più prevalenti nel gruppo dei pazienti ricoverati sempre in regime semintensivo (rispettivamente 31% vs 9% e 40% vs 16%);
- Le oscillazioni verso l'ipernatriemia erano presenti in entrambi i gruppi, ma la prevalenza è risultata maggiore nel gruppo dei pazienti che hanno necessitato di un ricovero in UTI (41% UTI vs 24 % semintensivo);
- Si è osservata una percentuale nettamente superiore di oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia nel gruppo dei pazienti che hanno necessitato di passare parte del ricovero in UTI (34% vs 6%).

Differenze e correlazioni sulla base della ventilazione massima richiesta

La Tabella II illustra le differenze nei parametri esaminati tra i diversi gruppi di pazienti identificati sulla base della ventilazione massima richiesta.

parametro	**Aria ambiente(A)**	**Non invasiva(B)**	**Invasiva(C)**	**p**
Età (anni)	55±20	66±11	60±12	>0,050
Na basale (mEq/L)	137±6	138±6	137±6	>0,050
Na finale (mEq/L)	140±5	142±5	142±6	>0,050
Na minimo (mEq/L)	134±5	135±6	135±5	>0,050
Na massimo (mEq/L)	144±3	145±5	149±5	<0.001(B vs C)
IL-6 massima (pg/ml)	294,5±71,4	305,2±491,1	563,7±1032,7	>0,050
PCR basale (mg/dl)	2,7±2,3	7,5±6,4	10,0±8,8	0,008 (A vs C)
Lattati EGA basale (mmol/L)	0,9±0,7	0,9±0,8	0,6±0,7	>0,050
Durata ricovero (giorni)	14±5	23±14	42±27	<0.001(A vs C e B vs C)
ΔNa in-out (mEq/L)	3±7	4±7	5±8	>0,050
ΔNa min-max (mEq/L)	10±6	9±6	14±7	0,012
Decesso	0	12 (19%)	4 (13%)	>0,050

Tabella II Confronto ventilazione massima richiesta.

Il grado di ventilazione massima richiesta correlava moderatamente con durata del ricovero (ρ=0,441, p<0,001), tendenza delle oscillazioni della natriemia durante il ricovero (ρ=0,410, p<0,001) e debolmente con PCR basale (ρ=0,289, p=0,006) e ΔNa min-max (ρ=0,269, p=0,006).

Al'ingresso, dei 7 pazienti che hanno mantenuto una respirazione in aria ambiente per tutto il periodo di degenza, 3 (43%) erano risultati iponatriemici, 3 (43%) erano normonatriemici e 1 (14%) era ipernatriemico; del gruppo dei pazienti che hanno necessitato di una ventilazione non invasiva, 15 (23%) erano iponatriemici, 44(69%) erano eunatriemici e 5 (8%) erano ipernatriemici; del gruppo dei pazienti che hanno necessitato di una ventilazione invasiva, 10 (31%) erano iponatriemici, 21 (66%) erano normonatriemici e 1 (3%) era ipernatriemico (p=0,540). Alla dimissione, dei 7 pazienti che non hanno mai necessitato di supporto ventilatorio 1 (14%) è risultato iponatriemico, 5 (71%) erano normonatriemici e 1(14%) era ipernatriemico; nel gruppo di pazienti che ha necessitato della ventilazione non invasiva 2 (3%) erano iponatriemici, 54 (84%) erano eunatriemici e 8 (13%) ipernatriemici; nel gruppo di pazienti che ha necessitato di ventilazione invasiva 3(9%) sono risultati iponatriemici, 24(75%) eunatriemici e 5 (16%) ipernatriemici (p=0,588). Tuttavia, l'andamento della natriemia in corso di ricovero differiva significativamente tra i tre gruppi (p=0,001):

- Nei gruppi dei pazienti che non hanno mai necessitato di una ventilazione invasiva si si sono osservati prevalentemente un'oscillazione verso l'iponatriemia (43% aria ambiente e 31% ventilazione non invasiva) o il mantenimento della normonatriemia (29% aria ambiente e 39% ventilazione non invasiva), mentre dei pazienti che hanno necessitato di una ventilazione invasiva solo il 9% ha sperimentato un'oscillazione verso l'iponatriemia e il 15% si è mantenuto normonatriemico;

- Le oscillazioni verso l'ipernatriemia si sono evidenziate prevalentemente nei gruppi che hanno necessitato di ossigenoterapia ma hanno avuto una prevalenza superiore nel gruppo dei pazienti che hanno necessitato di una ventilazione invasiva (14% aria ambiente vs 23 % ventilazione non invasiva vs 40% ventilazione invasiva);
- Si è osservata una percentuale nettamente superiore di oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia nel gruppo dei pazienti che hanno necessitato di una ventilazione invasiva (14% aria ambiente vs 6% ventilazione non invasiva vs 34% ventilazione invasiva).

Confronto sulla base dell'esito del ricovero

La Tabella III illustra l'andamento dei parametri valutati e le differenze tra dimessi e deceduti.

parametro	**Dimessi (A)**	**Deceduti(B)**	**p**
Età (anni)	62±12	71±11	0,003
Na basale (mEq/L)	138±6	138±6	0,760
Na finale (mEq/L)	142±4	142±8	0,757
Na minimo (mEq/L)	135±5	136±5	0,561
Na massimo (mEq/L)	146±5	145±7	0,286
IL-6 massima (pg/ml)	400,9±778,3	294,3±276,8	0,699
PCR basale (mg/dl)	7,7±7,3	7,1±6,4	0,707
Lattati EGA basale (mmol/L)	0,8±0,7	0,6±0,1,0	0,121
Durata ricovero (giorni)	29±20	18±17	0,001
ΔNa in-out (mEq/L)	4±7	4±9	0,889
ΔNa min-max (mEq/L)	11±7	9±7	0,280

Tabella III Confronto popolazione deceduta e dimessa

Vi era una correlazione di grado debole tra il verificarsi del decesso e l'età del paziente (ρ =0,260, p=0,005).

All'ingresso, dei 97 pazienti dimessi 27 (28%) erano risultati iponatriemici, 63 (65%) erano normonatriemici e 7 (7%) ipernatriemici, mentre tra i deceduti 4 (20%) erano iponatriemici, 15 (75%) eunatriemici e 1 (5%) ipernatriemico (p=0,686). Durante la degenza, dei pazienti sopravvissuti 25 (26%) hanno sperimentato oscillazioni verso l'iponatriemia, 32 (33%) hanno mantenuto l'eunatriemia, 26 (27%) hanno avuto variazioni verso l'ipernatriemia e 14 (14%) hanno avuto oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia. Del 20 pazienti deceduti 4(20%) hanno sperimentato oscillazioni verso l'iponatriemia, 7(35%) hanno mantenuto valori normali della natriemia, 7(35%) hanno presentato oscillazioni verso l'ipernatriemia e 2(10%) hanno avuto oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia (p=0,831). All'ultima valutazione disponibile, dei pazienti dimessi 5 (5%) erano risultati iponatriemici, 80 (83%) erano normonatriemici e 12 (12%) erano ipernatriemici, mentre dei pazienti deceduti, 2 (10%) erano risultati iponatriemici, 13 (65%) erano normonatriemici e 5 (25%) erano ipernatriemici, (p=0,211).

Confronto tra pazienti normonatriemici e pazienti con alterazioni del sodio al momento del ricovero

La Tabella IV illustra il confronto tra pazienti risultati all'ingresso in reparto normonatriemici e pazienti non normonatriemici.

Parametro	**Normonatriemici**	**Non normonatriemici**	**p**
Età (anni)	63±13	63±12	0,988
Na basale (mEq/L)	140±3	134±8	<0,001
Na finale (mEq/L)	142±5	142±5	0,623
Na minimo (mEq/L)	137±4	131±6	<0,001
Na massimo (mEq/L)	145±5	146±5	0,386
IL-6 massima (pg/ml)	342,7±623,5	465,0±897,8	0,334
PCR basale (mg/dl)	7,0±5,7	8,9±9,3	0,811
Lattati EGA basale (mmol/L)	0,7±0,8	1,0±0,7	0,039
Durata ricovero (giorni)	27±22	28±17	0,199
ΔNa in-out (mEq/L)	3±6	8±8	<0,001
ΔNa min-max (mEq/L)	8±6	15±6	<0,001

Tabella IV Confronto gruppo normonatriemici all'ingresso vs non normonatriemici

I 78 pazienti normonatriemici ed i 39 non normonatriemici erano sovrapponibili per genere (rispettivamente, 51 maschi e 27 femmine vs 30 maschi e 9 femmine, p=0,202), settore di ricovero (semintensivo per 68 normonatriemici e 31 non normonatriemici, UTI per 10 normonatriemici e 8 non normonatriemici, p=0,277), necessità di ventilazione meccanica in regime di cure intensive (27% dei normonatriemici vs 28% dei non normonatriemici, p=0,883) e quota di decessi (19% tra i normonatriemici e 13% tra i non normonatriemici, p=0,385).

