



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



RASSEGNA

Le iponatremie

The hyponatremias

Giovanna Elmi^a, Marco Faustini-Fustini^b, Stefania Zaccaroni^a,
Roberto Zoni^{a,*}

^a UOC Medicina Interna (Direttore: dr. Roberto Zoni) Ospedale Bellaria, AUSL di Bologna

^b UOC Endocrinologia (Direttore: dr.ssa Alessandra Sforza), AUSL di Bologna

Ricevuto l'11 gennaio 2010; accettato il 10 gennaio 2011
disponibile online il 19 aprile 2011

KEYWORDS

Hyponatremia;
Disorders of sodium
balance;
Electrolyte;
Hypovolemia;
Euvolemia;
Hypervolemia.

Abstract

Introduction: Plasma sodium concentrations are commonly measured in hospitalized patients. In our department, hyponatremia (defined as a serum sodium < 135 mmol/L) is usually an incidental finding. More rarely, however, clinical manifestations of hyponatremia occur. Symptoms depend on the magnitude and rapidity of onset of the hyponatremia. When acute, severe hyponatremia develops, brain edema may occur. Considerable morbidity and mortality can be associated with hyponatremic encephalopathy *per se*. Moreover, rapid correction of hyponatremia also carries a risk of neurological damage related to the osmotic demyelination syndromes. This review focuses on the epidemiology, pathophysiology, and therapy of hyponatremia. **Materials and methods:** We carried out a search of the literature in Medline, the Cochrane Library and Clinical Evidence using the search terms *hyponatremia* and *sodium*.

Conclusions: Hyponatremia is the most common electrolyte disorder encountered in clinical practice, occurring in approximately 15% to 30% of hospitalized patients, and it is not uncommon in outpatients. When faced with a hyponatremic patient, the physician has to identify the cause, treat the defect, and take care of the patient, bearing in mind that hyponatremia and its correction are associated with significant morbidity and mortality. Hyponatremic encephalopathy following acute hyponatremia is well known to be a potentially life-threatening condition, especially in patients with concomitant diseases. In contrast, chronic hyponatremia is more common, and it is often considered to be a laboratory abnormality devoid of clinical consequences. Paradoxically, however, this is just the setting in which rapid correction of plasma sodium levels can cause severe neurologic defects and death. Despite substantial progress in understanding the pathophysiology of brain damage related to hyponatremia and its treatment, optimal, safe therapies have not been well defined yet. The imminent availability of aquaretic nonpeptide arginine vasopressin receptor antagonists could provide new insights into this field.

* Corrispondenza: UOC Medicina Interna, Ospedale Bellaria, via Altura 5 - 40139 Bologna.
E-mail: Roberto.zoni@ausl.bo.it (R. Zoni).

However, because of their unique effects, i.e., selective increase of solute-free water excretion by the kidney, this new class of drugs cannot be used in patients with hypovolemic hyponatremia.
© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

Nell'attività quotidiana di un reparto di Medicina Interna è frequente il riscontro, spesso casuale, di iponatremia (sodemia < 135 mmol/L), che complica la gestione dei pazienti. L'approccio diagnostico-terapeutico varia in base all'attenzione che si pone alla problematica e alla severità del quadro. Così, può capitare di non considerare prioritaria un'iponatremia asintomatica fino a quando i livelli sierici di sodio non scendono in maniera evidente. Viceversa, di fronte alle manifestazioni neurologiche prodotte dall'edema cerebrale secondario all'iponatremia il livello di allarme è solitamente elevato e giustificato. Questa distinzione può talora apparire semplicistica, come sarà chiarito nelle pagine successive.

Si può affermare che l'iponatremia è un disordine elettrolitico frequente, la cui gestione clinica non è scevra da rischi. Ci proponiamo di esaminare queste problematiche, nell'intento di fornire un approccio pratico. La revisione critica della letteratura è stata effettuata utilizzando *Medline*, *Cochrane Library* e *Clinical Evidence* come fonti principali, "hyponatraemia" e "sodium" come parole chiave. La ricerca è stata limitata agli articoli in inglese e in italiano. Abbiamo considerato un intervallo temporale ampio (dal 1980 in poi). È stata attribuita priorità ai trial randomizzati e controllati (in realtà assai scarsi come numero complessivo), alle linee guida, alle consensus conference di esperti e alle revisioni narrative (non essendo vere e proprie revisioni sistematiche con metanalisi). Abbiamo volutamente limitato i case-report alle segnalazioni delle cause farmacologiche di iponatremia.

Epidemiologia e significato prognostico

L'iponatremia (*tabella 1*) è il disordine elettrolitico di più comune riscontro, con una prevalenza valutabile intorno al 18% nei pazienti lungodegenti, al 7% circa nei pazienti ambulatoriali e al 15% circa nei pazienti ricoverati in reparti per acuti [1], in forma lieve nel 15-20%, moderata nell'1-7%, severa nell'1-2% [2]. È comunemente ritenuta un marker prognostico negativo, anche se fino a pochi anni fa gli studi disponibili, spesso retrospettivi, non controllati e con casistica esigua, non evidenziavano chiaramente se l'incremento di mortalità osservato fosse un effetto diretto dell'iponatremia,

Tabella 1 Prevalenza di iponatremia in diverse popolazioni di pazienti.

Popolazione	Prevalenza (%)
Lungodegente	18
Ambulatoriale	7
Reparti per acuti	15

fosse associato alla severità del deficit e traesse beneficio dalla correzione della sodemia o fosse, piuttosto, espressione della gravità della patologia sottostante e di errori di trattamento.

I dati emersi dagli studi più recenti indicano con chiarezza che l'iponatremia è fortemente e indipendentemente associata a un'umentata mortalità intraospedaliera in pazienti con scompenso cardiaco congestizio e cirrosi epatica.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta che presentano iponatremia all'ingresso, indipendentemente dalla severità di quest'ultima, si ha un incremento significativo, nei successivi 30 giorni, della mortalità per tutte le cause e per recidiva dell'infarto [3].

Se si analizza il trial ESCAPE [4], si evince che l'iponatremia persistente di qualsiasi grado evidenziata in pazienti con scompenso cardiaco in Classe IV NYHA e severa disfunzione sistolica (FE < 30%) aumenta significativamente il rischio sia di morte per tutte le cause sia di nuovo ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco.

È noto che, fra i pazienti con malattia epatica terminale in attesa di trapianto, l'iponatremia persistente e l'ascite identificano un gruppo ad alto rischio di mortalità pretrapianto a dispetto di un basso punteggio MELD (Model for End-stage Liver Disease) [5,6]. I livelli sierici di sodio sono stati inclusi nello score MELD poiché predittivi di mortalità a 6 mesi [7].

Anche in ambito internistico sono disponibili dati rilevanti. Da uno studio condotto su 14.239 pazienti ricoverati al St. James Hospital di Dublino fra il gennaio 2002 e il dicembre 2006 [8] risulta che il 12,4% presentava iponatremia lieve, il 4,8% iponatremia moderata, il 3,4% iponatremia severa. Per i tre gruppi di pazienti è stato rilevato un aumento significativo della mortalità intraospedaliera a 30 giorni dall'ingresso, anche dopo opportuno aggiustamento per gli altri fattori predittivi di mortalità (score della patologia sottostante, sepsi, necessità di emotrasfusione, trasferimento in unità di Terapia Intensiva ecc.), indicando nell'iponatremia un fattore predittivo indipendente di mortalità. Inoltre, stime recenti indicano che una quota rilevante (49-66%) di pazienti dimessi dai reparti ospedalieri con la segnalazione di iponatremia sviluppa il disordine elettrolitico durante la degenza [9,10]. In un'eterogenea popolazione di 2.907 pazienti afferiti nell'arco di 3 mesi presso i reparti medici, chirurgici e di Terapia Intensiva di un ospedale di Rotterdam, 880 pazienti presentavano natremia < 125 mEq/L [10]. Tra i fattori di rischio più frequentemente associati all'insorgenza intraospedaliera di iponatremia, quelli di più frequente riscontro in questo studio erano la chirurgia, l'uso di soluzioni ipotoniche per via endovenosa e l'uso di tiazidici e di farmaci stimolanti il rilascio di ormone anti-diuretico o ADH (soprattutto alicerone, carbamazepina, ipoglicemizzanti orali, talidomide, inibitori del reuptake della serotonina – noti anche con l'acronimo SSRI). Altro dato di interesse è che, mentre le iponatremie severe presenti all'ingresso venivano trattate immediatamente, le forme a insorgenza intraospedaliera scontavano un ritardo nella dia-

Tabella 2 Iponatremia e iponatremia severa in diverse popolazioni di pazienti.

