

IN DEPTH REVIEW

Dall'iponatriemia al Tolvaptan



Valeria Cernaro¹, Domenico Santoro¹, Antonio Lacquaniti², Gaetano Montalto¹, Michele Buemi¹

(1) UOC di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina

(2) Division of Nephrology, Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized, Palermo

Corrispondenza a: Michele Buemi; Via Salita Villa Contino 30, 98100 Messina, Italy; tel +39.090.2212396, fax +39.090.2935162; mail: buemim@unime.it

Abstract

L'iponatriemia è il disordine elettrolitico che si osserva più frequentemente nei pazienti ospedalizzati e ne influenza la prognosi a breve, medio e lungo termine. Sebbene molti casi siano asintomatici, l'iponatriemia può causare sintomi neurologici tanto più gravi quanto maggiore è la riduzione della sodiemia e la rapidità con cui essa si instaura. Il trattamento assume pertanto importanza fondamentale e deve essere accompagnato da un attento monitoraggio della diuresi e della natriemia, per evitare correzioni troppo rapide e quindi il rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica. Le varie terapie trovano indicazioni diverse in base alla causa sottostante l'iponatriemia, alla presenza e severità dei sintomi, alla durata e al grado dell'alterazione elettrolitica. Negli ultimi anni, gli acquaretici ed in particolare il tolvaptan hanno assunto notevole rilevanza rispetto agli approcci terapeutici tradizionali (restrizione idrica, soluzione salina 3% e, più raramente, demeclociclina, litio e urea). In Europa, è commercializzato solo il tolvaptan per via orale con l'unica indicazione al trattamento dell'iponatriemia euvolemica da SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico); negli USA, la commercializzazione ha riguardato invece il conivaptan (antagonista dei recettori V1A/V2) per via endovenosa e il tolvaptan per via orale per il trattamento dell'iponatriemia euvolemica ed ipervolemica. Gli acquaretici, oltre ad essere farmaci efficaci, hanno il merito di aver aumentato l'attenzione dei medici nei confronti dell'iponatriemia e consentono, contrariamente alle terapie infusionali o alla restrizione idrica, di instaurare terapie a lungo termine che, iniziate in ambiente ospedaliero per ragioni di sicurezza, possono essere continuate al domicilio del paziente, sempre sotto stretto monitoraggio

Parole chiave: SIADH

From Hyponatremia to Tolvaptan

Hyponatremia is the electrolytic disorder that is observed most frequently in hospitalized patients. It influences prognosis in the short, mid and long term. Although many cases are asymptomatic, hyponatremia can cause severe neurological symptoms, depending on the amount of serum sodium reduction and on the rapidity with which it occurs. Thus, treatment assumes crucial importance and must be accompanied by careful monitoring of urine output and serum sodium to prevent accelerated corrections and therefore the risk of osmotic demyelination syndrome. The various therapies have different indications according to the underlying cause of hyponatremia, the presence and severity of symptoms, the duration and degree of the electrolytic alteration. Over the last few years, the aquaretic agents and in particular tolvaptan have acquired great importance compared with the traditional therapeutic approaches (fluid restriction, 3% saline solution and, more rarely, demeclocycline, lithium and urea). In Europe, the oral tolvaptan has been commercialized only for the treatment of euvolemic hyponatremia due to SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone). Conversely in the USA,

intravenous conivaptan (V1a/V2 vasopressin receptor antagonist) and oral tolvaptan have been marketed for the treatment of both euvolemic and hypervolemic hyponatremia. Besides being effective drugs, aquaretics have the benefit of having drawn the attention of physicians against hyponatremia. Unlike infusion saline therapy or fluid restriction, aquaretics allow them to establish long-term therapies which, once started in a hospital setting for safety reasons, may be continued at the patient's home, still under close monitoring

Key words: Aquaretic agents, Hyponatremia, SIADH

Iponatriemia: definizione e fisiopatologia

L'iponatriemia, definita da una concentrazione sierica di sodio < 135 mmol/L, è il disordine elettrolitico che si osserva più frequentemente nei pazienti ospedalizzati acuti e cronici [1] (full text), verificandosi nel 15-30% dei casi [2]. Si tratta di una condizione in grado di influenzare la prognosi nel breve, medio e lungo periodo, dal momento che il rischio di morte durante la degenza aumenta di oltre il 50% nei pazienti con iponatriemia rispetto a coloro che presentano sodiemia normale [3] [4] (full text) [5] e che anche casi di lieve iponatriemia si associano in maniera indipendente a maggiore incidenza di mortalità intra-ospedaliera e a lungo termine. Esistono ovviamente delle importanti differenze nel significato prognostico della presenza di iponatriemia nei diversi quadri clinici e, in particolare, è stata documentata una associazione elevata tra iponatriemia e mortalità nei pazienti ospedalizzati con tumori metastatici o malattie cardiache e in quelli che vengono sottoposti a chirurgia ortopedica [6]. Per tali motivi, il trattamento dell'iponatriemia assume fondamentale importanza ed è diverso in base alla causa che ha determinato il disordine elettrolitico. Al fine di adottare un approccio terapeutico adeguato, è pertanto essenziale un corretto inquadramento fisiopatologico di tale condizione [7].

