



IPONATRIEMIE: APPROCCIO PRATICO ALLA DIAGNOSI E ALLA TERAPIA

Alessandro Naticchia, Pietro Manuel Ferraro, Silvia D'Alonzo, Giovanni Gambaro

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Complesso Integrato Columbus-Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Hyponatremia: practical approach to diagnosis and treatment

Hyponatremia is one of the most frequent ion and water disorders. It is generally due to disproportionate renal water retention. Severe hyponatremia (<125 mEq/L) is associated with well-known clinical symptoms and manifestations. However, even mild reductions in sodium blood levels have been shown to be associated with increased mortality and with the risk of falls and fractures. The diagnosis of hyponatremia, although requiring simple clinical and laboratory tests, may be complex and difficult. Treatment should be tailored to the clinical manifestations and severity of hyponatremia. Vaptans may be used in euvolemic or hypervolemic hyponatremia and particularly in SIADH.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Cerebral salt wasting, Inappropriate antidiuresis syndrome, Vaptans, Volemia

PAROLE CHIAVE:

Sindrome cerebrale di perdita di sali, Sindrome da inappropriata antidiuresi, Vaptani, Volemia

Indirizzo degli Autori:

Dr. Alessandro Naticchia
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche
Università Cattolica del Sacro Cuore
Complesso Integrato Columbus
Via Moscati 34-38
00176 Roma
e-mail: anaticchia@gmail.com

INTRODUZIONE

Tradizionalmente, si definisce iponatriemia una concentrazione plasmatica di sodio inferiore a 135 mEq/L, sebbene studi clinici recenti, correlando i suoi valori con quelli di rischio di morte, abbiano proposto la riconsiderazione di tale *cut-off* (p. es., suggerendo natriemie di 138 mEq/L) (1). Iponatriemie severe sono quelle con sodiemia inferiore a 125 mEq/L.

La sua importanza clinica risiede nel fatto che essa è la determinante principale dell'osmolalità plasmatica, spiegandone oltre il 95%, e nel fatto che l'ipotonicità determina l'edema cerebrale.

Valori di sodiemia <136 mEq/L sono molto frequenti nell'anziano e possono essere riscontrati anche nel 10% degli ultrasettantacinquenni nella popolazione generale (2).

Due ne sono le cause: la perdita di sodio e la ritenzione di acqua (iponatriemia da diluizione). Le riduzioni del pool del sodio dell'organismo sono possibili e spesso sono presenti nei casi di iponatriemia; tuttavia, il meccanismo prevalente è la propor-

zionata ritenzione di acqua.

La concentrazione di sodio plasmatico, o meglio l'osmolalità plasmatica, è finemente regolata dall'innalzamento di ormone antidiuretico (ADH) e dalla regolazione esercitata da quest'ultimo a livello del tubulo collettore sul cosiddetto "riassorbimento facoltativo" dell'acqua (acqua libera, da elettroliti). Pertanto, a una riduzione dell'osmolalità plasmatica fisiologicamente si associano la riduzione del riassorbimento facoltativo di acqua e, quindi, una maggiore diluizione urinaria e diuresi. Poiché questa capacità è molto spiccata (fino a 12 L al giorno), l'iponatriemia da diluizione potrà verificarsi solo nei rarissimi casi di gravissima polidipsia primaria, nei quali l'introito idrico superi la capacità escretoria renale massimale di acqua libera, oppure nelle non infrequenti condizioni di *deficit* funzionale renale di formazione e di escrezione dell'acqua libera (Fig. 1).

Molto spesso, però, l'iponatriemia è secondaria a entrambi questi meccanismi. Consideriamo, infatti, che l'assunzione orale di acqua o di liquidi ipotonici o contenenti osmoli metabolizzabili (glucosio) oppure l'infusione di soluzioni glucosate equivalgono

