

POTASSIO – IPOKALIEMIA E IPERKALIEMIA

Prof. Andrea Corsonello – 06/10/2023- Autori: Annamaria Manieri, Rosamaria Dimasi- Revisionatori: Chiara Fortino

Il Potassio (K^+) è il principale elettrolita intracellulare ed è presente nella maggior parte dei liquidi corporei. La concentrazione di K^+ nel LIC è pari a 150-160 mEq/L; la concentrazione nel LEC è di 3,5-5,0 mEq/L. Il contenuto totale di potassio nell'organismo è di circa 4000 mEq; la maggior parte di esso si trova nelle cellule. L'apporto alimentare giornaliero di potassio è di 40-150 mEq/die, con una media di 1,5 mEq/kg di peso corporeo.

Si verificano le **ipokaliemie** quando, in presenza di meccanismi fisiopatologici, si ha un ulteriore ingresso di potassio dal liquido extracellulare al liquido intracellulare e/o contemporaneamente si può verificare un incremento delle perdite per via urinaria o intestinale.

Al contrario quando si verificano le **iperkaliemie** si ha una contemporanea e sovrapposta fuoriuscita di potassio dal liquido extracellulare verso lo spazio intracellulare e verso lo spazio extracellulare e una ridotta escrezione urinaria di potassio.

L'adattamento potassico è la capacità dell'organismo di adattarsi a un aumento dell'apporto di K^+ col passare del tempo. Un improvviso aumento del livello di K^+ può essere fatale, ma aumentando lentamente l'apporto di più di 120 mEq/die il rene può aumentare l'escrezione urinaria di K^+ e mantenere l'equilibrio della concentrazione di K^+ .

Nella fisiologia del metabolismo del potassio, l'organismo agisce in maniera sostanzialmente diversa tra il momento del pasto, l'immediato postprandiale, quando si ha l'introduzione del potassio con gli alimenti, e nelle fasi di digiuno, ovvero nell'intervallo tra i pasti. Quando si ha una certa introduzione di potassio con gli alimenti si ha un assorbimento; si attivano diversi meccanismi che portano all'escrezione di una parte di potassio attraverso il rene mentre si ha una quota di potassio che viene sequestrata a livello del fegato e del muscolo scheletrico, dove si trovano i maggiori depositi di potassio intracellulare. Nei periodi di digiuno invece si verifica il contrario, proprio per mantenere costante la concentrazione plasmatica e quindi la biodisponibilità di un catione che è essenziale per la vita delle nostre cellule. Il muscolo e il fegato tendono quindi a rilasciare il potassio accumulato nei periodi di digiuno mentre l'escrezione renale si riduce, ovviamente tutto questo processo si verifica fisiologicamente.

Nella regolazione del potassio gli ormoni più importanti sono tre: **insulina, adrenalina, aldosterone**.

Con meccanismi diversi, vanno ad agire sulla ATPasi-sodio-potassio regolandone l'azione e favorendo l'ingresso del potassio all'interno della cellula; presentano un'unica differenza che riguarda l'insulina in quanto ha una duplice azione.

L'insulina infatti è importante nel metabolismo del potassio ma svolge anche un'azione sui canali trasportatori del glucosio, in particolare sul GLUT-4; GLUT-4 è un canale trasportatore molto importante, a diversi livelli, in particolare a livello del tubulo renale, questo canale è il target di una classe di farmaci che sono i cosiddetti SGLT inibitori che sono in grado di bloccare questo canale a livello tubulare renale e determinare una glicosuria tale da determinare un miglioramento del metabolismo glucidico nei pazienti diabetici.

Questi farmaci presentano una storia molto particolare, sono le cosiddette **glifozine**, in realtà sono state studiate come dei farmaci ipoglicemizzanti, dopodiché sui trial di questi farmaci è stato scoperto che avevano un effetto molto positivo nella riduzione dell'ospedalizzazione inizialmente e anche della mortalità nei pazienti che presentavano diabete e scompenso cardiaco. Sulla base di questo risultato epidemiologico si è cercato di capire il perché si verificasse questo processo e si è scoperto che gli effetti che gli inibitori di SGLT determinano a livello renale, producono un miglioramento significativo dell'emodinamica renale a tal punto che migliora la funzionalità renale e migliora anche la gestione dei sintomi dello scompenso cardiaco e si riducono i rischi di mortalità e di ri-ospedalizzazione. Sono stati fatti dei trial specifici per persone con scompenso cardiaco senza diabete e si è scoperto che in quella popolazione l'effetto sul trattamento dello scompenso cardiaco era molto evidente; *quindi cercando un farmaco per una malattia in realtà si è trovato un farmaco per due malattie*, oggi esiste l'indicazione di empaglifozin nell'insufficienza cardiaca nel paziente non diabetico.

Gli α -adrenergici e il glucagone hanno effetti contrari, impediscono l'ingresso di potassio nelle cellule; il glucagone blocca l'ingresso di potassio nelle cellule, mentre i glucocorticoidi promuovono l'escrezione di potassio a livello renale.

Il potassio si sposta all'esterno delle cellule insieme all'acqua in presenza di una maggiore osmolarità (numero di osmoli di soluto per litro di liquido) del LEC. Le cellule soggette a lisi rilasciano il K^+ intracellulare nel LEC, il che può determinare un aumento acuto dei livelli plasmatici di potassio. Se un prelievo di sangue per il dosaggio degli elettroliti e quindi anche del potassio non viene correttamente eseguito e non viene correttamente conservato, fino al momento in cui deve essere processato nel laboratorio per la determinazione, può andare incontro a emolisi; quindi, se si ha un risultato di iperkaliemia questo è necessario che sia verificato proprio per escludere la possibilità che l'iperkaliemia sia dovuta ad emolisi del campione.