Si sono evidenziate invece differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda la tendenza delle oscillazioni della natriemia durante la degenza (p<0,001), in quanto dei pazienti all'ingresso normonatriemici 39 (50%) si sono mantenuti nel range della normonatriemia, 9 (12%) hanno presentato una tendenza verso l'iponatriemia, 26 (33%) hanno sperimentato ipernatriemia mentre 4 (5%) hanno subito oscillazioni importanti tra ipo- e ipernatriemia; dei pazienti originariamente non normonatriemici, 20 (51%) pazienti hanno presentato oscillazioni tra iponatriemia e norma, 7 (18%) hanno avuto oscillazioni tra ipernatriemia e norma, ma ben 12 (31%) hanno subito oscillazioni tra l'iposodiemia e l'ipersodiemia.

All'ultima misurazione della natriemia i due gruppi però risultavano sovrapponibili: dei non normonatriemici, 30 (77%) erano tornati ad un livello di normonatriemia, 3 (8%) erano iponatriemici, e 6 (15%) ipernatriemici (p=0,834);.dei normonatriemici, 63 (81%) avevano mantenuto l'eunatriemia, ma 4 (5%) erano diventati iponatriemici e ben 11 (14%) erano diventati ipernatriemici.

Nei normonatriemici, i valori di natriemia all'ingresso correlavano moderatamente con sodiemia minima (P=0,466, p<0,001) ed inversamente con ΔNa in-out (P=-0,517, p<0,001) e, seppur debolmente, con lattati all'EGA basale (P=-0,283, p=0,012).

Nei non normonatriemici la sodiemia basale mostrava correlazioni più numerose e tendenzialmente più forti (con natriemia minima P=0,810, p<0,001, con ΔNa in-out P=-0,826, p<0,001, con natriemia massima P =0,440, p=0,005, con natriemia finale P =0,354, p=0,044, con ΔNa min-max P =-0,463, p=0,003).

Anche le correlazioni rilevate per la sodiemia minima erano mediamente più forti nel gruppo dei non normonatriemici rispetto a quello dei normonatriemici (per correlazione con sodiemia finale ρ=0,394, p=0,013 vs ρ=0,253, p=0,026; per correlazione con ΔNa min-max ρ=-0,672 vs -0,616, p<0,001; correlazione con ΔNa in-out solo per i non normonatriemici con ρ=-0,568, p<0,001).

La sodiemia massima mostrava le seguenti correlazioni per normo- e non normonatriemici rispettivamente: forte con l'oscillazione della natriemia durante il ricovero (ρ=0,808 e =0,823, p<0,001), moderata con natriemia finale (ρ=0,548 e =0,574, p<0,001), ΔNa min-max (ρ=0,649, p<0,001 e ρ=0,404, p=0,011), ventilazione massima richiesta (ρ=0,412, p<0,001 e ρ=0,365, p=0,031). La correlazione tra sodiemia massima e ΔNa in-out era significativa solo per i pazienti all'ingresso normonatriemici (ρ=0,338, p<0,001).

La tendenza della natriemia durante il ricovero ad oscillare tra la normalità e gli estremi correlava in maniera significativa in entrambi i gruppi con la natriemia finale (ρ=0,437, p<0,001 nei normonatriemici e ρ=0,427, p=0,007 nei non normonatriemici), con il ΔNa min-max (ρ=0,396, p<0,001 nei normonatriemici e ρ=0,533, p<0,001 nei non normonatriemici) e con la massima ventilazione richiesta (ρ=0,390, p=0,001 nei normonatriemici, ρ=0,474, p=0,004 nei non normonatriemici). Nei normonatriemici essa correlava, seppur debolmente, anche con ΔNa in-out (ρ=0,251, p=0,027).

Rispetto a quanto rilevato per i normonatriemici, nel gruppo dei non normonatriemici all'ingresso si confermava la tendenza a correlazioni di grado più forte anche per quanto riguarda settore di ricovero iniziale e necessità di ossigenoterapia invasiva in UTI (ρ=0,632 vs 0,810, p<0,001) nonché massima ventilazione richiesta (ρ=0,594 vs 0,732, p<0,001). Per i normonatriemici il settore di ricovero risultava debolmente correlato con durata di ricovero (ρ=0,281, p=0,013) e lattati all'EGA basale (ρ=-0,268, p=0,018). Solo nei non normonatriemici il settore di ricovero mostrava correlazioni con i livelli di natriemia (per oscillazioni della natriemia durante il ricovero ρ=0,610, p<0,001, per natriemia massima ρ=0,529, p=0,001), per ΔNa min-max ρ=0,402, p=0,011) e con i livelli di PCR basale (ρ=0,347, p=0,041).

La necessità di ricorrere alla ventilazione invasiva in UTI correlava in entrambi i gruppi con natriemia massima (ρ=0,427, p<0,001 e ρ=0,383, p=0,016 rispettivamente per normo- e non normonatriemici), oscillazioni della sodiemia durante a degenza (ρ=0,404, p<0,001 e ρ=0,517, p=0,001 rispettivamente per normo- e non normonatriemici), ΔNa min-max (ρ=0,369, p=0,001 e ρ=0,371, p=0,020 rispettivamente per normo- e non normonatriemici), durata del ricovero (ρ=0,388, p<0,001 e ρ=0,438, p=0,005 rispettivamente per normo- e non normonatriemici), mentre solo nei non normonatriemici risultava correlata ai livelli di PCR basale (ρ=0,376, p=0,026).
La ventilazione massima richiesta correlava in entrambi i gruppi moderatamente con la durata del ricovero (ρ=0,400, p=0,001 nei normonatriemici, ρ=0,558, p<0,001 nei non normonatriemici) e con ΔNa min-max (ρ=0,349, p=0,004 nei normonatriemici, ρ=0,342, p=0,045 nei non normonatriemici). Nei non normonatriemici la massima ventilazione richiesta risultava anche correlata con i livelli di PCR basale (ρ=0,521, p=0,003)

La correlazione tra età e decesso si confermava unicamente nel gruppo dei normonatriemici all'ingresso (P=0,383, p=0,001), mentre si perdeva considerando i non normonatriemici (p>0,050).

Solo nei normonatriemici, la durata del ricovero risultava correlata ai livelli di sodio misurati in momenti significativi della degenza (per natriemia minima ρ=-0,308, p=0,006, per natriemia massima ρ=0,413, p<0,001) e con la tendenza assunta dalle oscillazioni natriemiche nel corso del ricovero (ρ=0,244, p=0,031).

Solo nei normonatriemici, i lattati all'EGA basale risultavano debolmente correlati con i due ΔNa (ρ=0,264, p=0,019 per min-max e ρ=0,240, p=0,034 per in-out).

Confronto tra pazienti costantemente normonatriemici e pazienti con alterazioni del sodio durante la degenza

La Tabella V illustra il confronto tra i pazienti che durante la degenza sono risultati sempre normonatriemici ed i pazienti che hanno presentato nel corso del ricovero alterazioni della natriemia (ipo- e/o ipernatriemia).

Parametro	**Normonatriemici**	**Non normonatriemici**	**p**
Età (anni)	62±12	64±13	0,862
Na basale (mEq/L)	140±2	137±7	<0,001
Na finale (mEq/L)	141±3	143±5	0,48
Na minimo (mEq/L)	139±2	134±6	<0,001
Na massimo (mEq/L)	143±2	147±5	<0,001
IL-6 massima (pg/ml)	172,4±248,2	452,0±814,0	0,51
PCR basale (mg/dl)	6,1±4,1	8,3±8,0	0,584
Lattati EGA basale (mmol/L)	0,5±0,6	1,0±0,8	0,003
Durata ricovero (giorni)	20±14	31±22	0,003
ΔNa in-out (mEq/L)	1±4	6±8	<0,001
ΔNa min-max (mEq/L)	4±3	13±6	<0,001

Tabella V Confronto gruppo normonatriemici vs non normonatriemici durante la degenza.

Tra i due gruppi non vi erano differenze statisticamente significative di genere ($p=0,395$) né in termini di settore di ricovero ($p=0,277$) o decesso ($p=0,862$); tuttavia, differiva in maniera significativa la proporzione di pazienti che aveva avuto necessità di cure in UTI con ventilazione di tipo invasivo: questa è stata utilizzata in 5 (13%) pazienti del gruppo dei normonatriemici contro 27 (35%) del gruppo dei non normonatriemici ($p=0,013$).

Come atteso, sia i pazienti mantenutisi sempre normonatriemici che coloro che andavano incontro ad alterazioni del sodio presentavano una correlazione significativa tra settore iniziale di ricovero e necessità di ventilazione invasiva durante la degenza: va notato però che questa relazione era di minore intensità nei pazienti del secondo gruppo ($\rho=0,882$ vs $0,643$, $p<0,001$). Un andamento analogo è stato evidenziato per la correlazione tra settore di ricovero iniziale e tipo di ventilazione massima richiesta ($\rho=0,767$ vs $0,603$, $p<0,001$).

