- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:03:22

Recenti Prog Med 2011; 102: 145-149

Proposta di riclassificazione delle nefropatie croniche

Le recenti linee guida cliniche proposte dal National Kidney Foundation (NKF) consigliano di classificare le nefropatie croniche (NC) in 5 stadi, essenzialmente sulla base del filtrato glomerulare stimato (eGFR, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "estimated glomerular filtration rate") (**NKF KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2002; 39 Suppl 1: S76**). Questa classificazione ha consentito di seguire una definizione omogenea delle malattie croniche del rene. Ma, nonostante questi meriti, questa classificazione ha provocato molte osservazioni critiche che hanno indicato l'importanza della proteinuria, esclusa nella classificazione del NKF, nel giudizio prognostico e hanno proposto alcune modifiche.

La Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ha recentemente proposto una modificazione della classificazione NKF KDOQI che consiste nell'incorporare la proteinuria (**KDIGO reaches consensus on CKD staging [comunicato stampa]. New York Kidney Disease: Improving Global Outcomes; 2010. www.kdigo.org/news_KDIGO_Consensus_on_CKD_Staging.php on25October 2010**).

Al fine di dare precise informazioni sulla revisione della classificazione delle NC, è stato proposto un sistema alternativo di classificazione basato sulla valutazione del rischio di una significativa riduzione di funzione renale e di tutte le cause di mortalità nei soggetti con vari gradi di livello di eGFR e di proteinuria (**Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al, for Alberta Kidney Disease Network. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med 2011; 154: 12**).

Lo studio è stato condotto in Canada su una popolazione di oltre 400.000 soggetti adulti, controllati in media per 38 mesi, avvalendosi, per la classificazione del rischio di riduzione della funzione renale, della misura del filtrato glomerulare, secondo l'equazione "Modification of Diet in Renal Disease Study" e della misura della proteinuria secondo il rapporto albuminuria – creatininuria ed esami delle urine.

Da questo studio gli autori ritengono di poter trarre alcune conclusioni che consentono di modificare l'attuale sistema di classificazione dei pazienti con NC sulla base della loro prognosi.

È stato osservato che, con il nuovo sistema di classificazione, che gli autori definiscono "alternativo", la percentuale di eventi renali complicativi, sia nella intera popolazione studiata che in sottogruppi secondo età, sesso e presenza di diabete, è aumentata con aumento nelle categorie di rischio. Al contrario, la percentuale di complicanze è risultata simile negli stadi 1 e 2 del sistema attuale e più elevata nello stadio 1 rispetto a quella dello stadio 2 nella sub-classificazione per età. Gli autori ritengono che, da questi punti di vista, il sistema alternativo sia preferibile.

Con il sistema alternativo un minore numero di pazienti è risultato con NC in fase più avanzata. Inoltre il nuovo sistema è apparso più accurato per i soggetti che non vanno incontro a un decorso aggravativo e che non ricorrono a un nefrologo, rispetto a quelli che vi ricorrono. Gli autori riconoscono che ciò può avere prodotto una incorretta riclassificazione a uno stadio di minore rischio, anche se situazioni di questo genere possono essere molto rare.

È stato inoltre rilevato che la classificazione con il metodo alternativo è apparsa più accurata quando la proteinuria è stata misurata secondo il rapporto albuminuria-creatininuria piuttosto che con l'usuale esame delle urine, sia nei soggetti *con*, che in quelli *senza* eventi complicativi. A questo proposito gli autori ritengono che siano necessari ulteriori studi sulle differenze tra rapporto albuminuria-creatininuria ed esame delle urine nelle diverse popolazioni esaminate.

L'accuratezza della riclassificazione con il metodo alternativo è variata in rapporto all'età, al sesso e alla presenza di una condizione diabetica ed è risultata maggiore nei pazienti di età inferiore a 60 anni che stavano per presentare complicanze e in quelli di 60 anni e oltre anche senza complicanze.