Oltre a essere responsabile della conservazione del sodio, l'**aldosterone** è un fattore fondamentale nella regolazione del potassio. Un'elevata concentrazione plasmatica di K^+ causa la secrezione surrenale di aldosterone. L'aldosterone stimola quindi il rilascio di K^+ nelle urine da parte dei tubuli renali distali.

L'insulina contribuisce alla regolazione dei livelli plasmatici di potassio stimolando la pompa $Na^+-K^+-ATPasi$, promuovendo così il passaggio di K^+ nelle cellule epatiche e muscolari simultaneamente al trasporto di glucosio. Il passaggio intracellulare di K^+ evita l'iperkaliemia acuta legata all'assunzione di cibo. L'insulina può essere anche utilizzata per il trattamento dell'iperkaliemia. Tuttavia, la somministrazione di insulina può determinare un notevole e pericoloso abbassamento del livello plasmatico di K^+ qualora i livelli di K^+ siano ridotti.

L'equilibrio del potassio è particolarmente importante nel trattamento di condizioni patologiche che richiedono la somministrazione di insulina, come il diabete mellito insulino-dipendente (di tipo 1). Nei pazienti diabetici con iperkaliemia, la strategia di trattamento prevede l'utilizzo dell'insulina con o senza soluzione glicosata, questo perché l'insulina utilizzata nelle iperkaliemie, può essere utilizzata anche nei pazienti non diabetici in soluzione con la glicosata per fare entrare il potassio all'interno delle cellule e stimolare l'azione dell' $ATPasi$ che garantisce l'ingresso di potassio all'interno delle cellule. Nei pazienti non diabetici si somministra l'insulina con soluzione glicosata perché si mantengono i livelli di glicemia stabile nonostante si stia somministrando insulina.

I gradienti transmembrana di potassio devono essere assicurati in modo preciso. La differenza tra la concentrazione intracellulare ed extracellulare di K^+ è mantenuta da un sistema attivo di trasporto di sodio e potassio (pompa $Na^+-K^+-ATPasi$).

Il rapporto tra concentrazione di K^+ nel LIC e concentrazione di K^+ nel LEC è il principale determinante del potenziale di membrana a riposo, insieme alla concentrazione di calcio, ed è molto importante per la trasmissione e la conduzione degli impulsi nervosi, per il mantenimento del normale ritmo cardiaco e per la contrazione della muscolatura scheletrica e liscia.

Un aspetto importante riguarda l'escrezione renale e intestinale del potassio. I reni provvedono alla regolazione ottimale dell'equilibrio del livello di K^+ nel tempo. La quantità escreta di K^+ varia in proporzione all'apporto con la dieta (da 40 a 120 mEq/ die). Il potassio viene filtrato liberamente dal glomerulo renale e riassorbito per il 90% dal tubulo prossimale e dall'ansa di Henle. Le cellule principali del dotto collettore secernono K^+ e le cellule intercalate del dotto collettore riassorbono K^+ . L'apporto di K^+ con l'alimentazione, il livello di aldosterone e il flusso urinario nel tubulo distale determinano la quantità di K^+ escreta dall'organismo.

Il meccanismo renale per la conservazione di K^+ non è efficace quanto quello per la conservazione del sodio, anche laddove la quantità complessiva di K^+ nell'organismo subisca una grave deplezione. Anche l'intestino può rilevare la quantità di K^+ ingerito e stimolare l'escrezione renale di K^+ . L'intestino ha anche la capacità di assorbire i carichi intestinali di alcuni soluti e proprio per questo motivo l'arrivo di miscele dal largo contenuto di potassio all'interno dell'intestino in un organismo che non ha la necessità di integrazione di potassio, può essere responsabile della comparsa anche di gravi manifestazioni diarroiche con perdita di potassio e corrispondente perdita di liquidi che vengono richiamati all'interno dell'intestino perché presenti in eccesso.

La regolazione renale dei livelli di potassio comprende:

- gradiente di concentrazione di K^+ a livello del tubulo distale e del dotto collettore; o portata del tubulo distale e ingresso di sodio nel tubulo distale;
- azione dell'aldosterone;
- variazioni di pH (responsabili di acidosi o alcalosi).

La concentrazione di K^+ nelle cellule tubulari distali viene determinata in primo luogo dalla concentrazione plasmatica nei capillari peritubulari. Quando la concentrazione plasmatica di K^+ aumenta a causa di un maggiore apporto alimentare o ha luogo uno spostamento dal LIC al LEC, il K^+ viene secreto nelle urine dalle cellule principali nei dotti collettori. La diminuzione dei livelli plasmatici di K^+ determina una minore secrezione da parte dei dotti collettori e un minore riassorbimento da parte delle cellule intercalate, sebbene l'organismo continui a perdere 5-15 mEq/ die di K^+ .

Le variazioni di portata del tubulo distale e l'ingresso di sodio nel tubulo distale influiscono anch'essi sul gradiente di concentrazione per la secrezione di K^+ . Quando la portata e l'ingresso di sodio sono alti, come avviene con la somministrazione di diuretici, la concentrazione di K^+ nelle urine tubulari distali è più bassa, favorendo la secrezione di K^+ nel tubulo. La secrezione di potassio diminuisce quando la portata del tubulo distale e l'ingresso di sodio sono bassi. Tuttavia, l'aldosterone stimola la secrezione di K^+ da parte del tubulo distale e contribuisce a preservare la secrezione di K^+ e l'equilibrio del potassio durante la disidratazione e l'ipovolemia extracellulare, quando l'ingresso tubulare di Na^+ e la portata sono ridotti.