Pazienti medici, chirurgici e in terapia intensiva: insorgono durante il ricovero	il 15% delle iponatremie il 49% delle iponatremie severe
Pazienti geriatrici	il 70,9% delle iponatremie severe è preceduto da iponatremia asintomatica in presenza di molteplici fattori causali

gnosi, secondario a un monitoraggio insufficiente degli elettroliti indipendentemente dai fattori di rischio presenti, e nel trattamento, spesso inadeguato [10].

Un cenno a parte merita l'iponatremia asintomatica. La letteratura in merito è scarsa. Uno studio condotto su una popolazione di pazienti affetti da schizofrenia mostra che in presenza di natremia < 130 mEq/L vi è un peggioramento delle funzioni cognitive [11].

Nel 2007 è stata pubblicata un'analisi retrospettiva su 27.277 pazienti geriatrici ambulatoriali, residenti presso nursing home e ricoverati in strutture geriatriche per acuti [12]. Nella popolazione geriatrica ambulatoriale, l'11% dei pazienti aveva iponatremia asintomatica, presente anche nel 18-25% dei residenti in nursing home, mentre il 9-11% di questi pazienti veniva ricoverato in unità geriatriche per acuti con iponatremia sintomatica. Le alterazioni cognitive che si associano a iponatremia espongono i pazienti anziani a numerosi rischi, quali cadute gravi e polmoniti *ab ingestis*. Al contempo, numerosi fattori concomitanti (le patologie multiple, la riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, l'insufficienza renale cronica, le terapie associate, che contemplano spesso farmaci stimolanti la secrezione di ADH) rendono i pazienti anziani particolarmente esposti al rischio di iponatremia. Il 70,9% dei pazienti ricoverati per iponatremia sintomatica per alterazioni cognitive aveva iponatremia asintomatica preesistente; l'aggravamento si era verificato in presenza di più fattori causali concomitanti; l'11% assumeva sia SSRI sia diuretici tiazidici [12].

L'iponatremia asintomatica è quindi un fattore di rischio per lo sviluppo di iponatremia severa in presenza di multipli fattori causali. Nei pazienti defedati vi è indicazione al trattamento dell'iponatremia, anche se è asintomatica, in quanto indicatore dell'alterazione della clearance dell'acqua libera instauratasi (tabella 2).

Fisiopatogenesi, adattamento e sindrome osmotica demielinizzante

Lo ione Na⁺ è il principale catione dei liquidi extracellulari, dove è contenuto per la quasi totalità, a eccezione di una quota pari al 2-5% ugualmente distribuita fra plasma e liquidi

Tabella 3 Distribuzione dello ione Na⁺ e definizione di iponatremia.

• Na ⁺	LEC	95-98%
	LIC	2-5%
• Na ⁺ è responsabile dell'86-90% dell'osmolalità totale del LEC		
• Iponatremia = eccesso di H ₂ O rispetto al contenuto di Na ⁺ nel LEC		

Legenda: LEC = liquido extracellulare; LIC = liquido intracellulare.

interstiziali. È responsabile, con i suoi sali, di circa l'86-90% dell'osmolalità totale del liquido extracellulare (LEC) [13].

La natremia riflette la proporzione fra Na⁺ e H₂O, determinata dai seguenti meccanismi di controllo:

- ADH, decapeptide sintetizzato nel nucleo supraottico dell'ipotalamo e secreto dall'ipofisi posteriore per effetto di stimoli osmotici (osmolalità plasmatica) e, in misura minore, di stimoli non osmotici (ipovolemia, nausea);
- centro della sete (situato nell'ipotalamo anteriore), che risponde principalmente all'incremento dell'osmolalità plasmatica e, in misura minore, all'ipovolemia;
- perdite insensibili.

Il primo è senz'altro il meccanismo più importante, grazie al quale sono prodotte urine concentrate a livello dei dotti collettori, dove, tramite l'azione di specifici canali detti "acquaporine", l'acqua può essere riassorbita [14]. La secrezione di ADH è chiamata in causa nella maggior parte delle condizioni di iponatremia, sia per effetto di uno stimolo fisiologico (osmotico o non osmotico) sia come risultato di un meccanismo patologico di induzione alla secrezione dell'ormone (secrezione "inappropriata" di ADH). In una minoranza di casi, invece, l'iponatremia si realizza senza la mediazione prioritaria dell'ADH, come accade, per esempio, nella "Cerebral Salt Wasting" (CSW), nell'insufficienza renale cronica, nella polidipsia psicogena, nell'iponatremia associata all'esercizio fisico (EAH), nell'insufficienza surrenalica.

Si definisce iponatremia un eccesso di H₂O rispetto al contenuto di sodio nel comparto extracellulare, che è in genere espressione di un accumulo di acqua (diluizione) piuttosto che di deplezione del contenuto di sodio. La natremia normale si attesta fra 136 e 145 mEq/L. Si ha iponatremia per valori < 136 mEq/L (tabella 3).

Si definisce "osmolalità effettiva" (o tonicità) la quota di osmolalità totale in grado di indurre il movimento transmembrana di acqua. Contribuiscono a determinare la tonicità quei soluti, quali il sodio e il glucosio, che non possono muoversi liberamente attraverso le membrane cellulari. Questo assunto è vero, per quanto concerne il glucosio, per concentrazioni sieriche superiori a quelle ritenute fisiologiche. Mentre l'ipernatremia si associa sempre a iperosmolalità, l'iponatremia può associarsi a:

- osmolalità *ridotta* (iponatremie vere o iponatremie ipotoniche);
- osmolalità *normale*, se si accumulano grandi quantità di sostanze isotoniche prive di sodio in grado di permeare le membrane (urea, mannitolo non ipertonico, etanolo);
- osmolalità *umentata* (forme traslocazionali, con trasferimento di H₂O dalle cellule al comparto extracellulare, dove vi è un eccesso di sostanze che esplicano effetto osmotico, per esempio glucosio in concentrazioni elevate o mannitolo ipertonico).

La condizione nota come "pseudoponatremia", invece, è una sorta di artefatto di laboratorio, che si verificava soprattutto in passato con alcune metodologie di dosaggio

Tabella 4 Iponatremia e osmolalità plasmatiche.

Iponatremia con ipo-osmolalità (vera)	
Iponatremia con iperosmolalità (traslocazionale)	Iperglicemia, mannitolo ipertonico
Iponatremia con iso-osmolalità	Soluzioni irriganti "salt-free" isotoniche, infusione di mannitolo al 5%
Pseudoiponatremia = artefatto di laboratorio (paraproteinemie, dislipidemie gravi)	

della natremia in presenza di severe iperlipemie o iperproteiemie. La diffusione delle moderne apparecchiature per la determinazione degli elettroliti sierici ha reso la condizione di pseudoiponatremia un evento alquanto raro (*tabella 4*).

L'iponatremia in presenza di ipo-osmolalità (*iponatremia ipotonica*) determina un gradiente osmotico che permette l'ingresso di H_2O nelle cellule. I neuroni sono le cellule più sensibili a questa modificazione, per la complessità delle funzioni che sono chiamate a svolgere e per effetto dell'impossibilità di espansione della scatola cranica. Come conseguenza, si avranno una condizione di edema cerebrale, un aumento della pressione intracranica e la comparsa di sintomi neurologici, che dipendono in larga parte della rapidità con cui si instaura l'iponatremia, oltre che dalla sua severità.

