

LA IPONATREMIA

LUCIA STALTERI- *CARMELA LINDA MANDINA - GIUSEPPE LO PICCOLO - GIOVANNI PUGLIESE - SALVATORE C. RUFFO - MAURIZIO VIRNUCCIO - SALVATORE VITTORIA - *GASPARE MARINELLO - ANDREA STALTERI

Azienda Ospedaliera di Sciacca - Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi - (Direttore: Dr. A. Stalteri) - Struttura Complessa di Anestesia e Rianimazione - (Direttore: Dr. S. Bono Catanzaro)

[Hyponatremia]

RIASSUNTO

Per iponatremia si intende una riduzione della concentrazione plasmatica del sodio con sodiemia inferiore a 135 mEq/litro.

Alla base del meccanismo fisiopatologico dell'iponatremia esiste, nella maggior parte dei casi, una alterazione della escrezione renale dell'acqua libera, come nell'insufficienza renale avanzata, o alterazione dell'escrezione dell'acqua dovuta ad una modificazione dei livelli di ADH plasmatico, come nella deplezione del volume plasmatico, SIADH, insufficienza surrenalica, ipotiroidismo.

Quindi un normale carico d'acqua non sarà eliminato correttamente in quanto o è alterato lo stimolo al rilascio o è alterato il livello di ormone antidiuretico.

Si distinguono due tipi di iponatremia: con elevati livelli di ADH e con ridotti livelli di ADH.

Diagnosi: per la diagnosi differenziale di iponatremia occorrono l'osmolalità plasmatica, l'osmolalità urinaria e la concentrazione urinaria di sodio.

Terapia: La terapia del disordine elettrolitico deve essere commisurata alla situazione clinica del paziente: nel caso in cui il paziente è asintomatico si inizia con una graduale restrizione idrica o la somministrazione di saline isotoniche; una terapia più aggressiva va intrapresa nei pazienti sintomatici, con l'utilizzo di saline ipertoniche. Nel trattamento di un paziente iponatremico dobbiamo considerare alcuni punti molto importanti:

- il rischio della demielinizzazione osmotica, il tasso appropriato della correzione elettrolitica per minimizzare questo rischio,

- il metodo più adatto per aumentare la concentrazione plasmatica del sodio, la stima del deficit del sodio, il trattamento del paziente nel quale si è verificata una correzione troppo rapida della natremia.

Parole chiave: Iponatremia, Ipoosmolalità, Iponatremia ipotonica, Iponatremia isotonica, Iponatremia ipertonica, SIADH, Pseudoiponatremia

Introduzione

Nella maggior parte dei casi l'iponatremia è causata dall'assunzione d'acqua (sia per via orale che endovenosa) e dalla sua ritenzione. Nei soggetti normali un carico d'acqua sarà rapidamente elimi-

SUMMARY

In almost all cases, hyponatremia results from the intake and subsequent retention of water. A water load will, in normal subjects, be rapidly excreted as dilutional fall in plasma osmolality suppresses the release of antidiuretic hormone (ADH), thereby allowing the excretion of a dilute urine. The maximum rate of water excretion on a regular diet is over 10 liter per day, thereby providing an enormous range of protection against the development of hyponatremia.

Some patients with primary polydipsia retain water and become hyponatremic because they drink such large quantities of fluid that they overwhelm the excretory capacity of the kidney. In almost all cases, however, hyponatremia occurs because there is an impairment in renal water excretion, due most often to an inability to suppress ADH release.

It should also be emphasized that, in selected patients, multiple factors may contribute to the fall in plasma sodium concentration. Symptomatic infection with human immunodeficiency virus (HIV) is an example of this phenomenon, as volume depletion, the syndrome of inappropriate ADH secretion, and adrenal insufficiency all may be present.

Diagnosis – Three laboratory findings also may provide important information in the differential diagnosis of hyponatremia: the plasma osmolality; the urine osmolality; and the urine sodium concentration.

Therapy - When considering the treatment of patients with hyponatremia, five issues must be addressed:

- *The risk of osmotic demyelination*
- *The appropriate rate of correction to minimize this risk*
- *The optimal method of raising the plasma sodium concentration*
- *Estimation of the sodium deficit if sodium is to be given*
- *Management of the patient in whom overly rapid correction has occurred*

Key words: Hyponatremia, Hypoosmolality, Hyponatremia hypotonic, Hyponatremia isotonic, Hyponatremia hypertonic, SIADH, Pseudohyponatremia

nato quando la riduzione dell'osmolalità plasmatica sopprime il rilascio dell'ormone antidiuretico (ADH), permettendo così l'escrezione di urina diluita. Il livello massimo di escrezione d'acqua, per una dieta normale, è oltre 10 litri al giorno, garantendo così un intervallo molto ampio di prote-

zione dallo sviluppo di iponatremia.

Alcuni pazienti con Polidipsia primaria diventano iponatremici poichè introducono liquidi in quantità tale da superare la capacità escretoria del rene. Quasi sempre l'iponatremia si verifica perché c'è un'alterazione dell'escrezione renale dell'acqua, dovuta ad un'incapacità a sopprimere il rilascio di ADH.

La classificazione dell'iponatremia su base eziologica ne individua due sottocategorie: iponatremia con livelli di ADH elevati e iponatremia con livelli di ADH ridotti.

Cause maggiori di iponatremia

Iponatremia con livelli di ADH elevati

- **Deplezione del volume effettivo circolante**

Reale deplezione del volume

Scompenso cardiaco congestizio

Cirrosi

Diuretici tiazidici

- **Sindrome da inappropriata secrezione di ADH**

- **Modificazioni ormonali**

Insufficienza surrenalica

Ipotiroidismo

Gravidanza

Iponatremia con livelli di ADH ridotti

- **Insufficienza renale avanzata**

- **Polidipsia primaria**

- **Potomania dei bevitori di birra**

Pseudoiponatremia

- **Osmolalità plasmatica elevata-iperipleglicemia, mannitolo, urea nell'IR**

- **Osmolalità plasmatica normale-iperlipidemia, iperproteinemia, soluzioni di glicina**

Iponatremia con livelli di ADH elevato

Le cause più comuni di iponatremia sono: la deplezione del volume circolante e la sindrome da inappropriata secrezione di ADH.

- **La deplezione del volume circolante effettivo**

La ridotta perfusione tissutale è un potente stimolo per il rilascio di ADH. Tale risposta è mediata dai barocettori del seno carotideo che rilevano la riduzione della pressione o dello stiramento e possono superare l'effetto inibitorio dell'iponatremia sulla secrezione di ADH. Quindi l'iponatremia si può sviluppare in pazienti con tali alterazioni.

Deplezione reale del volume dovuta a vomito, diarrea, emorragie

La sudorazione è associata con la perdita di

acqua libera, la quale innalza la concentrazione plasmatica di sodio, tranne che si verifichi un equivalente aumento dell'assunzione di acqua. I maratoneisti compensano le perdite d'acqua, che si verificano col sudore, in cui è contenuto sodio, con soluzioni d'acqua contenente destrosio, con l'effetto di una riduzione della natremia^(2,3).

La reintegrazione dell'equilibrio idrico in caso di diarree colera-indotte con soluzioni ipoosmolari può essere la causa di maggiore incidenza di iponatremia se paragonata alla somministrazione di soluzioni standard (a concentrazioni di sodio più elevate)⁽⁴⁾.

Scompenso cardiaco

Sebbene il volume plasmatico possa risultare incrementato in questa patologia, la pressione rilevata dai barocettori del seno carotideo è ridotta per la diminuita gittata cardiaca⁽⁵⁾. Questo costituisce uno stimolo per il rilascio di ADH.

La concentrazione di ADH tende a modificarsi in base alla gravità della malattia; lo sviluppo dell'iponatremia fornisce un importante fattore prognostico negativo cardiovascolare.

L'iponatremia, che si sviluppa in soggetti con insufficienza cardiaca, deriva dall'incapacità ad eliminare l'acqua ingerita. Tale problema è da collegare alla riduzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa sistemica che inducono la secrezione di tre ormoni "ipovolemici": renina, ADH, e norepinefrina^(6,7,8).

E'importante sottolineare che pazienti edematosi con insufficienza cardiaca, che presentano aumento del volume plasmatico e del liquido extracellulare, effettivamente hanno una riduzione del volume circolante, in quanto la ridotta gittata cardiaca diminuisce la pressione di perfusione a livello dei barocettori del seno carotideo e a livello delle arteriole afferenti.

Le modificazioni neuroumorali indotte (ADH) limitano l'escrezione di sodio e acqua nel tentativo di ripristinare una pressione di perfusione normale. Il rilascio di ADH promuove direttamente il riassorbimento nei tubuli collettori, mentre l'angiotensina II e la norepinefrina riducono la perdita d'acqua distale attraverso la riduzione della filtrazione glomerulare e l'aumento del riassorbimento di sodio e acqua. La ridotta gittata cardiaca e livelli elevati di angiotensina II sono inoltre un potente stimolo della sete, che porta ad un elevato introito d'acqua.