Giocano un ruolo importante anche le variazioni di pH perché l'accumulo di idrogenioni all'interno della cellula influisce sull'equilibrio del potassio. Gli idrogenioni si spostano dal LIC al LEC durante gli stati di acidosi. Quando l'idrogeno si porta all'interno della cellula, il K^+ passa all'esterno, nel LEC, per mantenere l'equilibrio cationico all'interno della membrana cellulare. Ciò si verifica in parte a causa di una diminuzione dell'attività della pompa $Na^+-K^+-ATPasi$. Il livello ridotto di K^+ nelle cellule tubulari distali si traduce in una diminuzione della secrezione di K^+ nelle urine, contribuendo all'iperkaliemia (acidosi iperkaliemica), benché il livello totale di K^+

nell'organismo possa restare invariato. Al contrario, i livelli di idrogeno dei liquidi intracellulari sono diminuiti durante gli stati di alcalosi. L'alcalosi causa lo spostamento di K^+ all'interno della cellula, aumentando in questo modo il livello di secrezione di K^+ nell'urina da parte delle cellule tubulari distali e contribuendo all'ipokaliemia (alcalosi ipokaliemica). La gestione delle alterazioni associate agli squilibri acido-base richiede che tali squilibri siano trattati prima delle variazioni di concentrazione di K^+ , oppure che la terapia avvenga contemporaneamente.

IPOKALIEMIA- FISIOPATOLOGIA

La carenza di potassio, o ipokaliemia, si sviluppa quando la concentrazione di K^+ nel siero scende al di sotto di 3,5 mEq/ L. Poiché il livello di K^+ intracellulare e di K^+ immagazzinato complessivo dall'organismo è difficile da misurare, le alterazioni dell'equilibrio del K^+ sono misurate come concentrazione plasmatica, anche se le variazioni del livello complessivo di K^+ nell'organismo non sempre si riflettono nella concentrazione plasmatica di K^+ . Generalmente, l'abbassamento del livello sierico di K^+ indica una perdita del K^+ complessivamente presente nell'organismo. Poiché la quantità di K^+ nel LEC risulta ridotta, la variazione del gradiente di concentrazione favorisce lo spostamento di K^+ dalle cellule al LEC. Il rapporto tra le concentrazioni nel LIC e nel LEC è mantenuto costante, ma la quantità totale di K^+ nell'organismo si riduce.

I fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'ipokaliemia comprendono la ridotta assunzione di potassio, l'aumento dell'ingresso di K^+ all'interno delle cellule e la maggiore perdita di K^+ corporeo.

La carenza di potassio nella dieta può essere una possibile causa di ipokaliemia anche se, rara, ma non tanto rara nei bambini o negli anziani; difatti può verificarsi in soggetti anziani con basso apporto di proteine (carne) e inadeguata assunzione di frutta e verdura.

L'apporto ridotto di K^+ diventa generalmente un problema se associato ad altre cause di riduzione dei livelli di K^+ , ovvero patologie contemporaneamente presenti nel paziente.

Un aspetto importante che può favorire la comparsa di ipokaliemia è l'alcalosi, in particolare l'alcalosi respiratoria. Nell'alcalosi respiratoria si ha la tendenza all'iperventilazione con effetto evidente sui livelli di anidride carbonica che si abbassano e quindi si riduce a livello dell'organismo la produzione di acido carbonico con un conseguente innalzamento del pH al di sopra della soglia standard di 7,46-7,48. L'idrogeno del LEC si sposta all'esterno della cellula per correggere l'alcalosi, il che determina lo spostamento di K^+ all'interno della cellula per mantenere l'equilibrio ionico.

Vi sono altre condizioni che possono favorire la comparsa di ipokaliemia, quali ad esempio l'assunzione di farmaci; normalmente si utilizzano la vitamina B12 e i folati per il trattamento delle anemie macrocitiche da carenza di vitamina B12 e folati, in queste condizioni generalmente la risposta dell'organismo e del midollo osseo, è la produzione di eritrociti di volume inferiore ma in numero nettamente superiore, questo eccesso di formazione di nuovi eritrociti determina un aumento significativo del fabbisogno di potassio all'interno di queste nuove cellule, quindi, vi sono più cellule che richiamano potassio al loro interno e questo può favorire l'abbassamento dei livelli di potassio.

Vi sono inoltre alcune forme di ipokaliemia di tipo ereditario, ad esempio, la paralisi periodica ipokaliemica familiare, una rara malattia genetica che determina, tra l'altro, lo spostamento di potassio nello spazio intracellulare.

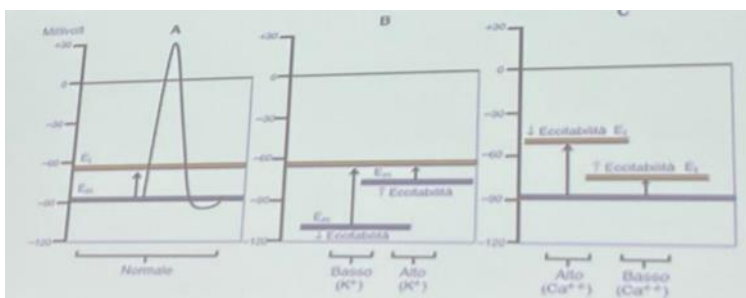
L'ipokaliemia si può verificare con un incremento delle perdite renali; questo incremento può essere dovuto ad esempio all'utilizzo di determinati farmaci, in particolare dei diuretici che tendono a determinare un incremento della perdita di potassio che va al di là della capacità del tubulo prossimale di riassorbire, proprio perché l'effetto diuretico si verifica in realtà sull'ansa di Henle che si trova a valle del tubulo prossimale.