Il sistema nervoso centrale (SNC) mette in atto un meccanismo di adattamento in due fasi:

- adattamento rapido: fuoriuscita rapida (entro poche ore) di soluti, quali Na^+ , Cl^- e K^+ , con riduzione del gradiente osmotico, perdita di H_2O e attenuazione dell'edema;
- adattamento lento: trasporto di soluti organici (glutammato, tiamina, mioinositoli), che si esplica nell'arco di qualche giorno (*fig. 1*).

Le alterazioni cui è esposto il SNC in corso di iponatremia non solo rendono ragione della sintomatologia, che realizza la cosiddetta *encefalopatia iponatremica*, ma anche della più temuta complicanza in corso di correzione dell'iponatremia: la *sindrome osmotica demielinizzante* (mielinolisi pontina centrale e mielinolisi extrapontina).

Si tratta di una demielinizzazione osmotica che può interessare diffusamente il SNC (e non solo la zona centrale del ponte, come si riteneva inizialmente dopo la pubblicazione dei primi casi) e che si manifesta da 1 a 7 giorni dopo correzione rapida dell'iponatremia. Il quadro clinico solitamente evolve secondo un andamento bifasico. Con la normalizzazione della natremia, a una prima fase di rapido miglioramento dei sintomi indotti dall'iponatremia (nausea, vomito, confusione mentale, convulsioni...) segue a distanza di qualche giorno un improvviso peggioramento, con la comparsa di segni e sintomi di interessamento del ponte (disfagia, disartria, quadriparesi, alterazioni dell'oculomozione, modificazioni dello stato di coscienza che possono giungere al quadro di "locked-in syndrome") e/o di aree extrapontine (quali cervelletto, corpo genicolato laterale, capsula estrema, capsula esterna, ippocampo, putamen, talamo, nucleo caudato), che realizzano quadri neurologici variegati, improntati soprattutto a disordini del movimento (parkinsonismo, coreoatetosi), più raramente a mutismo o catatonìa.

Il corrispettivo anatomo-patologico è rappresentato da una perdita simmetrica di mielina in assenza di flogosi, con conservazione dei neuroni. Il meccanismo non è stato ancora completamente chiarito. Tuttavia, alcune considerazioni generali possono aiutare a formulare delle ipotesi. Quando

sono in atto i meccanismi di adattamento lento, le sostanze organiche che sono state traslocate nel liquido extracellulare per ridurre il gradiente osmotico con le cellule nervose vengono recuperate lentamente, in più di 5 giorni. Ne consegue che il paziente con iponatremia cronica è particolarmente a rischio di sviluppare questa temibile complicanza, poiché in corso di correzione rapida della sodiemia, quando ancora non sono disponibili in sede intracellulare gli osmoliti organici, le cellule sono esposte a deidratazione osmotica.

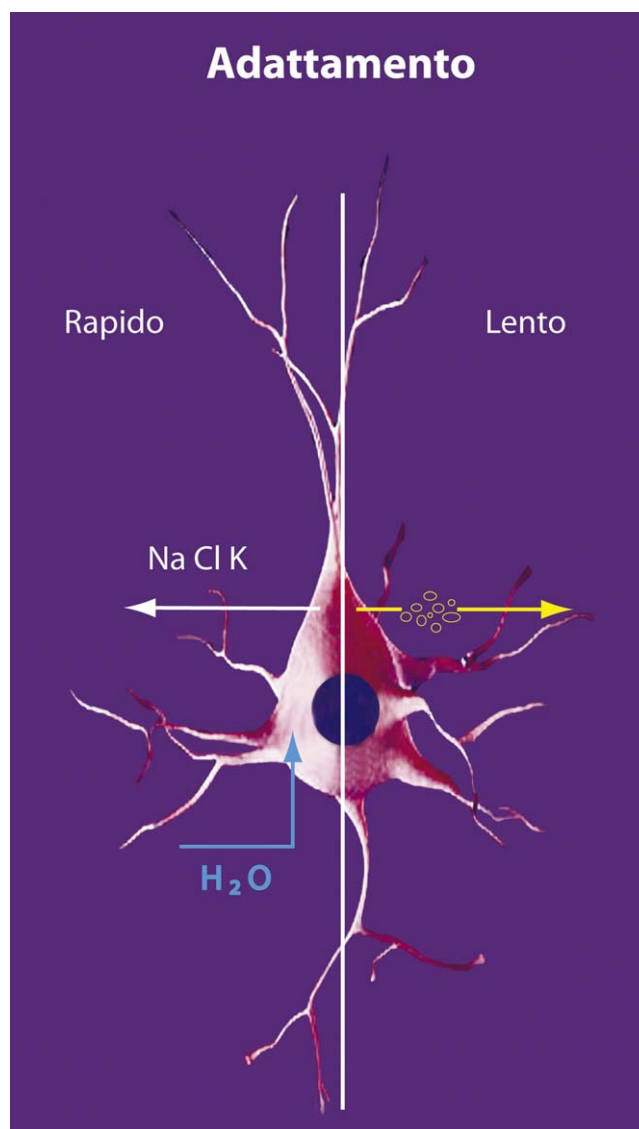
**Figura 1** Adattamento lento: trasporto di soluti organici.

Tabella 5 Fattori di rischio per lo sviluppo di sindrome osmotica demielinizzante.

Maggior rischio per

- alcolismo
- malnutrizione
- uso protratto di diuretici
- polidipsia psicogena
- ustioni
- trapianto di fegato
- chirurgia ipofisaria
- chirurgia ginecologica/urologica

Per le iponatremie acute, il rischio di demielinizzazione osmotica è minore.

La diagnosi è posta mediante tomografia computerizzata, che mostrerà aree simmetriche di ipodensità pontine ed extra-pontine, o risonanza magnetica nucleare, più sensibile, che porrà in evidenza lesioni iperintense nelle immagini T2 pesate, e ipointense nelle immagini T1 pesate, in assenza di enhancement del gadolinio. Le lesioni possono apparire radiologicamente evidenti solo dopo le prime 2 settimane di malattia, imponendo di conseguenza un esame di conferma.

Le manifestazioni cliniche della mielinolisi pontina centrale comprendono un ampio spettro di sintomi e segni, quali disartria, disfagia, deficit focali, quadriplegia, paralisi bulbare, convulsioni, letargia, coma (talora "locked-in syndrome"), morte. In realtà, le modalità di presentazione sono assai variabili e sebbene la prognosi sia generalmente severa, pazienti con lesioni importanti possono sopravvivere, alcuni possono avere un ottimale recupero con completa risoluzione, altri possono presentare miglioramenti modesti o del tutto assenti. Il rischio di sviluppare la sindrome osmotica demielinizzante aumenta in caso di alcolismo e malnutrizione, nelle donne in età fertile, nelle donne anziane in trattamento tiazidico e in altre condizioni (*tabella 5*).

Le aree di mielinolisi, come si è accennato, possono coinvolgere zone del SNC diverse dal ponte. In questi casi,

solitamente sono interessati in maniera simmetrica i nuclei della base (caudato, talamo, putamen), il cervelletto, l'ippocampo, il corpo genicolato laterale, la capsula estrema e la capsula esterna e, conseguentemente, la sintomatologia riflette la differente distribuzione del danno (mutismo, disordini del movimento di tipo parkinsoniano, catatonìa).

Non esiste una terapia specifica della sindrome osmotica demielinizzante. Gli steroidi non si sono rivelati utili. Ridurre nuovamente la natremia nelle fasi iniziali si è rivelato utile nei modelli animali e rappresenta l'unico approccio di cui al momento si dispone, oltre al controllo delle complicanze e al supporto delle funzioni vitali in strutture di Terapia Intensiva [15].

Eziologia

Le cause di iponatremia sono riportate in *tabella 6*, suddivise in base all'assetto volemico del paziente. Fra queste, le situazioni di più frequente riscontro nell'adulto sono legate all'uso di diuretici tiazidici, stati postoperatori, sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH).