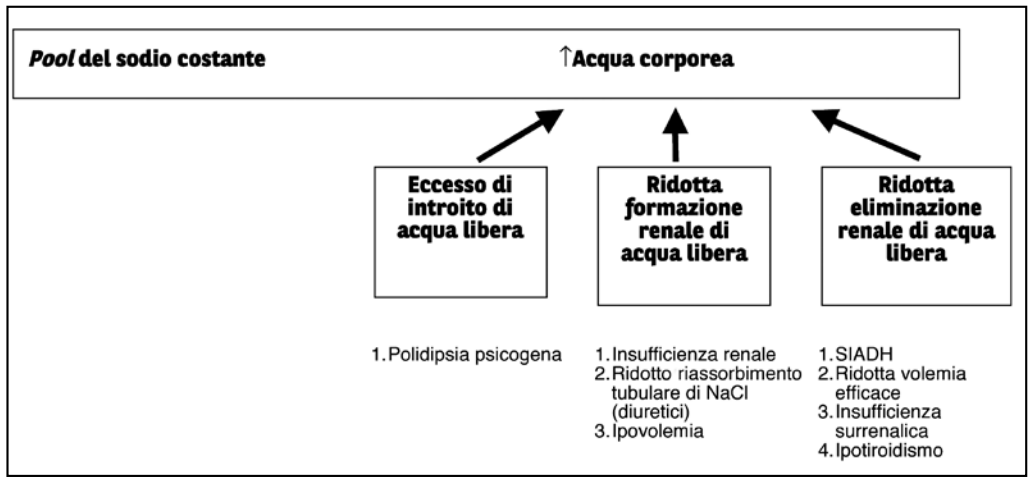


Fig. 1 - Iponatriemia da diluizione.

all'introduzione nell'organismo di acqua libera (da soluti). In presenza di un deficit di formazione renale dell'acqua libera, per esempio nel caso di insufficienza renale avanzata, il rene non sarà in grado di formare abbastanza acqua libera da eliminare con le urine e di far fronte, così, a un eccesso, anche molto relativo, di introito di acqua libera. La conseguenza sarà un'iponatriemia.

CAUSE E FISIOPATOLOGIA

In casistiche non selezionate per età, le cause di iponatriemia sono riconducibili, in ordine decrescente di frequenza, a sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD), che include anche le forme da inappropriata increzione di ADH (SIADH) (35%), a ipovolemia (30%), a ipervolemia (20%), a forme indotte da diuretici (8%), a polidipsia primaria (5%) e a insufficienza surrenalica (2%) (3). Quest'ultima è appannaggio delle età adulte, mentre più anziani sono i pazienti con le forme indotte da diuretici, da SIADH e da ipervolemia (4, 5).

Alcuni studi suggeriscono che, nelle fasce dei più anziani, la prevalenza della SIADH aumenti fino a oltre il 50% dei casi dopo gli 80 anni di età (6). È interessante che oltre un terzo di questi casi di SIADH sembra essere idiopatico. Inoltre, va ricordato che l'impiego degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) negli anziani è gravato, fin nel 30% dei casi, dallo sviluppo di iponatriemia. In genere, si tratta di iponatriemie croniche, modeste e asintomatiche, che sono, però, a maggior rischio di sviluppare forme sintomatiche nel corso di malattie intercorrenti (3).

L'iponatriemia non infrequentemente si sviluppa nel corso di ricoveri ospedalieri dovuti ad altre cause.

TABELLA I - SINDROME DA INAPPROPRIATA INCREZIONE DI ADH (SIADH) vs SINDROME CEREBRALE DI PERDITA DI SALI (CSW)

Parametri clinico-laboratoristici	SIADH	CSW
Volume extracellulare	normale/aumentato	ridotto
Sodiuria	>40 mEq/L	>40 mEq/L
Uricemia	bassa	bassa
FeU iniziale	bassa	bassa
FeU dopo correzione	normale	alta
Osmolalità urinaria	alta	alta
Osmolalità sierica	bassa	bassa
BUN/creatinina	normale/basso	alto
Potassiemia	normale	normale/alto
Pressione venosa centrale	normale/alta	bassa
Pressione di incuneamento polmonare	normale/alta	bassa
BNP	normale	alto
Terapia	restrizione idrica	liquidi e/o mineralcorticoidi

Ciò spesso è la conseguenza del trattamento con tiazidici oppure con farmaci che stimolano l'increzione di ADH, di interventi chirurgici o, infine, dell'incongrua somministrazione di soluzioni ipotoniche. È degno di nota che queste iponatriemie intraospedaliere vengono spesso diagnosticate tardivamente (probabilmente per la sottoutilizzazione del dosaggio della sodiemia), prolungano la durata dei ricoveri e sono gravate da una maggiore mortalità (7, 8).

Una patologia descritta per la prima volta nel 1950 e spesso considerata una variante clinica della SIADH è la CSW (*cerebral salt wasting, sindrome cere-*

TABELLA II - CAUSE DI SIAD

NEOPLASIE**Polmonari-mediastiniche**

- (Bronchi, mesotelio, timo)

Gastrointestinali

- (Faringe, stomaco, duodeno, pancreas)

Genitourinarie

- (Prostata, urotelio, utero)

BRONCOPNEUMOPATIE

Polmoniti, ascessi, TBC, aspergilloso, BPCO, insufficienza respiratoria acuta, ventilazione a pressione positiva

PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Encefaliti, meningiti, traumi, ictus, emorragie subaracnoidee, ematomi subdurali, neoplasie, ascessi, sindrome di Guillain Barré, sclerosi multipla, lesioni spinali, infezioni da HIV, psicosi acute, astinenza da alcol/delirium tremens