Nel solo gruppo dei pazienti che sviluppavano alterazioni del sodio durante la degenza, sia il settore iniziale di ricovero che l'accesso alla terapia intensiva con necessità di ventilazione invasiva correlavano moderatamente con i valori massimi di natriemia (rispettivamente $\rho=0,426$ e $0,443$, $p<0,001$), con la tendenza della natriemia ad oscillare verso valori elevati o valori ad entrambi gli estremi (rispettivamente $\rho=0,458$ e $0,453$, $p<0,001$) con la durata del ricovero (rispettivamente, $\rho=0,325$, $p=0,004$ e $\rho=0,403$, $p<0,001$) e con ΔNa min-max (rispettivamente, $\rho=0,305$, $p=0,007$ e $\rho=0,263$, $p=0,020$). Il grado di ventilazione massima richiesto correlava moderatamente con la durata del ricovero ($\rho=0,454$, $p<0,001$). Analoga correlazione si evidenziava rispetto ai valori di PCR basali (rispettivamente, $\rho=0,237$, $p=0,047$ e $\rho=0,311$, $p<0,001$), che nel gruppo dei normonatriemici correlavano inversamente con l'intensità delle cure fornite nel settore di ricovero iniziale. ($\rho=-0,423$, $p=0,022$).

Solo nel gruppo dei pazienti con alterazioni del sodio si confermava la correlazione, seppur debole, tra età e decesso (P=0,271, p=0,017) ed emergeva una lieve correlazione inversa tra età e necessità di ricovero in ambiente intensivo con ventilazione invasiva (P=-0,233, p=0,040).

I due gruppi di pazienti differivano in maniera statisticamente significativa in termini di sodiemia di partenza (p<0,001) e sodiemia finale raggiunta (p=0,001).

Nel gruppo di pazienti che si sono mantenuti costantemente normonatriemici, la natriemia all'ingresso era inversamente correlata con intensità moderata con natriemia minima (ρ=0,663, p<0,001), ΔNa in-out (P =-0,692, p<0,001), con ΔNa min-max (P=-0,416, p=0,008) e con i livelli basali di PCR (ρ=-0,470, p=0,010). Nel gruppo di pazienti che in qualsiasi momento durante la degenza sviluppava alterazioni della natriemia, invece, la natriemia all'ingresso era correlata con intensità forte con la natriemia minima (P=0,754, p<0,001), moderata con natriemia massima (P=0,354, p=0,001), ΔNa in-out (P =-0,696, p<0,001), ΔNa min-max (P=-0,412, p<0,001) e con intensità debole con i livelli basali di PCR (P=-0,244, p=0,004).

Nel gruppo dei pazienti costantemente normonatriemici, i valori minimi di natriemia correlavano inversamente con ΔNa min-max e con ΔNa in-out (rispettivamente, ρ=-0,632, p<0,001 e ρ=-0,326, p=0,043). Analoghe correlazioni si riscontravano nei pazienti che sviluppavano oscillazioni patologiche della sodiemia (per ΔNa in-out ρ=-0,389, per ΔNa min-max ρ=-0,581, p<0,001), nei quali i valori minimi della stessa correlavano moderatamente anche con natriemia massima (ρ=0,491, p<0,001) e natriemia finale (ρ=0,457, p<0,001).

Nel gruppo di pazienti costantemente normonatriemici, i valori massimi di sodiemia erano moderatamente correlati con natriemia finale (ρ=0,618, p<0,001), ΔNa in-out (ρ=0,589, p<0,001), durata del ricovero (ρ=0,473, p=0,002), e, in maniera inversa, con

il decesso (ρ=-0,374, p=0,019). Quest'ultima correlazione non si è tuttavia rilevata nel gruppo di pazienti che durante la permanenza in ospedale aveva sviluppato alterazioni della natriemia. In questo caso, mentre si confermavano le correlazioni con natriemia finale (ρ=0,438, p<0,001) e durata del ricovero (ρ=0,254, p=0,025), emergevano nuove correlazioni tra natriemia massima e tendenza delle oscillazioni della natriemia durante il ricovero, di intensità forte (ρ=0,777, p<0,001), nonché ventilazione massima richiesta (ρ=0,442, p<0,001) e ΔNa min-max (ρ=0,325, p=0,004).

In entrambi i gruppi di pazienti, il valore finale di natriemia correlava moderatamente con ΔNa min-max (ρ=0,700 e 0,410 rispettivamente nei costantemente normonatriemici e nei pazienti con alterazioni del sodio, p<0,001), mentre nel solo gruppo di pazienti costantemente normonatriemici emergevano una correlazione diretta tra natriemia finale e durata del ricovero (ρ=0,420, p=0,008) e una correlazione inversa tra natriemia finale e decesso (ρ=-0,402, p=0,011). Nei soli pazienti che sviluppavano alterazioni della natriemia durante la degenza, la sodiemia finale era correlata con intensità moderata con ΔNa in-out (P=0,554, p<0,001).

In entrambi i gruppi, vi era una correlazione lieve-moderata tra ΔNa in-out e livelli basali di PCR (rispettivamenteρ=0,372, p=0,047 e ρ=0,241, p=0,043), mentre nel gruppo di pazienti non normonatriemici durante la degenza, ΔNa in-out e ΔNa min-max erano moderatamente correlati tra loro (P=0,499, p<0,001).

Confronto tra pazienti iponatriemici, normonatriemici ed ipernatriemici al momento del ricovero

I dati sono illustrati nella Tabella VI.

parametro	Iponatriemia (A)	Eunatriemia (B)	Ipernatriemia (C)	p
Età media (anni)	61±12 (25-83)	63±13(36-90)	71±11 (53-88)	0,190
Na basale (mEq/L)	130±3 (121-134)	140±3(135-145)	148±2(145-150)	<0,001 (A vs B vs C)
Na minimo (mEq/L)	129±4 (117-134)	137±4 (125-144)	140±5 (130-148)	<0,001 (A vs B, A vs C)
Na massimo (mEq/L)	145±4(138-156)	145±5(136-156)	151±4(147-157)	0,005 (A vs C)
Na finale (mEq/L)	141±4(131-148)	142±5(132-168)	145±6(138-154)	0.262
ΔNa in-out (mEq/L)	11±5(1-21)	3±6(-10-29)	-4±5(-10-5)	<0,001 (A vs B vs C
ΔNa min-max (mEq/L)	15±6 (8-28)	8±6(-8-29)	11±7(0-20)	<0,001(A vs B)
IL-6 massima (pg/ml)	325±451 (10-2140)	343±624(4-3207)	1001±1785(61-4601)	0,385
PCR (mg/dl)	10±10(1-42)	7±6(0,3-27)	4±20,3-6	0,029 (C vs A)
Lattati EGA basale (mmol/L)	0,984±0,748 (0-3)	0,697±0,820(0-4)	0,837±767(0-2)	0,107
Durata di ricovero (giorni)	29±17 (7-82)	27±22 (2-120)	27±18 (11-66)	0,391

Tabella VI Confronto tra pazienti iponatriemici, normonatriemici ed ipernatriemici al momento del ricovero

I tre gruppi erano sovrapponibili per genere (p=0,341), settore di ricovero iniziale (p=0,432), necessità di accedere a cure in UTI per ricevere ventilazione invasiva (p=0,530), ventilazione massima richiesta (p=0,540), quota di decessi (p=0,686) e, come si evince dalla Tabella VI, durata del ricovero (p=0,391). In particolare, nel gruppo degli iponatriemici 3 (10%) pazienti non hanno necessitato di ossigenoterapia, 15 (54%) hanno avuto necessità di supporto non invasivo, 10 (26%) pazienti sono stati intubati o tracheostomizzati e 4 (13%) sono morti. Nel gruppo dei normonatriemici, 3 (4%) e 44 (65%) pazienti hanno rispettivamente non necessitato affatto di supporto ventilatorio o solo di ossigenoterapia non invasiva, mentre 21 (31%) hanno subito intubazione orotracheale o tracheostomia e 15 (19%) sono morti. Infine, nel gruppo degli ipernatriemici al momento del ricovero, 1 (14%) paziente ha respirato sempre aria ambiente, 5 (72%) hanno giovato di un supporto non invasivo, 1 (14%) paziente ha necessitato di una ventilazione invasiva e 1 (13%) è morto.

L'andamento della natriemia durante il ricovero era significativamente differente nei tre gruppi di pazienti: degli iponatriemici, 20 (65%) sono rimasti iponatriemici o hanno corretto l'alterazione sodiemica, ma 11 (35%) hanno manifestato oscillazioni tra ipo- e ipernatriemia; dei normonatriemici, 39 (50%) sono rimasti eunatriemici, mentre il 12% (9 pazienti) sono diventati iponatriemici, 26 (33%) hanno sviluppato ipernatriemia e 4 (5%) hanno avuto oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia (p<0,001); dei pazienti originariamente ipernatriemici, 7 (88%) hanno mantenuto una tendenza all'ipernatriemia e 1 (12%) ha presentato oscillazioni tra iposodiemia ed ipersodiemia (p<0,001) (Figura 9). Tuttavia, la natriemia disponibile al termine del periodo di osservazione non differiva significativamente tra i tre gruppi: dei pazienti iponatriemici all'ingresso, 3 (10%) permanevano iponatriemici, 25 (80%) avevano normalizzato la natriemia e 3 (10%) erano diventati ipernatriemici; nel gruppo dei normonatriemici

all'ingresso, 4 (5%) pazienti erano diventati iponatriemici, 63 (81%) erano rimasti normonatriemici, ma 11 (14%) avevano sviluppato ipernatriemia; nel gruppo degli ipernatriemici all'ingresso, 5 (63%) pazienti erano diventati normonatriemici e 3 (37%) erano rimasti ipernatriemici (p=0,286).