Quest'ultima, in particolare, è la causa più frequentemente osservata, con un rischio che aumenta con l'avanzare dell'età. Inizialmente descritta come sindrome paraneoplastica in pazienti con carcinoma polmonare in assenza di stimolo fisiologico alla secrezione di ormone antidiuretico (aumentata osmolalità plasmatica o ridotta volemia), si caratterizza per iponatremia con ipo-osmolalità plasmatica in presenza di urine inappropriatamente concentrate (ossia non diluite in maniera massimale: $U_{oms} > 100 \text{ mosm/kg H}_2\text{O}$ in presenza di normale funzione renale), aumentate concentrazioni di sodio nell'urina ($> 40 \text{ mmol/L}$) e volume intravascolare normale o lievemente aumentato in assenza di altre cause note di iponatremia ipotonica euvolemica. La secrezione di ormone antidiuretico viene definita "inappropriata" in quanto indipendente dall'osmolalità plasmatica. Nonostante l'acronimo, solo circa un terzo dei pazienti con SIADH presenta elevati livelli sierici di ADH. Sono state descritte, infatti, quattro situazioni diverse:

Tabella 6 Cause di iponatremia.

Iповolemia	Iповolemia	Euvolemia
<ul style="list-style-type: none"> • Perdita renale <ul style="list-style-type: none"> • Diuretici • Nefropatia Na^+ disperdente • Diuresi osmotica • Iposurrenalismo primitivo • Bicarbonaturia • Ketonuria • Cerebral salt wasting (CSW) • Perdita extrarenale <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale • Cutanea (iperidrosi) • Emorragia • Sequestro nel III spazio (ostruzione intestinale, ustioni, pancreatite, peritonite, trauma muscolare) 	<ul style="list-style-type: none"> • Scompenso cardiaco • Cirrosi epatica • Sindrome nefrosica • Insufficienza renale • Gravidanza 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiazidici • Ipotiroidismo • Iposurrenalismo secondario • Sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD) • Ridotto apporto alimentare ed escrezione urinaria di soluti <ul style="list-style-type: none"> • Bevitori di birra • Dieta ipoproteica • Eccessivo apporto idrico <ul style="list-style-type: none"> • Irriganti salt free • Polidipsia primaria

- inappropriata secrezione di ADH;
- incremento di ADH basale con normale regolazione dell'osmolalità;
- reset degli osmocettori a soglia più bassa (omeostat);
- mutazione dei recettori per l'ADH, che risulta non dosabile con i comuni metodi di misurazione.

Pertanto, sulla scorta di queste osservazioni, la definizione ritenuta oggi più corretta è *sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD)*.

In generale, nella SIAD si realizza un riassorbimento renale di acqua a livello del dotto collettore, con conseguente espansione del volume del LEC, che solitamente non è di entità tale da accompagnarsi a segni clinici di ipovolemia (edema, distensione delle vene), dal momento che solo un terzo dell'acqua corporea totale si distribuisce nel LEC e due terzi nello spazio in cui è contenuto il liquido intracellulare (LIC). Il modesto incremento del volume intravascolare che caratterizza la SIAD è sufficiente, tuttavia, ad aumentare il tasso di filtrazione glomerulare e il flusso plasmatico renale, mentre al contempo riduce il riassorbimento prossimale di Na^+ . L'escrezione renale di Na^+ risulta, di conseguenza, aumentata (sodiuria > 40 mmol/L), eguagliando la quantità di Na^+ introdotta con la dieta. Nella SIAD è sostanzialmente mantenuta la capacità di gestire il riassorbimento e l'escrezione renale di Na^+ . Il ridotto riassorbimento prossimale di Na^+ rende ragione, inoltre, del fatto che l'acido urico e l'urea, riassorbite di concerto con il Na^+ a livello prossimale, si riducono nella SIAD.

Le cause sono molteplici (*tabella 7*) e possono essere raggruppate schematicamente come segue:

- neoplasie;
- malattie polmonari;
- malattie del SNC;
- farmaci.

In particolare, i farmaci che possono causare SIAD sono numerosi, come riportato nella *tabella 8*, e la lista subisce continui aggiornamenti [16–20].

I criteri che consentono di porre diagnosi di SIAD sono riassunti in *tabella 9*.

Nei pazienti con disordini del SNC, la SIAD deve essere distinta da una patologia relativamente rara, la sindrome da perdita renale di sali di origine cerebrale o CSW. Entrambe condividono il medesimo spettro di patologie cerebrali a carattere neoplastico, ischemico, infettivo, traumatico e chirurgico (*tabella 10*). La CSW tende a essere una condizione transitoria, con risoluzione dopo 3-4 settimane dall'esordio [21,22]. Compare da 1 a 10 giorni dall'evento cerebrale, in genere con esordio acuto, o da una procedura neurochirurgica. In alcuni casi il tempo di comparsa può essere anche maggiore. Come la SIAD, la CSW si caratterizza dal punto di vista biochimico dalla triade costituita da iponatremia con ipo-osmolalità plasmatica, urine inappropriatamente concentrate ($U_{\text{osm}} > 100$ mosm/kg H_2O) e aumentate concentrazioni di Na^+ nell'urina (> 40 mmol/L). Mentre nella SIAD si ha una lieve espansione del LEC, pur in assenza di turgore giugulare o edema, la CSW è caratterizzata da uno stato di deplezione del liquido extracellulare che solitamente è tale da rendersi clinicamente evidente con segni di ipovolemia (caduta della pressione arteriosa e del polso periferico in ortostatismo, mucose secche, vene periferiche appiattite). Si tratta pertanto, di una forma di iponatremia ipotonica ipovolemica. La presenza di iponatremia ipotonica e

Tabella 7 Cause di SIAD.

Neoplasie	Disordini del SNC
<ul style="list-style-type: none"> • Polmone • Small cell • Mesotelioma • Orofaringe • Tratto gastroenterico • Stomaco • Duodeno • Pancreas • Tratto genitourinario • Uretere, vescica • Prostata • Endometrio • Altre • Timomi • Linfomi • Sarcomi 	<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni • Encefaliti • Meningiti • Ascessi cerebrali • AIDS • Patologia vascolare ed espansiva • Ematoma subdurale • Emorragia subaracnoidea • Ictus • Tumori cerebrali • Traumi cerebrali • Idrocefalo • Trombosi dei seni cavernosi • Altro • Sclerosi multipla • Sindrome di Guillain-Barré • Sindrome di Shy Drager • Porfiria acuta intermittente
Malattie polmonari	Altre cause
<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni • Batteriche e virali • Ascessi • Tubercolosi • Micosi • Asma • Fibrosi cistica • Insufficienza respiratoria con ventilazione a pressione positiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea severa • Dolore intenso • Stato postoperatorio • Esercizio fisico prolungato (maratoneti...) • Forma genetica (sindrome nefrogenica da inappropriata antidiuresi) • Forma idiopatica • Farmaci (si veda tab. 8)

Fonte: modificata da Ellison DH, et al. N Engl J Med 2007;356(20):2064-72.

ipovolemia clinicamente evidente indica deplezione dei soluti corporei rispetto all'acqua e la concentrazione urinaria elevata di Na^+ suggerisce l'origine renale di tale perdita. I meccanismi patogenetici responsabili dell'aumentata escrezione renale di Na^+ che si realizza nella CSW non sono stati ancora completamente chiariti. Sono stati prospettati due diversi meccanismi:

- ridotto tono simpatico centrale per effetto della noxa patogena acuta che colpisce il SNC con conseguente riduzione del riassorbimento del Na^+ a livello del tubulo contorto prossimale, nonché riduzione del riassorbimento degli urati in tale sede. Poiché questa porzione del neurone è quella coinvolta nella maggior parte del riassorbimento tubulare del Na^+ filtrato, è sufficiente una minima riduzione di efficacia di tale meccanismo per far giungere grandi quantità di Na^+ al neurone distale, che non sarà in grado di riassorbire;
- rilascio di peptidi natriuretici (ANP, BNP) che, inibendo la secrezione di renina e l'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone, riducono il riassorbimento di Na^+ in corrispondenza della midollare profonda dei dotti collettori, in assenza di ipokaliemia. La conseguente riduzione del LEC induce la secrezione appropriata di ADH. Inoltre i

Tabella 8 Cause farmacologiche di SIAD.