POSTCHIRURGICHE

(dopo interventi chirurgici importanti, da dolore, nausea, vomito e somministrazione soluzioni ipotoniche)

IATROGENE

ADH esogeno: ossitocina, desmopressina

Rilascio di ADH: clorpropamide, clofibrato, carbamazepina, vincristina, vinblastina, ciclofosfamide, oppiacei

Potenziamento attività tubulare dell'ADH: clorpropamide, ciclofosfamide, FANS, acetaminofene

Meccanismo sconosciuto: aloperidolo, amitriptilina, fluoxetina e altri SSRI, flufenazina, ecstasy

ALTRO

Pericardite, tamponamento cardiaco

Porfiria intermittente acuta

Idiopatica

brale di perdita di sali), che oggi viene considerata da numerosi esperti una patologia a sé stante con caratteristiche distintive rispetto alla SIADH e con un trattamento terapeutico che è differente da quello di quest'ultima. Entrambe le patologie sono frequenti in pazienti con patologie cerebrali e si caratterizzano per la presenza di ipo-osmolalità sierica, di elevata osmolalità urinaria e di elevata escrezione urinaria di sodio. Mentre, però, nella SIADH si ha uno stato di eu/ipervolemia, nella CSW si è in presenza di ipovolemia (Tab. I).

Nella CSW si ha un quadro di deplezione del volume extracellulare dovuta a un'alterazione del trasporto renale del sodio (per questo motivo tale

patologia viene anche chiamata *renal salt wasting*), i cui meccanismi patogenetici ipotizzati sono: 1) un danno all'afferenza simpatica renale, 2) una natriuresi indotta dai peptici natriuretici (ANP e BNP).

Come già accennato, perché l'iponatriemia si verifichi deve coesistere una certa incapacità del rene di eliminare l'acqua libera nonostante il continuo introito idrico. Ciò può verificarsi in 3 condizioni definite in base allo stato dei liquidi corporei.

a) **Iповolemia:** in questi casi, qualunque ne sia la causa (diarrea, vomito, diuretici, ecc.), per il ripristino e il mantenimento del volume extracellulare si ha l'increzione di ADH. Ciò consente il riassorbimento (facoltativo) distale di acqua. Parallelamente, per la riduzione della perfusione renale, si ha l'attivazione del sistema renina-angiotensina che induce la ritenzione sodica renale. Si avranno, quindi, una sodiuria <30 mEq/L e, frequentemente, la contrazione della diuresi. Le perdite gastrointestinali di fluidi sono le cause più comuni. Esse potranno determinare iper- o iponatriemia a seconda del tipo di fluidi perduti e dell'introito di liquidi del paziente. Infatti, l'introduzione di acqua o di tè o di una soluzione glucosata favorisce l'iponatriemia.

b) **Euvolemia:** in questa condizione vi sono un eccessivo rilascio di ADH o un'eccessiva sensibilità del tubulo all'ADH, sproporzionati rispetto alla tonicità e al volume dei liquidi extracellulari. Questa è la condizione nota come SIADH, le cui cause sono riportate nella Tabella II.

c) **Iповolemia:** la riduzione della volemia efficace induce un'eccessiva increzione (volume-dipendente) di ADH, che è superiore rispetto all'inibizione dell'increzione dovuta all'ipotonicità.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Accanto alle manifestazioni tipiche delle condizioni che hanno determinato l'iponatriemia, per esempio i segni dell'ipovolemia o dell'espansione dei liquidi extracellulari, a dominare il quadro sono le manifestazioni neurologiche da ipotonicità dei liquidi corporei e, quindi, da edema cerebrale, manifestazioni tanto più severe quanto più rapidamente si è sviluppata l'iponatriemia e quanto più è marcata (9).

Le manifestazioni cliniche sono aspecifiche ed insorgono generalmente con valori di sodiemia inferiori a 125 mEq/L e si possono presentare come malessere generalizzato, che può associarsi a cefalea, letargia ed ottundimento per valori di sodiemia compresi tra 115 mEq/L e 120 mEq/L. Per valori inferiori a 115 mEq/L si possono avere convulsioni e coma.

Come si è accennato precedentemente, anche iponatriemie lievi sono gravate da problemi clinici.

Fig. 2 - Iter diagnostico dell'iponatriemia in 5 domande.