Schematicamente, possiamo suddividere le iponatriemie in non ipotoniche ed ipotoniche sulla base del valore dell'osmolalità plasmatica. Le iponatriemie non ipotoniche comprendono a loro volta le forme ipertoniche, le forme isotoniche e le pseudoiponatriemie [8].

Le iponatriemie ipertoniche sono dovute alla presenza, nel compartimento extracellulare, di soluti osmoticamente attivi diversi dal sodio (glucosio, mannitolo) che provocano un aumento dell'osmolarità plasmatica: ciò determina un passaggio di acqua dal compartimento intracellulare a quello extracellulare, con conseguente diluizione del sodio extracellulare. Il trattamento consiste nella correzione della causa che ha determinato inizialmente l'incremento dell'osmolarità plasmatica.

Le iponatriemie isotoniche sono secondarie alla ritenzione nello spazio extracellulare di fluidi isotonici non contenenti sodio: un esempio è dato dall'assorbimento delle soluzioni di irrigazione prive di sodio utilizzate nel corso degli interventi di resezione prostatica transuretrale [9] (full text).

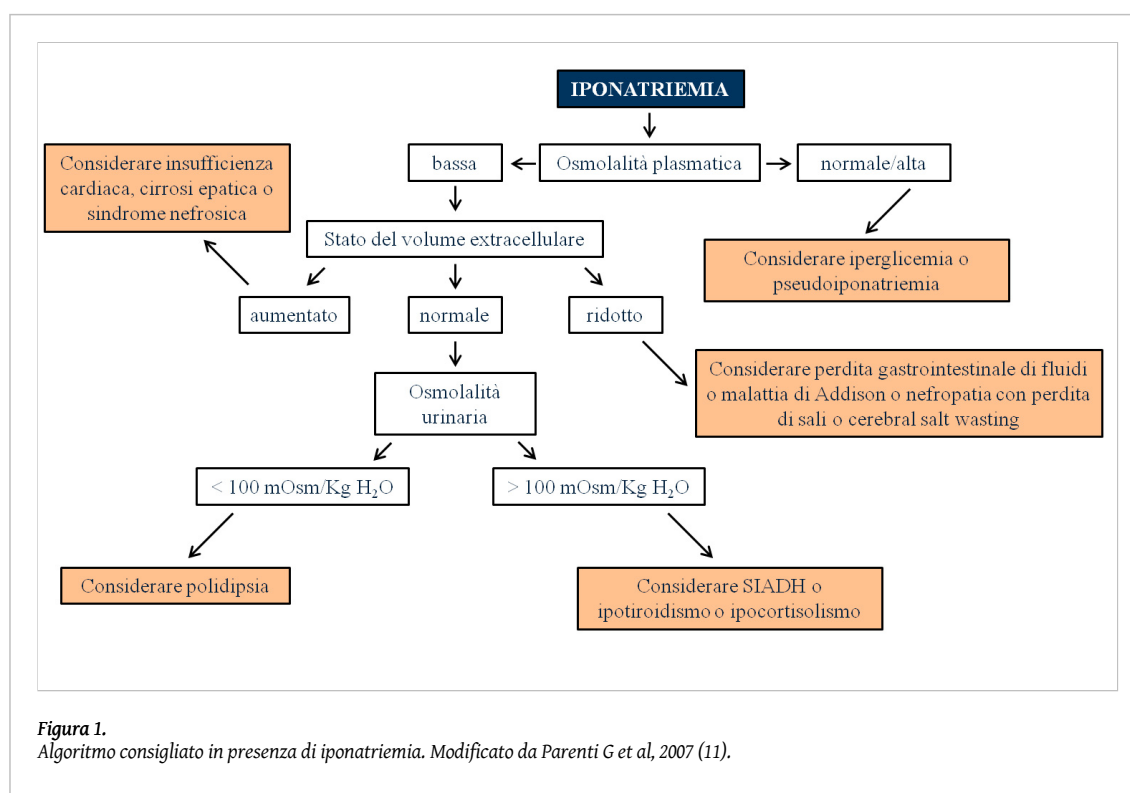
Le pseudoiponatriemie rappresentano invece un artefatto di laboratorio: in questo caso, una iperlipidemia grave, dovuta a pancreatite acuta o chetoacidosi diabetica, o una iperproteinemia importante, come quella che si osserva nei pazienti affetti da mieloma multiplo, determinano un aumento della fase solida del plasma, ovvero della frazione di plasma non acquosa e non contenente sodio. L'iponatriemia è solo apparente poiché la quantità di sodio e l'osmolarità del plasma non variano: a dimostrazione di ciò, se il campione ematico viene centrifugato, la natriemia risulta essere nella norma. Pertanto, tale condizione non necessita di trattamento.