Una perdita importante di potassio può essere legata anche al sudore, in un'attività fisica intensa, soprattutto negli atleti esposti ad elevate temperature.

La perdita di K^+ immagazzinato nell'organismo è più comunemente causata da disturbi gastrointestinali e renali. Anche la diarrea (indipendentemente dalla causa), l'uso di tubi di drenaggio intestinale, la presenza di fistole e l'abuso di lassativi possono causare ipokaliemia. Normalmente, soltanto 5-10 mEq di potassio e 100-150 mL di acqua sono escreti nelle feci ogni giorno. Con la diarrea possono verificarsi notevoli perdite di liquidi e di elettroliti, con una perdita di diversi litri di liquido e di 100-200 mEq di K^+ al giorno.

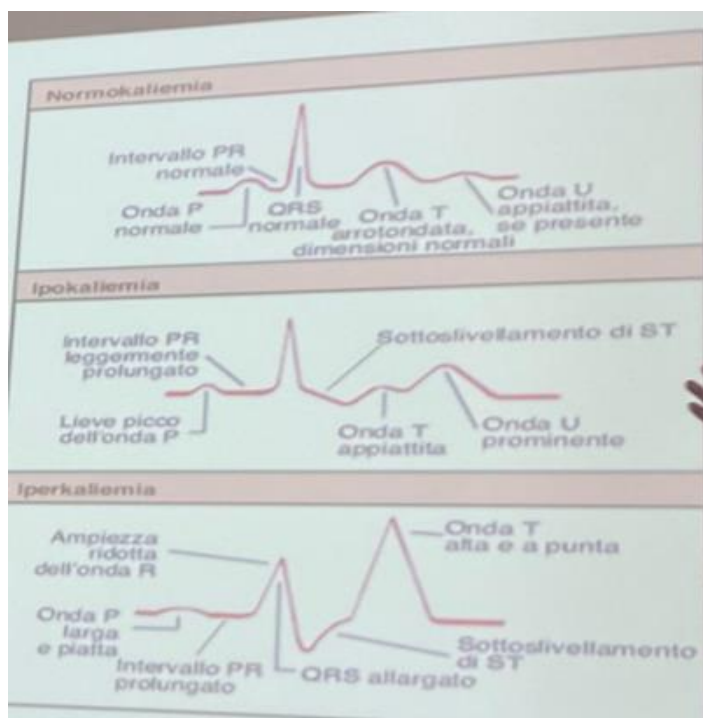
IPOKALIEMIA – MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le perdite lievi di K^+ sono di solito asintomatiche. Numerose disfunzioni sono attribuibili a un'ipokaliemia grave ($< 2,5$ mEq/L). Gli effetti neuromuscolari e cardiaci dell'ipokaliemia producono i sintomi più comunemente riscontrati. L'eccitabilità neuromuscolare è diminuita, con conseguente debolezza della muscolatura scheletrica, atonia della muscolatura liscia e aritmie cardiache. Il potenziale di membrana a riposo (E_m) è determinato dal rapporto tra concentrazione extracellulare e intracellulare degli ioni K^+ . Poiché la concentrazione di K^+ nel LEC è ridotta, sono sufficienti piccole variazioni del livello di potassio nel LEC per influenzare il potenziale di membrana a riposo, con conseguenze sull'eccitabilità neuromuscolare (la differenza tra i potenziali di membrana a riposo e di soglia).



Quando i livelli extracellulari di K^+ diminuiscono rapidamente, il K^+ intracellulare diffonde più rapidamente all'esterno della cellula e il potenziale di membrana a riposo diventa più negativo (ovvero passa da -90 a -100 millivolt). Se il potenziale di soglia (threshold) (E_t) resta stabile, la

differenza tra potenziale di membrana a riposo e potenziale di soglia aumenta e la membrana cellulare diviene iperpolarizzata, richiedendo uno stimolo maggiore (eccitabilità ridotta) per innescare un potenziale d'azione.



Gli effetti cardiaci dell'ipokaliemia sono correlati alla minore eccitabilità della membrana. Poiché il K^+ contribuisce alla fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione, l'ipokaliemia ritarda la ripolarizzazione ventricolare e la frequenza dei potenziali d'azione. Il potenziale di membrana resta parzialmente depolarizzato, con conduzione rallentata e attività pacemaker anomala. Possono verificarsi diversi tipi di aritmia, tra cui bradicardia sinusale, blocco atrio-ventricolare e tachicardia atriale parossistica.

In **condizioni di normokaliemia** si ha il potenziale a riposo a -90 , a -60 la soglia di eccitabilità; la trasmissione dell'impulso cardiaco dal nodo seno atriale fino ai ventricoli con la relativa ripolarizzazione è espressa da questo complesso

elettrocardiografico (prima immagine) che parte con l'onda P, la depolarizzazione atriale, quindi parte l'impulso, si depolarizza l'atrio, dopodiché è presente l'intervallo PR, che corrisponde al tempo di conduzione dall'atrio ai ventricoli, si ha poi il complesso QRS, ovvero la depolarizzazione ventricolare e infine l'onda T e, se presente, l'onda U che rappresentano la ripolarizzazione ventricolare. *Sull'ECG non è presente una depolarizzazione atriale e una ripolarizzazione atriale perché è mascherata dalla depolarizzazione ventricolare, si trova sotto il complesso QRS.*

In **condizioni di ipokaliemia** si ha un lieve picco dell'onda P, si ha un allungamento dell'intervallo PR, cioè un rallentamento della conduzione atrio-ventricolare, la soglia di normalità dell'intervallo PR è 0-20; quando l'intervallo PR si allunga al di sopra di 0-20 millisecondi si ha un blocco atrio-ventricolare di primo grado, quando invece si ha un accorciamento dell'intervallo PR si verificano delle condizioni particolari che prendono il nome di sindromi da ipereccitazione ventricolare che sono legate al fatto che l'onda P è molto più vicina al complesso QRS; in condizioni di ipokaliemia si ha anche sottoslivellamento dell'intervallo ST, si appiattisce l'onda T e compare un'onda U che invece diventa molto più prominente.

