

L'IPOSODIEMIA NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO: UN PROBLEMA SOTTOVALUTATO



Dr. Antonio Lacquaniti

Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna

UTSI e Tecniche Dialitiche

Policlinico Universitario "G. Martino"

Messina

e-mail: ant.lacq@gmail.com

"L'acqua è l'inizio e la fine di tutte le cose... Ogni cosa viene fuori dall'acqua e si risolve nell'acqua". Talete, V secolo a.C.

L'iponatriemia, condizione definita da una sodiemia inferiore a 135 mEq/L, si configura come il più frequente disordine elettrolitico nel paziente ospedalizzato. Nonostante la dimensione del problema, non esiste oggi un registro nazionale in grado di fornire un quadro preciso di tale condizione. Ciò deriva forse dalla scarsa attenzione verso elementi ritenuti spesso "banali",

come il sodio e l'acqua, ma essenziali per il mantenimento della vita. Basti pensare che l'iponatriemia sembrerebbe comportare un rischio di morbilità e mortalità 60 volte maggiore nei soggetti affetti rispetto a soggetti senza documentata alterazione del sodio (1).

Diverse condizioni possono determinare uno stato iponatriemico attraverso vari meccanismi fisiopatologici. Tra queste, l'iponatriemia indotta dai farmaci occupa il primo posto (sono centinaia i principi attivi che la annoverano fra i propri effetti collaterali). I diuretici e gli antidepressivi sono le categorie maggiormente incriminate, determinando una sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH), oggi definita anche sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD). Anche molte neoplasie, dal carcinoma a piccole cellule del polmone ai sarcomi indifferenziati, possono essere accompagnate da una produzione ectopica di ADH.

Recentemente, Doshi ha effettuato uno studio sulla prevalenza e sulla severità dell'iponatriemia in soggetti oncologici e ospedalizzati, dimostrando una correlazione diretta tra iponatriemia, durata della degenza e mortalità (2).

Un corretto approccio diagnostico e terapeutico potrebbe ridurre i giorni di ospedalizzazione e mortalità, con conseguenti risvolti positivi anche da un punto di vista economico.

Vari algoritmi sono disponibili per aiutare il clinico nella diagnosi differenziale delle diverse forme di iponatriemia, attraverso la valutazione dell'osmolarità plasmatica e urinaria e la valutazione del volume di acqua corporea.

L'osmolarità plasmatica e la concentrazione di sodio sono regolate da un doppio *feedback* negativo che coinvolge la secrezione dell'ormone antidiuretico ADH e il meccanismo della sete. È noto come ADH si leghi ai recettori V_2 presenti sulla membrana basolaterale delle cellule epiteliali dei dotti collettori midollari, inducendo la sintesi, attraverso la via adenilato ciclasi/cAMP, di acquaporina 2, responsabile dell'aumentata permeabilità della membrana apicale all'acqua libera da soluti. Le acquaporine svolgono un ruolo critico in diverse condizioni cliniche, quali lo scompenso cardiaco e la cirrosi, dove l'iponatriemia rappresenta una problematica importante e spesso difficile da correggere.

I farmaci acquareatici, antagonisti non peptidici dei recettori V_2 , bloccando l'azione di ADH, determinano escrezione di acqua libera da soluti. In Italia l'unico farmaco approvato per l'uso clinico è il Tolvaptan, altamente selettivo per il recettore V_2 presente a livello del nefrone distale (3). Gli studi multicentrici SALT 1 e 2 (*Study of Ascending Levels of Tolvaptan in hyponatremia*) hanno dimostrato che questo farmaco è in grado di correggere l'iponatriemia, non acuta, lieve o severa, euvolemica o ipervolemica (da SIADH, cirrosi, scompenso cardiaco). Il trattamento con Tolvaptan riduceva inoltre il periodo di ospedalizzazione e induceva un miglioramento dello stato di coscienza e della qualità di vita dei pazienti trattati (4).

Nell'*EVEREST Outcome Trial*, la correzione dell'iponatriemia dopo terapia con Tolvaptan in pazienti con scompenso cardiaco non è stata associata a un vantaggio in termini di mortalità (5). Un dato negativo, questo, forse solo in apparenza, che necessita di ulteriori riflessioni fisiopatologiche.

Comunque, il Tolvaptan oggi in Italia trova indicazione solo nel trattamento dell'iponatriemia secondaria a SIADH.

Si attendono i dati di ulteriori *trials*, alcuni ancora in corso e altri appena conclusi, al fine di validare l'applicabilità di questa nuova classe di diuretici in condizioni patologiche associate non solo a uno stato di iponatriemia (scompenso cardiaco, cirrosi), ma anche in quelle condizioni in cui il farmaco agirebbe sulla fisiopatologia della malattia (rene policistico autosomico dominante). Nel frattempo non si può prescindere dall'obiettivo di creare un registro nazionale in grado di fotografare l'incidenza e la prevalenza dell'iponatriemia.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Callahan MA, Do HT, Caplan DW, Yoon-Flannery K. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med* 2009; 121: 186-9.
2. Doshi SM, Shah P, Lei X, et al. Hyponatremia in Hospitalized Cancer Patients and Its Impact on Clinical Outcomes. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 222-8.
3. Buemi M, Bolignano D, Coppolino G, et al. [Therapy with vasopressin receptor antagonists: the aquaretics.]. *G Ital Nefrol* 2007; 24: 371-80.
4. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V_2 -receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-112.
5. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-31.