Il grande capitolo delle iponatriemie ipotoniche comprende alterazioni diverse che hanno, come elemento comune, la presenza di una eccessiva quantità di acqua rispetto al contenuto di sodio, il quale può essere normale, aumentato o ridotto. Questo mancato bilanciamento tra quantità di acqua e contenuto di sodio può essere dovuto ad un eccessivo introito di acqua con normale capacità escretoria renale oppure ad una alterata capacità da parte del rene di eliminare acqua. Nella prima categoria rientra la polidipsia primaria che, a seconda delle cause, può essere distinta in dipsogena, psicogena e iatrogena. Nella seconda categoria, in base allo stato del volume extracellulare, distinguiamo tre forme di iponatriemie ipotoniche: ipovolemiche, ipervolemiche ed euvolemiche [10]. Un'iponatriemia ipovolemica può essere dovuta a Malattia di Addison, perdite gastrointestinali, assunzione di diuretici, nefropatie sodio-disperdenti e la cosiddetta "cerebral salt wasting syndrome". L'iponatriemia si associa invece ad ipervolemia nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, sindrome nefrosica ed insufficienza renale. Infine, le cause di iponatriemia euvolemica comprendono la SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico [ADH o vasopressina], che sarà descritta in dettaglio successivamente), l'ipocortisolismo e l'ipotiroidismo.

Parenti G e i suoi collaboratori propongono un algoritmo, mostrato in Figura 1, che può essere utile nella pratica clinica per definire l'eziologia di una condizione di iponatriemia [11].

Quadro clinico

Sebbene molti casi siano asintomatici, l'iponatriemia può causare sintomi neurologici che includono cefalea, nausea, vomito, crampi muscolari, letargia, disorientamento. Se la concentrazione plasmatica del sodio si riduce rapidamente oppure in misura sostanziale, si può avere la comparsa di manifestazioni più severe come depressione dei riflessi, convulsioni, erniazione del tronco encefalico, coma, arresto respiratorio (Figura 2) [12] [13].



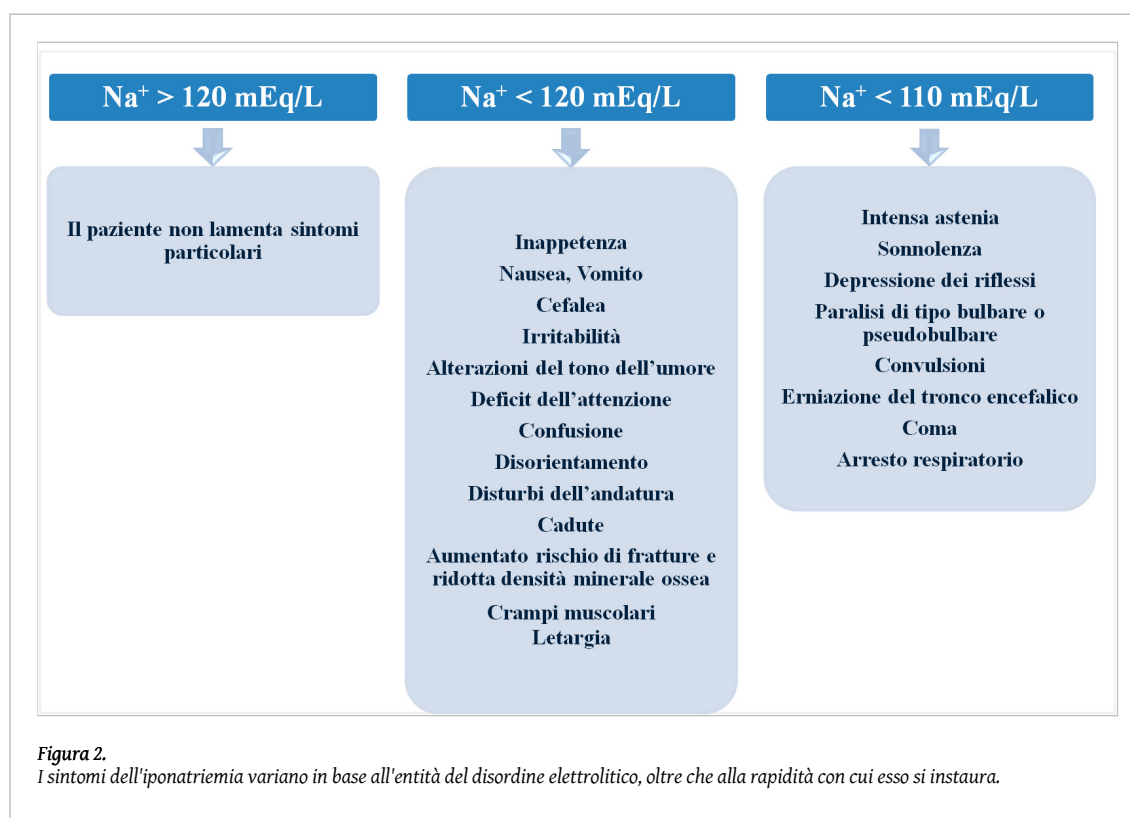
I sintomi associati all'iponatriemia rappresentano la conseguenza dell'edema cerebrale provocato dal passaggio di acqua dai liquidi extracellulari ipotonici all'interno delle cellule nervose. Le molecole di acqua si muovono infatti lungo un gradiente osmotico dagli spazi intravascolari alle cellule cerebrali, inducendo in tal modo un aumento della pressione endocranica. Ciò determina l'attivazione di meccanismi adattativi volti ad estrudere dalle cellule dell'encefalo inizialmente soluti osmoticamente attivi inorganici (es. sali di sodio e potassio) e successivamente osmoliti organici (es. glutammato, mioinositolo), al fine di ridurre l'edema cerebrale [14]. Tali meccanismi di adattamento si completano all'incirca entro 48 ore e questo spiega perché diminuzioni lente della sodiemia possono non causare sintomi. Tuttavia, se la riduzione del sodio plasmatico avviene rapidamente o in misura quantitativamente maggiore, questi meccanismi possono essere sopraffatti e comparire la sintomatologia.