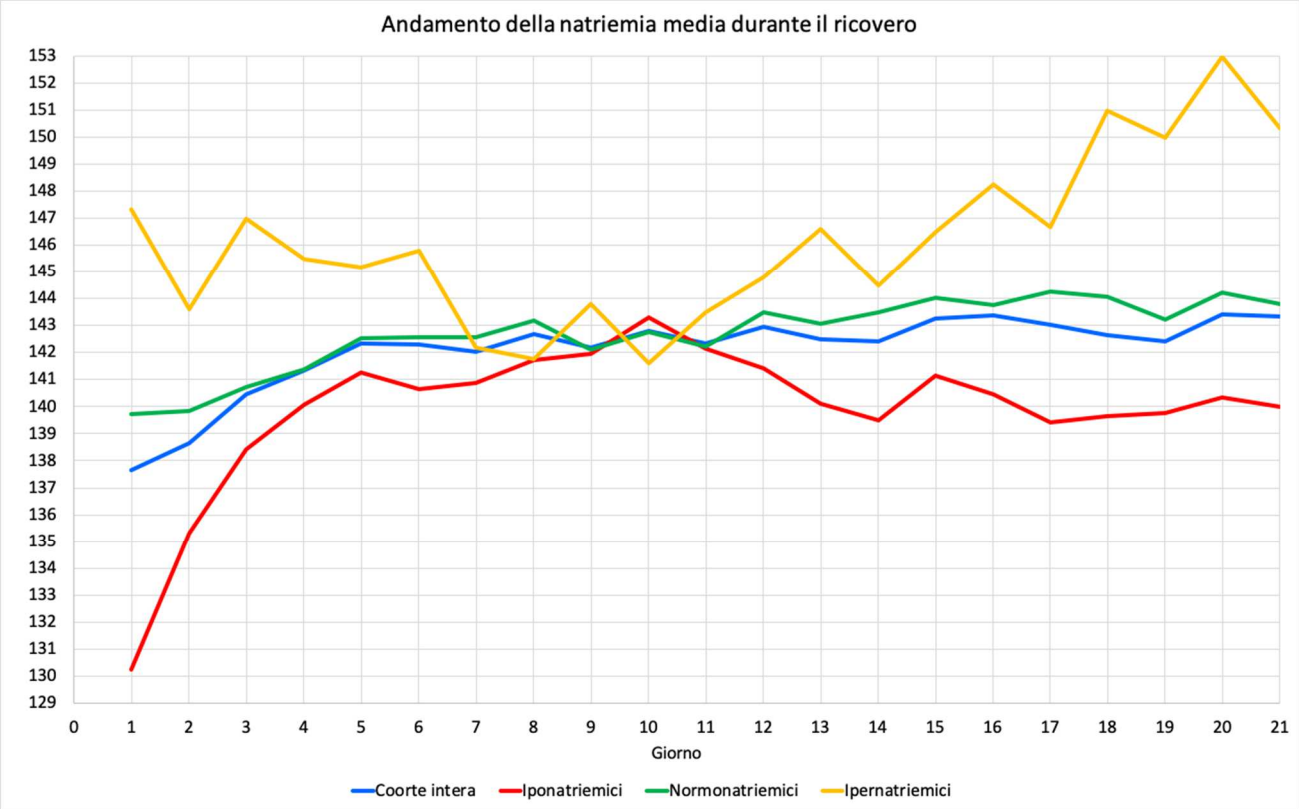


Figura 9-Andamento della natriemia durante il ricovero

Tutti i pazienti ipernatriemici (n=8) presentavano all'ingresso una ipernatriemia di grado lieve con livelli di sodio compresi tra 146 e 150 mEq/L.

Invece, dei 31 pazienti iponatriemici: 20 (64%) presentavano una iponatriemia di grado lieve, 8 (26%) di grado moderato e 3 (10%) una forma grave, senza differenze statisticamente significative per quanto riguarda età (p=0,765), genere (p=0,952), PCR basale (p=0,528), lattati all'EGA basale (p=0,869), settore di ricovero (p=0,860), necessità di accedere alle UTI per essere ventilati con tecniche invasive (p=0,441), grado di ventilazione massima richiesta (p=0,336), tendenza delle oscillazioni natriemiche durante la degenza (p=0,460), natriemia massima (p=0,709), IL-6 massima

(p=0,102), natriemia finale (p=0,446), durata del ricovero (p=0,522), decesso (p=0,441). La natriemia basale differiva significativamente tra i tre gruppi (lieve 132±1 mEq/L vs moderata 128±1 mEq/L vs grave 122±1, p<0,001), mentre i livelli minimi di natriemia raggiunti dai pazienti con iponatriemia lieve (131±4 mEq/L) differivano significativamente (p<0,001) da quelli dei pazienti con iponatriemia moderata (127±2 mEq/L) e grave (122±2 mEq/L), ma non tra i pazienti di questi ultimi due gruppi. Per ΔNa min-max la differenza era significativa solo tra iponatriemici lievi e gravi (9±6 vs 8±4 mEq/L, p=0,011).

Nel gruppo dei pazienti iponatriemici si sono evidenziate le seguenti correlazioni:

- Natriemia all'ingresso e natriemia minima (P=0,721, p<0,001), ΔNa in-out (P =-0,585, p=0,001), ΔNa min-max (P=-0,596, p=0,004);
- Natriemia minima e ΔNa min-max (ρ=-0,687, p<0,001);
- Natriemia massima e oscillazioni della natriemia verso l'ipernatriemia o gli estremi (ρ=0,832, p<0,001), natriemia finale (ρ=-0,480, p=0,006), ΔNa in-out (ρ=0,420, p=0,019), settore di ricovero intensivo (ρ=0,710, p<0,001), necessità di cure in UTI (ρ=0,588, p<0,001), grado di ventilazione massima richiesta (ρ=0,574, p=0,001);
- Natriemia finale e tendenza della natriemia ad oscillare verso valori elevati o estremi durante il ricovero (ρ=0,460, p=0,009);
- ΔNa min-max e settore di ricovero più intensivo (ρ=0,572, p=0,001), necessità di UTI (ρ=0,504, p=0,004) e ventilazione invasiva (ρ=0,543, p=0,003), tendenza della natriemia ad oscillare verso valori elevati o estremi (ρ=0,693, p<0,001), ΔNa in-out (ρ=0,420, p=0,019);

- Settore iniziale di ricovero intensivo e tendenza delle oscillazioni della natriemia durante il ricovero verso l'ipernatriemia o gli estremi (ρ=0,728, p<0,001), durata del ricovero (ρ=0,406, p=0,023), PCR all'ingresso (ρ=0,400, p=0,039) e, come atteso, ventilazione massima richiesta (ρ=0,719, p<0,001);
- Necessità di cure in UTI durante il ricovero e tendenza delle oscillazioni della natriemia durante il ricovero verso l'ipernatriemia o gli estremi (ρ=0,642, p<0,001), durata del ricovero (ρ=0,560, p=0,001) e, come atteso, ventilazione massima richiesta (ρ =0,928, p<0,001);
- Ventilazione massima richiesta e tendenza delle oscillazioni della natriemia durante il ricovero verso l'ipernatriemia o gli estremi (ρ=0,622, p<0,001), durata del ricovero (ρ=0,648, p<0,001), valori di PCR basali (ρ=0,480, p=0,018).

Nel gruppo dei pazienti normonatriemici sono state riscontrate le seguenti correlazioni:

- Età e ΔNa min-max (P=0,815, p=0,014), ventilazione massima richiesta meno invasiva (P=-0,864, p<0,001);
- Natriemia all'ingresso e natriemia minima (P=0,466, p<0,001), ΔNa in-out (P =0,517, p<0,001) settore di ricovero più intensivo (P=0,291, p=0,010);
- Natriemia minima e ΔNa min-max (ρ=-0,616, p<0,001), durata del ricovero (ρ=-0.308, p=0,006);
- Natriemia massima e tendenza delle oscillazioni della natriemia durante il ricovero verso l'ipernatriemia o valori estremi (ρ=0,808, p<0,001), ΔNa in-out (ρ=0,649, p<0,001), ΔNa min-max (ρ=0,649, p<0,001), durata del ricovero (ρ=0,413, p<0,001), ventilazione massima richiesta (ρ=0,412, p<0,001);
- ΔNa min-max e necessità di UTI (ρ=0,369, p=0,001), ventilazione più invasiva (ρ=0,349, p=0,004);

- Livello di ossigenazione d'organo all'ingresso, espresso come lattati all'EGA, e natriemia all'ingresso (P=-0,283, p=0,012), ΔNa in-out (ρ=0,240, p=0,034), ΔNa min-max (ρ=0,264, p=0,019);
- Settore di ricovero iniziale più intensivo/necessità di terapia intensiva durante il ricovero e ventilazione massima di tipo invasivo (rispettivamente ρ=0,632 e 0,957, p<0,001), durata del ricovero (rispettivamente ρ=0,281, p=0,013 e ρ=0,388, p<0,001);
- Ventilazione massima richiesta più invasiva e maggiore durata del ricovero (ρ=0,400, p=0,001).