Queste alterazioni elettrocardiografiche sono tutte espressione della ridotta eccitabilità della fibra muscolare, in relazione alla presenza di ipokaliemia (*allontanandosi il potenziale di membrana a riposo dalla soglia di eccitazione, anche la fase di ripolarizzazione, e quindi un ritorno alla polarizzazione normale e al potenziale normale a riposo si rallenta, con le conseguenti modifiche del tratto della ripolarizzazione ventricolare*).

- La variazione della concentrazione plasmatica di calcio contribuisce anch'essa alle variazioni dell'eccitabilità neuromuscolare associate all'ipokaliemia; questo perché la maggiore concentrazione di calcio, detta ipercalcemia, nel LEC tende a rendere meno negativo il potenziale di soglia e a ridurre l'eccitabilità di membrana, con conseguente maggiore iperpolarizzazione, ridotta eccitabilità e comparsa degli effetti neuromuscolari dell'ipokaliemia. Nell'ipercalcemia la soglia di eccitabilità sale e la distanza dal potenziale di membrana a riposo alla soglia di eccitabilità aumenta; perciò, l'eccitabilità della membrana diventa ancora più difficile. Questo è il motivo per cui in una condizione di

ipercalcemia e ipokaliemia i rischi per il paziente sono altissimi e le alterazioni elettrocardiografiche preludono la comparsa di aritmie molto gravi che possono arrivare fino a tachicardia, fibrillazione ventricolare e arresto cardiaco.

- Anche il metabolismo dei carboidrati viene interessato poiché l'ipokaliemia riduce la secrezione di insulina, ormone estremamente importante per la gestione dei livelli di potassio, e altera la sintesi di glicogeno nel fegato e nella muscolatura scheletrica. *La funzione renale è compromessa, con diminuzione della capacità di concentrazione delle urine. Poliuria (aumento del volume urinario) e polidipsia (aumento della sete) sono associate a una ridotta reattività all'ADH. La carenza cronica di potassio con durata superiore a 1 mese può danneggiare il tessuto renale, con conseguente fibrosi interstiziale e atrofia tubulare. (Approfondimento slide)*
- I sintomi dell'ipokaliemia sono sintomi che possono essere per alcuni aspetti estremamente generici perché, ad esempio, uno dei sintomi più frequenti nei pazienti con ipokaliemia è la debolezza muscolare, sintomo aspecifico perché può avere tantissime cause; ecco perché nella pratica clinica quotidiana la misurazione degli elettroliti è di routine con pazienti presentanti questo tipo di sintomi.
- La velocità con cui si verifica la comparsa di ipokaliemia è un aspetto rilevante perché in condizioni lente o croniche generalmente l'organismo riesce a mettere in atto dei meccanismi di compenso (sia per quanto riguarda i meccanismi di compenso tra i livelli intracellulari ed extracellulari e sia i meccanismi di compenso a livello renale attraverso il riassorbimento tubulare). Quando invece si verifica in maniera acuta l'ipokaliemia può essere estremamente pericolosa perché si verifica una forte depressione della funzione muscolare con interessamento dei muscoli respiratori, del diaframma; quindi, riduzione della ventilazione e il paziente può andare incontro a paralisi e arresto del respiro, può verificarsi nausea, vomito conseguente alla perdita di tono della muscolatura liscia intestinale e la comparsa di ileo paralitico.
- Bisogna capire qual è la condizione sottostante che determina la comparsa di ipokaliemia e soprattutto bisogna tenere in considerazione l'eventuale contemporanea presenza di disturbi dell'equilibrio acido-base perché questo necessita di essere trattato o prima o contemporaneamente all'ipokaliemia, non può essere gestito dopo.
- La diagnosi di ipokaliemia è basata sui livelli sierici di K^+ . L'integrazione di potassio può essere effettuata in diversi modi: nelle forme più lievi per via orale, nelle forme più gravi e acute, invece, sfruttare l'assorbimento intestinale risulta più complicato per cui il trattamento viene eseguito endovena con tutta una serie di cautele. La cautela principale è il monitoraggio che, nelle forme più gravi, avviene anche più volte al giorno; inoltre non bisogna utilizzare soluzioni di potassio troppo concentrate né l'infusione può essere eseguita ad una velocità eccessiva; per mantenere una condizione di sicurezza, infatti, non si devono superare i 20 mEq/ora e non si deve superare la concentrazione massima di 40 mEq/100 mL perché il potassio è irritante per i vasi sanguigni. Il monitoraggio dei livelli di potassio è assolutamente indispensabile perché la correzione può essere più complessa di quello che sembra.