<p>A) C'è ipo-osmolarità plasmatica? Misura l'osmolarità: V.N. 270-285 mOsm/L</p> <p>Questa domanda può avere due risposte</p> <p>1) No → Iponatriemia non ipotonica</p> <p>Cause:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Iperproteinemia 2. Iperlipidemia 3. Iperglicemia severa 4. Infusione di mannitolo <p>2) Si → Iponatriemia vera</p> <p>In tal caso:</p>
<p>B) La capacità del rene di diluire le urine è alterata? L'escrezione di acqua libera è compromessa? Misura l'osmolarità urinaria (o il PS)</p> <p>Questa domanda può avere tre risposte</p> <p>1) <200 mOsm/L (PS 1005) → No, l'escrezione di acqua libera è normale</p> <p>Cause:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Polidipsia primaria 2. Reintegrazione di liquidi con soluzioni ipotoniche (dopo sudorazione profusa, nutrizione enterale-parenterale, post-interventi chirurgici) <p>2) <200 mOsm/L (PS 1005) → Sì, l'escrezione di acqua libera è ridotta</p> <p>La valutazione dell'osmolarità urinaria "fallisce", nelle situazioni cliniche indicate di seguito, nell'individuare i casi con normale formazione di acqua libera. In tal caso, la ridotta osmolarità urinaria, cioè la bassa escrezione di soluti (da ridotto introito di soluti) è il fattore eziologico primario che limita il volume urinario massimale e che, perciò, può indurre iponatriemia diluizionale, qualora il ridotto introito di soluti sia associato a un elevato introito di liquidi.</p> <p>Cause:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diete (anche nutrizione enterale) a basso contenuto di soluti (sodio, potassio) 2. Diggiuno prolungato, anoressia 3. Malnutrizione 4. Tea-and-toast diet degli anziani indigenti nella letteratura anglosassone 5. Potomania di birra <p>3) >200 mOsm/L (1005) → Sì, l'escrezione di acqua libera è ridotta; le urine sono inappropriatamente concentrate</p> <p>In tal caso:</p>
<p>C) C'è deplezione o espansione della volemia? Valutazione clinica poco affidabile; può essere d'aiuto determinare la Clearance Frazionale dell'urato</p> <p>Questa domanda può avere tre risposte</p> <p>1) Espansione (stati edemigeni)</p> <p>Cause:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insufficienza cardiaca 2. Cirrosi epatica 3. Sindrome nefrosica 4. Insufficienza renale severa <p>2) Apparente ipovolemia</p> <p>In tal caso:</p>
<p>D) Le perdite di sodio sono renali? Misura la sodiuria (o la FENa%) su un campione estemporaneo di urine</p> <p>Questa domanda può avere due risposte</p> <p>2.1) <30 mEq/L (<0.5%) → No, perdite extrarenali</p> <p>Cause:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vomito, diarrea, lassativi 2. Ustioni 3. Occlusione intestinale 4. Pancreatite 5. Traumi muscolari <p>2.2) >30 mEq/L (>0.5%) → Sì, perdite renali</p> <p>Cause:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uso di diuretici (prevalentemente tiazidici) 2. Malattia di Addison 3. Cerebral salt wasting (sindrome cerebrale della perdita di sali) 4. Nefropatie con perdite di sali 5. Diuresi osmotica (diabete scompensato, nutrizione parenterale iperproteica, somministrazione di mannitolo) <p>3) Apparente euvolemia</p> <p>In tal caso:</p>
<p>E) Ci sono ipotiroidismo o iposurrenalismo o ipopituitarismo? Considera che SIADH è diagnosi di esclusione; misura TSH, ACTH, aldosterone</p> <p>Cause:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ipocorticosurrenalismo 2. Ipotiroidismo 3. SIADH

Infatti, iponatriemie ridotte anche di pochi mEq/L rispetto al range di normalità sono risultate associate a instabilità nel cammino, cadute e aumentato rischio di fratture (10, 11), problemi particolarmente seri in età geriatrica. Il rischio di fratture (in particolare del femore) è superiore di circa 4 volte nel paziente anziano iponatriemico rispetto al normonatriemico (12).

Recenti studi mettono in evidenza una correlazione diretta tra iponatriemia (l'osso contiene circa un terzo del sodio di deposito dell'organismo) e ridotta densità ossea, sia in un modello animale di SIADH che nell'uomo, come risulta dalla valutazione dei dati del NHANES III. L'iponatriemia stimolerebbe, infatti, l'attivazione degli osteoclasti con riassorbimento della matrice ossea (13).

Infine, accanto alle numerose analisi che dimostrano l'associazione tra iponatriemia severa e aumentate morbilità e mortalità, vanno citate anche quelle che mettono in luce come già valori di sodiemia inferiori a 138 mEq/L si associno a un maggiore rischio di morte (1). Mentre, per le iponatriemie più gravi, l'associazione con la mortalità è probabilmente sia la conseguenza delle patologie sottostanti che un effetto direttamente correlato all'iponatriemia (p. es., all'edema cerebrale nelle iponatriemie acute) o alla sindrome da demielinizzazione pontina dopo una correzione eccessivamente rapida dell'iposodiemia, per le forme più lievi sono stati ipotizzati ancora effetti cardiovascolari non chiariti dell'iponatriemia stessa e/o dell'associata ipotonicità e/o degli elevati livelli di ADH (1).