Pertanto, sulla base del tempo richiesto dal cervello per adattarsi alla condizione di ipotonicità plasmatica, l'iponatriemia è definita acuta se compare entro 48 ore o cronica se si sviluppa in un intervallo di tempo superiore alle 48 ore [15] (full text).

Anche l'iponatriemia cronica lieve o moderata può avere conseguenze cliniche importanti come cefalea, deficit dell'attenzione, irritabilità, alterazioni del tono dell'umore e depressione fino a disturbi dell'andatura, confusione, disorientamento, nausea, cadute, aumentato rischio di fratture e ridotta densità minerale ossea [10] [16].

Sebbene il medico debba instaurare una terapia dopo aver formulato una diagnosi accurata sulla base di criteri clinici ben definiti, il trattamento dell'iponatriemia è guidato anche dalla severità delle manifestazioni cliniche [17] (full text). La comparsa dei sintomi assume infatti un ruolo importante, anche se ancora non completamente chiaro data l'assenza di studi prospettici randomizzati e controllati, nello stabilire il momento in cui bisogna correggere l'iponatriemia [12].

Inoltre, l'entità e la rapidità con cui la sodiemia aumenta durante il trattamento costituiscono un aspetto cruciale, dal momento che una eccessiva correzione dell'iponatriemia può



causare mielinolisi osmotica con deficit neurologici severi e aumentato rischio di mortalità [18] mentre una sotto-correzione può determinare un fallimento nella risoluzione o nella prevenzione delle manifestazioni neurologiche più severe [19].

Una forma particolare di iponatriemia: SIADH

La SIADH è la causa più comune di iponatriemia essendo responsabile del 30% di tutte le iponatriemie [8]. L'elemento fisiopatologico fondamentale è costituito da livelli di ADH inappropriatamente elevati rispetto all'osmolarità plasmatica, con conseguenti iposodiemia (< 130 mEq/l) e ipoosmolarità plasmatica (< 270 mOsm/kg) associate ad urine relativamente ipertoniche rispetto al plasma e sodiuria superiore a 20 mEq/l. La tabella 1 illustra i criteri essenziali per porre diagnosi di SIADH [13].

La SIADH si manifesta nella maggioranza dei casi come sindrome paraneoplastica e caratterizza il decorso clinico dell'1-2% di tutti i pazienti oncologici, nei quali rappresenta la causa principale di iponatriemia. In particolare, la SIADH si riscontra più frequentemente nei pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule (o microcitoma polmonare), con una frequenza dell'11-15%; in questa condizione, la presenza di iponatriemia è un fattore prognostico negativo in quanto si associa ad una riduzione della sopravvivenza, come è stato recentemente evidenziato da un'analisi sistematica della letteratura condotta da Castillo JJ e coll [15] (full text).

Anche carcinomi a piccole cellule non polmonari, ben più rari, possono dare SIADH: sono stati infatti riportati casi di SIADH secondari a carcinoma a piccole cellule della cistifellea [20], a tumore neuroendocrino a piccole cellule del retto [21], a carcinoma a piccole cellule dell'esofago [22] (full text). Lo sviluppo di SIADH è stato descritto altresì in alcuni casi di carcinomi squamocellulari del polmone [23], della cervice uterina [24] (full text) e della regione testa-collo [25] [26] [27] [28] (full text). Altre neoplasie includono il mesotelioma, i tumori gastrointestinali/pancreatici, i tumori del sistema nervoso centrale, i linfomi e i sarcomi. Una inappropriata secrezione di ADH nei pazienti con tumore può essere dovuta a produzione ectopica di ADH da parte delle cellule neoplastiche in modo indipendente dall'osmolarità plasmatica, allo stress post-chirurgico e agli effetti di farmaci antitumorali (ad es. ciclofosfamide, ifosfamide, vincristina, cisplatino) sulla produzione o sull'azione dell'ormone [29] [30].