ESEMPIO CASO CLINICO

Un uomo di 32 anni arriva in un ambulatorio specialistico di nefrologia con un ipokaliemia persistente, che dura quindi da un po' di tempo. È un paziente che fa un lavoro impegnativo dal punto di vista fisico perché lavora nelle costruzioni; non ha avuto particolari problemi fino quando sul lavoro ha avuto una ferita, a causa di essa ha iniziato a fare degli esami ed è venuta fuori l'ipokaliemia; si fanno tutte le valutazioni, trasfusioni, gruppi sanguigni, si esegue l'emostasi della ferita, gli esami di laboratorio e da essi risulta un livello di potassio uguale a 1,8 mmol/L. Il medico in maniera un po' "ansiosa" preferisce trasferire il paziente in terapia intensiva però non vi erano, in quel momento almeno, segnali di grande rischio: non c'erano ancora significative modifiche sull'ECG che a quelle concentrazioni di potassio di solito sono presenti. Il paziente nelle 72 ore successive riceve complessivamente una somministrazione di potassio di 500 mmol per cui il livello di potassio esce dall'aria critica al di sotto di 2 mmol/L e arriva a 2.1-2.2. Dopodiché continua l'infusione endovenosa di oltre 180 mmol di cloruro di potassio per 72 ore e arriva ai livelli 2.5-2.7; il paziente in questa condizione sta decisamente meglio e i rischi sono più bassi però non si può dire di aver corretto l'ipopotassiemia perché è ancora presente. Il medico della terapia intensiva, che ha gestito questa fase del paziente, prescrive 80 mmol di cloruro di potassio per via orale, dunque una dieta ricca di potassio, e lo rispedisce in nefrologia; a questo punto ciò che sarebbe essenziale è arrivare ad una diagnosi. Il paziente in nefrologia ha sintomi minimi, racconta di aver avuto fastidi muscolari, debolezza, crampi, in particolare nel periodo estivo; al rientro in nefrologia, infatti, il paziente ha una pressione e una frequenza nei limiti, non ha febbre né problemi respiratori, l'esame fisico è nella norma, il potassio continua a rimanere a 2.8 mmol/L, la funzione renale è normale e in mezzo a questi esami ce n'è uno che non è proprio normale, ossia il magnesio che è 1.1 mg/dL. Il paziente ha quindi dei livelli bassi di magnesio. Oggi quando si dosa il potassio nella maggior parte dei laboratori si dosa il potassio libero, ionizzato, che è presente in circolo, mentre il magnesio che si dosa è il magnesio totale; se andassimo a dosare il magnesio ionizzato avremmo valori in mmol/L sicuramente al di sotto della norma. L'esame delle urine e l'ecografia renale sono normali, la clearance della creatinina è di 102 ml/minuto dunque nella norma. Il paziente riceve una terapia a base di potassio e magnesio per via orale. Dopo qualche tempo, viene eseguito un controllo dell'escrezione urinaria di elettroliti che è assolutamente normale e compatibile in base alle supplementazioni di elettroliti che il paziente sta facendo, è chiaro che una certa quota di ciò che stiamo supplementando viene eliminato con le urine. Non si ha dunque né potassiuria né magnesuria. I livelli di potassio però sono tra 2.7 e 2.9 mmol/L; a questo punto sono già presenti alcuni criteri che spostano l'attenzione da un'ipotesi diagnostica, che è quella che ha generato la terapia, ad un'altra ipotesi diagnostica poiché di fatto la terapia non ha funzionato. A questo punto infatti chi sta seguendo il paziente si è fatto un'idea precisa; il paziente ha una contemporanea presenza di ipomagnesemia e ipokaliemia. Questa è una condizione che si verifica in maniera particolarmente frequente nei pazienti che assumono terapie diuretiche e nella maggior parte dei casi quando si corregge l'ipomagnesemia si contribuisce a correggere l'ipokaliemia. Il problema è che il paziente non assume diuretici, e in ogni caso si è considerata questa condizione come la condizione più importante per cui è stato attuato un trattamento che ci si aspettava risolvesse il problema (risolvere l'ipomagnesemia e somministrare potassio per risolvere sia l'uno che l'altro problema); ma il problema non si risolve!

In realtà la diagnosi è presente nella storia clinica; quando ci si trova in una condizione del genere con ipokaliemia persistente e resistente al trattamento si deve pensare a due ipotesi diagnostiche: la sindrome di Bartter (una tubulopatia tipica dell'età pediatrica) e la sindrome di Gitelman (molto simile alla prima ma è tipica dell'età adulta, viene diagnosticata soprattutto nella terza decade). La sindrome di Gitelman si tratta di una tubulopatia potassio dipendente, per cui si ha una costante

perdita di potassio che non viene corretta totalmente dalla supplementazione di potassio e l'unico massimo risultato che si riesce ad ottenere con la sola somministrazione di potassio è mantenere i livelli di potassio in un range che non sia pericoloso per la vita del paziente. Per la sindrome di Bartter, essendoci alla base un difetto che attiva meccanismi di tipo infiammatorio sulle cellule tubulari renali, il trattamento si basa sull'utilizzo di FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), e in particolare generalmente questo tipo di pazienti assume supplementazioni di potassio e Indometacina, che è uno dei capostipiti della classe FANS e riesce a correggere e a mantenere i livelli di potassio entro limiti accettabili ma non entro limiti normali perché c'è un difetto a livello tubulare.