DIAGNOSI

L'anamnesi, come di consueto, può offrire elementi importanti per interpretare il quadro di iponatriemia (Tab. III). Indagini essenziali per la diagnosi delle iponatriemie sono le seguenti: osmolalità plasmatica e urinaria (da effettuarsi a non più di 12 ore di distanza l'una dall'altra) e sodiuria. Talora, possono rendersi necessari il dosaggio degli ormoni tiroidei dell'aldosteronemia e un test di stimolazione rapida con ACTH. Le cause di iponatriemia sono numerose e spesso elusive. Il dosaggio dell'ADH non è quasi mai necessario.

La diagnosi eziologica può non essere ovvia, come indirettamente dimostrato dai numerosi iter diagnostici via via proposti in letteratura (14-17). Un iter diagnostico in 5 domande è illustrato nella Figura 2. Benché queste *flow-chart* tendano tutte a identificare una sola causa, una quota consistente di casi di iponatriemia è, in realtà, multifattoriale.

Uno degli aspetti più critici nella diagnostica della condizione è la valutazione clinica dello stato di replezione dei liquidi corporei, in considerazione del

TABELLA III - ELEMENTI DA RICERCARE NELL'ANAMNESI DEL PAZIENTE IPONATRIEMICO

Precedenti lesioni craniocerebrali
Irradiazione cerebrale
Chirurgia ipofisaria
Patologie neurologiche
Assunzione di farmaci che stimolano l'increzione o l'attività dell'ADH
Assunzione di diuretici
Assunzione di lassativi
Somministrazione di liquidi ipotonici
Patologie neoplastiche
Patologie respiratorie

fatto che essa può portare a definire non correttamente fino al 50% dei casi di ipo- e di euvoemia (8). Può essere d'aiuto associare la determinazione della *clearance* frazionale dell'urato che sembra essere un parametro ben correlato alla volemia efficace (18). In condizioni normali, essa è pari al 10%, nelle condizioni di ipovolemia si riduce, mentre nell'ipervolemia aumenta.

Vanno considerate criticamente le diagnosi di secondarietà all'uso di diuretici, in considerazione del fatto che, specialmente negli anziani, l'assunzione di questi farmaci è molto frequente. D'altra parte, anche le forme realmente dovute ai diuretici possono non essere correttamente diagnosticate, poiché i pazienti non appaiono ipovolemici come ci si attenderebbe, bensì euvolemici e, persino, ipervolemici.

Nei pazienti in trattamento con diuretici, inoltre, la sodiuria e la determinazione dell'escrezione frazionale del sodio (FENa) hanno un valore diagnostico limitato, poiché i diuretici riducono il riassorbimento tubulare del sodio. In questi casi, la diagnosi poggia, in larga misura, sulla valutazione della volemia efficace, eventualmente avvalorata dalla determinazione della *clearance* frazionale dell'urato.

La diagnosi di SIADH è quella posta più frequentemente, ma va considerato che fin nel 40% dei casi si ha una diagnosi falsa positiva, spesso legata all'errata valutazione dello stato volemico. Questa, quindi, deve essere una diagnosi di esclusione dopo che altre forme endocrine (iposurrenalismo, ipopituitarismo, ipotiroidismo) siano stata scartate (19). A proposito di queste, va detto che le forme endocrine sono spesso trascurate nella diagnostica dell'iponatriemia. Tuttavia, sebbene esse siano effettivamente le forme più rare, la loro importanza e la specificità del trattamento richiesto ne rende fondamentale il riconoscimento.

La Tabella III elenca alcuni elementi anamnesti-

ci che vanno ricercati e adeguatamente valorizzati nell'anamnesi del paziente iponatriemico.

In alcuni casi, la diagnosi resta indefinita. In questi casi, può essere indicata l'infusione di soluzione fisiologica 0.9%, 1 L in 24 ore, valutando la risposta sulla natriemia. Il test sarà condotto facendo attenzione al rischio di sovraccarico volêmico e alle variazioni sia in aumento che in riduzione della natriemia, rispettando le regole generali. Mentre, nelle forme ipovolemiche, si assisterà a un miglioramento clinico e della natriemia, nelle forme euvolemiche si avrà un aggravamento dell'iponatriemia.

TERAPIA

Il successo del trattamento dell'iponatriemia dipende dalla risoluzione della causa e del meccanismo che l'ha determinata. Il trattamento ottimale dell'iponatriemia severa è controverso, dovendosi confrontare, da una parte, con il rischio della mielinolisi pontina, caratterizzata da quadriplegia, paralisi pseudobulbare, convulsioni, coma e possibile morte, se la correzione è troppo rapida, e, dall'altra, con una significativa riduzione della mortalità (20).