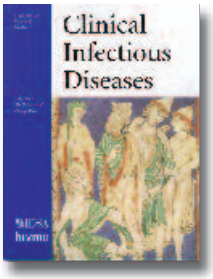
Gli autori ritengono che il sistema alternativo consenta, utilmente, di distinguere una intensa proteinuria con eGFR conservato – che è relativamente più frequente nei giovani adulti ed è associata ad una peggiore prognosi renale – da un ridotto eGFR con proteinuria assente – che è più frequente negli adulti più anziani e si associa a una prognosi renale relativamente migliore.

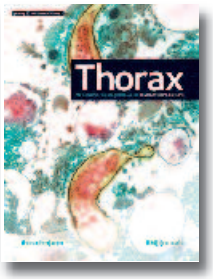
Non ha trovato ancora spiegazione l'osservazione della migliore accuratezza del nuovo metodo negli uomini rispetto alle donne nei pazienti che sviluppano complicanze, mentre si è verificato il contrario nei pazienti esenti da complicanze. Inoltre, una riclassificazione corretta è stata più frequente nei diabetici.

Gli autori ritengono che siano necessari ulteriori studi di revisione del nuovo sistema alternativo, *in primis* perché questo è stato basato su dati raccolti soltanto su popolazione nordamericana; inoltre il sistema alternativo non consente, al momento attuale, di classificare correttamente i pazienti che si avviano all'*obitus* pur rientrando in una categoria a basso rischio. Si ritiene inoltre necessario prolungare il controllo dei soggetti inclusi nello studio, al fine di valutare più precisamente la progressione dell'insufficienza renale e la mortalità, in particolare nei pazienti con più alti valori di base del eGFR.

Nel commentare questo studio, Levey et al (**Levey AS, Tangri N, Stevens LA, et al. Classification of chronic kidney disease: a step forward. Ann Intern Med 2011; 154: 65**) ritengono che l'aggiunta dell'albuminuria all'eGFR nella classificazione delle NC ne consenta una migliore valutazione prognostica e terapeutica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:03:22





Questi autori ricordano, in proposito, che ridotto eGFR e albuminuria si associano a differenti modalità complicative delle NC, che richiedono differenti trattamenti. È necessario infatti, in queste situazioni, modificare i dosaggi dei farmaci, evitare farmaci potenzialmente nefrotossici, identificare e trattare una condizione anemica, una malnutrizione, un'anomalia del metabolismo osteo-minerale e una neuropatia, preparandosi alla dialisi e al trapianto negli stadi più tardivi.

Gli autori, in accordo con Tonelli M et al (*loc cit*), ritengono che sia necessario studiare l'influenza di vari fattori, come età, sesso, etnia, presenza o assenza di fattori di rischio e storia di malattie renali e sviluppare e convalidare strumenti adatti alla previsione dal rischio, al fine di un utile trattamento.

Recenti studi sull'identificazione dell'etiologia della polmonite acquista in comunità

Si ritiene che nel trattamento della polmonite acquista nella comunità (CAP, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "community-acquired pneumonia"), l'uso razionale degli antibiotici, adoperando agenti specificatamente attivi per i patogeni in causa, possa consentire di ridurre eventi farmacologici avversi e trattare la sempre più diffusa antibiotico-resistenza (**Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (suppl 2): S27**). Esami basati sull'identificazione di antigeni batterici e su tecniche di amplificazione nucleare sono stati recentemente introdotti per superare queste difficoltà e consentire di ottenere una diagnosi microbiologica in breve tempo al fine di un trattamento adeguato, che consenta, fra l'altro, di ridurre il numero di antibiotici adoperati.

Attualmente è disponibile una semplice prova urinaria per identificare, mediante tecnica immunocromatografica di membrana, l'antigene polisaccaride C di *Streptococcus pneumoniae*, che è la causa più frequente di CAP. Tuttavia l'utilità clinica di questa prova non è stata completamente confermata e alcuni studi non hanno dimostrato vantaggi da una terapia mirata basata sull'identificazione di questo antigene urinario (**Mandell LA. Prospective randomized study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Thorax 2010; 65: 93**).

Uno studio prospettico su adulti ricoverati in ospedale per CAP è stato condotto dal febbraio 2007 al gennaio 2008 per valutare l'efficacia di questa prova. (**Sordé R, Falcò V, Lowar M, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. Arch Intern Med 2011; 171: 166**).