Cirrosi epatica

L'iponatremia è un problema molto frequente

nei pazienti con cirrosi epatica avanzata.

La patogenesi dell'iponatremia, nel cirrotico, fa riferimento alle modificazioni emodinamiche e agli adattamenti neuromorali secondari che si verificano in questi pazienti.

Vasodilatazione e circolazione iperdinamica

I pazienti con cirrosi e ascite presentano riduzione marcata delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa media ed incremento della gittata cardiaca^(9,10,11). Il territorio vascolare maggiormente interessato dalla vasodilatazione è quello splanchnico⁽¹²⁾. La vasodilatazione nella cirrosi viene spiegata con l'aumento della produzione di Ossido nitrico e Prostaglandine. La produzione di N.O. è stimolata dalle endotossine assorbite dal tratto gastrointestinale, il quale è in deficit funzionale a causa dello shunt porto-sistemico e a causa della ridotta funzione reticolo-endoteliale nella cirrosi^(13,14).

La riduzione della pressione a livello dei barocettori carotidei e renali, indotta dalla vasodilatazione, conduce all'attivazione di meccanismi neuromorali sodio-ritentivi nel tentativo di ripristinare la normale pressione di perfusione.

• Ritenzione d'acqua e sviluppo di iponatremia

L'escrezione d'acqua è normale nei pazienti cirrotici prima che sviluppino l'ascite e peggiora dopo gradualmente con la progressione della malattia epatica. Tale anomalia è collegata con l'aumentato rilascio di ADH^(15,16,17), poichè è necessaria l'inibizione del rilascio di ADH per l'escrezione di un carico d'acqua. L'incapacità ad eliminare l'acqua conduce naturalmente all'iponatremia⁽¹⁸⁾. Così i pazienti cirrotici con ascite presentano ritenzione urinaria di sodio, incremento del sodio corporeo totale, ed iponatremia diluizionale. Altri due fattori possono contribuire alla tendenza all'iponatremia nei pazienti cirrotici:

◆ La terapia diuretica può peggiorare la perfusione tissutale, riducendo l'escrezione d'acqua libera⁽¹⁹⁾. Ciò accade in pazienti con ascite, ma senza edemi periferici, nel momento in cui vengono rimossi liquidi troppo rapidamente.

◆ Forti bevitori di birra introducono una grande quantità di liquidi, aumentando la tendenza all'iponatremia⁽²⁰⁾.

Diuretici tiazidici

L'iponatremia è una complicanza occasionale, ma potenzialmente fatale della terapia diuretica. In tutti i casi di iponatremia severa che si instauri rapidamente è da sospettare l'assunzione di diuretici

ci^(21,22,23,24). I tiazidici agiscono a livello della corticale nel tubulo distale; essi non interferiscono con la funzione della midollare o con la ritenzione d'acqua ADH indotta. La combinazione della escrezione del sodio e del potassio (dovuta all'uso dei diuretici) e l'aumento del riassorbimento di acqua (ADH-indotta) determinano l'escrezione di urine con una concentrazione di sodio e potassio maggiore del plasma. La perdita di questi fluidi può indurre iponatremia indipendentemente dagli introiti d'acqua.

L'iponatremia si sviluppa entro le prime due settimane di terapia se la dose di farmaco e l'apporto dietetico rimangono costanti.

Aumentato introito d'acqua

Alcuni pazienti che sviluppano iponatremia presentano una spiccata tendenza alla polidipsia: infatti, solo una dose di diuretico può ridurre la concentrazione di sodio plasmatico di 5-6 mEq nelle prime 6 ore e di 18 mEq in 36 ore.

• Alterazione dell'escrezione d'acqua

L'aumentato apporto idrico provoca iponatremia solo se è presente anche un'alterazione dell'escrezione d'acqua. Sono noti almeno tre meccanismi che conducono all'iponatremia:

• la deplezione del volume stimola il rilascio di ADH, determinando così l'escrezione di urine concentrate⁽²⁵⁾.

• il rilascio di ADH in alcuni pazienti può essere indotto dalla nausea ed altri sintomi neurologici.

• l'acqua può essere ritenuta anche in assenza di ADH. I pazienti più anziani hanno una ridotta capacità ad eliminare un carico d'acqua, effetto che è più evidente nei soggetti che precedentemente hanno sviluppato iponatremia diuretico-indotta⁽²⁶⁾. Il motivo per cui ciò si verifica non è chiaro, anche se la ridotta produzione intrarenale di prostaglandine può avere un ruolo. Tale difetto nell'escrezione dell'acqua potrebbe essere peggiorato dalla riduzione del potere diluente indotta dai diuretici, poichè il riassorbimento di NaCl senza acqua, presso il sito del tubulo distale sensibile ai tiazidici, normalmente riduce l'osmolalità urinaria.

I pazienti con iponatremia indotta da diuretici si comportano come se il loro volume plasmatico fosse espanso e ciò trova una spiegazione nella ritenzione primaria d'acqua: il peso corporeo è inizialmente aumentato; il BUN e la concentrazione plasmatica della creatinina sono normali⁽²⁷⁾; l'ipouricemia indotta dall'escrezione urinaria di acido urico può essere presente.

Si può affermare che esistono due forme di

iponatremia indotta dai diuretici: una indotta dal rilascio di ADH come conseguenza della deplezione di volume; l'altra in cui il paziente presenta una lieve espansione del volume.

• La sindrome da inappropriata secrezione di ADH

L'iponatremia dovuta alla SIADH è caratterizzata dai seguenti dati di laboratorio^(28,29,30,31,32):

- una riduzione dell'osmolalità plasmatica
- una elevata osmolalità urinaria (sopra 100 mOsm/Kg e di solito 300 mOsm/Kg)
- una concentrazione urinaria del sodio solitamente sopra 40 mEq/l
- una concentrazione plasmatica della creatinina normale
- un bilancio normale acido-base e del potassio
- funzione surrenalica e tiroidea normali

Tale sindrome dovrebbe essere sospettata in ogni paziente che presenti iponatremia, ipoosmolalità, osmolalità urinaria di circa 100 mOsm/Kg, concentrazione urinaria di sodio di circa 40 mEq/L, equilibrio acido-base e potassiemia normali, ed una ridotta concentrazione plasmatica di acido urico⁽³³⁾.

Un inappropriato rilascio di ADH da qualsiasi causa provoca iponatremia a seguito dell'interferenza con la diluizione urinaria, prevenendo così l'escrezione dell'acqua ingerita. Sebbene sia incrementato il rilascio o l'attività di ADH nella sindrome, più di 1/3 di pazienti presentano uno spostamento verso il basso dell'osmostato per cui la concentrazione del sodio plasmatico è regolata ad un livello inferiore, tipicamente compreso tra 125 e 135 mEq/L.

La sindrome SIADH è causata da:

- disturbi del SNC (infarto, emorragia, infezione, trauma, psicosi),
- tumori, farmaci, chirurgia addominale o toracica, malattie polmonari, terapia ormonale, infezione da HIV, idiopatica, sindrome sale-disperdente.

Il carcinoma polmonare a piccole cellule è la causa della produzione ectopica di ADH, sebbene sia dovuta anche ad altri tumori polmonari. Cause meno comuni di produzione ectopica di ADH comprendono il tumore del duodeno e del pancreas, ed un neuroblastoma olfattorio (estesioneuroblastoma)⁽³⁴⁾.

Farmaci

Alcune sostanze possono promuovere il rilascio di ADH, specialmente gli agenti ipoglicemizzanti orali clorpropamide, carbamazepina, dosi ele-

vate di "ciclofosfamide"^(35,36,37,38,39).

Studi sperimentali suggeriscono che la clorpropamide possa aumentare la capacità di concentrazione incrementando il riassorbimento di sodio nell'ansa di Henle (migliorando lo scambio contro-corrente) ed aumentando la permeabilità del tubulo collettore all'acqua.

SIADH dovuta ad elevate dosi di ciclofosfamide endovenosa può rappresentare un problema abbastanza serio in quanto tali pazienti ricevono un quantitativo elevato di fluidi prima di essere sottoposti a questo regime per evitare l'insorgenza di cistiti emorragiche. Tale complicanza si è verificata con dosi comprese tra 30-50 mg/Kg usate per curare neoplasie, o 6mg/m² come previsti nel protocollo STAMP nella preparazione al prelievo del midollo osseo. L'iponatremia si può verificare anche a dosi più basse (10-15 mg/Kg) che sono previste in modo intermittente nelle patologie autoimmuni come la nefrite lupica.

La nausea indotta dalla chemioterapia può contribuire in tal senso, in quanto la nausea è un potente stimolo al rilascio di ADH.