Farmaci che stimolano il rilascio o potenziano l'azione dell'ormone antidiuretico

<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressivi Triciclici (amitriptilina, desipramina, protriptilina) Inibitori selettivi del reuptake della serotonina Inibitori delle monoaminossidasi
<ul style="list-style-type: none"> • Antipsicotici Fenotiazine (tioridazina, trifluoperazina) Butirrofenoni (aloperidolo) Aripiprazolo Clozapina ? (rare segnalazioni in passato; dati più recenti indicano, viceversa, la possibilità di miglioramento dell'iponatremia nel paziente schizofrenico con polidipsia psicogena)
<ul style="list-style-type: none"> • Antiepilettici Carbamazepina, oxcarbazepina Valproato di sodio Lamotrigina
<ul style="list-style-type: none"> • Agenti antineoplastici Vincristina, vinblastina (raro) Cisplatino (frequente), carboplatino (raro) Ciclofosfamide iv, melfalan, ifosfamide Metotrexato Interferone-alfa e gamma Levamisolo Pentostatina Anticorpi monoclonali
<ul style="list-style-type: none"> • Antidiabetici Clorpropamide Tolbutamide Rosiglitazone
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotici Trimetoprim-sulfametossazolo Ciprofloxacina Cefoperazone/sulbactam Rifabutina
<ul style="list-style-type: none"> • Miscellanea Antinfiammatori non steroidei (inibitori della sintesi di prostaglandine) Oppiacei Tramadolo Nicotina Clofibrato ACE-inibitori Amiodarone, lorcaïnide, propafenone Amlodipina MDMA (ecstasy) Teofillina Imatinib Sibutramina Inibitori di pompa protonica (omeprazolo)
<p>Farmaci analoghi dell'ormone antidiuretico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desmopressina • Ossitocina • Vasopressina

peptidi natriuretici riducono il tono autonomo simpatico centrale a livello del tronco encefalico. Il BNP (fattore natriuretico cerebrale) sembra più direttamente coinvolto in tali processi poiché elevati livelli plasmatici sono stati riscontrati nei pazienti con emorragia subaracnoidea. Il rilascio a livello cardiaco potrebbe far parte della complessa risposta allo stress, mentre a livello cerebrale è mediato dall'incremento della pressione intracranica. La reazione mediata dai peptidi natriuretici sembra essere protettiva, producendo un effetto antivasospasmo e una riduzione di volume, derivante dalla contrazione del LEC, volta a contenere i rialzi della pressione intracranica.

In considerazione dei diversi meccanismi patogenetici, e in particolare del diverso stato del volume extracellulare, non stupisce che SIAD e CSW non condividano lo stesso approccio terapeutico e che un errore diagnostico possa talora avere conseguenze gravi, talora fatali. La diagnosi differenziale vede come parametro più importante la valutazione del LEC, spesso difficoltosa. Questa risulta, comunque, più agevole nelle strutture di Terapia Intensiva, dove ci si può avvalere di supporti quali la misurazione della pressione venosa centrale. I parametri distintivi di SIAD e CSW sono riportati in *tabella 11*.

L'approccio terapeutico al paziente con SIAD e iponatremia moderata e paucisintomatica prevede in primis la restrizione idrica, mentre nella CSW è indicata una vigorosa reintegrazione idrosalina. Un'errata condotta terapeutica – che preveda, per esempio, la restrizione idrica in caso di emorragia subaracnoidea associata a CSW – espone al rischio di infarto cerebrale con peggioramento del vasospasmo.

Classificazione e quadri clinici

Dal punto di vista pratico, occorre distinguere l'iponatremia secondo criteri di severità, acquisendo al contempo informazioni sulla rapidità con cui si è sviluppata:

- *lieve*, 130-135 mmol/L;
- *moderata*, 120-129 mmol/L;
- *severa*, < 120 mmol/L;
- *acuta*, insorta entro 48 ore;
- *cronica*, insorta oltre 48 ore.

Nell'*iponatremia acuta* (*tabella 12*) il quadro clinico è spesso legato alla severità del deficit:

- le forme lievi (sodiemia: 130-135 mmol/L) sono generalmente asintomatiche;
- le forme moderate (sodiemia: 120-129 mmol/L) presentano una sintomatologia del tutto aspecifica che può essere caratterizzata solamente da nausea, malessere generale, lieve instabilità ortostatica;
- le forme severe (sodiemia: inferiore a 120 mmol/L) possono manifestarsi con cefalea, agitazione, disorientamento, letargia;
- al di sotto di 115 mmol/L compaiono sovente le convulsioni e vi è rischio di danno cerebrale permanente, coma, arresto respiratorio, erniazione cerebrale, morte.

Non v'è dubbio, tuttavia, che quella appena esposta è una semplificazione grossolana della realtà e che, talora, la sintomatologia evolve in maniera imprevedibile.

Sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare sintomi neurologici da iponatremia (encefalopatia iponatremica) i

Tabella 9 Criteri per la diagnosi di SIAD.

Criteri essenziali	Criteri aggiuntivi
$P_{osm} < 275$ mosm/kg H ₂ O	Uricemia < 4 mg/dL
$U_{osm} > 100$ mosm/kg H ₂ O	Azotemia < 10 mg/dL
Euvolemia	Mancata risposta all'infusione di soluzione salina allo 0,9%
Na ⁺ urinario > 40 mmol/L	Correzione con restrizione idrica
Normale funzione surrenalica e tiroidea	Inadeguata diluizione delle urine da carico idrico
Non recente uso di diuretici	

Tabella 10 Condizioni e patologie cerebrali responsabili di SIAD (LEC espansi) o CSW (LEC contratto).

Encefaliti
Meningiti
Ascessi cerebrali
Ictus
Ematomi
Neoplasie
Chirurgia del sistema nervoso centrale

pazienti euvolemici (stati postchirurgici, polidipsia psicogena) e le donne in età fertile.

L'*iponatremia cronica* (*tabella 12*) è in genere paucisintomatica in assenza di eventi precipitanti o del raggiungimento di un valore soglia, che alcuni autori indicano intorno a 118 mmol/L negli anziani [23]. In realtà, non sono identificabili veri e propri valori soglia e la sintomatologia neurologica può svilupparsi anche in presenza di natremia non particolarmente ridotta.

Approccio diagnostico

L'approccio diagnostico al paziente con iponatremia si articola attraverso i seguenti passaggi:

- anamnesi accurata;
- valutazione dello stato del volume extracellulare e della volemia;
- esami di laboratorio.

Un'attenta raccolta della storia clinica del paziente può orientare circa la causa e la modalità di insorgenza dell'iponatremia. La conoscenza di patologie acute o croniche associate al disordine elettrolitico è di grande ausilio nell'inquadramento diagnostico.

Nel caso di SIAD da causa farmacologica, occorre sospendere il farmaco, laddove ciò sia possibile.

La valutazione dello stato del volume extracellulare (e in particolare della volemia) non sempre è agevole in clinica e si avvale dei seguenti parametri: turgore cutaneo, frequenza cardiaca, stato delle vene periferiche e dei bulbi oculari, distensione giugulare, variazioni della pressione arteriosa e

Tabella 11 Diagnosi differenziale tra SIAD e CSW.

Caratteristiche cliniche e biochimiche	SIAD	CSW
Stato del volume extracellulare	Aumentato	Ridotto
Volemia	Essenzialmente normale	Ridotta
Cambiamenti posturali di pressione arteriosa e polso	Assenti	Presenti
Membrane mucose	Normali	Secche
Vene periferiche	Normali	Appiattite
Pressione venosa centrale	Normale o lievemente aumentata	Ridotta
Uricemia	Ridotta	Normale o ridotta
Uremia/creatininemia	Ridotta	Aumentato
Ematocrito	Normale	Aumentato
Albuminemia	Normale	Aumentata
Potassiemia	Normale	Normale o aumentata
Sodiuria > 40 mmol/L	Presente	Presente
$U_{osm} > 100$ mosm/kg H ₂ O	Presente	Presente
Bilancio idrico	In equilibrio o lievemente positivo	Negativo
Bilancio del sodio	In equilibrio	Negativo
Perdita di peso	Assente	Presente
Trattamento	Restrizione idrica (iponatremia lieve) Soluzione NaCl 3% (iponatremia severa) Vaptani (antagonisti V ₂ R)	Soluzione salina (NaCl 0,9%) Soluzione NaCl 3% (casi selezionati)

Tabella 12 Manifestazioni cliniche dell'iponatremia.