Scopo dello studio è stato quello di valutare: 1) l'attuale situazione dell'uso dell'antigene pneumococcico urinario nella CAP, 2) la sua attendibilità nella diagnosi etiologica della CAP e il suo contributo ad accrescere la possibilità di diagnosi etiologica, 3) l'attuale e la potenziale ottimizzazione della terapia antibiotica secondo i risultati di questa prova.

Sono stati inclusi nello studio 474 episodi di CAP occorsi in 464 pazienti adulti (317 uomini) di 64 anni di età in media. *S. pneumoniae* è risultato l'agente etiologico in 171 casi (36,1%), ed è stato identificato esclusivamente con la dimostrazione dell'antigene urinario in 75 casi (43,8%). I risultati di questa prova hanno consentito di ridurre lo spettro di antibiotici in 41 pazienti. In tutti questi pazienti si è ottenuta la guarigione. Gli autori ritengono, pertanto, che tale ottimizzazione della terapia antibiotica sia stata possibile, in questi 75 pazienti, soltanto grazie al risultato dell'esame.

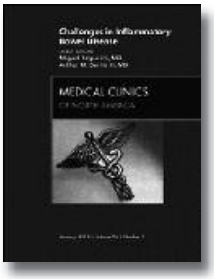
Gli autori hanno rilevato che la sensibilità della prova ha presentato variazioni, secondo il gruppo di riferimento, variando dal 78,0% nelle polmoniti pneumococciche con diagnosi definita al 51,1% nel gruppo con polmonite pneumococcica probabile, portando la sensibilità complessiva al 70,5%. La specificità è stata del 96%, il valore positivo predittivo è variato da 88,8% a 96,5% e il rapporto di verisimiglianza da 14,6% a 19,9%. Il numero dei risultati falsamente positivi è risultato diminuito nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, infezioni respiratorie differenti dalla polmonite, nei soggetti infetti da HIV e nelle batteriemie da *Streptococcus* spp. differenti da quello pneumococcico.

Gli autori avvertono che nel loro studio non è stata controllata la durata della positività della prova e riferiscono che precedenti studi hanno indicato che dal 50 a 70% dei pazienti hanno presentato positività dei risultati da 4 a 6 settimane dopo l'episodio polmonitico.

Nel concludere, gli autori ritengono che, a motivo dell'elevata specificità, l'identificazione dell'antigene pneumococcico nelle urine sia un mezzo utile nella diagnosi e nel trattamento della CAP, che consente di ottimizzare la terapia antibiotica in queste condizioni.

Nel commentare questi risultati, Yu (**Yu VL. A clinical solution to antimicrobial resistance in community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2011; 171: 172**) ritiene che essi consentono di prospettare una soluzione del problema della resistenza agli antibiotici, in particolare nella polmonite da *Streptococcus pneumoniae*. L'autore ritiene che oggi, con l'identificazione nelle urine dell'antigene pneumococcico e con l'aggiunta della colorazione con il Gram dell'espettorato – che è un altro esame di rapida esecuzione – il medico ha a sua disposizione due potenti esami diagnostici che dovrebbero consentire una terapia antibiotica mirata all'etiologia dell'infezione. L'autore ritiene inoltre che siano oggi possibile tecniche diagnostiche che consentono di restringere lo spettro della terapia antibiotica. E, a questo proposito, ricorda che sono disponibile esami analoghi a quelli studiati da Sordè et al (*loc cit*) per la diagnosi di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:03:22



infezioni da *Legionella* spp; *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Mycoplasma pneumoniae*.

Sull'utilità del PSA nello screening del carcinoma prostatico

L'introduzione della misura del livello sierico dell'antigene specifico prostatico (PSA, secondo l'uso internazionale: "prostate serum – specific antigen") ha avuto negli ultimi anni un notevole impatto nella pratica clinica urologica (**Balk SP, KoYi, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. J Clin Oncol 2003; 21: 383**).

In un recente aggiornamento su questo tema sono stati discussi i diversi problemi sull'uso di questo marcatore e sulla sua valutazione in clinica (**Gjertson CK, Albertsen PC. Use and assessment of PSA in prostate cancer. Med Clin N Am 2011; 95: 191**).