Devono essere sospese tutte le terapie (farmaci, infusioni) potenzialmente responsabili dell'iponatriemia. Qualora siano note carenze ormonali, va iniziata la terapia ormonale. Se presenti, le convulsioni vanno trattate con farmaci anticonvulsivi.

Generalmente le forme croniche, lievi e asintomatiche non richiedono un intervento immediato.

In generale, si ritiene che le forme croniche di iponatriemia richiedano una correzione più lenta delle forme acute. Se un'iponatriemia <125 mEq/L si è sviluppata in meno di 48 ore, in genere si tratta di forme postoperatorie di intossicazione da acqua (infusione di soluzioni ipotoniche o contenenti osmoli metabolizzabili oppure irrigazione vescicale con soluzioni *sodium-free* in corso di prostatectomia transuretrale), vi è la necessità di una correzione rapida con soluzione salina ipertonica per prevenire danni neurologici irreversibili da edema cerebrale che possono insorgere in breve tempo e portare a erniazione cerebrale.

Queste forme acute si associano ai sintomi e alle manifestazioni neurologiche dell'iponatriemia, talvolta particolarmente allarmanti. Al contrario, se il paziente è asintomatico, molto probabilmente si ha a che fare con una forma cronica e la correzione potrà essere, perciò, lenta. Rapida, invece, dovrà essere la correzione anche nelle forme croniche associate a convulsioni e/o coma.

Nelle correzioni rapide, l'obiettivo è quello di raggiungere valori di sodiemia di 120 mEq/L o suf-

ficienti alla risoluzione delle manifestazioni neurologiche maggiori (in genere, già incrementi di 4-5 mEq/L ottenuti in 3-4 ore sono in grado di ridurre acutamente l'edema cerebrale) con soluzione ipertonica (NaCl 3%, 513 mEq/L), 25 mL/ora (a questa velocità di infusione la correzione dovrebbe essere di circa 10 mEq/L nelle 24 ore).

Nelle prime 24 ore e 48 ore, quando la correzione della sodiemia deve essere più rapida e importante, comunque, non dovrebbero essere superati rispettivamente gli 8-10 mEq/L/die e i 18 mEq/L/die di correzione per il rischio di mielinolisi pontina.

In presenza di fattori di rischio per la mielinolisi pontina (ipokaliemia, malnutrizione, etilismo cronico, epatopatie severe, forme postchirurgiche di iposodiemia), la correzione sarà di 4-6 mEq/L al giorno, ma non inferiore, perché correzioni inferiori si associano a una maggiore mortalità dei pazienti con iponatriemie acute o postoperatorie.

Successivamente, la correzione fino a 130 mEq/L potrà essere condotta con più gradualità utilizzando la fisiologica (NaCl 0.9%, 154 mEq/L), con aumenti della sodiemia di circa 0.5 mEq/L/ora. Un litro di isotonica corregge la sodiemia all'incirca di 1-2 mEq/L.

La quantità di sodio da somministrare globalmente può essere stimata molto approssimativamente con la formula:

$$\text{Sodio da somministrare (Deficit di sodio)} = 50\% \text{ P.C.Kg} * [125 - \text{Sodiemia attuale}]$$

La velocità di infusione di una soluzione ipertonica (3%) può essere stimata con la formula:

$$\text{Velocità di infusione sol. 3\% mL/ora} = \text{P.C.Kg} * [\text{Incremento desiderato sodiemia/ora}]$$

La correzione dell'iponatriemia è, però, empirica. La velocità di infusione richiede adattamenti in base. Sono state proposte formule per determinarla, ma sono complesse e di non facile uso (14) e i risultati non sono affidabili (21). La velocità di infusione necessita di essere adattata in base ai valori raggiunti di sodiemia, valori che dovranno essere monitorati frequentemente (almeno ogni 4 ore). Anche la diuresi va controllata frequentemente poiché, per l'effetto della terapia, il possibile venir meno dei meccanismi che avevano compromesso l'eliminazione dell'acqua libera può provocare un eccesso di diuresi con sovracorrezione della sodiemia. Ciò può accadere nelle iponatriemie ipovolemiche una volta che sia stata corretta l'ipovolemia (22) oppure nelle forme da diuretici o da desmopressina a seguito della loro sospensione o, infine, nelle forme endocrine, con la

somministrazione della terapia ormonale. Nei casi di sovracorrezione potrebbero, talora, rendersi necessari interventi per contrastarla, per esempio infondendo soluzioni ipotoniche per pareggiare la diuresi o la somministrazione di desmopressina, 1-2 µg per via endovenosa.