La SIADH può essere anche associata all'uso di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (fluoxetina, sertralina)⁽⁴⁰⁾. Altri farmaci che raramente sono associati con la SIADH sono la vincristina, vinblastina, cisplatino, tiotixene, tioridazina, aloperidolo, amitriptilina, sertralina, inibitori delle monoamminoossidasi, bromocriptina, lorcaide, ed ecstasy^(41,42). L'iponatremia può essere indotta anche dalla somministrazione di ADH esogeno, come vasopressina endovenosa per bloccare emorragie gastrointestinali o dDVAP per trattare il diabete insipido centrale o la disfunzione piastrinica.

Chirurgia maggiore

La chirurgia toracica o addominale è comunemente associata ad una ipersecrezione di ADH, risposta che probabilmente è mediata dalle afferenze dolorifiche^(42,43,44,45,46). L'iponatremia è una complicanza tardiva della chirurgia pituitaria trans-sfenoidale che si verifica nel 21-35% dei casi^(47,48). Sebbene possa contribuire il deficit di cortisolo, la causa reale è la lesione della ghiandola pituitaria posteriore che provoca rilascio di ADH. La caduta della concentrazione plasmatica di sodio è più evidente nella sesta-settima giornata postoperatoria.

Malattie polmonari

Malattie polmonari, specie polmoniti (virali, batteriche, tubercolari) possono provocare la

SIADH, anche se il meccanismo che la causa non è noto. Un evento simile si può riscontrare in patologie come l'asma, l'atelettasia, l'insufficienza respiratoria acuta, e lo pneumotorace.

Somministrazione di ormoni

La SIADH può derivare da una somministrazione esogena di ormoni, come la vasopressina (usata per controllare le emorragie gastrointestinali), la desmopressina (dDVAP, usata per curare la malattia di von Willebrand, l'emofilia, o alterazioni piastriniche), o l'ossitocina (per indurre il parto)^(49,50,51,52).

Infezione da HIV

Una causa sempre più frequente di iponatremia è l'infezione da HIV sintomatica, ed anche l'AIDS e il complesso correlato all'AIDS (oggi definita infezione da HIV sintomatica precoce)⁽⁵³⁾.

Idiopatica

La causa più probabile di questa patologia sembra essere un tumore occulto (il carcinoma a cellule a chicchi d'avena, il neuroblastoma olfattorio) ed in pazienti più anziani, l'arterite temporale^(54,55).

Sindrome sale-disperdente cerebrale

Una rara sindrome descritta in pazienti con patologie cerebrali (specie emorragie subaracnoidee), che è simile in tutto alla SIADH, tranne che per la perdita del sale che è un difetto primario e determina la deplezione del volume ed induce un rilascio di ADH^(56,57,58,59,60,61). In aggiunta alla perdita del sale tali pazienti, possono presentare ipouricemia, dovuta all'aumentata escrezione di acido urico^(62,63,64). L'andamento dell'ipouricemia, dopo la terapia dell'iponatremia, può essere utile per distinguere la sindrome sale-disperdente cerebrale dalla SIADH. Un algoritmo proposto suggerisce che, dopo la correzione dell'iponatremia con la restrizione dei fluidi, è più probabile che sia presente la sindrome sale-disperdente cerebrale se l'ipouricemia continua contemporaneamente con un'elevata frazione d'escrezione degli urati (> 10%).

L'eziologia di questa sindrome non è chiara. Alcuni studi sostengono l'esistenza di un fattore circolante che peggiora la funzione tubulare renale in pazienti con patologie intracraniche, la maggior parte dei quali hanno una concentrazione plasmatica del sodio normale.

E' stato proposto che un ormone natriuretico venga rilasciato dall'encefalo in risposta a determi-

nate lesioni; venne preso in considerazione il peptide natriuretico atriale, il peptide natriuretico encefalico, e la ouabaina endogena.

• **Modificazioni ormonali**

L'iponatremia si verifica in pazienti con insufficienza surrenalica e con ipotiroidismo. Il rilascio di gonadotropina corionica umana durante la gravidanza può essere responsabile della lieve modificazione dell'osmostato verso il basso, conducendo ad una riduzione della concentrazione plasmatica di sodio di circa 5 mEq/l⁽⁶⁵⁾.

Iponatremia con livelli di ADH ridotto

Esistono due casi in cui l'iponatremia si verifica sebbene l'ormone ADH sia soppresso: insufficienza renale avanzata e polidipsia primaria.

• **Insufficienza renale**

La natremia si mantiene normale in assenza di oliguria o insufficienza renale avanzata⁽⁶⁶⁾. In quest'ultima situazione l'osmolalità urinaria si eleva a 250 mOsm/Kg nonostante la soppressione dell'ADH; la diuresi osmotica, indotta dall'aumentata escrezione dei soluti per quota di nefroni funzionanti, è considerata responsabile dell'alterazione della diluizione delle urine⁽⁶⁷⁾.

• **Polidipsia primaria**

La polidipsia primaria è un disturbo caratterizzato dalla alterazione dello stimolo della sete. E' spesso osservata nei soggetti ansiosi, donne di mezza età e pazienti psichiatrici, particolarmente coloro che assumono farmaci antipsicotici nei quali l'effetto collaterale comune della secchezza delle fauci stimola la sete^(68,69,70). La polidipsia si può verificare a seguito di lesioni ipotalamiche (patologie infiltrative come la sarcoidosi) che colpiscono direttamente i centri della sete⁽⁷¹⁾.

La concentrazione plasmatica del sodio è normale o leggermente ridotta nella polidipsia primaria, in quanto l'acqua in eccesso è escreta rapidamente. Tali pazienti possono essere asintomatici o lamentare polidipsia e poliuria. In rari casi l'introito idrico può eccedere i 10-15 litri al giorno e può derivare una iponatremia potenzialmente fatale persino se le urine sono diluite al massimo con osmolalità al di sotto di 100 mOsm/Kg^(72,73). Si può verificare una iponatremia gravissima anche dopo l'ingestione dell'anfetamina ecstasy⁽⁷⁴⁾.

• **Scarso introito di soluti con la dieta**

Bevitori di birra o pazienti malnutriti possono presentare riduzione della capacità escretoria che è collegata allo scarso apporto dietetico al di sotto dell'80%^(75,76,77).

I soggetti normali eliminano tra 600 e 900 mOsm/Kg di soluti al giorno (sali di sodio, potassio e urea); quindi se l'osmolalità minima urinaria è di 60 mOsm/Kg, il quantitativo massimo di urine eliminabili sarà di 10-15 litri al giorno. La birra non contiene sodio, potassio o proteine per cui il carico di carboidrati inibisce la distruzione delle proteine endogene e l'escrezione dell'urea. La escrezione quotidiana di soluti cade sotto i 250 mOsm/Kg provocando una riduzione nella eliminazione di urine sotto i 4 litri al giorno, anche se le urine sono debitamente diluite. L'iponatremia si svilupperà se verrà introdotta una quota di liquidi maggiore di 4 litri.

Iponatremia con osmolalità plasmatica normale o elevata

L'iponatremia con "*osmolalità plasmatica elevata*" è spesso dovuta a iperglicemia; una causa meno frequente è la somministrazione e ritenzione di mannitolo ipertonico. In questi casi l'aumento dell'osmolalità plasmatica, indotto dal glucosio o mannitolo, spinge l'acqua fuori dalle cellule, riducendo la concentrazione plasmatica di sodio per diluizione. Un fenomeno simile si può verificare quando, somministrate immunoglobuline per via endovenosa in una soluzione al 10% di maltosio, quest'ultimo viene trattenuto in pazienti con insufficienza renale.

Da alcuni calcoli emerge che la concentrazione plasmatica di sodio dovrebbe ridursi di 1 mEq/L ad ogni rialzo di 62 mg/dl della concentrazione di glucosio o mannitolo⁽⁷⁸⁾. Tali calcoli sono ipotetici poiché non tengono conto della diuresi osmotica tipicamente indotta dall'eliminazione del glucosio con le urine. La somministrazione di insulina riporta il glucosio e l'acqua nelle cellule, convertendo il movimento dell'acqua ed elevando la concentrazione del sodio.

"*Iponatremia isoosmotica*" si verifica con l'aggiunta al liquido extracellulare di una soluzione isoosmotica non contenente sodio.

Tale situazione si presenta con l'uso di soluzioni di glicina nonconduttiva e di sorbitolo di lavaggio durante la resezione prostatica, o vescicale transuretrale o irrigazione durante la chirurgia laparoscopica, poiché quantità variabili di queste soluzioni vengono assorbite.

Questi pazienti vanno incontro ad una marcata iponatremia (sotto i 110 mEq/l) ed alla sintomatologia neurologica.