Gli autori premettono che l'introduzione dello screening del carcinoma prostatico (CP) con il PSA ha consentito di identificarlo in un stadio molto precoce, molto prima dell'emergenza della sua evidenza clinica; per conseguenza molti tumori vengono diagnosticati quando ancora si trovano in una fase di lento accrescimento, data la prolungata storia naturale, per cui, si è detto, molti pazienti perverranno all'*obitus con* il CP piuttosto che *a causa* del CP.

Gli autori ricordano che una valida prova di screening deve essere sensibile, di poco costo, innocua e deve rivelare una malattia per la quale un trattamento precoce migliora la sopravvivenza e che nella valutazione di una prova si deve tenere sempre presente la storia naturale della malattia. Per ciò che concerne il CP, gli autori ricordano che la sua aggressività è alquanto variabile, in quanto alcuni pazienti con tumore ad alta aggressività (secondo la scala Gleason da 8 a 10) evolvono da una forma localizzata alle metastasi e all'*obitus* in breve tempo, mentre altri con CP di bassa aggressività (scala Gleason 6 o inferiore) possono non avere mai metastasi, anche senza trattamento. Si sottolinea che la misura del PSA non può distinguere un CP a lenta da uno a rapida evoluzione.

Uno dei problemi più importanti nell'uso del PSA è se il trattamento del CP ne migliori la prognosi. Sono citati alcuni studi recenti che confermano che l'intervento chirurgico o la radioterapia riducono realmente la mortalità del CP; tuttavia non è ancora chiaro l'effetto sulla sopravvivenza complessiva.

Nell'intento di rendere la misura del PSA più sensibile e più specifica sono state studiate alcune modificazioni della prova, come densità del PSA, PSA libero, PSA corretto per l'età e velocità del PSA.

La densità del PSA è calcolata dividendo il valore di livello sierico del PSA per il volume della prostata; secondo alcuni studi questa misura potenzialmente accrescerebbe la specificità e ridurrebbe il numero delle biopsie prostatiche.

Il PSA è presente in circolo in forma libera e in forma legata alle proteine; la forma libera viene espressa come percentuale del PSA totale. Per motivi non ancora chiariti la percentuale di PSA libero è più bassa nei pazienti con CP e più alta in quelli con ipertrofia prostatica benigna. È stato rilevato che la misura del PSA libero è utile per una ulteriore classificazione del CP e per ridurre il numero delle biopsie, specialmente nei soggetti con PSA tra 2,5 e 10.

È stato osservato che il PSA aumenta con l'età e sono stati proposti valori limite in rapporto con l'età per aumentarne la sensibilità.

Per quanto concerne la velocità del PSA, calcolata ottenendone 3 valori in un periodo di controllo di almeno 18 mesi, è stato osservato che una velocità di 0,35 ng/anno o maggiore corrisponde a una mortalità significativamente più alta; tuttavia l'aggiunta di questa prova a quella del PSA totale non è risultata, in recenti studi, un indice predittivo indipendente di biopsia positiva.

Gli autori si soffermano su alcune limitazioni del PSA, rilevando, *in primis*, che questo marcatore, pur essendo utile nello screening del CP, non è specifico, perchè è noto che ipertrofia prostatica benigna, prostata di grande volume e ritenzione acuta d'urina si associano a più alti livelli di PSA; è, del resto, questo il motivo perché si è introdotta la misura della densità del PSA e la sua correzione per l'età e perché il trattamento dell'ipertrofia protatica benigna con inibitori della 5-alfa riduttasi riduce il PSA del 50%.

Un'altra limitazione nella specificità del PSA consiste nell'aumento del suo livello in condizioni di infiammazioni e infezioni urinarie e a seguito di traumi, come posizionamento di cateteri urinari. Un'altra difficoltà nella valutazione del PSA è data dalla mancata possibilità di distinguere CP a bassa o alta aggressività.