Le iponatriemie ipovolemiche possono richiedere la somministrazione di notevoli quantità di soluzione fisiologica (0.9%). Si richiama nuovamente l'attenzione sul fatto che, finché l'ipovolemia non viene corretta, gli incrementi della sodiemia possono essere piuttosto modesti; in seguito, invece, la correzione può avvenire molto rapidamente, con il rischio di superare i ritmi di incremento massimali fino a condizioni francamente rischiose per lo sviluppo della mielinolisi pontina. Va corretta la frequente ipokaliemia associata, tenendo presente che tale correzione può accelerare la correzione dell'iponatriemia.

Tra le condizioni di iponatriemia ipovolemica rientra anche la CSW, il cui trattamento consiste nella somministrazione di una soluzione iso o ipertonica, con l'eventuale aggiunta di sodio per via orale. Anche in tal caso la correzione dell'iponatriemia non deve avvenire troppo rapidamente. A queste misure può essere associata anche la somministrazione di fludrocortisone (non disponibile in Italia), un potente mineralcorticoide, alla dose di 0.1-1 mg/die, il cui effetto collaterale più frequente è l'ipokaliemia.

Nelle forme euvolemiche o ipervolemiche con urine concentrate (osmolalità urinaria >200 mOsm/L), se la correzione deve essere rapida, oltre alla limitazione dell'introito di liquidi ipotonici, acqua e bevande, la somministrazione di furosemide (1 mg/Kg P.C. per via endovenosa in dosi ripetute ogni 1-2 ore) viene generalmente associata alla soluzione ipertonica per limitare l'espansione dei liquidi extracellulari (e ridurre, quindi, il rischio di sovraccarico volemico, specialmente negli anziani) e per eliminare con le urine una quantità di acqua in eccesso rispetto al sodio. La diuresi indotta dalla furosemide equivale, infatti, all'incirca, all'escrezione di un pari volume di una soluzione emitonica.

Quando non sono necessari interventi rapidi, sarà sufficiente la limitazione dell'introito di liquidi (in genere, <800 mL/die oppure un introito inferiore di 500 mL rispetto alla diuresi), tale da determinare un bilancio idrico negativo eventualmente associando furosemide per via orale e farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina.

Nelle forme di SIADH in cui la causa non sia risolvibile, alla restrizione idrica e ai diuretici dell'ansa verrà associata la somministrazione di sale. Se ciò non fosse sufficiente, si può utilizzare demeclociclina 600-1200 mg/die (non disponibile in Italia), che induce un diabete insipido. Recentemente, l'AIFA ha

approvato per l'uso in Italia l'inibitore dei recettori V_2 della vasopressina tolvaptan, da 15 a 60 mg in un'unica somministrazione giornaliera, per il trattamento di pazienti adulti con iponatriemia secondaria a SIADH.

Il blocco dei recettori V_2 che si ottiene con i vaptani induce una diuresi acquosa che, se non è compensata da un maggiore introito di liquidi (possibile per l'effetto di induzione della sete osservato con questi farmaci), riduce il volume di acqua corporea e aumenta la sodiemia.

I vaptani si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'iponatriemia ipervolemica associata all'insufficienza cardiaca congestizia e alla cirrosi epatica. Il loro impiego dovrebbe essere riservato alle forme croniche e poco sintomatiche di iponatriemia euvolemica da SIADH. Tuttavia, in considerazione dell'ancora scarsa conoscenza del profilo di efficacia e di sicurezza, è stato anche detto che, in questi pazienti, è comunque preferibile l'approccio non farmacologico (23). Certamente, nelle forme acute e severe di iponatriemia (da SIADH), data l'imprevedibilità dell'effetto indotto dal farmaco nel singolo paziente, il trattamento con soluzione salina ipertonica resta il trattamento principe (24). I vaptani sono inefficaci nelle forme di SIAD (ADH-indipendenti) da mutazioni attivanti i recettori V_2 .

Infine, possono presentarsi casi di iposodiemia che non rispondono al trattamento *standard* descritto precedentemente; in tali situazioni deve essere considerata l'ipotesi di un'insufficienza surrenalica e, nell'attesa di raggiungere la conferma diagnostica, può essere ragionevole iniziare *ex juvantibus* un trattamento con idrocortisone, 100 mg per via endovenosa ogni 8 ore.

TEST DI VERIFICA

1) Nelle casistiche non selezionate per età, qual è la causa più frequente di iponatriemia?

- Insufficienza surrenalica
- Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico
- Ipervolemia
- Diuretici.

2) Tra i farmaci ad alto rischio di iponatriemia annoveriamo:

- Benzodiazepine
- Barbiturici
- Inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI)
- Inibitori delle monoaminossidasi (i-MAO).

3) Nella diagnosi differenziale tra SIADH e CSW un elemento importante di differenziazione è:

- a. La sodiuria
- b. L'uricemia
- c. L'osmolalità urinaria
- d. La frazione di escrezione dell'acido urico dopo correzione.