Iponatremia acuta	Na ⁺ 130-135 mmol/L	Asintomatica
	Na ⁺ 120-129 mmol/L	Nausea, cefalea, malessere generale, crampi muscolari
	Na ⁺ 115-119 mmol/L	Agitazione, disorientamento, letargia, confusione, atassia, cadute a terra, tremori, agitazione
	Na ⁺ <115 mmol/L	Convulsioni, delirio, riflessi tendinei profondi iporeagenti, deficit neurologici focali, coma, paralisi pseudobulbare, respiro di Cheyne-Stokes, decesso
Iponatremia cronica	Generalmente paucisintomatica, ma talora può evolvere verso la sintomatologia neurologica dell'encefalopatia iponatremica (disorientamento, letargia, convulsioni, coma...)	

Nota: anche nelle forme acute non esiste sempre una stretta correlazione tra entità dell'iponatremia e sintomatologia. In particolare, alcune categorie di pazienti risultano più esposte all'encefalopatia iponatremica e non è sempre agevole rifarsi a tabelle riassuntive, che rischiano talora di risultare eccessivamente schematiche.

del polso periferico in clino e ortostatismo, bilancio idrico, variazioni del peso corporeo. Nei reparti di cure intensive il monitoraggio della pressione venosa centrale costituisce un parametro assai più preciso della volemia.

Gli esami di laboratorio che devono comparire nella cartella clinica del paziente con iponatremia sono soprattutto l'osmolalità plasmatica e urinaria e la sodiuria. Tuttavia, altri parametri di laboratorio possono essere molto utili, per esempio, nella diagnosi differenziale tra SIAD e CSW (*tabella 11*).

Come già accennato, in genere l'iponatremia si associa a ipo-osmolalità plasmatica (iponatremia ipotonica).

Si ha iperosmolalità nelle forme traslocazionali da iperglicemia o mannitolo ipertonico. A questo proposito, si ricorda che è stato stimato che un incremento di 100 mg/dL della glicemia riduce la natremia di 1,7 mmol/L.

Si ha iso-osmolalità nelle rare situazioni in cui vi è impiego di soluzioni irriganti "salt-free" isotoniche o di mannitolo al 5%.

Infine, un cenno a parte merita la condizione nota come "pseudoiponatremia", artefatto di laboratorio in corso di severe paraproteinemie o iperlipemie, problema che dovrebbe essere ormai definitivamente archiviato con l'avvento delle apparecchiature per la determinazione della sodiemia attualmente in uso nei laboratori.

L'osmolalità urinaria è anch'essa importante per la diagnosi, poiché sia la SIAD sia la CSW si caratterizzano per avere urine non massimamente diluite, ossia con osmolalità urinaria > 100 mosm/kg. Inoltre, alcuni autori utilizzano l'osmolalità urinaria come indicatore nel guidare la restrizione idrica nel caso di SIAD paucisintomatica.

La sodiuria è necessaria per ottenere informazioni utili sulla fonte della perdita di sodio. Per esempio, nel caso di perdita extrarenale di sodio (diarrea profusa, emorragie copiose, ustioni...) il sodio urinario è tendenzialmente basso, solitamente < 40 mmol/L.

Tabella 13 Approccio diagnostico al paziente con iponatremia.

Quali domande porsi di fronte al paziente con iponatremia?

1. Sintomatica o asintomatica?
2. Acuta o cronica?
3. Cause?

L'incremento dell'azotemia con creatinina nella norma o solo lievemente aumentata è un indicatore abbastanza sensibile di riduzione della volemia. Parametri bioumorali altrettanto utili sono l'uricemia, l'ematocrito, l'albuminemia. Devono essere altresì rilevati glicemia e assetto ormonale, con valutazione degli assi ipotalamo-ipofisi-tiroide e ipotalamo-ipofisi-surrene, dal momento che la diagnosi di SIAD prevede che siano stati preventivamente esclusi sia l'ipotiroidismo sia l'iposurrenalismo.

Terapia

Premesse

L'approccio terapeutico al paziente iponatremico è complesso (*tabella 13*). La tentazione di iniziare la terapia indipendentemente dal contesto in cui l'iponatremia si è sviluppata rimane, purtroppo, un rischio reale. Questa è l'anomalia che talora ancora si incontra nella pratica clinica. Alcuni elementi vanno considerati attentamente prima di iniziare una qualsiasi terapia per il paziente iponatremico.

1. Ricerca delle cause.
2. Presenza/assenza di sintomi.
3. Presenza di sintomatologia neurologica, valutandone la gravità.
4. Entità dell'iponatremia.
5. Insorgenza acuta o cronica.
6. Volemia del paziente.
7. Tipo di soluzione da infondere/ farmaci.

Sulle cause di iponatremia, argomento tuttora non raramente disatteso nella pratica clinica, ci si è lungo soffermati. Esula dallo scopo di questa revisione considerare a una a una le cause di iponatremia e le relative terapie. Tuttavia, è doveroso un breve cenno ad alcune situazioni peculiari che, pur potendosi incontrare nell'attività ospedaliera, trovano poco spazio nella trattativa convenzionale sull'argomento.

Come si evince dalla *tabella 6*, tra le innumerevoli cause di iponatremia vi è l'insufficienza surrenalica. L'iposurrenalismo secondario è spesso una condizione misconosciuta, che per certi versi può mimare la SIAD [24]; in questi casi, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi permette anche la risoluzione dell'iponatremia. Nell'iposurrenalismo primitivo, l'iponatremia è spesso associata a iperpotassiemia e, oltre ai glucocorticoidi a dosi variabili secondo la gravità del quadro clinico, preparati ad attività

mineralcorticoide (fludrocortisone 0,1-0,2 mg/die) sono generalmente necessari per la correzione del disordine endocrino ed elettrolitico.

L'iponatremia associata a ipotiroidismo ha quasi un valore aneddotico. Il riscontro dell'associazione, infatti, è davvero eccezionale [25] e, secondo molti autori, è da collegare più alle alterazioni della funzione renale, che talora si accompagnano all'ipotiroidismo grave, che alla deficienza di ormone tiroideo di per sé.

La diarrea profusa può associarsi a iponatremia con deplezione del volume plasmatico. La reintegrazione dei sali e dell'acqua con soluzione reidratante orale è senza dubbio il presidio di scelta, ma talora occorre ricorrere all'infusione di soluzione salina. Non raramente si associano altre alterazioni elettrolitiche, che dovranno essere parimenti corrette. Nel caso particolare del colera, la scelta della soluzione reidratante orale ottimale rimane dibattuta. Tuttavia, numerosi trial sembrano indicare la superiorità di soluzioni a ridotta osmolarità (< 270 mosm/L) – possibilmente preparate anche utilizzando riso o cereali, anziché glucosio, come substrato energetico – rispetto alle soluzioni classiche (> 310 mosm/L) nel ridurre il ricorso all'infusione venosa, a fronte, però, di una maggiore incidenza di iponatremia moderata (125-130 mmol/L).

Poste queste premesse, cercheremo ora di fornire alcune indicazioni pratiche, distinguendo due diverse condizioni che s'incontrano in clinica: il paziente asintomatico, con riscontro pressoché incidentale di iponatremia, e il paziente sintomatico.

Paziente asintomatico

In generale la terapia consiste nel trattamento delle patologie sottostanti, nella rimozione di fattori causali quali l'uso di tiazidici negli anziani, specie ipokaliemici, l'uso di farmaci che possono determinare SIAD, l'impiego di soluzioni salt-free nel periodo perioperatorio, situazioni di stress, dolore, ansia, nausea, che a loro volta stimolano la secrezione di ADH.