Gli autori concludono la loro sintesi ritenendo che nello screening del CP l'utilità della misura del PSA sierico permane controversa e citano in proposito i recenti studi PLCO ed ERSPC (**Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009; 360: 1310; Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009; 360: 1320**). Questi studi, infatti, hanno dimostrato, fino ad ora, soltanto un modesto beneficio dello screening del CP con il PSA, o addirittura nessun beneficio nella mortalità per CP. Tuttavia, poiché il PSA è, al momento attuale, l'unica prova facilmente disponibile per rivelare la presenza di un CP, lo screening di questo tumore con questo mezzo è ancora incoraggiato, specialmente nei soggetti ad alto rischio. Gli autori rimarcano, peraltro, che, poiché il PSA può variare continuamente, non vi è un valore limite al quale un CP può essere definitivamente escluso e i pazienti debbono discutere con il loro medico i rischi e i vantaggi di iniziare uno screening a 40 anni, tenendo presente che a questa età è frequente un'ipertrofia prostatica benigna e i valori di PSA sono generalmente bassi. I soggetti con valori superiori a quelli medi per l'età sono ad alto rischio di CP.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:03:22

In queste evenienze si possono eseguire valutazioni della velocità del PSA o in rapporto all'età o altre manipolazioni del PSA. Comunque, prima di procedere alla biopsia prostatica, è corretto ripetere la misura del PSA e la decisione della biopsia non deve essere basata soltanto su un singolo valore di PSA. Gli autori ritengono che, tenendo presente che la mortalità per CP è bassa a 10 anni dopo la diagnosi, i pazienti con probabilità di sopravvivenza inferiore a 10 anni non necesitano di screening. Viene ricordato, in proposito, che l'United States Preventive Services Task Force sconsiglia lo screening con il PSA per gli uomini di oltre 75 anni (**Screening for prostate cancer. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008; 149: 185**).

Terapia dell'artrite reumatoide

Recenti ricerche sperimentali hanno dimostrato che nella sinovia di soggetti con artrite reumatoide (AR) è presente in elevate concentrazioni la tirosin-chinasi splenica (SYK, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "spleen tyrosine kinase"). La SYK è una tirosin-chinasi citoplasmatica intracellulare, che è un mediatore degli immunorecettori di macrofagi, neutrofili, mast-cellule e cellule B. L'attivazione di SYK è importante per la produzione di citochine e metalloproteinasi indotta dal fattore di necrosi tumorale alfa nei sinoviociti fibroblasto-simili nei pazienti con AR (**Cha HS, Boyle DS, Inoue T, et al. A novel spleen tyrosine kinase inhibitor blocks c-Jun N-terminal kinase-mediated gene expression in synoviocytes. J Pharmacol Exp Ther 2006; 317**).

In uno studio in fase 2 su 189 pazienti con AR attiva nonostante terapia con metotrexato è stato saggiato l'effetto del fostamatinib (R788), un profarmaco rapidamente convertito in un inibitore selettivo della SYK, ottenendo una significativa riduzione dell'attività reumatica e del livello sierico dell'interleuchina-6 (IL-6) e della metalloproteinasi-3 nei soggetti riceventi 100 o 150 mg di R788 al giorno, a confronto con in pazienti riceventi 50 mg. Gli effetti collaterali più rilevanti sono stati diarrea, neutropenia e aumento della pressione arteriosa.

(**Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, et al. Treatment of rheumatoid arthiritis with a SYK kinase inhibitor: a randomized twelwe-weeks, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2008; 58: 3309**)

In un secondo studio, basato sull'esperienza del primo e condotto su 457 pazienti con AR attiva e riceventi trattamento per lunga durata con metotrexato, è stata valutata l'efficacia e l'innocuità dell'R788 a confronto col placebo (**Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC, et al. An oral spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2010; 363: 1303**). I pazienti sono stati scelti se soddisfacevano i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) (**Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315**), se avessero RA da almeno 6 mesi e se ricevessero una dose di metotrexato da 7,5 a 25 mg alla settimana per un periodo minimo di 3 mesi, associato ad acido folico o acido folinico.

È stato osservato che un effetto significativo si è ottenuto con questa terapia alle percentuali di risposta corrispondenti ai criteri ACR 20, 50 e 70 e con le risposte ai vari punteggi per valutare la risposta clinica.