4) Nella CSW si ha:

- a. Aumento del volume extracellulare
- b. Riduzione del volume extracellulare
- c. Dipende dalle patologie concomitanti
- d. Dipende dalla presenza o meno di insufficienza renale.

5) Nell'iponatriemia ipovolemica la sodiuria è:

- a. Minore di 30 mEq/L
- b. Maggiore di 30 mEq/L
- c. Minore di 50 mEq/L
- d. Maggiore di 50 mEq/L.

6) Quale sarebbe la patogenesi di uno dei meccanismi di aumentato rischio di fratture nell'iponatriemia?

- a. Ipoattivazione degli osteoblasti
- b. Un'ipocalcemia
- c. Un deficit secondario di vitamina D
- d. Attivazione degli osteoclasti.

7) Nel paziente in terapia con diuretici, per determinare lo stato volémico è più utile determinare:

- a. La clearance dell'urea
- b. L'escrezione frazionale del sodio
- c. Il rapporto creatinuria/sodiuria
- d. L'escrezione frazionale dell'acido urico.

8) Qual è una complicanza temibile della correzione troppo rapida della sodiemia?

- a. Edema cerebrale
- b. Coma iperosmolare
- c. Mielinolisi pontina
- d. Emolisi.

9) Il Tolvaptan è:

- a. Un antagonista del recettore V₂ della vasopressina
- b. Un agonista del recettore V₂ della vasopressina
- c. Un ADH simile
- d. Un antagonista della democlociclina.

RIASSUNTO

Le iponatriemie sono uno dei più frequenti disturbi idroelettrolitici. Sono generalmente la conseguenza della sproporzionata ritenzione renale di acqua. Le gravi iposodiemie (<125 mEq/L) si accompagnano a ben noti sintomi e a manifestazioni talora mortali. Tuttavia, anche riduzioni lievi della sodiemia sembrano associarsi a una maggiore mortalità, nonché al rischio di cadute spontanee e di fratture.

La diagnostica dell'iponatriemia, pur avvalendosi di semplici valutazioni cliniche e laboratoristiche, è complessa e spesso difficile. La terapia va modulata sulla base della sintomatologia e della severità dell'iponatriemia. I vaptani trovano nelle forme eu/ipervolemiche dell'iponatriemia e specialmente nella SIADH una possibile indicazione.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. Arch Intern Med 2010; 170 (3): 294-302.
2. Passare G, Viitanen M, Törning O, Winblad B, Fastbom J. Sodium and potassium disturbances in the elderly: prevalence and association with drug use. Clin Drug Investig 2004; 24 (9): 535-44.
3. Bissram M, Scott FD, Liu L, Rosner MH. Risk factors for symptomatic hyponatraemia: the role of pre-existing asymptomatic hyponatraemia. Intern Med J 2007; 37 (3): 149-55.
4. Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, Carter JM. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. J Am Geriatr Soc 1996; 44 (4): 404-8.
5. Rosholm JU, Nybo H, Andersen Ranberg K, et al. Hyponatraemia in very old nonhospitalised people: association with drug use. Drugs Aging 2002; 19 (9): 685-93.
6. Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. J Am Geriatr Soc 2001; 49 (6): 788-92.
7. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. Nephrol Dial Transplant 2006; 21 (1): 70-6.

8. Whyte M, Down C, Miell J, Crook M. Lack of laboratory assessment of severe hyponatraemia is associated with detrimental clinical outcomes in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (10): 1451-5.
9. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006; 119 (7 Suppl. 1): S12-6.
10. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119 (1): 71.e1-8.
11. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (2): 275-80.
12. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008; 101 (7): 583-8.
13. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (3): 554-63.
14. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342 (21): 1581-9.
15. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004; 170 (3): 365-9.
16. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005; 98 (7): 529-40.
17. Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Störk S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med* 2010; 123 (7): 652-7.
18. Fenske W, Störk S, Koschker AC, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (8): 2991-7.
19. Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, et al. [Hyponatremia secondary to inappropriate antidiuretic hormone secretion]. *G Ital Nefrol* 2008; 25 (5): 554-61.
20. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatraemia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120 (11 Suppl. 1): S1-21.
21. Lindner G, Schwarz C, Kneidinger N, Kramer L, Oberbauer R, Druml W. Can we really predict the change in serum sodium levels? An analysis of currently proposed formulae in hypernatraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (11): 3501-8.
22. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (6): 1110-7.
23. [No authors listed]. Tolvaptan: any evidence of efficacy in SIADH? *Prescrire Int* 2010; 19 (109): 197-200.
24. Robertson GL. Vaptans for the treatment of hyponatremia. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7 (3): 151-61.