La SIADH può riconoscere anche cause non neoplastiche: malattie infiammatorie polmonari (tubercolosi, ascessi polmonari, micosi polmonare, polmonite), patologie del sistema nervoso centrale (traumi cranici, infezioni, ematomi subdurali, malattie cerebrovascolari ed emorragie subaracnoidee), farmaci (antitumorali, antidepressivi, antidiabetici orali, FANS, ecc.) [31] [32] (full text).

Tabella 1. Criteri diagnostici della SIADH. Modificato da Peri A et al, 2012 (13)

SIADH - CRITERI DIAGNOSTICI ESSENZIALI

Osmolarità plasmatica ridotta (< 275 mOsm/kg)

Osmolarità urinaria inappropriata rispetto all'osmolarità plasmatica ($U_{osm} > 100$ mOsm/kg)

Segni clinici di euvoolemia

Sodiuria > 30 mmol/L

Funzione tiroidea, surrenalica e renale nella norma

No recente uso di farmaci diuretici

Trattamento dell'iponatriemia: approcci terapeutici diversi nelle forme acute e croniche

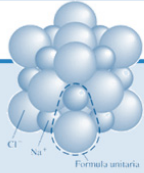
Le terapie che abbiamo a disposizione per il trattamento dell'iponatriemia trovano indicazioni diverse in base alla causa sottostante, alla presenza e severità dei sintomi, alla durata e al grado dell'alterazione elettrolitica.

Nei pazienti con iponatriemia acuta sintomatica, il trattamento di scelta è rappresentato dalla somministrazione di soluzione salina ipertonica al 3% (Figura 3). Ciò richiede un attento monitoraggio della diuresi e della concentrazione plasmatica di sodio per evitare la sindrome da demielinizzazione osmotica, che si manifesta con deficit neurologici progressivi e a volte permanenti e si ritiene avvenga quando la capacità delle cellule cerebrali di ricaptare gli osmoliti organici persi è superata dalla rapida correzione del sodio [33]. Per evitare l'iper-correzione della natriemia, che peraltro può complicare ogni forma di terapia inclusa quella con gli antagonisti della vasopressina, molti autori raccomandano di indurre un aumento cauto della concentrazione plasmatica del sodio nei termini che seguono: da 6 a 8 mmol/L in 24 ore, da 12 a 14 mmol/L in 48 ore e da 14 a 16 mmol/L nelle 72 ore [34].

La restrizione idrica, il cui scopo è far sì che l'introito giornaliero di acqua (assunta per via orale e/o endovenosa e derivante dal metabolismo cellulare) sia ridotto rispetto alla perdita giornaliera (attraverso cute, vie respiratorie, feci e urine), è una parte necessaria del trattamento [10] ma anch'essa deve essere attuata sotto attento monitoraggio, soprattutto se si associa ad altre terapie per l'iponatriemia. Consiste generalmente nel somministrare nelle 24 ore una quantità di liquidi pari al volume urinario del giorno precedente - 500 ml oppure, se non si conosce il volume urinario, è consigliabile iniziare con 800-100 ml/die. Più in dettaglio, se l'introito di acqua nelle 24 ore ammonta a 2 litri con una osmolalità urinaria fissa tra 350 e 500 mOsm/kg, una restrizione di 500 ml/die può essere sufficiente ad indurre un bilancio idrico negativo. Tuttavia, se l'intake giornaliero di acqua è 1,2 litri con una osmolalità urinaria di circa 800 mOsm/kg, tale introito sarebbe nel range delle perdite obbligatorie e quindi l'assunzione di liquidi dovrebbe essere ridotta a 0,5-0,8 litri/die per generare un bilancio negativo, ma ciò può risultare difficile da tollerare. Peraltro, nei casi di SIADH in trattamento con vaptani, la restrizione idrica non appare necessaria [12] mentre nella Cerebral salt-wasting syndrome è addirittura controindicata perchè condurrebbe ad ipovolemia e diminuzioni importanti della pressione arteriosa [35].

PREPARAZIONE SOLUZIONE SALINA IPERTONICA (3%)

Soluzione salina 3% = 30 g NaCl/L = 15 g NaCl/500 ml



-Togliere 100 ml ad un flacone di soluzione fisiologica (0.9%) da 500 ml: rimangono in tal modo 3.60 g di NaCl.

- Aggiungere 10 fiale di soluzione salina ipertonica 11.7% da 10 ml (totale 11.7 g di NaCl): si otterrà una soluzione salina da 500 ml con 3.6 + 11.7= 15.30 g NaCl, corrispondente a 3,06%.

Figura 3.
Preparazione della soluzione salina al 3%. NaCl: cloruro di sodio.