Nella SIAD (euvolemia con LEC espanso) si raccomanda la restrizione idrica come primo ausilio, con un apporto giornaliero complessivo d'acqua attorno a 800 mL e buon apporto di proteine e di sodio. In caso di fallimento di queste misure, in passato è stata proposta la demeclociclina (600-1.200 mg/die) che, inducendo diabete insipido, può aumentare la natremia [26]. Oggi questa pratica è caduta in disuso.

Paziente sintomatico

Occorre stabilire in primo luogo lo stato della volemia del paziente. A tale scopo, oltre ai dati reperibili dall'esame obiettivo (variazioni di pressione arteriosa e polso nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo, turgore cutaneo, pressione venosa giugulare...), possono essere di ausilio alcuni dati di laboratorio (tabella 11) e la valutazione del bilancio idrico giornaliero (nei pazienti ricoverati). Contemporaneamente all'acquisizione di questi importanti dati clinici, occorre valutare eventuali malattie concomitanti che possono associarsi a iponatremia (cirrosi epatica, scompenso cardiaco congestizio, ipotiroidismo, iposurrenalismo, insufficienza renale...) o terapie farmacologiche

potenzialmente in grado di indurre iponatremia mediata da una SIAD (tabella 8). Come si è più volte ricordato, l'osmolarità plasmatica e urinaria e la sodiuria sono parametri bioumorali importanti per un corretto inquadramento e per le successive decisioni terapeutiche.

A questo punto, sulla scorta dei dati acquisiti e della gravità dei sintomi, occorre decidere quale terapia è indicata.

Nel paziente sintomatico con *ipovolemia*, si deve ristabilire energicamente il volume extracellulare perduto, prediligendo la soluzione salina allo 0,9% e limitando l'impiego della soluzione ipertonica NaCl al 3% a casi selezionati con sintomi neurologici gravi e/o con insorgenza acuta. Nel caso particolare del paziente con CSW, una volta ristabilito il volume intravascolare è auspicabile l'uso di tavolette contenenti sale. L'impiego combinato di fludrocortisone (0,1-0,4 mg/die) è stato proposto per accelerare la risoluzione dell'iponatremia nella CSW, ma mancano prove di efficacia in grado di sostenere questa opzione come terapia di prima scelta.

Nel paziente sintomatico con *euvolemia o ipervolemia*, si utilizza una soluzione salina al 3%, eventualmente associata a furosemide per prevenire l'espansione del volume extracellulare, anche se non tutti gli autori concordano con questo approccio combinato. Se il paziente è euvolemico e paucisintomatico, soprattutto nel caso in cui l'osmolarità urinaria, pur essendo inappropriatamente aumentata, rimanga < 200 mosm/L, la restrizione idrica è il presidio principale, riservando l'infusione di soluzione ipertonica al 3% alle situazioni clinicamente più rilevanti.

Veniamo ora alla velocità di correzione dell'iponatremia in corso di infusione venosa di soluzione salina o di soluzione ipertonica. Schiacciato, da una parte, dal rischio dell'encefalopatia iponatremica di per sé e, dall'altra, dal dubbio di indurre una sindrome osmotica demielinizzante per una correzione troppo rapida, il clinico rimane spesso indeciso sulla condotta da seguire [27]. Le sindromi osmotiche demielinizzanti sono descritte soprattutto per incrementi della natremia > 12 mmol/L/24 ore-19 mmol/L/48 ore. È, pertanto, consigliabile non superare l'incremento di 8-10 mmol/L/24 ore, contemplando, comunque, la possibilità di un incremento più consistente (1-2 mmol/L/ora nelle prime ore) in caso di sintomi particolarmente severi e di iponatremia acuta. In soggetti malnutriti, alcolisti o ipopotassiemici la velocità di correzione deve essere più prudente e, secondo alcuni autori, non superare 4-8 mmol/L/die. Una condotta ragionevole è attenuare i sintomi neurologici, quindi ridurre la velocità di infusione. I diuretici dell'ansa, se associati all'infusione di soluzione ipertonica, aumentano la velocità di incremento della natremia, ma possono essere utili nelle forme acute e severe per ridurre l'espansione del LEC indotta dall'infusione di soluzione ipertonica.

Una volta scelta la soluzione da impiegare, le formule per stabilire la velocità di infusione sono molteplici. Quella suggerita da Adrogue e Madias [13] rimane la più utilizzata anche se negli ultimi anni sono emersi dubbi sulla sua reale capacità di stimare correttamente l'incremento della natremia, che sarebbe inferiore, secondo alcuni autori, a quello che si verifica in pratica, con conseguente rischio di indurre una correzione eccessiva della natremia. Tale rischio non sembra essere particolarmente evidente nelle prime ore di trattamento, mentre tende a evidenziarsi più tardivamente,

Tabella 14 Correzione dell'iponatremia.

Formula di Adrogúe e Madias (stima l'effetto sulla natremia di 1 L della soluzione infusa) Cambiamento della natremia = Concentrazione del sodio infuso – Natremia/H ₂ O totale +1	
H ₂ O totale = Peso corporeo in kg x 0,60 (uomini giovani e bambini)	
H ₂ O totale = Peso corporeo in kg x 0,50 (donne giovani e uomini anziani)	
H ₂ O totale = Peso corporeo in kg x 0,45 (donne anziane)	
Concentrazione di sodio delle diverse soluzioni per infusione ev	
Soluzione salina NaCl 0,9% (fisiologica)	154 mmol/L
Soluzione ipertonica NaCl 1,8%	308 mmol/L
Soluzione ipertonica NaCl 3%	513 mmol/L
Soluzione elettrolitica reidratante	140 Na ⁺ mmol/L
Ringer lattato	130 mmol/L
Soluzione glucosata 5%	0 mmol/L
NaCl fiale da 10 mL (2 mmol/mL)	20 mmol

Fonte: modificata da Adrogúe HJ, et al. N Engl J Med 2000;342(21):1581-9.

Tabella 15 Soluzione salina ipertonica.

Come ottenere una soluzione ipertonica NaCl attorno al 3% a partire dalla soluzione salina 0,9% NaCl

$$(250 \text{ ml di soluzione salina } 0,9\% \text{ NaCl} - 50 \text{ cc}) + 5 \text{ fiale NaCl da } 10 \text{ ml (2 mmol/mL di Na)} = 523 \text{ mmol/L di sodio (soluzione NaCl } 3,05\%)$$

La soluzione ipertonica NaCl 3% ha una concentrazione di sodio pari a 514 mmol/L, ma è difficilmente reperibile nei reparti di Medicina. La procedura indicata serve a produrre una soluzione ipertonica molto vicina alla soluzione ipertonica NaCl 3%

dal momento che la formula non considera le perdite renali ed extrarenali che via via si manifestano [28]. La formula di Adrogúe e Madias è applicabile a qualsiasi soluzione s'intenda infondere e definisce l'incremento della natremia (in mmol/L) che otterrà l'infusione di 1 L della soluzione scelta. Quindi, dividendo questo valore per 24 si ottiene la velocità di correzione oraria (tabella 14). Un'altra difficoltà che può incontrare il medico nella gestione del paziente con iponatremia severa è, spesso, la mancata disponibilità di soluzioni saline ipertoniche precostituite al 3%. In tabella 15 sono riportate schematicamente le procedure per creare rapidamente soluzioni saline ipertoniche partendo dalle fiale di NaCl 2 mmol/mL, presenti nei reparti medici, e dai flaconi di soluzione fisiologica. I calcoli riportati in tabella 15 si riferiscono al flacone di soluzione fisiologica da 250 mL. La soluzione che si ottiene (NaCl 3,05%) ha una concentrazione di sodio pari a 523 mmol/L, molto simile alla soluzione ipertonica al 3% di NaCl (513 mmol/L). Durante l'infusione di soluzione ipertonica è fondamentale lo stretto monitoraggio clinico e dei livelli sierici di Na⁺, con prelievi ogni 4 ore.