Nel gruppo dei pazienti ipernatriemici sono state individuate le seguenti correlazioni:

- Natriemia all'ingresso e IL-6 massima (P =-0,821, p=0,045);
- Natriemia minima e ΔNa min-max (ρ=-0,850, p=0,007), ventilazione massima richiesta (ρ=0,809, p=0,028);
- Natriemia massima ed età (ρ=0,771, p=0,025);
- Natriemia finale e ΔNa in-out (ρ=0,952, p<0,001), durata del ricovero (ρ=0,934, p=0,001);
- Ventilazione massima richiesta più invasiva e tendenza della natriemia ad oscillare verso ipernatriemia o valori estremi (ρ=-0,746, p=0,046), ΔNa min-max (ρ=0,802, p=0,030) e come atteso, settore più intensivo di ricovero/necessità di cure in UTI durante la degenza (ρ=0,746, p=0,046 per entrambi).

Confronto tra pazienti iponatriemici, normonatriemici ed ipernatriemici durante la degenza

I dati sono illustrati nella Tabella VII.

Parametro	**Ipo-euNa(A)**	**EuNa(B)**	**Eu-iperNa(C)**	**Ipo-iperNa(D)**	**p**
Età media (anni)	64±15 (	62±12 (	66±10(	61±12(	0,466
Na basale (mEq/L)	133±5	140±2	142±4	133±7	<0,001 (A vs B vs C, D vs B, D vs C)
Na minimo (mEq/L)	130±4	139±2	139±3	130±3	<0,001 (A vs B, A vs C. B vs D, C vs D)
Na massimo (mEq/L)	142±2	142±2	150±5	149±3	<0,001 (A vs C, A vs D, B vs C, B vs D)
Na finale (mEq/L)	140±4	141±3	146±6	142±5	<0,001(A vs C, B vs C, C vs D)
ΔNa in-out (mEq/L)	7±6	1±4	4±7	9±10	0,01 (A vs B, B vs D)
ΔNa min-max (mEq/L)	12±3	4±3	11±6	20±4	<0,001 (A vs B vs D, C vs B vs D)
IL-6 massima (pg/ml)	253±257	172±248	632±1116	377±538	0,171
PCR (mg/dl)	7±8	6±4	7±6	12±10	0,142
Lattati EGA basale (mmol/L)	1±0,9	0,5±0,6	0,8±0,8	1±0,8	0,09 (A vs B)
Durata di ricovero (giorni)	24±12	20±14	31±20	43±32	0,08 (B vs D)

Tabella VII-Confronto tra pazienti iponatriemici, normonatriemici ed ipernatriemici durante la degenza

I quattro gruppi di pazienti erano sovrapponibili per genere (p=666) e percentuale di decessi (p=0,831). Essi invece differivano in maniera statisticamente significativa in termini di settore iniziale di ricovero (p<0,001): tutti i pazienti con tendenza all'iponatriemia sono stati ricoverati inizialmente in settore non intensivo; nel gruppo che ha mantenuto la normonatriemia, 35 (90%) sono stati ricoverati in terapia semintensiva e 4 (10%) fin da subito in UTI; dei pazienti con tendenza verso l'ipernatriemia, 27 (81%) sono stati ricoverati in semintensiva e 6 (18%) in UTI fin da subito; infine, nel gruppo degli "oscillatori" (coloro che hanno manifestato variazioni dall'iponatriemia all'ipernatriemia o viceversa), 8 (50%) sono stati ricoverati in terapia semintensiva e 8 (50%) direttamente in UTI, e questi ultimi rappresentano il 44% di tutti gli individui ricoverati in terapia intensiva. La differenza tra i gruppi si confermava anche considerando la necessità di accedere in corso di ricovero alle UTI e, quindi, di ventilazione meccanica (p<0,001), che ha interessato 3 (10%) pazienti del gruppo a tendenza iponatriemica, 5 (13%) normonatriemici, 13 (39%) pazienti con tendenza ipernatriemica ed infine 11 (69%) oscillatori.

Ulteriori differenze riscontrate tra i quattro gruppi riguardano i livelli di natriemia basale (cfr capitolo precedente) e finale (p<0,001): complessivamente l'80% dei pazienti era eunatriemico alla dimissione, ma il 17% (5 pazienti) degli iponatriemici è rimasto iponatriemico, il 39% (13 pazienti) degli ipernatriemici è rimasto ipernatriemico e nel gruppo degli oscillatori il 13% (2 pazienti) era iponatriemico alla dimissione ed il 25% (4 pazienti) era ipernatriemico alla dimissione.

Nel gruppo di pazienti con tendenza all'iponatriemia sono state riscontrate le seguenti correlazioni:

- Natriemia all'ingresso e natriemia minima (ρ=0,407, p=0,029), ΔNa in-out (P=-0,743, p<0,001);

- Natriemia minima e natriemia massima (ρ=0,551, p=0,002), natriemia finale (ρ=0,445, p=0,015), ΔNa min-max (ρ=-0,777, p<0,001);
- Natriemia massima e natriemia finale (ρ=0,739, p<0,001), decesso (ρ=-0,368, p<0,001);
- ΔNa min-max e lattati all'EGA basale (ρ=-0,392, p=0,036);
- Durata del ricovero e necessità di accedere alle UTI (ρ=0,380, p=0,042), ventilazione massima (ρ=0,465, p=0,017).

Nel gruppo di pazienti che hanno mantenuto l'eunatriemia sono state riscontrate le seguenti correlazioni:

- Natriemia all'ingresso e natriemia minima (P=0,711, p<0,001), ΔNa in-out (P=-0,692, p<0,001), ΔNa min-max (P=-0,416, p=0,008);
- Natriemia minima e ΔNa in-out (P=-0,326, p<0,043), ΔNa min-max (ρ=-0,632, p <0,001);
- Natriemia massima e natriemia finale (ρ=0,619, p<0,001), ΔNa min-max (ρ=0,589, p<0,001), durata del ricovero (ρ=0,473, p=0,001), decesso (ρ=-0,374, p=0,019);
- Natriemia finale e ΔNa in-out (ρ=0,700, p<0,001), durata del ricovero (ρ=0,420, p=0,008);
- ΔNa in-out e PCR basale (ρ=0,372, p=0,047);
- Settore di ricovero più intensivo e minor PCR basale (ρ=-0,423, p=0,022), oltre alle attese necessità di UTI (ρ=0,882, p<0,001) e ventilazione massima richiesta di tipo invasivo (ρ=0,767, p<0,001).

Nel gruppo dei pazienti che hanno presentato una tendenza all'ipernatriemia sono state riscontrate le seguenti correlazioni:

- Età e IL-6 massima (P=-0,517, p=0,005), decesso (P=0,442, p=0,010);
- Natriemia all'ingresso e natriemia minima (P=0,537, p=0,001), ΔNa in-out (P=-0,621, p<0,001), PCR basale (P=-0,427, p=0,019);
- Natriemia minima e ΔNa min-max (ρ=-0,631, p<0,001);
- Natriemia massima e ΔNa min-max (ρ=0,572, p<0,001), durata del ricovero (ρ=0,386, p=0,026);
- Natriemia finale e ΔNa in-out (ρ=0,710, p<0,001);

- Settore di ricovero iniziale e, come atteso, sia necessità di accedere alle UTI (ρ=0,585, p<0,001), sia ventilazione massima richiesta di tipo più invasivo (ρ=0,556, p=0,002);
- Durata del ricovero e decesso (ρ=-0,460, p=0,001), ΔNa min-max (ρ=0,542, p=0,001).

Nel gruppo di pazienti oscillatori si sono rilevate le seguenti correlazioni:

- Età e ventilazione massima richiesta meno invasiva P=-0,700, p=0,003), minor necessità di cure in UTI (P=-0,593, p=0,015);
- Natriemia all'ingresso e natriemia minima (P=0,693, p=0,003), natriemia finale (P=-0,514, p=0,042), ΔNa in-out (P=-0,920, p<0,001), ΔNa min-max (P=-0,559, p=0,024);
- Natriemia minima e ΔNa min-max (ρ=-0,666, p=0,005), ΔNa in-out (ρ=-0,710, p=0,002);
- Natriemia massima e ΔNa min-max (ρ=-0,697, p=0,003), settore di ricovero iniziale (ρ=0,573, p=0,020),
- Natriemia finale e ΔNa in-out (ρ=0,767, p=0,001), decesso (ρ=0,577, p=0,019);
- Settore di ricovero iniziale e necessità di accedere alle UTI/ventilazione massima richiesta più invasiva (rispettivamente, ρ=0,674, p=0,004 e ρ=0,667, p=0,005);
- Durata del ricovero e necessità di accedere a cure in regime di UTI (ρ=0,585, p=0,017), maggior invasività della ventilazione massima richiesta (ρ=0,592, p=0,016).