Se l'iponatriemia è cronica e/o la concentrazione plasmatica del sodio è moderatamente ridotta, la sintomatologia neurologica è meno severa. Tuttavia, per evitare un peggioramento del disordine elettrolitico, anche tali pazienti dovrebbero essere trattati con soluzione salina ipertonica.

Infine, se il paziente iponatriemico è asintomatico o quando il quadro clinico è caratterizzato da sintomi più lievi e sfumati, è opportuno instaurare un regime di restrizione idrica e/o bloccare gli effetti dell'ADH, se sussistono le indicazioni specifiche, per indurre lentamente un aumento della concentrazione plasmatica di sodio.

Ogniquale volta sia possibile, sarebbe opportuno trattare ogni causa "curabile" di iponatriemia: sospensione di farmaci potenzialmente responsabili, blocco dell'ADH mediante somministrazione di vaptani nei casi di inappropriata secrezione, terapia ormonale sostitutiva nelle forme associate a deficit di glucocorticoidi o ipotiroidismo.

Anche il carbonato di litio, l'urea e la demeclociclina sono stati utilizzati come opzioni terapeutiche per correggere l'iponatriemia euvolemica o ipervolemica, ma si tratta di terapie non scevre da effetti avversi e spesso poco efficaci [36].

In particolare, la demeclociclina è un derivato delle tetracicline del I gruppo ed è occasionalmente utilizzata per trattare la SIADH perché tra i suoi effetti collaterali vi è la capacità di indurre diabete insipido nefrogenico nel 70% circa dei pazienti. Tuttavia, diventa efficace dopo 2-3 giorni di trattamento e può provocare nausea, fotosensibilizzazione cutanea [37] e nefrotossicità, inducendo in alcuni casi un'insufficienza renale irreversibile [38] (full text).

Come la demeclociclina, anche il carbonato di litio causa diabete insipido nefrogenico in circa il 65% dei pazienti trattati. Il suo utilizzo a lungo-termine per il trattamento della SIADH è stato però in gran parte abbandonato a causa della sua potenziale nefrotossicità dovuta alla capacità di indurre una nefrite tubulo-interstiziale che può evolvere fino a determinare diabete insipido nefrogenico irreversibile e uremia terminale [39] [40].

L'urea viene utilizzata in alcuni casi di iponatriemia perché induce diuresi osmotica aumentando la clearance dell'acqua libera. Può essere somministrata per via orale, in forma di polvere o in capsule (37), ma la sua scarsa palatabilità la rende poco tollerata e riduce l'aderenza alla terapia. Soupart A et al. hanno osservato che l'urea aumenta i livelli sierici di sodio con efficacia simile a quella del tolvaptan in una coorte di 13 pazienti [41] (full text). Uno studio dello stesso gruppo di autori condotto su ratti iponatriemici ha inoltre dimostrato che l'urea sembra proteggere dallo sviluppo di danno cerebrale e mielinolisi durante la rapida correzione della sodiemia [42] (full text). Tuttavia, la scarsa compliance e la potenziale nefro- ed epatotossicità limitano il suo uso nella pratica clinica [43].

La tabella 2 riassume le caratteristiche principali delle terapie utilizzate in corso di iponatriemia.

Vaptani: SIADH e oltre

I vaptani costituiscono una classe di farmaci che vengono definiti "acquaretici" in quanto, bloccando i recettori renali dell'ADH (V2-R) localizzati principalmente nel dotto collettore, determinano una riduzione della sintesi e dell'espressione di acquaporina-2 sulla membrana luminale con conseguente diminuzione del riassorbimento cosiddetto "opzionale" di acqua a questo livello. Tale meccanismo consente di aumentare il volume urinario e ridurre l'osmolarità urinaria; ciò si traduce in una riduzione dell'acqua libera plasmatica e nell'aumento della natriemia [44], dal momento che l'incremento della diuresi non è accom-

pagnato da una aumentata perdita di elettroliti, al contrario dei diuretici tradizionali che hanno invece un effetto "saluretico" [45].

Gli acquaretici trovano la loro principale applicazione nel trattamento della SIADH. Varie esperienze cliniche riportate in letteratura hanno infatti dimostrato che i vaptani sono farmaci sicuri ed efficaci [46] (full text) nella gestione dei pazienti con iponatriemia secondaria a malattia neoplastica [47] (full text), all'assunzione di farmaci [48] [49] (full text) oppure a patologie neurologiche o di pertinenza neurochirurgica [50]. Il tolvaptan sembra inoltre essere più efficace della restrizione idrica nel correggere l'iponatriemia, senza provocare un aumento degli effetti avversi [51].