Pseudoiponatremia

La Pseudoiponatremia, che è associata ad "*osmolalità plasmatica normale*", si riferisce a quelle situazioni patologiche in cui sono presenti incrementi di determinate sostanze, come *lipidi* e *proteine*, il quale aumento determina riduzione della frazione del plasma rappresentata da acqua e sodio⁽⁷⁹⁾. Nei soggetti normali, l'acqua plasmatica è approssimativamente il 93% del volume plasmatico, e i lipidi e le proteine rappresentano il rimanente 7%. La frazione dell'acqua plasmatica può ridursi al di sotto dell'80% in pazienti con iperlipidemia (siero lattescente in diabete mellito non controllato) o iperproteinemia (mieloma multiplo). In questi casi la concentrazione di sodio e l'osmolalità plasmatica sono normali, mentre la concentrazione di sodio misurata nel volume plasmatico totale sarà ridotta.

Sintomi dell'iponatremia

I sintomi dell'iponatremia sono prevalentemente neurologici e sono in relazione alla gravità e alla velocità con cui si modifica la concentrazione plasmatica di sodio⁽⁸⁰⁾. E' da sottolineare che tali pazienti possono presentare sintomi legati alla concomitante deplezione del volume ed a preesistenti patologie neurologiche, che predispongono a squilibri elettrolitici.

I sintomi dell'iponatremia si presentano in seguito a rapide e cospicue riduzioni della concentrazione plasmatica di sodio e riflettono disfunzione neurologica indotta dall'edema cerebrale^(81,82). Lo sviluppo dell'edema cerebrale è strettamente dipendente dal trasferimento di acqua dal plasma e dal fluido cerebrospinale all'encefalo.

Da studi sperimentali emerge che topi di laboratorio resi knockout per il gene dell'acquaporina-4, un canale per l'acqua espresso sull'interfaccia tra il sangue e l'encefalo, e tra l'encefalo ed il fluido cerebrospinale, sviluppano meno edema cerebrale, presentano una ridotta morbilità e mortalità dopo l'induzione di iponatremia acuta. Ciò suggerisce che l'acquaporina-4 svolge un ruolo importante nel trasporto dell'acqua all'encefalo⁽⁸⁴⁾.

L'iponatremia acuta spesso si verifica nel periodo postoperatorio, in pazienti ai quali vengono somministrate grandi quantità di fluidi ipotonici o diuretici tiazidici. Quando si verifica un arresto respiratorio l'ipossia cerebrale può contribuire al deficit neurologico.

La nausea e il malessere generale sono i primi sintomi, e si verificano quando la concentrazione del sodio scende a valori compresi tra 125 e 130 mEq/Lt. Cefalea, letargia, ottundimento e anche convulsioni, coma ed arresto respiratorio si presentano quando la concentrazione del sodio arriva a 115-120 mEq/L^(85,86).

Uno studio sperimentale effettuato su 184 pazienti con una concentrazione plasmatica di sodio inferiore o uguale a 120 mEq/Lt ha messo in evidenza che l'11% di essi era in coma. L'encefalopatia iponatremica può essere reversibile, anche se si possono verificare danni cerebrali permanenti o può essere fatale, specie su donne in pre-menopausa.

Adattamento cerebrale all'iponatremia

Il grado di edema cerebrale e la probabilità di sintomi neurologici è minore negli iponatremici cronici^(87,88). Questa risposta protettiva, che inizia il primo giorno e si completa entro pochi giorni, si svolge in due tappe.

- L'edema cerebrale innalza la pressione idraulica interstiziale, creando un gradiente che spinge il liquido extracellulare fuori dall'encefalo nel fluido cerebrospinale⁽⁸⁹⁾.

- Le cellule dell'encefalo perdono soluti, provocando un movimento osmotico d'acqua fuori dalle cellule e lasciando l'encefalo meno rigonfio^(90,91,92). La maggior parte di questa risposta volume-regolatoria consiste inizialmente nella perdita di sali di sodio e potassio; poi è seguita dalla perdita di soluti organici. Il movimento degli elettroliti si verifica rapidamente poichè è mediato dalla attivazione di canali cationici di membrana; la perdita di soluti organici si verifica più lentamente perchè richiede la sintesi di nuovi trasportatori. Tali processi sono invertiti quando viene corretta l'iponatremia.

I soluti organici (detti *osmoliti*) sono 1/3 della perdita dei soluti nell'iponatremia cronica. Riducendo il contenuto cellulare di questi soluti si ottiene il ripristino del volume cellulare senza interferire con la funzione proteica. Se invece il ripristino del volume cellulare fosse dovuto interamente a modificazioni della concentrazione cationica, ciò provocherebbe un effetto disastroso.

Numerosi studi effettuati su animali iponatremici hanno dimostrato che i maggiori osmoliti persi dalle cellule encefaliche sono: amminoacidi glutamina, glutammato, e taurina e il carboidrato mioinositolo.

Tale meccanismo di adattamento è così efficace che spesso si osservano pazienti con scompenso

cardiaco o SIADH asintomatici, nonostante la concentrazione plasmatica del sodio sia persistentemente tra 115 e 120 mEq/l.

Quando l'iponatremia cronica diventa sintomatica, la concentrazione del sodio è generalmente sotto 110 mEq/l e solitamente c'è stata un'esacerbazione improvvisa della iponatremia.

Demielinizzazione osmotica

La risposta di adattamento che riporta il volume encefalico verso la norma nell'iponatremia cronica e protegge dalla formazione dell'edema cerebrale diventa però un problema per la terapia. In questo caso, un rapido incremento della concentrazione plasmatica del sodio può condurre alla sindrome da demielinizzazione osmotica (detta anche mielinosi centrale pontina)⁽⁹³⁾. Tali cambiamenti possono indurre sintomi neurologici severi, che sono ritardati da 2 a 6 giorni dopo la correzione, e possono essere irreversibili.

La sintomatologia della sindrome, spesso irreversibile, include disartria, disfagia, paraparesi o quadriparesi, letargia, e coma; possono essere presenti anche convulsioni. Il modo in cui si verifica la sindrome da demielinizzazione osmotica non è ancora noto. L'iponatremia cronica è associata alla perdita di osmoliti per garantire una più completa protezione dall'edema cerebrale.

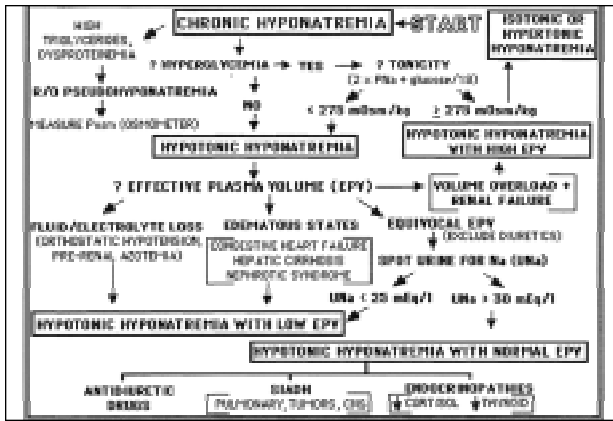
Gli osmoliti non possono essere rimpiazzati alla contrazione del volume cerebrale in risposta a un aumento della concentrazione plasmatica di sodio. Quindi, il volume cerebrale si sposta da un valore superiore alla norma ad uno inferiore alla norma in seguito alla rapida correzione della iponatremia. Un possibile meccanismo è che la contrazione osmotica degli assoni induce demielinizzazione interrompendo le connessioni assonali con le circostanti guaine mieliniche. È quindi raccomandato che la concentrazione di sodio plasmatico nei pazienti iponatremici debba essere aumentata ad un massimo di 10-12 mEq/l durante il primo giorno e 18 mEq/l entro i primi due giorni. Una terapia più veloce (1,5-2 mEq/l/h) è richiesta nelle prime ore per pazienti sintomatici con iponatremia acuta, ma il quantitativo totale della correzione deve essere lo stesso.

Diagnosi

In condizioni cliniche di urgenza-emergenza, l'approccio diagnostico può prescindere da un iter

complesso e da dosaggi ormonali (ADH), che sono effettuabili solo in laboratori di ricerca.

Lo schema proposto (vedi tabella 1) consente di effettuare la diagnosi differenziale delle iponatremie e quindi trattare immediatamente ed in modo appropriato il disturbo⁽⁹⁴⁾.



Tab. 1: Flow-chart del processo diagnostico della iponatremia.

Posta diagnosi di iponatremia (sodiemia <135 mEq/LT), possiamo subito escludere l'esistenza di un quadro grave di dislipidemia o di disprotidemia, che ci condurrebbe ad una diagnosi di pseudoiponatremia⁽⁹⁵⁾.

Valuteremo anche i valori della glicemia, che se elevati, richiederanno il calcolo della osmolalità ($2x \text{ sodio} + \text{ glucosio} / 18$). Se il risultato ci darà un valore > di 275 mOsm/Kg saremo di fronte ad una iponatremia isotonica o ipertonica ($2x \text{ sodio} + \text{ glucosio} / 18$).