DISCUSSIONE

I dati relativi all'epidemiologia delle alterazioni del sodio in corso di infezione da SARS-CoV-2 sono scarsi e in parte contrastanti.

Dai primi studi effettuati su pazienti affetti da COVID-19 è emerso che questa malattia si associa frequentemente a quadri di iponatriemia nel contesto di una SIAD parapneumonica.[62,8] Similmente a quanto accade in caso di polmonite dovuta ad altri agenti eziologici, l'iponatriemia può inoltre costituire un fattore prognostico sfavorevole di COVID-19, correlando con i principali indici di malattia e con le misure di outcome avverso e complicando i casi a degenza più lunga.[2,60-61,63]

Alla luce di queste premesse, il nostro studio retrospettivo si è posto l'obiettivo di valutare, in una coorte di 117 pazienti ricoverati per polmonite da COVID-19, la prevalenza delle alterazioni del sodio all'ingresso e durante la degenza, fino al termine del ricovero e la loro eventuale associazione con la necessità di ventilazione invasiva e cure in regime di terapia intensiva, la durata del ricovero e la mortalità in acuto, nonché il legame con alcuni indici biochimici di infiammazione e danno d'organo (IL-6, PCR, lattati).

In linea con quanto riscontrato in letteratura[5,40,63], la prevalenza dell'iponatriemia all'ingresso in ospedale nella coorte in studio era pari a 26,5%. Il nadir della sodiemia è stato raggiunto tra il primo e il secondo giorno di ricovero nel 62,4% del campione, e questo evidenzia come la presenza di iponatriemia sia legata alla patologia e correli con la necessità di ricovero (iponatriemia come marcatore di coinvolgimento polmonare). Se la frequente associazione tra iponatriemia e polmonite è storicamente nota, dall'analisi della nostra casistica emerge invece un dato del tutto innovativo,

rappresentato dal riscontro in percentuale non trascurabile di ipernatriemia (6,8% del campione analizzato), che conferma come le alterazioni del sodio siano fenomeni comuni e precoci in pazienti ospedalizzati a causa di COVID-19. Analizzando l'andamento della sodiemia nel corso del ricovero è stata osservata un'elevata percentuale di oscillazioni (verso ipo-, normo- o ipersodiemia) nello stesso paziente, che possono essere indicative non solo dell'andamento della malattia, ma anche dei risvolti che le terapie praticate sovente hanno sull'equilibrio idroelettrolitico: solamente il 33% dei pazienti, infatti, ha mantenuto costantemente una condizione di normonatriemia, mentre il 24,8% dei pazienti ha subito oscillazioni del sodio comprese tra la normonatriemia e l'iponatriemia, il 28,2% ha presentato oscillazioni tra la normonatriemia e l'ipernatriemia, infine il 13,7% ha sviluppato sia iponatriemia sia ipernatriemia.

Dalla divisione della popolazione in quartili di sodiemia si è evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra questo parametro all'ingresso e la tendenza assunta durante la degenza: nel 65% dei pazienti del I quartile si è osservata una tendenza a presentare iponatriemia durante il ricovero e nel 35% una tendenza ad oscillare tra ipo- e ipernatriemia. Nei tre quartili superiori la maggior parte dei pazienti tendeva a mantenersi normo- od ipernatriemico ($p<0,001$). La tendenza della sodiemia ad aumentare durante la degenza, fino a normalizzarsi o addirittura a diventare eccessiva, è con grande probabilità espressione della guarigione dalla polmonite e della ARDS, per ottenere la quale era pratica frequente indurre nei pazienti il mantenimento di un bilancio idrico negativo finalizzato a contenere l'imbibizione alveolare.

La durata del ricovero sembra associarsi non tanto dalla natriemia basale, quanto dalla tendenza assunta dalla natriemia durante il ricovero ($p=0,001$), con oscillazioni verso

l'ipernatriemia e tra ipo- ed ipernatriemia che si associavano più spesso alla necessità di cure in UTI e, quindi, alla ventilazione meccanica. Tuttavia, confrontando il gruppo dei pazienti ricoverati in ambiente semintensivo e il gruppo dei pazienti entrati a ricovero in UTI non sono state trovate differenze in termini di età, sodio basale, sodio minimo, sodio finale, ΔNa in-out, IL-6, PCR basale, lattati all'EGA e per quota di decessi ($p>0,005$).

Altro elemento importante è la correlazione della presenza di alterati livelli di sodio con lo stato flogistico. In particolare, la condizione di iponatriemia correlava con maggiori valori di PCR basali ($p=0,006$) e con l'alterazione dei lattati. Infatti, pur non differendo in maniera significativa tra i gruppi, i livelli dei lattati all'EGA correlavano con la natriemia all'ingresso ($p=0,019$), con la natriemia minima ($p=0,009$) e con ΔNa in-out ($p=0,024$). Analizzando i livelli di IL-6 non si sono riscontrate né differenze né correlazioni significative con la natriemia basale, ma valori inferiori di natriemia all'ingresso sembravano aumentare il rischio di tempesta citochinica ($p=0,041$).

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra quartili di sodiemia in termini di ventilazione massima richiesta, accesso alla UTI durante il ricovero e decesso. Tuttavia, i pazienti con valori di sodiemia all'ingresso compresi tra 135 e 139 mEq/L (II quartile) erano protetti nei confronti del ricovero in UTI durante la degenza e verso la necessità di essere ventilati in maniera invasiva, ma non dal rischio di decesso.

Dal confronto tra i due generi, non sono state riscontrate differenze rilevanti per nessuno dei parametri valutati (età, sodio basale, sodio minimo, sodio finale, ΔNa in-out, IL-6 massima, PCR basale,lattati all'EGA basale). Nonostante ciò, è interessante il dato di prevalenza di mortalità femminile, che seppur non significativamente dal punto

di vista statistico, era maggiore rispetto a quella maschile, (14% vs 25%, p=0,130), in contrasto con la letteratura.[69]

Dal confronto tra la coorte ricoverata in UTI e quella ricoverata in regime semintensivo è emerso che nel gruppo del settore intensivo la percentuale dei soggetti iposodiemici raggiungeva il 39% e, includendo anche la popolazione che presentava ipersodiemia, la percentuale dei pazienti con alterazioni dell'equilibrio idrico aumentava fino al 44%.

Tra i due gruppi di ricovero, l'andamento della sodiemia durante la degenza mostrava differenze significative (p<0,001), con prevalenza di tendenza all'iponatriemia nei pazienti ricoverati in settore semintensivo e di tendenza all'ipernatriemia o ad oscillazioni significative tra ipo- e ipernatriemia nei pazienti delle UTI.

Inoltre, la tendenza mostrata dalla natriemia durante il ricovero e il ΔNa min-max sono risultati correlati significativamente con il settore di ricovero e la necessità di accedere a cure in UTI con ventilazione invasiva (p<0,001). Il settore di ricovero iniziale era debolmente correlato con la durata del ricovero (p=0,001).

In coloro che hanno avuto necessità di accedere in terapia intensiva, oltre alla conferma della associazione teorica con la ventilazione massima richiesta (p<0,001), si sono evidenziate correlazioni con le oscillazioni della natriemia al ricovero (p<0,001), la durata del ricovero (p<0,001) e il ΔNa min-max (p<0,001), nonché con la PCR basale (p=0,041).

Valutando la popolazione in base al grado di ventilazione massima richiesta (aria ambiente, ventilazione non invasiva e ventilazione invasiva) sono state evidenziate differenze significative nel gruppo ventilato meccanicamente per quanto riguarda la durata del ricovero, il valore massimo della natriemia riscontrato, i livelli di PCR basali e per il ΔNa min-max rispetto ai gruppi che non hanno richiesto ossigenoterapia invasiva.

L'andamento della natriemia in corso di ricovero differiva significativamente tra i tre gruppi (p=0,001): per i pazienti che non hanno mai necessitato di una ventilazione invasiva si sono osservati prevalentemente un'oscillazione verso l'iponatriemia (43% aria ambiente e 31% ventilazione non invasiva) o il mantenimento della normonatriemia (29% aria ambiente e 39% ventilazione non invasiva). Mentre nei pazienti che hanno necessitato di una ventilazione invasiva si sono osservate nel 40% dei casi oscillazioni verso l'ipernatriemia, oltre che una frequenza nettamente superiore di oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia.