La sindrome di Bartter e la sindrome di Gitelman sono malattie renali autosomiche recessive caratterizzate da anomalie dei liquidi, degli elettroliti, urinarie ed ormonali, che comprendono la perdita renale di potassio, sodio, cloro e idrogeno; si riscontrano deficit degli elettroliti, della crescita e a volte neuromuscolari. Nella sindrome di Bartter il difetto è spesso a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle, nella sindrome di Gitelman il difetto è a livello del tubulo distale. La diagnosi è supportata dalle misurazioni degli elettroliti urinari e dai dosaggi degli ormoni, ma è tipicamente una diagnosi di esclusione. (Approfondimento slide)

Continuando con il caso clinico, viene diagnosticata la sindrome di Gitelman; si aggiunge alla terapia l'Amirolide, che ha un effetto marginale sugli incrementi di potassio, e lo Spironolattone, che è un antagonista dell'aldosterone con il tentativo di trattenere potassio; tuttavia lo Spironolattone a lungo termine è gravato da affetti collaterali importanti (ad esempio ginecomastia) per cui viene sospeso e il paziente viene seguito per più di 25 anni con una funzione renale normale e il potassio al di sotto della soglia di normalità ma sufficientemente vicino a questa soglia da non generare condizioni di rischio. Questa è una condizione lieve perché sicuramente i sintomi dell'ipokaliemia erano lievi grazie ai meccanismi di compenso; la cosa certa è che, a differenza di quello che accade nell'ipokaliemia associata ad ipomagnesemia tipiche dei pazienti che assumono diuretico, in questo caso la contemporanea somministrazione di potassio e magnesio serve a recuperare il patrimonio di magnesio in un paziente con valori di magnesemia tendenzialmente bassi ma non serve nel lungo termine perché non è questo che favorisce il recupero di magnesio.

IPERKALIEMIA

L'iperkaliemia viene definita come livelli di potassio circolanti che superano i 5,5 mEq/L. Di solito i meccanismi di escrezione renale sono efficienti in condizioni fisiologiche e riescono ad eliminare l'eccesso di potassio. Ciò avviene sia attraverso un meccanismo di incremento dell'ingresso all'interno delle cellule sia attraverso un incremento dell'escrezione urinaria; grazie all'equilibrio tra questi due fattori l'iperkaliemia in condizioni fisiologiche non si verifica. Sicuramente un apporto eccessivo può favorire la comparsa di iperkaliemia in presenza di alcune condizioni specifiche, ad esempio se si ha un danno renale in cui l'escrezione attraverso le vie urinarie viene alterata oppure se ci sono delle alterazioni importanti degli assi ormonali principali che regolano l'ingresso di potassio all'interno delle cellule; in questi casi, dunque, ci si può ritrovare, con un effetto da parte dell'apporto alimentare, sul rischio di sviluppare iperkaliemia.

FISIOPATOLOGIA

Ci sono alcune condizioni particolari che influiscono nella comparsa di iperkaliemia:

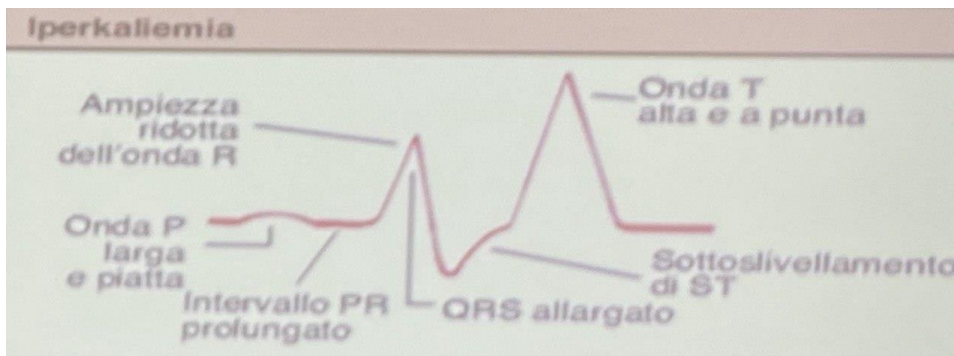
- Le trasfusioni (in particolare le trasfusioni di sangue intero, cosa che oggi è riservata a delle situazioni specifiche) o la somministrazione di boli endovenosi di penicillina G (farmaco molto meno utilizzato oggi).

- Dal punto di vista fisiopatologico un danno delle membrane cellulari tale da determinare una perdita della proprietà di permeabilità della membrana può favorire un significativo spostamento di potassio dall'interno all'esterno, quali cause possono essere traumi o ustioni (per il meccanismo fisico del danno sulla sede della lesione poiché la necrosi delle cellule fa fuoriuscire una certa quantità di soluti, come il potassio, che poi vanno in circolo). Ad esempio, nelle varie lesioni da schiacciamento si ha un severo incremento dei livelli di potassio. In queste situazioni bisogna stare molto attenti perché, quando si ha un trauma o un'ustione il nostro organismo mette in atto una serie di meccanismi di riparazione e quando essi iniziano a funzionare si può avere il recupero del funzionamento del normale equilibrio tra il LIC e il LEC per cui inizia l'ingresso di potassio all'interno delle cellule e ci si ritrova con quadri di ipokaliemia tardiva a seguito di un'iperkaliemia anche severa.
- Uno dei meccanismi di danno tissutale che può determinare iperkaliemia è anche l'ipossia; questo si verifica ad esempio nel danno ischemico (in qualsiasi sede: coronarico, celebrale, muscolare...). *L'ipossia può portare a iperkaliemia riducendo l'efficienza del trasporto attivo della membrana cellulare, con conseguente spostamento di K^+ nel LEC.* (Approfondimento slide)
- Un'altra condizione che può causare iperkaliemia è la condizione di acidosi, in cui l'eccesso di idrogenioni all'interno delle cellule favorisce l'espulsione di potassio all'esterno attraverso il canale controllato dagli idrogenioni. *Negli stati di acidosi gli idrogenioni si spostano nelle cellule scambiandosi con il potassio del LIC; iperkaliemia e acidosi spesso compaiono quindi contemporaneamente.* (Approfondimento slide)
- Il malfunzionamento o il non funzionamento degli assi ormonali di regolazione del potassio tra il LIC e il LEC può favorire iperkaliemia; se ad esempio non funziona l'insulina o non è presente, come nel diabete di tipo I, si ha l'assenza della stimolazione di insulina sul recettore cellulare e quindi l'assenza dell'azione della Na/K ATPasi dipendente dall'insulina e ciò determina due condizioni a rischio: il potassio che tende a rimanere fuori dalle cellule e soprattutto, non entra neanche il glucosio per cui si creano le basi per la comparsa della chetoacidosi. *Poiché l'insulina promuove l'ingresso di K^+ all'interno delle cellule, la carenza di insulina, che si osserva in condizioni come la chetoacidosi diabetica, è accompagnata da iperkaliemia.* (Approfondimento slide)
- La minore escrezione renale di potassio può determinare iperkaliemia e questo è quello che accade nell'insufficienza renale; soprattutto nell'insufficienza renale oligurica. Da considerare che nei pazienti con insufficienza renale grave la decisione sull'iniziare o meno il trattamento dialitico, soprattutto nell'urgenza, è prevalentemente legata alla presenza di iperkaliemia; se nel paziente si avvicina a 7 mmol/L il potassio circolante di solito si prende la decisione di dializzare il paziente con insufficienza renale grave. Non è tanto il livello di creatinina che ha il paziente, ma qual è il rischio che corre se non si tratta immediatamente l'iperkaliemia che presenta.
- L'ipoaldesteronismo (per esempio la malattia di Addison) dove si ha una ridotta produzione di aldosterone per cui i meccanismi che portano l'aldosterone ad aumentare l'ingresso nelle cellule e a favorire l'escrezione urinaria non funzionano e quindi provocherà iperkaliemia.
- Alcuni farmaci che riducono l'escrezione renale di potassio, tra cui i sartani, gli ACE-inibitori, e in maniera più diretta gli antagonisti dell'aldosterone.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I sintomi dell'iperkaliemia variano, ma le caratteristiche comuni sono debolezza o paralisi muscolare e aritmie con alterazioni dell'ECG.