Se, in presenza di iperglicemia il calcolo della osmolalità ($2x \text{ sodio} + \text{ glucosio} / 18$) ci darà un valore < di 275 mOsm/Kg saremo di fronte ad una iponatremia ipotonica⁽⁹⁶⁾. L'iponatremia ipotonica è comunque il quadro più comune da osservarsi, anche in assenza di iperglicemia: per andare avanti nel processo diagnostico, a questo punto, bisogna fare ricorso alla valutazione clinica dello stato del volume plasmatico effettivo.

Per questa valutazione si farà ricorso ai criteri abituali fra i quali: presenza o assenza di edema, ipotensione, tachicardia, ipotensione e tachicardia evocati dal passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo, Ht ed Hb abnormemente elevati, eccetera. Se da queste osservazioni e dai dati anamnestici risulterà una situazione di ridotto volume plasmatico effettivo, porremo diagnosi di iponatremia ipotonica con ridotto volume plasmatico effettivo^(97,98).

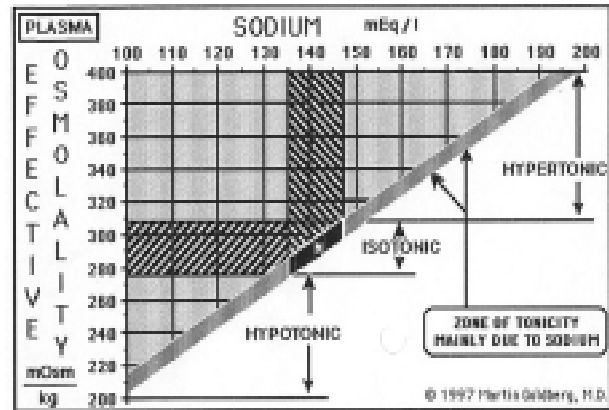
A questo gruppo andranno attribuiti anche i soggetti con scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica, e sindrome nefrosica. Tali pazienti, che

possono presentarsi clinicamente con edemi, nella maggioranza dei casi presentano una riduzione del volume plasmatico effettivo.

Se i soggetti con iponatremia ipotonica presentano un sovraccarico di volume, nella quasi totalità dei casi si tratterà di pazienti con insufficienza renale ed in questo caso la diagnosi sarà di iponatremia ipotonica con alto volume plasmatico effettivo.

Nei casi in cui, dai dati obiettivi ed anamnestici, non è possibile la valutazione del volume plasmatico, potrà aiutarci il dosaggio della sodiuria spot. Se la sodiuria sarà < 25mEq/lt saremo di fronte ad una iponatremia ipotonica con basso volume plasmatico effettivo; se la sodiuria è > di 30 mEq /lt la diagnosi sarà di iponatremia ipotonica con normale volume plasmatico effettivo e quindi le cause della iponatremia andranno ricercate nella SIADH, endocrinopatie, farmaci ad effetto antidiuretico.

Utilizzando il valore della osmolalità (grafico n. 1) in ordinata, e della sodiemia in ascissa, consente rapidamente di classificare l'alterazione della concentrazione di sodio. Accanto a questo processo diagnostico differenziale, esistono alcuni accorgimenti pratici che aiutano e rendono più semplice la diagnosi stessa⁽⁹⁹⁾.



Graf. 1: Diagramma per la diagnostica rapida delle iponatremie: sull'asse delle ascisse la concentrazione plasmatica del sodio, sulle ordinate l'osmolalità espressa in Osm/Kg.

Diagnostica SIADH

Nelle SIADH vi è sempre una riduzione della osmolalità plasmatica con una osmolalità urinaria inappropriatamente elevata (sempre al di sopra di 100 mOsm/Kg e di solito al di sopra di 300 mosm/kg)⁽¹⁰⁰⁾; la sodiuria è di solito sopra 40 mEq/lt; la creatininemia è nel range normale così come l'e-

quilibrio acido-base ed il bilancio del potassio; normali la funzione surrenalica e tiroidea.

Utilizzo del bilancio acido-base e del potassio

- Una alcalosi metabolica ed una ipokaliemia suggeriscono l'uso di diuretici o vomito protratto.
- Una acidosi metabolica con ipokaliemia suggerisce diarrea o abuso di lassativi;
- una acidosi metabolica ed una iperkaliemia suggeriscono insufficienza surrenalica; I bicarbonati plasmatici e la potassiemia sono normali nella SIADH.

Terapia

La maggior parte dei pazienti con iponatremia è asintomatica e ha una concentrazione plasmatica di sodio superiore a 120 mEq/l. Il trattamento iniziale in questi pazienti consiste nella graduale correzione dell'iponatremia attraverso la restrizione idrica o la somministrazione di soluzioni saline isotoniche. Sebbene il tasso ottimale di correzione non sia chiaramente definito, il trattamento raccomandato nei pazienti asintomatici consiste nell'aumento della concentrazione di sodio fino ad un massimo di 10-12 mEq/l/die⁽¹⁰¹⁾.

I pazienti asintomatici sono esposti ad un rischio maggiore di manifestare sintomi neurologici a causa dell'adattamento cerebrale prima descritto. In tale caso, quindi, non è indicata una correzione troppo rapida.

I pazienti con iponatremia acuta sintomatica vengono trattati generalmente con soluzioni saline ipertoniche. Una correzione iniziale più aggressiva, al tasso di 1.5-2 mEq/l/h, è indicata nelle prime 3-4 ore in pazienti che presentano convulsioni o anomalie neurologiche gravi dovute all'iponatremia acuta. Il problema principale in questi pazienti è l'edema cerebrale, e il rischio di una terapia tardiva è maggiore di una correzione troppo rapida. Anche in questo caso la concentrazione di sodio somministrata non dovrebbe superare i 12 mEq/l nell'arco delle 24 ore. Nel trattamento di pazienti con iponatremia bisogna tenere conto di:

- ✧ il rischio della demielinizzazione osmotica
- ✧ il tasso appropriato della correzione per ridurre questo rischio
- ✧ il metodo ottimale per aumentare la concentrazione plasmatica del sodio
- ✧ la stima del deficit di sodio se deve essere somministrato
- ✧ la gestione del paziente nel quale si è verificata una correzione troppo rapida.

Demielinizzazione osmotica

L'iponatremia, specie se acuta, provoca edema cerebrale e può danneggiare in maniera irreversibile l'encefalo e causare anche la morte^(102,103). Tale fenomeno si verifica anche quando vengono somministrati grandi quantitativi di fluidi ipotonici a pazienti nel periodo postoperatorio.

Il vantaggio offerto dalla risposta protettiva dell'encefalo nei confronti dell'edema cerebrale è che lo sviluppo in modo non rapido dell'iponatremia è associato con una minore probabilità di sintomi neurologici⁽¹⁰⁴⁾. Nel caso in cui il volume encefalico sia riportato a condizioni normali da una correzione troppa rapida dell'iponatremia, si può verificare la sindrome da demielinizzazione osmotica^(105,106,107). È più importante il tasso di correzione complessivo delle prime 24 ore della correzione effettuata ad ogni ora⁽¹⁰⁸⁾. Le lesioni demielinizzanti sono più frequenti quando la concentrazione plasmatica del sodio viene aumentata di più di 20 mEq/l al giorno e sono rare quando il tasso di correzione si mantiene inferiore a 10-12 mEq/l al giorno.

Le lesioni demielinizzanti possono essere studiate con le scansioni TC o la RMN⁽¹⁰⁹⁾. Tale sindrome è associata ad una pessima prognosi e non c'è una terapia attualmente. La prevenzione è l'unica strategia, evitando correzioni troppo rapide e limitando ulteriori aumenti della concentrazione plasmatica del sodio.

Tasso della correzione

Il tasso ideale al quale bisognerebbe riportare la concentrazione del sodio varia in base alla presentazione clinica dell'iponatremia, se acuta o cronica. L'iponatremia acuta è un processo che si verifica nel giro di 24 ore prima che sia avvenuta la risposta adattativa cerebrale. Qualsiasi iponatremia che si verifica in un periodo più lungo è considerata cronica⁽¹¹⁰⁾.

Metodi per aumentare la concentrazione plasmatica del sodio

La scelta della terapia è dettata dalla causa e dalla gravità dell'iponatremia⁽¹¹¹⁾.

Restrizione idrica

La restrizione idrica per ridurre l'eliminazione è il primo approccio nella terapia dell'iponatremia in stati edematosi, SIADH, polidipsia primaria, insufficienza renale avanzata.

Effetto delle soluzioni saline

Il sale, come soluzione salina isotonica o come introito dietetico, viene dato ai pazienti con una reale deplezione del volume o con una insufficienza surrenalica. La soluzione salina ipertonica è usata limitatamente ai pazienti con iponatremia sintomatica. Il livello a cui la soluzione salina isotonica aumenterà la concentrazione di sodio plasmatico nei pazienti iponatremici varia a seconda della soluzione usata e della causa dell'iponatremia.