Tali farmaci hanno un buon profilo di sicurezza, tuttavia anche in questo caso è necessario essere prudenti e iniziare il trattamento in ambiente ospedaliero, al fine di monitorare strettamente i pazienti ed evitare una correzione della sodiemia eccessiva in termini quantitativi oppure troppo rapida nel tempo [52]. Inoltre, è stato osservato che i pazienti con SIADH paraneoplastica mostrano una notevole sensibilità nei confronti della terapia con tolvaptan per cui è consigliabile iniziare con dosi più basse rispetto a quelle suggerite, al fine di correggere l'iponatriemia in modo sicuro [53] (full text).

Gli effetti avversi del tolvaptan sono riportati nella tabella 3.

In Europa, il tolvaptan per via orale è stato immesso in commercio esclusivamente con indicazione al trattamento dell'iponatriemia euvolemica secondaria a SIADH; al contrario, negli USA, la commercializzazione ha riguardato il conivaptan (antagonista dei recettori V1A/V2) per via endovenosa e il tolvaptan per via orale per il trattamento dell'iponatriemia euvolemica ed ipervolemica [52] [54].

Esistono infatti delle evidenze a favore di un possibile ruolo degli antagonisti del recettore dell'ADH nel trattamento dell'iponatriemia associata a cirrosi epatica e scompenso cardiaco.

L'iponatriemia è comune nei pazienti affetti da cirrosi epatica e ipertensione portale e si associa ad elevata mortalità e a numerose complicanze come ascite severa, encefalopatia epatica, infezioni, compromissione della funzione renale, maggiore severità della malattia epatica, aumento del tempo di ospedalizzazione e complicanze neurologiche/infettive post-

Tabella 2. Caratteristiche principali delle terapie utilizzate in corso di iponatriemia

Trattamento	Vantaggi	Svantaggi
Restrizione idrica	<ul style="list-style-type: none"> Economico 	<ul style="list-style-type: none"> Scarsa compliance del paziente Lenta insorgenza d'azione
Soluzione salina ipertonica	<ul style="list-style-type: none"> Permette che i valori di sodio siano corretti rapidamente nei pazienti con sintomatologia severa 	<ul style="list-style-type: none"> Difficoltà di somministrazione La correzione troppo rapida della concentrazione sierica del sodio comporta un alto rischio di demielinizzazione osmotica
Tolvaptan	<ul style="list-style-type: none"> Mira al meccanismo sottostante dell'iponatriemia secondaria a SIADH Valutato in studi randomizzati placebo-controllati Somministrazione quotidiana per via orale Inizio di azione prevedibile Registrato per il trattamento dell'iponatriemia secondaria a SIADH 	<ul style="list-style-type: none"> Gli effetti collaterali includono sete, secchezza delle fauci e aumento della minzione
Demeclociclina	<ul style="list-style-type: none"> Induce diabete insipido nefrogenico 	<ul style="list-style-type: none"> Risposta non prevedibile Lento inizio di azione Possibili nausea e fotosensibilizzazione cutanea Potenziale tossicità per reni e fegato
Litio	<ul style="list-style-type: none"> Induce diabete insipido nefrogenico 	<ul style="list-style-type: none"> Risultati inconsistenti Utilizzato raramente a causa della tossicità
Urea	<ul style="list-style-type: none"> Induce diuresi osmotica 	<ul style="list-style-type: none"> Potenziale tossicità per reni e fegato Scarsa compliance

trapianto [55]. I trials SALT-1 e SALT-2 [56] (full text) hanno dimostrato che il trattamento con tolvaptan corregge rapidamente ed efficacemente l'iponatriemia anche nella cirrosi; ciò è facilmente intuibile dal momento che la causa primaria del disordine elettrolitico è rappresentata proprio da un aumentato rilascio di ADH, come parte degli adattamenti neuroormonali secondari alle modificazioni emodinamiche che portano alla riduzione del volume plasmatico efficace nei pazienti con cirrosi e ascite [57].

Queste evidenze hanno permesso al tolvaptan di ottenere negli USA l'indicazione per il trattamento dell'iponatriemia nei pazienti cirrotici, anche se una recente meta-analisi condotta su 12 trials per un totale di 2266 pazienti ha dimostrato che i vaptani hanno un piccolo effetto benefico sull'iponatriemia e l'ascite ma non influenzano significativamente la mortalità, l'incidenza delle complicanze della cirrosi (sanguinamento da varici esofagee, encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea, sindrome epato-renale) o l'insufficienza renale: gli autori concludono infatti affermando che tali dati non supportano l'uso routinario dei vaptani nella cirrosi epatica [58].

Un'altra possibile indicazione alla terapia con acquarettici è rappresentata dallo scompenso cardiaco perché, anche in questa condizione, un ruolo importante è svolto dall'ADH. L'insufficienza cardiaca riduce infatti la gittata cardiaca e ciò determina un ridotto riempimento arterioso con conseguente attivazione del sistema nervoso simpatico. La vasocostrizione periferica e renale e la diminuzione del GFR che ne derivano, insieme al ridotto riempimento arterioso, provocano un aumentato riassorbimento di sodio e acqua e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con ulteriore ritenzione di sodio. Tutto ciò induce un aumento del rilascio di ADH e, in ultimo, la ritenzione di acqua libera dovuta agli effetti dell'ormone a livello del dotto collettore [59] (full text).