Sebbene siano stati evidenziati importanti legami tra oscillazioni del sodio e severità della condizione clinica del paziente, non si sono riscontrate differenze significative rispetto all'outcome della patologia: dei pazienti sopravvissuti il 26% ha sperimentato oscillazioni verso l'iponatriemia, il 33% ha mantenuto l'eunatriemia, il 27%ha avuto variazioni verso l'ipernatriemia e il 14% ha avuto oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia. Invece dei 20 pazienti deceduti il 20% ha sperimentato oscillazioni verso l'iponatriemia, il 35% ha mantenuto valori normali della natriemia, il 35% ha presentato oscillazioni verso l'ipernatriemia e il 10% ha avuto oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia.

I pazienti normonatriemici e quelli disnatriemici all'ingresso hanno mostrato una diversa tendenza per quanto riguarda le oscillazioni della natriemia durante la degenza (p<0,001). Rispetto a quanto rilevato per i normonatriemici, nel gruppo dei non normonatriemici all'ingresso si confermava la tendenza a correlazioni di grado più forte anche per quanto riguarda settore di ricovero iniziale e necessità di ossigenoterapia invasiva in UTI (p<0,001) nonché massima ventilazione richiesta (p<0,001).

Quest'ultima correlava in entrambi i gruppi moderatamente con la durata del ricovero e con ΔNa min-max.

Confrontando i due gruppi durante la degenza, si nota come differisse in maniera significativa la proporzione di pazienti che aveva avuto necessità di cure in UTI con ventilazione di tipo invasivo: questa è stata utilizzata dal 13% dei pazienti del gruppo dei normonatriemici contro il 35% del gruppo dei non normonatriemici (p=0,013), rafforzando maggiormente l'associazione tra le alterazioni della natriemia e la gravità della patologia. In entrambi i gruppi, vi era una correlazione tra ΔNa in-out e livelli basali di PCR

Dalla divisione della popolazione in base al grado di natriemia al momento del ricovero in tre gruppi (iponatriemici, normonatriemici, ipernatriemici), è emerso come questi fossero sovrapponibili per genere, settore di ricovero iniziale, necessità di accedere a cure in UTI per ricevere ventilazione invasiva, ventilazione massima richiesta, quota di decessi e durata del ricovero. Mentre si sono osservate differenze statisticamente significative nell'andamento della natriemia durate il ricovero: infatti, degli iponatriemici, il 65% è rimasto iponatriemico o ha corretto l'alterazione sodiemica, il 35% ha manifestato oscillazioni tra ipo- e ipernatriemia; dei normonatriemici, il 50% è rimasto eunatriemico, mentre il 12% è diventato iponatriemico, il 33% ha sviluppato ipernatriemia il 5% ha avuto oscillazioni tra iponatriemia e ipernatriemia (p<0,001); dei pazienti originariamente ipernatriemici, l'88% ha mantenuto una tendenza all'ipernatriemia e il 12% ha presentato oscillazioni tra iposodiemia ed ipersodiemia (p<0,001).

Altre correlazioni importanti sono state osservate nelle popolazioni dei pazienti iponatriemici e ipernatriemici al momento del ricovero.

Per quanto riguarda i pazienti iponatriemici si è evidenziata l'importanza di alcuni elementi come indice associato a maggiore gravità di patologia: nello specifico, le oscillazioni della natriemia verso l'ipernatriemia o gli estremi, i valori massimi della natriemia riscontrata e il ΔNa min-max erano associati ad una maggiore tendenza ad essere ricoverati in terapia intensiva, alla necessità successiva di cure in UTI e al grado di ventilazione massima richiesta. Inoltre anche i valori di PCR basali, e quindi lo stato flogistico, erano associati ad un grado maggiore di ventilazione massima richiesta e al ricovero in settori intensivi.

Nel gruppo dei pazienti ipernatriemici la tendenza della natriemia ad oscillare verso ipernatriemia o valori estremi correlava con un minor grado di ventilazione massima richiesta. Il ΔNa min-max correlava fortemente con la ventilazione massima richiesta di tipo invasivo, oltre che con i valori minimi di natriemia e con l'età. Inoltre, minori valori di natriemia all'ingresso correlavano fortemente, con maggiori livelli di IL-6 massima riscontrata.

Nel gruppo con tendenza all'iponatriemia durante la degenza, il valore dell'oscillazione massima era associato inversamente con il valore dei lattati all'EGA basale, la natriemia massima era associata debolmente al decesso e, ovviamente la durata del ricovero era associata alla necessità di accedere alle UTI e a gradi maggiori di ventilazione massima.

Nel gruppo dei pazienti che hanno presentato una tendenza all'ipernatriemia la durata del ricovero era associata a maggiori livelli di natriemia, a maggiori ΔNa min-max e inversamente correlata al decesso, in quanto in molti casi la morte avveniva precocemente.

Il gruppo dei pazienti che hanno manifestato oscillazioni tra ipernatriemia e iponatriemia, che come abbiamo visto è quello con quadri clinici più gravi, ha presentato elementi distintivi. I pazienti di età minore tendevano ad avere una maggiore necessità di accedere alla terapia intensiva ed a un grado maggiore di ventilazione, probabilmente in quanto, a causa dell'emergenza sanitaria, le risorse sono state convogliate nei pazienti più giovani. La sodiemia all'ingresso correlava con la natriemia minima, con il ΔNa in-out e con ΔNa min-max, mentre i valori massimi di natriemia correlavano oltre che con minori oscillazioni massime della natriemia anche con settori di ricovero iniziale più intensivi. Infine, anche in questo gruppo la durata del ricovero correlava con la necessità di accedere a cure in regime di UTI ed a una maggior invasività della ventilazione massima richiesta.

7. CONCLUSIONI

Il presente studio dimostra che le alterazioni del sodio sono molto frequenti nei pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19. Oltre all'iposodiemia, molti sono i pazienti con ipersodiemia. Queste alterazioni possono presentarsi precocemente al momento del ricovero oppure manifestarsi durante il decorso della malattia, anche con importanti oscillazioni. Proprio i pazienti con oscillazioni tra ipo- e ipernatriemia mostrano la prognosi peggiore soprattutto per quanto riguarda la durata del ricovero e la necessità di accedere alla terapia intensiva.

Seppure lo studio abbia limitazioni dovute alla sua natura retrospettiva ed al numero limitato dei pazienti, è il primo studio che ha analizzato in modo sistematico la disnatremia nell'andamento del COVID-19 dimostrando che la sua presenza si associa ad una prognosi peggiore. Sarebbe utile proseguire la ricerca valutando, in modo prospettico l'associazione tra i livelli di sodio e i parametri respiratori (P/F ratio) nel corso della degenza associandoli alle oscillazioni del sodio.

8. BIBLIOGRAFIA

1 Upadhyay, Ashish et al. “Incidence and prevalence of hyponatremia.” *The American journal of medicine* vol. 119,7 Suppl 1 (2006): S30-5. doi:10.1016/j.amjmed.2006.05.005

2 Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G et al (2013) Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. PLoS One 8(12):e80451

3. Spasovski, Goce et al. “Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia.” *European journal of endocrinology* vol. 170,3 G1-47. 25 Feb. 2014, doi:10.1530/EJE-13-1020

4 Sbardella, E et al. “Approach to hyponatremia according to the clinical setting: Consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Nephrology (SIN), and Italian Association of Medical Oncology (AIOM).” Journal of endocrinological investigation vol. 41,1 (2018): 3-19. doi:10.1007/s40618-017-0776-x.

5 Królicka, Anna L et al. “Hyponatremia in Infectious Diseases-A Literature Review.” *International journal of environmental research and public health* vol. 17,15 5320. 23 Jul. 2020, doi:10.3390/ijerph17155320.

6 Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. Clin Chim Acta. 2003; 337:169-72.

7 Mannesse, Cyndie K et al. “Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review.” *Ageing research reviews* vol. 12,1 (2013): 165-73. doi:10.1016/j.arr.2012.04.006

8 Soiza RL, Cumming K, Clarke JM, Wood KM, Myint PK (2014) Hyponatremia: special considerations in older patients. J Clin Med 3(3):944–958

9 Terzian C, Frye EB, Piotrowski ZH. Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. J Gen Intern Med. 1994;9:89-91

10 DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. Clin Nephrol. 1990;34:163-6.

11Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hypo- natremia in community-acquired pneumonia. Am J Nephrol. 2007;27:184-90

12 Song JH, Oh WS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Ko KS, et al. Epidemiology and clinical outcomes of com- munity-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. Int J Antimi- crob Agents. 2008;31:107-14

13 Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C, et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retro- spective cohort study. BMC Pulm Med. 2008;8:16

14 Turchin A, Seifter JL & Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. New England Journal of Medicine 2003 349 1465–1469. (doi:10.1056/NEJMcps031078)

15 Brown, Mary Beth et al. “Low abundance of sweat duct Cl- channel CFTR in both healthy and cystic fibrosis athletes with exceptionally salty sweat during exercise.” *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* vol. 300,3 (2011): R605-15. doi:10.1152/ajpregu.00660.2010

16 Mohottige D, Lehrich RW, Greenberg A. Hypovolemic Hyponatremia. Front Horm Res. 2019;52:93-103. doi:10.1159/000493248

17 Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, Schulte M, von Wild K & Scherer R. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet 1997 349 245–249. (doi:10.1016/S0140-6736(96)08093-2)