Reale deplezione del volume

Nei casi di reale deplezione del volume, il sodio e l'acqua somministrati sono inizialmente ritenuti. La salina isotonica corregge l'iponatremia attraverso due meccanismi:

✧ aumenta il sodio plasmatico di 1-2 mEq/l per ogni litro di fluido infuso, in quanto la salina ha una concentrazione di sodio (154 mEq/l) maggiore del plasma iponatremico.

✧ causa aumento del volume eliminando lo stimolo al rilascio di ADH, permettendo all'eccesso di acqua di essere eliminata⁽¹¹²⁾.

I pazienti con ipovolemia e iponatremia severa devono essere monitorati attentamente quando viene somministrata la salina.

Calcoli*Effetto di una salina isotonica*

Il livello a cui un litro della soluzione data aumenterà la concentrazione plasmatica di sodio (Pna) può essere stimato con la seguente formula:

$$\text{aumento di Pna} = ([Na] \text{ infuso} - Pna) / (TBW + 1)$$

TBW è l'acqua corporea totale. Perciò la somministrazione di 1 litro di salina isotonica (contenente 154 mEq/l di sodio) in una donna di 60 Kg, con una concentrazione di sodio di 110 mEq/l ed una TBW di 30 L aumenterà la concentrazione plasmatica di sodio di circa 1.4 mEq/l.

$$\text{Esempio: } (154 - 110) / 31 = 1.4 \text{ mEq/l}$$

Tale formula però non dà informazioni sulle modificazioni dell'acqua corporea; non tiene conto del conseguente aumento dell'escrezione di sodio che si verifica nei pazienti con SIADH; il potassio aggiunto alla soluzione va considerato come il sodio.

Poiché l'osmolalità nelle cellule (dove il potassio è il principale soluto) è la stessa del liquido extracellulare, l'effetto della concentrazione plasmatica del sodio è distribuito su tutta l'acqua corporea totale. Perciò in una donna di 60 Kg con un sodio plasmatico di 110 mEq/l:

$$\text{soluti corporei totali} = TBW \times Pna = 30 \times 110 = 3300 \text{ mEq}$$

Considerando che il liquido extracellulare è il 40% (12 litri) ed il liquido intracellulare è il 60% (18 litri) dell'acqua corporea totale:

$$\text{soluti extracellulari} = 12 \times 110 = 1320 \text{ mEq}$$

La somministrazione e ritenzione di 1000 mL di salina isotonica con 154 mEq di sodio aumenterà la TBW a 31 L, i soluti totali a 3454 mEq, e i soluti extracellulare a 1474 mEq; quindi:

$$\text{nuovo Pna} = \text{soluti totali} / TBW = 3454 / 31 = 111.4 \text{ mEq/l}$$

$$\text{nuovo volume ECF} = \text{soluti ECF totali} / Pna = 1474 / 111.4 = 13.2 \text{ L}$$

Il volume extracellulare risulta aumentato di più dei 1000 mL infusi, poiché l'aumento della concentrazione plasmatica di sodio spinge acqua fuori dalle cellule.

Stima del deficit di sodio

Quanto sodio bisogna somministrare? Si può calcolare effettuando il prodotto del deficit plasmatico del sodio per litro e l'acqua corporea totale, che rappresenta lo spazio osmotico di distribuzione della concentrazione di sodio plasmatico. I valori normali di TBW sono 0.5 e 0.6 volte la massa magra corporea nelle donne e negli uomini, rispettivamente. Se lo scopo iniziale, in una donna iponatremica di 60 kg è di alzare la concentrazione del sodio da 110 a 120 mEq/l allora⁽¹¹³⁾:

$$\text{Deficit del sodio} \times TBW = 0.5 \times 60 \times (120 - 110) = 300 \text{ mEq}$$

Quindi una salina ipertonica da 600 mL dovrebbe essere somministrata in 24 ore ad una velocità di 25 mL/h.

Effetto del potassio

Il potassio è osmoticamente attivo come il sodio e la somministrazione di potassio può aumentare la concentrazione plasmatica di sodio e l'osmolalità in un soggetto iponatremico^(114,115,116).

Dato che l'eccesso di potassio va dentro le cellule, la neutralità elettrica è mantenuta in vari modi, ognuno dei quali aumenta la concentrazione di sodio plasmatico:

- il sodio intracellulare si sposta nel liquido extracellulare
- il cloruro extracellulare si sposta dentro le cellule col potassio; l'aumento dell'osmolalità cellulare promuove l'entrata di acqua libera nelle cellule
- l'idrogeno intracellulare si sposta nel liquido extracellulare. Tali ioni idrogeno sono tamponati dal bicarbonato extracellulare e in minor misura dalle proteine plasmatiche. Il tamponamento rende

gli ioni idrogeno osmoticamente inattivi; la riduzione dell'osmolalità extracellulare induce quindi l'acqua a spostarsi dentro le cellule.

Tale effetto diventa clinicamente importante nel paziente con iponatremia severa indotta da diuretici o dal vomito perchè tale paziente è anche ipokaliemico. Perciò somministrando solo cloruro di potassio correggeremo sia l'iponatremia che l'ipokaliemia.

Correzione troppo rapida

Ci sono tanti casi in cui si verifica una correzione troppo rapida; ciò può essere evitato con una terapia appropriata ed un monitoraggio attento:

- la somministrazione di salina ipertonica, la maggior parte delle volte per iponatremia dovuta a SIADH

- la restrizione di fluidi nella polidipsia primaria, dato che la secrezione di ADH è ridotta in questo disturbo e l'eccesso di acqua è rapidamente eliminato una volta ridotto l'introito⁽¹¹⁷⁾.

- Somministrazione di salina isotonica a un paziente con deplezione del volume. Per questi pazienti è necessario un attento monitoraggio della concentrazione di sodio plasmatico dato che si può verificare la demielinizzazione osmotica.

- La reintegrazione di cortisolo nell'insufficienza surrenalica, che rapidamente riduce il rilascio di ADH.

- Pazienti in emodialisi con malattia renale terminale con un dialisato con una concentrazione di sodio maggiore. Questi pazienti devono essere protetti dalla demielinizzazione osmotica, poichè l'emodialisi riduce i livelli di urea nel fluido extracellulare più velocemente che nel fluido intracellulare.

Questo gradiente transitorio di urea riduce l'effetto della contrazione cellulare dovuto al rapido aumento della concentrazione plasmatica di sodio.

Approccio terapeutico dopo una correzione troppo rapida

Se si verifica in un paziente non dializzato ci sono due possibili approcci: prevenzione di ulteriori aumenti della concentrazione di sodio; in pazienti con iponatremia cronica, che presentano segni di deterioramento neurologico, considerare l'eventualità di ridurre la concentrazione di sodio.

La temporanea prevenzione di un ulteriore aumento, può essere raggiunta in diversi modi a seconda della terapia utilizzata.

- Saline ipertoniche o tavolette di sale, date spesso a pazienti con iponatremia severa dovuta a SIADH, dovrebbero essere dilazionate nel tempo.

- La desmopressina (dDAVP) può essere data a pazienti nei quali l'osmolalità urinaria è ridotta poichè ADH è soppresso dall'iponatremia. Ciò si verifica nella polidipsia primaria, iponatremia ipovolemica dopo l'aumento del volume, e la reintegrazione del cortisolo nell'insufficienza surrenalica.

Un quesito importante riguarda il potenziale beneficio della somministrazione d'acqua per abbassare la concentrazione di sodio in tali pazienti. Ci sono numerosi casi clinici che evidenziano la necessità di adottare questa tecnica; anche se, sono necessari più dati prima che la riduzione del sodio plasmatico diventi un'indicazione terapeutica.

Terapia della SIADH

La terapia appropriata della SIADH dipende dall'entità dell'iponatremia e dalla presenza o meno di sintomi neurologici. La prima valutazione da fare riguarda quindi la presenza o meno di sintomi neurologici: solo pazienti con sintomi richiedono infatti una rapida correzione della natremia⁽¹¹⁸⁾.

- ◇ Restrizione idrica

- ◇ Somministrazione di sali: l'osmolalità dei fluidi introdotti deve essere superiore all'osmolalità urinaria.

- ◇ Diuretico dell'ansa

- ◇ Demeclociclina o litio (riducono la responsività del tubulo collettore all'ADH)

- ◇ Aumento dell'introito di soluti con la dieta

- ◇ Antagonista recettoriale della vasopressina^(119,120,121,122).

Bibliografia

- 1) Rose, BD, Post, TW, *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, 699-716.
- 2) Frizzell, RT, Lang, GH, Lowance, DC, Lathan, SR. *Hyponatremia and ultramarathon running*. JAMA 1986; 255: 772.
- 3) Ayus, JC, Varon, J, Arieff, AI. *Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners*. Ann Intern Med 2000; 132:711.
- 4) Alam, NH, Majumder, RH, Fuchs, GJ, and the CHOICE study group. *Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in adults with cholera: a randomised double-blind clinical trial*. Lancet 1999; 354: 296.
- 5) Schrier, RW. *An odyssey into the milieu intérieur: Pondering the enigmas*. J Am Soc Nephrol 1992; 2: 1549.