Il rischio che determina l'iperkaliemia sul potenziale di membrana è più grave dell'ipokaliemia perché il potenziale di membrana a riposo tende a diventare meno negativo quindi si avvicina alla soglia di eccitabilità, ossia un'ipereccitabilità; questo è un aspetto particolarmente pericoloso che si manifesta al di sopra di 6,5 mmol/L di potassio.



Nell'immagine vediamo il quadro gravissimo di alterazioni elettrocardiografiche: si ha un appiattimento dell'onda P, un prolungamento dell'intervallo PR, un

allargamento del QRS, un ST sottoslivellato e un'onda T alta e a punta che ci dice quanto sia anomala non solo la fase di depolarizzazione ma anche la fase di ripolarizzazione. Queste sono condizioni di estrema gravità perché il paziente va in contro ad aritmie gravissime, fibrillazione ventricolare e arresto cardiaco, la conseguenza più grave.

Dal punto di vista del quadro clinico, se c'è invece un'iperkaliemia lieve i sintomi possono essere sfumati e generalmente legati all'ipereccitabilità delle membrane, come irrequietezza, crampi intestinali, irritabilità muscolare, come formicolii, diarrea o possono essere anche assenti.

Nell'iperkaliemia grave invece si hanno rischi ben più alti perché si ha un'alterazione significativa di tutte le funzioni muscolari fino ad arrivare al rischio di sviluppare paralisi e si hanno gravi alterazioni, come visto in precedenza, della conduzione dell'impulso cardiaco che genera rischio di aritmie fatali. Come nel caso dell'ipokaliemia questo è legato alla maggiore eccitabilità. Gli effetti neuromuscolari sono legati alla velocità con cui l'iperkaliemia si verifica, perché se si verifica lentamente i meccanismi di compenso riescono a limitare l'iperkaliemia stessa; è chiaro che bisogna verificare se sono presenti contemporaneamente altri fattori concomitanti ed è da capire se c'è o meno l'equilibrio del calcio perché in condizioni di ipocalcemia la soglia del potenziale a riposo e la soglia di eccitabilità coincidono, perciò la presenza contemporanea di iperkaliemia e ipocalcemia è molto pericolosa perché si trovano sovrapposti i livelli di potenziale di membrana a riposo e i livelli di soglia di eccitabilità; nel caso invece di contemporanea iperkaliemia e ipercalcemia, invece, si ha un tempo di latenza che in qualche modo protegge da un'eccessiva eccitabilità neuromuscolare, ma questo non significa che i livelli di calcio non debbano essere corretti anch'essi insieme a quelli del potassio.

In una condizione di incremento a lungo termine della concentrazione di potassio se vengono a mancare i meccanismi di compenso ci troviamo di fronte a quadri molto gravi. La cosa più importante riguarda gli aspetti relativi all'ipocalcemia insieme ad iperkaliemia perché in questo caso gli effetti neuromuscolari di iperkaliemia vengono intensificati perché le due soglie si sovrappongono.

La gestione dell'iperkaliemia deve essere mirata dunque alle cause (di tipo renale, un trauma, acidosi metabolica, una carenza di insulina); ad esempio in questo ultimo caso la somministrazione di glucosio attiva l'insulina e favorisce il rientro di potassio all'interno delle cellule, o nel caso dell'acidosi le soluzioni tampone.

Esistono inoltre delle resine a scambio ionico che vengono somministrate per via orale e che generalmente determinano a livello dell'intestino una maggiore eliminazione di potassio.

La dialisi rimuove il potassio in eccesso in caso di insufficienza renale grave e, come dicevamo prima i livelli di potassio sono importanti sulla scelta e la decisione da prendere su quando iniziare la dialisi.