In questo studio gli effetti collaterali sono stati simili a quelli segnalati negli studi iniziali, con diarrea l'evento più frequente, oltre a neutropenia reversibile e aumento delle aminotransferasi sieriche. In alcuni degli studi è stata osservata ipertensione, correlata probabilmente all'effetto inibitore dell'R788 sul fattore di accrescimento vascolare endoteliale. L'aumento della pressione arteriosa è stato osservato nel primo mese di trattamento con R788 e più frequentemente nei pazienti con storia di ipertensione che ricevevano contemporanea terapia antipertensiva e ha risposto a trattamento antipertensivo.

Iponatriemia ed embolia polmonare acuta

L'iponatriemia è una anomalia elettrolica frequente nei pazienti ospedalizzati ed è associata a prognosi infausta nei pazienti con infarto miocardio acuto, insufficienza ventricolare sinistra e polmonite (**Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. Eur Heart J 2007; 28: 980**). Recenti studi hanno indicato che l'iponatriemia è anche associata con disfunzione ventricolare destra e ridotta sopravvivenza in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (**Forfia PR, Mathal SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1364**).

Recentemente sono stati studiati i rapporti tra iponatriemia, attivazione neuro-ormonale e disfunzione avanzata ventricolare destra (**Scherz N, Labarère J, Méan M, et al. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1178**).

Gli autori hanno valutato l'associazione tra iponatriemia, mortalità a 30 giorni e frequenza di nuovo ricovero ospedaliero in pazienti con embolia polmonare acuta (EP) che, come noto, è frequentemente associata a disfunzione ventricolare destra. Gli autori hanno studiato, dal gennaio 2000 al novembre 2002, 13.728 pazienti dimessi, con la diagnosi primaria di EP, da ospedali della Pensilvania, valutando l'utilità della misura della natriemia nella prognosi dei pazienti con EP acuta, definendo iponatriemia una concentrazione sierica di sodio pari o inferiore a 135 mmol/L e classificando i pazienti in gruppi secondo i valori della natriemia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 05:03:22

È stato osservato che iponatriemia (≥ 135mmol/L) è risultata presente in 2907 soggetti (21%) e che la mortalità cumulativa a 30 giorni è stata dell'8% nei pazienti con natriemia >135 mmol/L, del 13,6% nei pazienti con natriemia tra 130 e 135 mmol/L e del 28,5% in quelli con natriemia <130 mmol/L; la percentuale di nuovo ricovero è stata, rispettivamente nei tre gruppi, dell'11,8%, del 15,6% e del 19,3%.

Gli autori ritengono che questi risultati confermino che una notevole percentuale (21%) di pazienti ricoverati per EP sono iponatriemici al momento del ricovero e che, tenendo conto dei potenziali fattori confondenti correlati al paziente, al ricovero e alle terapia trombolitica, presentino una mortalità a 30 giorni significativamente più alta, rispetto ai pazienti esenti da iponatriemia; inoltre la mortalità è aumentata con l'aggravarsi dell'iponatriemia.

Gli autori ricordano che l'iponatriemia è un noto marcatore di attivazione neurormonale nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra e che riflette il rilascio non-osmotico di vasopressina conseguente all'attivazione dell'asse simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Inoltre l'attivazione neuroumorale presente nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare si verifica in proporzione al grado di disfunzione ventricolare destra. Pertanto l'iponatriemia può indicare attivazione neuroumorale nel quadro di un'embolia polmonare e della conseguente disfunzione ventricolare destra, come del resto dimostrato da precedenti osservazioni (Forfia et al. *loc cit*). Gli autori ritengono che questo aspetto del problema sarà oggetto di futuri studi che esaminino i rapporti tra iponatriemia, attivazione neuroumorale e disfunzione ventricolare destra nei pazienti con embolia polmonare acuta.

Gli autori richiamano inoltre l'attenzione su un altro aspetto dei rapporti tra iponatriemia ed embolia polmonare e cioè su alcuni fattori che non sono in relazione con la disfunzione ventricolare destra. (**Wald R, Jabel BL, Price LL, et al. Impact of hospital-associated hyponatriemia on selected outcomes. Arch Intern Med 2010; 170: 294**).