Nuove prospettive terapeutiche

Le nuove prospettive terapeutiche, oggetto di studi clinici appena conclusi o ancora in corso, sono rappresentate dagli antagonisti dei recettori dell'ADH (vaptani), definiti anche "acquaretici" in quanto promuovono l'escrezione renale di H₂O libera. In considerazione del loro meccanismo d'azione, trovano indicazione nei pazienti con iponatremia euvolemica o ipervolemica, di entità lieve-moderata, mentre per le forme acute severe l'infusione di soluzione ipertonica (NaCl

3%) rimane tuttora il cardine della terapia. Gli studi sono stati condotti finora in pazienti con cirrosi epatica, scompenso cardiaco congestizio e SIAD. Sono controindicati nelle forme ipovolemiche e non sono ritenuti utili nella polidipsia psicogena.

I recettori per l'ADH sono di tre sottotipi con effetti e distribuzione diversi:

- V_{1a}: vasocostrizione, ipertrofia miocardica, aggregazione piastrinica, glicogenolisi, contrazione uterina. Sono localizzati in muscolatura liscia vasale, piastrine, epatociti e miometrio;
- V_{1b}: rilascio di ACTH. Sono localizzati nell'ipofisi anteriore;
- V₂: sintesi e inserimento dei canali per l'H₂O (acquaporine), vasodilatazione, rilascio del fattore VIII e del fattore di von Willebrand. Sono localizzati in corrispondenza di tubulo collettore, parete muscolare vasale, endotelio [29].

Il meccanismo d'azione dei vaptani è da ricercare nella riduzione dei livelli di acquaporina₂, molecola con affinità per il recettore V₂ dell'ADH. Durante il loro impiego non è indispensabile la restrizione idrica.

Le molecole finora studiate sono: conivaptan, tolvaptan, lixivaptan, satavaptan, tutti inibitori del recettore V₂ a eccezione del conivaptan, che esplica la sua azione nei confronti sia del recettore V_{1a} sia del recettore V₂. La doppia azione del conivaptan è utile nei pazienti con scompenso cardiaco, perché induce aumento della gittata cardiaca, riduzione delle resistenze periferiche e riduzione della pressione arteriosa per effetto dell'antagonismo sul recettore V_{1a}.

Nel 2005 la Food and Drug Administration ha approvato l'uso del conivaptan per via endovenosa come terapia a breve termine nei pazienti ospedalizzati euvolemici e ipervolemici.

A lungo termine, tuttavia, può interferire con l'azione di altri farmaci, poiché inibisce il CYP3A4. Gli effetti collaterali più frequenti sono il rischio di sovracorrezione (osservata con una certa frequenza, pur in assenza di conseguenze cliniche), reazioni locoregionali nelle sedi di infusione, ipotensione arteriosa, sete, polidipsia, ipovolemia [30].

Anche per il satavaptan è frequente la correzione troppo rapida della natremia, pur in assenza di conseguenze.

Il lixivaptan si è mostrato efficace nel trattamento di cirrosi, scompenso cardiaco e SIAD; è ben tollerato e ha effetti collaterali sovrapponibili al placebo.

Il tolvaptan, valutato in due trial randomizzati in doppio cieco (SALT 1-2) per 30 giorni in pazienti iper o euvolemici, ha come effetti collaterali sete, secchezza delle fauci, in alcuni casi incremento eccessivo della natremia, con eventi avversi e decessi sovrapponibili al gruppo con placebo. Nello studio Everest (American College of Cardiology Meeting, 2007) si sono valutate tollerabilità, efficacia e sicurezza del tolvaptan in pazienti con scompenso cardiaco congestizio nelle Classi NYHA III e IV; non si è avuta evidenza di riduzione né di mortalità né delle giornate di degenza, mentre si è registrato un incremento della sodiemia e l'attenuazione di edemi e dispnea.

Dagli studi sinora condotti, i vaptani sembrano poter apportare vantaggi nella terapia dello scompenso cardiaco, mostrando al contempo sicurezza ed efficacia a breve termine, pur non riducendo la mortalità [31]. Sembrano, inoltre, promettenti nella terapia della cirrosi epatica e della SIAD.

Attualmente questa nuova categoria di farmaci, che sarà presto disponibile per la pratica clinica anche in Italia, appare una possibile vantaggiosa risorsa nella difficile gestione delle iponatremie a volume normale o espanso [32,33]. Occorreranno, tuttavia, ulteriori studi per definirne la reale efficacia, gli effetti a distanza e nelle terapie a lungo termine [34]. Il primo farmaco appartenente a questa nuova categoria a essere commercializzato in Italia sarà il tolvaptan, che avrà inizialmente come unica indicazione la SIAD.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Asadollahi K, Beeching N, Gill G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM* 2006;99(12):877–80.
- [2] Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356(20):2064–72.
- [3] Singla I, Zahid M, Good CB, Macioce A, Sonel AF. Effect of hyponatremia (< 135 mEq/L) on outcome in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100(3):406–8.
- [4] Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Piña IL, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* 2007;167(18):1998–2005.
- [5] Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40(4):802–10.
- [6] Kim DJ, Lee SK, Jo JW, Kim SJ, Kwon CH, Park JW, et al. Prognosis after liver transplantation predicted by preoperative MELD score. *Transplant Proc* 2006;38(7):2095–6.
- [7] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130(6):1652–60.
- [8] Whelan B, Bennett K, O'Riordan D, Silke B. Serum sodium as a risk factor for in-hospital mortality in acute unselected general medical patients. *QJM* 2009;102(3):175–82.
- [9] Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med* 2007;120(8):653–8.
- [10] 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.
- [11] Shutty Jr MS, Briscoe L, Sautter S, Leadbetter RA. Neuropsychological manifestations of hyponatremia in chronic schizophrenic patients with the syndrome of psychosis, intermittent hyponatremia and polydipsia (PIP). *Schizophr Res* 1993;10(2):125–30.
- [12] 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.
- [13] Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(21):1581–9.
- [14] Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332(7543):702–5.
- [15] Orakzai RH, Orakzai SH, Hasley PB. Treating hyponatremia: how slow is safe? Central pontine myelinolysis despite appropriate correction of hyponatremia. *Eur J Intern Med* 2008;19(6):e29–31.
- [16] Le Berre JP, Desramé J, Lecoules S, Coutant G, Béchade D, Algayres JP. Hyponatremia due to tramadol. *Rev Med Interne* 2007;28(12):888–9.
- [17] Liapis K, Apostolidis J, Charitaki E, Panitsas F, Harhalakis N, Nikiforakis E. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with imatinib. *Ann Pharmacother* 2008;42(12):1882–6.
- [18] Esposito P, Rampino T, Gregorini M, Soccio G, Piotti G, Bedino G, et al. Severe symptomatic hyponatremia during sibutramine therapy: a case report. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):137–9.
- [19] Berker D, Aydin Y, Arduç A, Ustün I, Ergün B, Guler S. Severe hyponatremia due to rosiglitazone use in an elderly woman with diabetes mellitus: a rare cause of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocr Pract* 2008;14(8):1017–9.
- [20] Kohen I, Voelker S, Manu P. Antipsychotic-induced hyponatremia: case report and literature review. *Am J Ther* 2008;15(5):492–4.
- [21] Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(4):182–7.
- [22] Palmer BF. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(2):262–8.
- [23] Smellie WS, Heald A. Hyponatraemia and hypernatraemia: pitfalls in testing. *BMJ* 2007;334(7591):473–6.
- [24] Faustini-Fustini M, Anagni M. Beyond semantics: defining hyponatremia in secondary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 2006;29(3):267–9.
- [25] Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(5):598–9.
- [26] Halperin ML, Kamel KS. A new look at an old problem: therapy of chronic hyponatremia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(1):2–3.
- [27] Faustini-Fustini M. In: Beck-Peccoz P, editor. Le iponatremie di origine centrale. Ipfisi. Roma: Pensiero Scientifico; 2009.

- [28] 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.
- [29] Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69(12):2124–30.
- [30] Annane D, Decaux G, Smith N, Conivaptan Study Group. Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2009;337(1):28–36.
- [31] Oghlakan G, Klapholz M. Vasopressin and vasopressin receptor antagonists in heart failure. *Cardiol Rev* 2009;17(1):10–5.
- [32] Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al., SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2099–112.
- [33] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11 Suppl 1): S1–21.
- [34] Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al., SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):705–12.