- 6) Leier, CV, Dei Cas, L, Metra, M. *Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: Hyponatremia; hypokalemia, and hypomagnesemia.* Am Heart J 1994; 128: 564.
- 7) Benedict, CR, Johnstone, DE, Weiner, DH, et al for the SOLVD Investigators. *Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction.* J Am Coll Cardiol 1994; 23:1410.
- 8) Dzau, VJ, Packer, M, Lilly, LS, et al. *Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia.* N Engl J Med 1984; 310: 347.
- 9) Kowalski, HJ, Abelmann, WH. *The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis.* J Clin Invest 1953; 1025.
- 10) Abelmann, WH. *Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A historical perspective.* Hepatology 1994; 20:1356.
- 11) Groszmann, RJ. *Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences.* Hepatology 1994; 20:1359.
- 12) Schrier, RW, Arroyo, V, Bernardi, M, et al. *Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis.* Hepatology 1988; 8:1151.
- 13) Vallance, P, Moncada, S. *Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide?* Lancet 199; 33: 776.
- 14) Guarner, C, Soriano, G, Tomas, A, et al. *Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: Relationship to endotoxemia.* Hepatology 1993; 18:1139.
- 15) Asbert, M, Gines, A, Gines, P, et al. *Circulating levels of endothelin in cirrhosis.* Gastroenterology 1993; 104:1485.
- 16) Henriksen, JH, Bendtsen, F, Gerbes, AL, et al. *Estimated central blood volume in cirrhosis: Relationship to sympathetic nervous activity, β -adrenergic blockade and atrial natriuretic factor.* Hepatology 1992; 16:1163.
- 17) Arroyo, V, Bosch, J, Gaya, J, et al. *Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites.* Ann Intern Med 1981; 94:198.
- 18) Arroyo, V, Claria, J, Gaya, J, et al. *Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites.* Semin Liver Dis 1994; 14: 44.
- 19) Sherlock, S, Senewiratne, B, Scott, A, Walker, JG. *Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis.* Lancet 1966; 1:1049.
- 20) Hilden, T, Svendsen, TL. *Electrolyte disturbances in beer drinkers.* Lancet 1975; 2: 245.
- 21) Sonnenblick, M, Friedlander, Y, Rosin, AJ. *Diuretic-induced severe hyponatremia: Review and analysis of 129 reported patients.* Chest 1993; 103: 601.
- 22) Friedman, E, Shadel, M, Halkin, H, Farfel, Z. *Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose challenge and an analysis of pathogenesis.* Ann Intern Med 1989; 110: 24.
- 23) Ashraf, N, Locksley, R, Arieff, AI. *Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients.* Am J Med 1981; 70: 1163.
- 24) Fichman, MP, Vorherr, H, Kleeman, CR, Telfer, N. *Diuretic-induced hyponatremia.* Ann Intern Med 1971; 75: 853.
- 25) Sonnenblick, M, Rosin, AJ. *Significance of the measurement of uric acid fractional clearance in diuretic induced hyponatraemia.* Postgrad Med J 1986; 62: 449.
- 26) Clark, BA, Shannon, RP, Rosa, RM, Epstein, FH. *Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly.* J Am Soc Nephrol 1994; 5: 1106.
- 27) Decaux, G, Schlessler, M, Loffernils, M, et al. *Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia.* Clin Nephrol 1994; 42:102.
- 28) Rose, BD, Post, TW, *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 720-723.
- 29) Sunderrajan, S, Bauer, JH, Vopat, RL, et al. *Posttransurethral prostatic resection hyponatremic syndrome: Case report and review of the literature.* Am J Kidney Dis 1984; 4: 80.
- 30) Weisberg, LS. *Pseudohyponatremia: A reappraisal.* Am J Med 1989; 86: 315.
- 31) McDonald, DA. *Effects of protein and triglycerides on serum sodium and potassium values obtained by the Kodak dry film potentiometric technique.* Can J Med Technol 1986; 48: 146.
- 32) Chung, HM, Kluge, R, Schrier, R, et al. *Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia.* Am J Med 1987; 83: 905.
- 33) Rose, BD, Post, TW, *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 707-711.
- 34) Kim, JK, Summer, SN, Wood, WM, et al. *Osmotic and non-osmotic regulation of arginine vasopressin (AVP) release, mRNA, and promoter activity in small cell lung carcinoma (SCLC) cells.* Mol Cell Endocrinol 1996; 123: 179.
- 35) Weissman P, Shenkman L, Gregerman RI. *Chlorpropamide hyponatremia: Drug-induced inappropriate antidiuretic-hormone activity.* N Engl J Med 1971; 284: 65.
- 36) Hensen, J, Haenelt, M; Gross, P. *Water retention after oral chlorpropamide is associated with an increase in renal papillary arginine vasopressin receptors.* Eur J Endocrinol 1995; 132: 459.
- 37) Kamiyama, T, Iseki, K, Kawazoe, N, et al. *Carbamazepine-induced hyponatremia in a patient with partial central diabetes insipidus.* Nephron 1993; 64: 142.
- 38) Bressler, RB, Huston, DP. *Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide.* Arch Intern Med 1985; 145: 548.
- 39) Cruz, J, Spittler, D, Blyer, A, et al. *Hyponatremia secondary to inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) in association with high dose chemotherapy and bone marrow rescue (abstract).* Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1994; 13:A1530.
- 40) ten Holt, WL, van Iperen, CE, Schrijver, G, et al. *Severe hyponatremia during therapy with fluoxetine.* Arch Intern Med 1996; 156:681.
- 41) Holden, R, Jackson, MA. *Near-fatal hyponatremic coma due to vasopressin over-secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA).* Lancet 1996; 347:1052.
- 42) Wilkins, B. *Cerebral oedema after MDMA ("ecstasy") and unrestricted water intake. Hyponatraemia must be treated with low water input.* BMJ 1996; 313: 689.
- 43) Fieldman, NR, Forsling, ML, Le Quesne, LP. *The effect*