18 Ellison, David H, and Tomas Berl. “Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis.” The New England journal of medicine vol. 356,20 (2007): 2064-72. doi:10.1056/NEJMcp066837

19 Peri, Alessandro et al. “SIADH: differential diagnosis and clinical management.” Endocrine vol. 55,1 (2017): 311-319. doi:10.1007/s12020-016-0936-3

20 Liamis, George et al. “A review of drug-induced hyponatremia.” American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation vol. 52,1 (2008): 144-53. doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.004

21 Liamis, George et al. “Endocrine disorders: causes of hyponatremia not to neglect.” Annals of medicine vol. 43,3 (2011): 179-87. doi:10.3109/07853890.2010.530680

22 Spasovovki et al, European Journal of Endocrinology 2014; 170: G1-G47

23 Pantalone, Kevin M, and Betul A Hatipoglu. “Hyponatremia and the Thyroid: Causality or Association?.” Journal of clinical medicine vol. 4,1 32-6. 26 Dec. 2014, doi:10.3390/jcm4010032

24 Abuzaid, Ahmed S, and Nathan Birch. “The Controversies of Hyponatraemia in Hypothyroidism: Weighing the evidence.” Sultan Qaboos University medical journal vol. 15,2 (2015): e207-12.

25 Goldberg, Alexander et al. “Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction.” *Archives of internal medicine* vol. 166,7 (2006): 781-6. doi:10.1001/archinte.166.7.781

26 Angeli, Paolo et al. “Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey.” *Hepatology (Baltimore, Md.)* vol. 44,6 (2006): 1535-42. doi:10.1002/hep.21412

27 Gines P, Guevara M (2008) Hyponatremia in cirrhosis: patho- genesis, clinical significance, and management. Hepatology 48(3):1002–1010

28 Adrogue HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. N Engl J Med 342(21):1581–1589

29 Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatraemia. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52(6):667-678. doi:10.1046/j.1365-2265.2000.01027.x

30 Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghiade M, Korzets A, Leibovici L & Gafter U. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. American Journal of Kidney Diseases 2010 56 325–337. (doi:10.1053/j.ajkd.2010. 01.013)

31Liamis, George et al. “Evaluation and treatment of hypernatremia: a practical guide for physicians.” Postgraduate medicine vol. 128,3 (2016): 299-306. doi:10.1080/00325481.2016.1147322

32 Lindner G, Funk GC. Hypernatremia in critically ill patients. J Crit Care. 2013;28(2):216.e11-216.e2.16E20. doi:10.1016/j.jcrc.2012.05.001

33 Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med. 2000;342(20):1493-1499. doi:10.1056/NEJM200005183422006

34 Lindner G, Kneidinger N, Holzinger U, et al. Tonicity balance in patients with hypernatremia acquired in the intensive care unit. Am J Kidney Dis 2009; 54:674-9.

35 Ross O. The management of extreme hypernatraemia secondary to salt poisoning in an infant. Paediatr Anaesth 2000; 10:110-1

36 Braun, Michael M et al. “Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia.” American family physician vol. 91,5 (2015): 299-307

37Kraft, Michael D et al. “Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit.” American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists vol. 62,16 (2005): 1663-82. doi:10.2146/ajhp040300

38 Winkler, A. W., & Crankshaw, O. F. (1938). Chloride depletion in conditions other than Addison's disease. The Journal of clinical investigation, 17(1), 1-6.

39 Sun J, He WT, Wang L, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. Trends Mol Med. 2020;26(5):483-495. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.008

40 Karki L, Thapa B, Sah MK. Hyponatremia in Patients with Community Acquired Pneumonia. JNMA J Nepal Med Assoc. 2016;54(202):67-71

41 arras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. Chest. 2000 Nov;118(5):1339-43. doi: 10.1378/chest.118.5.1339. PMID: 11083684.

42 Bchetnia, Mbarka et al. “The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status.” *Journal of infection and public health*, S1876-0341(20)30591-8. 4 Aug. 2020, doi:10.1016/j.jiph.2020.07.011

43 Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? Lancet. 2020;395(10231):1225-1228. doi:10.1016/S0140-6736(20)30627-9

44 Riley, S. et al. (2003) Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interven- tions. Science 300, 1961–1966

45 Yung-Fang Tu, Chian-Shiu Chien et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2657; doi:10.3390/ijms21072657

46 Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) StatPearls Publishing; 2020-.2020 Apr 6

47 Lam TT, Jia N, Zhang YW, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. 2020;583(7815):282-285. doi:10.1038/s41586-020-2169-0

48 Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature. 2020;583(7815):286-289. doi:10.1038/s41586-020-2313-x

49 Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786

50 Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. Environ Res. 2020; 188:109819. doi: 10.1016/j.envres.2020.109819

51 Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol. 2020;92(6):568-576. doi:10.1002/jmv.25748

52 Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504

53 Clinical management of COVID-19 27 May 2020 WHO REFERENCE NUMBER: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5 https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19

54 Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-785. doi:10.1093/cid/ciaa310

55 Farias LPG, Fonseca EKUN, Strabelli DG, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e2027. Published 2020 Jun 22. doi:10.6061/clinics/2020/e2027

56 Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY, https://www.recoverytrial.net/

57 Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020.

58 Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study [published correction appears in Life Sci. 2020 Aug 27;118350]. Life Sci. 2020; 253:117592. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117592

59 Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J (2020) Tocilizumab treat- ment in COVID-19: a single center experience. J Med Vir. https ://doi.org/10.1002/jmv.25801

60 Ravioli, Svenja et al. “The syndrome of inappropriate antidiuresis in COVID-19 pneumonia: report of two cases.” *Clinical kidney journal* vol. 13,3 461-462. 17 May. 2020, doi:10.1093/ckj/sfaa080

61 Wu, Yiqun et al. “Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study.” *Frontiers in medicine* vol. 7 315. 9 Jun. 2020, doi:10.3389/fmed.2020.00315

62 Choi, Kin Wing et al. “Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong.” *Annals of internal medicine* vol. 139,9 (2003): 715-23. doi:10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005

63 Viasus, Diego et al. “Community-acquired pneumonia during the first post-pandemic influenza season: a prospective, multicentre cohort study.” The Journal of infection vol. 67,3 (2013): 185-93. doi:10.1016/j.jinf.2013.05.006

64. Krüger, Stefan et al. “Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia: results from the german competence network CAPNETZ.” *Respiratory medicine* vol. 108,11 (2014): 1696-705. doi:10.1016/j.rmed.2014.09.014

65 Zilberberg, Marya D et al. “Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study.” *BMC pulmonary medicine* vol. 8 16. 18 Aug. 2008, doi:10.1186/1471-2466-8-16

66. Kim, Mi-Ae et al. “Pneumonia severity index in viral community acquired pneumonia in adults.” *PloS one* vol. 14,3 e0210102. 6 Mar. 2019, doi:10.1371/journal.pone.0210102

67. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997 Jan 23;336(4):243-50. PubMed PMID: 8995086.

68 Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? J Endocrinol Invest. 2020;43(8):1137-1139. doi:10.1007/s40618-020-01301-w

69 Gebhard, Catherine et al. “Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe.” *Biology of sex differences* vol. 11,1 29. 25 May. 2020, doi:10.1186/s13293-020-00304-9

RINGRAZIAMENTI

Desidero dedicare le ultime pagine di questo elaborato per ringraziare tutti coloro che, in maniera più o meno diretta o più o meno consapevole, mi hanno accompagnato nelle sue fasi di realizzazione e durante tutto il mio percorso universitario.

Ringrazio il mio relatore, il Professore Giorgio Arnaldi, che nonostante gli impegni e le difficoltà del momento è riuscito a guidarmi lungo tutto il periodo di frequentazione del reparto e quello di elaborazione della tesi con cortese attenzione.

Ringrazio la Dottoressa Marianna Martino per la sua sempre presente disponibilità, per i suoi consigli e per la sua costanza nel seguirmi durante tutta la stesura dell'elaborato, senza di lei tutto ciò non sarebbe stato possibile.

Ringrazio Alex, Annachiara, Beatrice, Laura e Martina, siete gli unici che dal primo anno mi avete accompagnato lungo la via; anche se ora è più difficile vedersi sono certo che continuerò a chiamarvi amici.

Ringrazio Giacomo e Marco che come bravi "fratelli maggiori" mi hanno appoggiato durante la vita universitaria, con loro anche: Ale, Bietto e Burry, compagni di tenda e svago, poi tutti gli amici del gruppo scout, Simo e Pietro gli amici di una vita.

Infine, "last but not least", Veronica che in questi ultimi anni mi ha supportato, condividendo ansie, paure e preoccupazioni ma soprattutto gioie, sogni e speranze. Grazie.

P.S. É scontato ricordare anche l'appoggio ricevuto dai miei genitori, dalle mie zie e quello "smart" di mia sorella, che anche se a distanza di 1477 km (metro più o metro meno), mi è sempre stata vicina.