Gli autori ritengono che, dal punto di vista clinico, i pazienti con embolia polmonare e con iponatriemia al momento del ricovero presentino un più elevato rischio di mortalità e di ricorrenze che impongano nuovi ricoveri e quindi possano trarre vantaggio da un'intensa sorveglianza durante il ricovero; ritengono inoltre che sia giustificata una ulteriore ricerca per determinare se la correzione dell'iponatremia, ad esempio con antagonisti del recettore per la vasopressina, migliori il corso della malattia.

Bilirubinemia e rischio di patologie respiratorie

È noto che lievi aumenti di bilirubinemia (>1mg/dL) indicano una iperbilirubinemia benigna designata come sindrome di Gilbert; questa condizione è causata da un deficit di uridin-difosfato-glucuronosiltransferasi 1 (UGT1A1) che converte la bilirubina insolubile in una forma di bilirubina solubile che può essere escreta per via renale e biliare. Nella patogenesi dell'iperbilirubinemia sono implicati fattori genetici ereditabili ed enzimi implicati nella produzione di bilirubina dall'eme, come l'eme-ossigenasi.

È stato osservato che un'elevata attività dell'eme-ossigenasi, causata da fattori genetici o ambientali, esplica un effetto benefico sulla fisiopatologia della respirazione (**Fredenburgh LE, Perrella MA, Mitsialis SA. The role of heme oxigenase-1 in pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol 2007; 36: 158**). Si ritiene che questo effetto sia in parte dovuto alle proprietà citoprotettive della bilirubina, come le attività antiossidante, anti-infiammatoria e anti-proliferativa.

L'associazione tra livello di bilirubinemia e incidenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), carcinoma polmonare e mortalità da tutte le cause è stata esaminata in una estesa coorte di pazienti in una numerosa popolazione di pazienti adulti assistita in Gran Bretagna da medici di famiglia dal gennaio 1988 al dicembre 2008 (complessivamente 504.206 soggetti) (**Horsfall LJ, Rait G, Walters K, et al. Serum bilirubin and risk of respiratory disease and death. JAMA 2011; 305: 691-697**). I soggetti compresi nell'indagine non presentavano segni di malattie epatobiliari o emolitiche.

I livelli medi di bilirubinemia osservati sono stati di 0,64 mg/dL negli uomini (variazioni da 0,47 a 0,88 mg/dL) e di 0,53 mg/dL nelle donne (variazioni da 0,41 a 0,70 mg/dL) nelle donne. Sono stati osservati 1341 casi di carcinoma polmonare (2,5/10.000 persone-anno), 5863 casi di BPCO (11,9/10.000 persone-anno) e 23103 decessi (42,5/10.000 persone-anno).

È stata osservata un'associazione inversa tra livello di bilirubinemia e incidenza di carcinoma polmonare, BPCO e mortalità per tutte le cause. Gli autori ritengono che, in base a questi risultati, esista un rapporto tra livello di bilirubinemia entro i limiti normali e predisposizione alle malattie respiratorie determinata da fattori ambientali e genetici; tale associazione è apparsa più evidente a livello di bilirubinemia superiore a 1 mg/dL.

Gli autori osservano che, sebbene il livello di bilirubinemia sia di natura genetica e vi siano dati indicanti una funzione citoprotettiva della bilirubinemia, tuttavia l'associazione osservata potrebbe essere in parte dovuta all'esposizione a fattori ambientali. A questo proposito si ricorda che fumo di tabacco, obesità e scadute condizioni sociali sono associati a livelli di bilirubinemia moderatamente diminuiti e che, per quanto concerne il fumo di tabacco, l'associazione potrebbe essere dovuta all'esposizione a specie reattive dell'ossigeno quali si rinvengono nel fumo di sigaretta.

Gli autori concludono che, anche prescindendo da fattori epidemiologici, il livello di bilirubinemia possa dare informazioni sul rischio di malattie respiratorie e che un approfondimento degli studi sia necessario per una comprensione di questi meccanismi e, probabilmente, per prospettare nuove terapie intese a ridurre l'attività di UGT1A1 e ad aumentare lievemente il livello bilirubinemico.