- of vasopressin on solute and water excretion during and after surgical operations. *Ann Surg* 1985; 201: 383.
- 44) Anderson, RJ. *Hospital-associated hyponatremia*. *Kidney Int* 1986; 29: 1237.
- 45) Gowrishankar, M, Lin, SH, Mallie, JP, et al. *Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management*. *Clin Nephrol* 1998; 50: 352.
- 46) Aronson, D, Dragu, RE, Nakhoul, F, et al. *Hyponatremia as a complication of cardiac catheterization: A prospective study*. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 940.
- 47) Sane, T, Rantakari, K, Poranen, A, et al. *Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors*. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1395.
- 48) Olson, BR, Rubino, D, Gumowski, J, Oldfield, EH. *Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery*. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 85.
- 49) Shepherd, LL, Hutchinson, RJ, Worden, EK, et al. *Hyponatremia and seizures after intravenous administration of desmopressin acetate for surgical hemostasis*. *J Pediatr* 1989; 114: 470.
- 50) Dunn, AL, Powers, JR, Ribeiro, MJ, et al. *Adverse events during use of intranasal desmopressin acetate for haemophilia A and von Willebrand disease: a case report and review of 40 patients*. *Haemophilia* 2000; 6: 11.
- 51) Humphries, JE, Siragy, H. *Significant hyponatremia following DDAVP administration in a healthy adult*. *Am J Hematol* 1993; 44: 12.
- 52) Feeney, JG. *Water intoxication and oxytocin [editorial]*. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 243.
- 53) Vitting, KE, Gardenswartz, MH, Zabetakis, PM, et al. *Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immune deficiency syndrome*. *JAMA* 1990; 263: 973.
- 54) *Inappropriate antidiuretic hormone secretion of unknown origin*. *Kidney Int* 1980; 17: 554.
- 55) Gentric, A, Baccino, E, Mottier, D, et al. *Temporal arteritis revealed by a syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*. *Am J Med* 1988; 85: 559.
- 56) Ishikawa, SE, Saito, T, Kaneko, K, et al. *Hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury*. *Ann Intern Med* 1987; 106: 187.
- 57) Al-Mufti, H, Arieff, AI. *Hyponatremia due to cerebral salt-wasting syndrome. Combined cerebral and distal tubular lesion*. *Am J Med* 1984; 77: 740.
- 58) Kamoi, K, Toyama, M, Ishibashi, M, et al. *Hyponatremia and osmoregulation of vasopressin secretion in patients with intracranial bleeding*. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2906.
- 59) Atkin, SL, Coady, AM, White, MC, et al. *Hyponatraemia secondary to cerebral salt wasting syndrome following routine pituitary surgery*. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 245.
- 60) Ganong, CA, Kappy, MS. *Cerebral salt wasting in children. The need for recognition and treatment*. *Am J Dis Child* 1993; 147: 167.
- 61) Singh, S, bohn, D, Carlotti, AP, et al. *Cerebral salt wasting: Truths, fallacies, theories, and challenges*. *Crit Care Med* 2002; 30: 2575.
- 62) Maesaka, JK, Fishbane, S. *Regulation of renal urate excretion: A critical review*. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 917.
- 63) Maesaka, JK, Venkatesan, J, Piccione, JM, et al. *Abnormal urate transport in patients with intracranial disease*. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 10.
- 64) Maesaka, JK. *An expanded view of SIADH, hyponatremia and hypouricemia*. *Clin Nephrol* 1996; 46: 79.
- 65) Davison, JM, Shiells, EA, Phillips, PR, Lindheimer, MD. *Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy*. *Am J Physiol* 1990; 258: F900.
- 66) Kleeman, CR, Adams, DA, Maxwell, MH. *An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease. I. Normal solute intake*. *J Lab Clin Med* 1961; 58: 169.
- 67) Tannen, RL, Regal, EM, Dunn, MJ, Schrier, RW. *Vasopressin-resistant hypospthenuria in advanced chronic renal failure*. *N Engl J Med* 1969; 280: 1135.
- 68) Hariprasad, MK, Eisinger, RP, Nadler, IM, et al. *Hyponatremia in psychogenic polydipsia*. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1639.
- 69) Barlow, ED, deWardener, HE. *Compulsive water drinking*. *Q J Med* 1959; 28: 235.
- 70) Rao, KJ, Miller, M, Moses, A. *Water intoxication and thioridazine*. *Ann Intern Med* 1975; 82: 61.
- 71) Stuart, CA, Neelon, FA, Lebovitz, HE. *Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis*. *N Engl J Med* 1980; 303: 1078.
- 72) Laggard, H, Smith, WO. *Self-induced water intoxication without predisposing illness*. *N Engl J Med* 1962; 266: 378.
- 73) Gillum, DM, Linas, SL. *Water intoxication in a psychotic patient with normal water excretion*. *Am J Med* 1984; 77: 773.
- 74) Wilkins, B. *Cerebral oedema after MDMA ("ecstasy") and unrestricted water intake. Hyponatraemia must be treated with low water input*. *BMJ* 1996; 313: 689.
- 75) Hilden, T, Svendsen, TL. *Electrolyte disturbances in beer drinkers*. *Lancet* 1975; 2: 245.
- 76) Thaler, SM, Teitelbaum, I, Berl, T. *"Beer potomania" in non-beer drinkers: Effect of low dietary solute intake*. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1028.
- 77) Fox, BD. *Crash diet potomania*. *Lancet* 2002; 359: 942.
- 78) Katz, MA. *Hyperglycemia-induced hyponatremia: Calculation of expected serum sodium depression (letter)*. *N Engl J Med* 1973; 289: 843.
- 79) Weisberg, LS. *Pseudohyponatremia: A reappraisal*. *Am J Med* 1989; 86: 315.
- 80) Rose, BD, Post, TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 716-720, 761-764.
- 81) McManus, ML, Churchwell, KB, Strange, K. *Mechanisms of disease: Regulation of cell volume regulation in health and disease*. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260.
- 82) Strange, K. *Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system*. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 12.
- 83) Manley, GT, Fujimura, M, Ma, T, et al. *Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke*. *Nat Med* 2000; 6: 159.
- 84) Ayus, JC, Wheeler, JM, Arieff, AI. *Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women*. *Ann Intern Med* 1992; 117: 891.
- 85) Ashraf, N, Locksley, R, Arieff, AI. *Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients*. *Am J Med* 1981; 70: 1163.
- 86) Ellis, SJ. *Severe hyponatraemia: Complications and treatment*. *QJM* 1995; 88: 905.

- 87) Laureno, R, Karp, BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997; 126:57.
- 88) Sterns, RH, Thomas, DJ, Herndon, RM. *Brain dehydration and neurologic deterioration after correction of hyponatremia*. *Kidney Int* 1989; 35: 69.
- 89) Melton, JE, Patlak, CS, Pettigrew, KD, Cserr, HF. *Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia*. *Am J Physiol* 1987; 252: F661.
- 90) Lien, YH, Shapiro, JI, Chan, L. *Study of brain electrolytes and osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis*. *J Clin Invest* 1991; 88: 303.
- 91) Verbalis, JG, Gullans, SR. *Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats*. *Brain Res* 1991; 567: 274.
- 92) Videen, JS, Michaelis, T, Pinto, P, Ross, BD. *Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A protein magnetic resonance spectroscopy study*. *J Clin Invest* 1995; 95: 788.
- 93) Sterns, RH, Cappuccio, JD, Silver, SM, Cohen, EP. *Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective*. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522.
- 94) Sunderrajan, S, Bauer, JH, Vopat, RL, et al. *Posttransurethral prostatic resection hyponatremic syndrome: Case report and review of the literature*. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 80.
- 95) Weisberg, LS. *Pseudohyponatremia: A reappraisal*. *Am J Med* 1989; 86: 315.
- 96) Chung, HM, Kluge, R, Schrier, R, et al. *Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia*. *Am J Med* 1987; 83: 905.
- 97) Graber, M, Corish, D. *The electrolytes in hyponatremia*. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 527.
- 98) Palmer, BF. *Hyponatremia in a neurosurgical patient: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting*. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 262.
- 99) Decaux, G, Schlessler, M, Loffernils, M, et al. *Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia*. *Clin Nephrol* 1994; 42: 102.
- 100) Beck, LH. *Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*. *N Engl J Med* 1979; 301: 528.
- 101) Ayus, JC, Wheeler, JM, Arieff, AI. *Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruating women*. *Ann Intern Med* 1992; 117: 891.
- 102) Oster, JR, Singer, I. *Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables*. *Arch Intern Med* 1999; 159: 333.
- 103) Gross, P. *Treatment of severe hyponatremia*. *Kidney Int* 2001; 60: 2417.
- 104) Berl, T. *Treating hyponatremia: Damned if we do and damned if we don't*. *Kidney Int* 1990; 37: 1006.
- 105) Karp, BI, Laureno, R. *Pontine and extrapontine myelinolysis: A neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia*. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 359.
- 106) Sterns, RH. *Severe symptomatic hyponatremia: Treatment and outcome. A study of 64 cases*. *Ann Intern Med* 1987; 107: 656.
- 107) Sterns, RH, Cappuccio, JD, Silver, SM, Cohen, EP. *Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective*. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522.
- 108) Soupart, A, Penninckx, R, Stenuit, A, et al. *Treatment of chronic hyponatremia in rats by intravenous saline: Comparison of rate versus magnitude of correction*. *Kidney Int* 1992; 41:1662.
- 109) Brunner, JE, Redmond, JM, Haggard, AM, et al. *Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: A prospective magnetic resonance imaging study*. *Ann Neurol* 1990; 27: 61.
- 110) Ashraf, N, Locksley, R, Arieff, AI. *Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients*. *Am J Med* 1981; 70: 1163.
- 111) Adrogué, HJ, Madias, NE. *Hyponatremia*. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581.
- 112) Oh, MS, Uribarri, J, Barrido, D, et al. *Danger of central pontine myelinolysis in hypotonic dehydration and recommendation for treatment*. *Am J Med Sci* 1989; 298: 41.
- 113) Rose, BD, Post, TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, p. 716-719.
- 114) Kamel, KS, Bear, RA. *Treatment of hyponatremia: A quantitative analysis*. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 439.
- 115) Rose, BD. *New approach to disturbances in the plasma sodium concentration*. *Am J Med* 1986; 81: 1033.
- 116) Fichman, MP, Vorherr, H, Kleeman, CR, Telfer, N. *Diuretic-induced hyponatremia*. *Ann Intern Med* 1971; 75: 853.
- 117) Tanneau, RS, Henry, A, Rouhart, F, et al. *High incidence of neurologic complications following rapid correction of severe hyponatremia in polydipsic patients*. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 349.
- 118) Rose, BD, Post, TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 729-733.
- 119) Cooke, CR, Turin, MD, Walker, WD. *The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Pathophysiologic mechanisms in solute and volume regulation*. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 240.
- 120) Decaux, G, Waterlot, Y, Genette, F, Mockel, J. *Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with furosemide*. *N Engl J Med* 1981; 304: 329.
- 121) Forrest, JN Jr, Cox, M, Hong, C, et al. *Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*. *N Engl J Med* 1978; 298: 173.
- 122) Bichet, DG, Madore, F, Cusson, J, et al. *Pharmacotherapy for hyponatremia in SIADH: Effects of a new orally administered dual V1a/V2 vasopressin antagonist YM087 (abstract)*. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 119A.

Request reprints from:

Dott. ANDREA STALTERI

Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi

Azienda Ospedaliera di Sciacca

Via Pompei

92019 Sciacca (AG)

(Italy)