Numerosi studi confermano l'associazione dell'iponatriemia con un aumento della morbilità e della mortalità nei pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca o nei pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco cronico [60] (full text) [61] (full text) [62].

Le opzioni terapeutiche tradizionali per il trattamento dell'iponatriemia nell'insufficienza cardiaca, come la restrizione idrica o la somministrazione di soluzione salina ipertonica associata a diuretici dell'ansa, hanno dimostrato di possedere efficacia limitata [59] (full text).

Gli effetti del tolvaptan sono stati largamente valutati in questa categoria di pazienti. Lo studio più ampio è l'EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with

Tabella 3. Effetti avversi del tolvaptan

Classificazioni per sistemi e organi	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune: polidipsia, disidratazione, iperkaliemia, iperglicemia, ridotto appetito
Patologie del sistema nervoso	Non comune: disgeusia
Patologie vascolari	Comune: ipotensione ortostatica
Patologie gastrointestinali	Molto comune: nausea Comune: stipsi, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: ecchimosi, prurito
Patologie renali e urinarie	Comune: pollachiuria, poliuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: sete Comune: astenia, piresia
Esami diagnostici	Comune: aumentata creatininemia
Altri effetti indesiderati riscontrati	Comune: ipernatriemia, ipoglicemia, iperuricemia, sincope, vertigini Non comune: rash pruriginoso

Tolvaptan) [63], che comprende due trials clinici a breve termine in cui sono stati arruolati complessivamente 4133 pazienti ospedalizzati con scompenso cardiaco sistolico sintomatico. La somministrazione di tolvaptan in aggiunta alla terapia standard migliorava molti segni e sintomi di insufficienza cardiaca e riduceva il peso corporeo durante la degenza. Questi effetti positivi sono stati raggiunti senza influenzare negativamente la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa o gli elettroliti sierici. Inoltre, non sono state registrate modificazioni clinicamente importanti dei parametri di funzionalità renale, sebbene si sia verificato un lieve incremento della creatininemia. Tuttavia, il programma EVEREST ha dimostrato che la terapia con tolvaptan non ha effetti sulla mortalità a lungo termine o sulla morbilità correlata all'insufficienza cardiaca durante un periodo di follow-up mediano di 9,9 mesi [64], come è stato osservato anche successivamente [65].

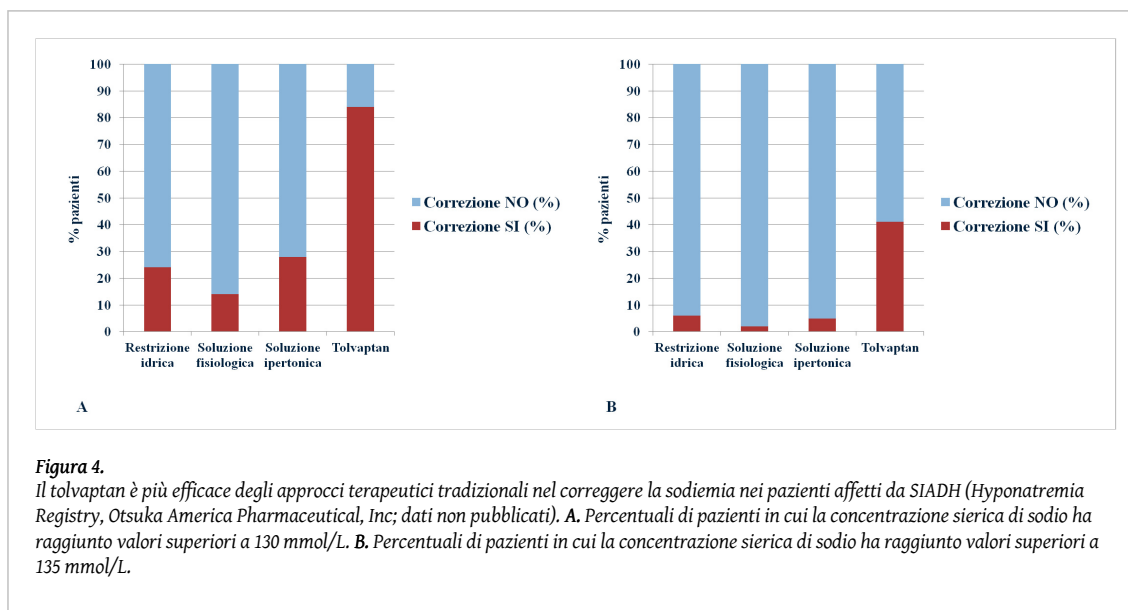
Interessante è l'ipotesi di associare un vaptano con un diuretico dell'ansa nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico. Goldsmith SR et al. hanno infatti osservato che la somministrazione di conivaptan è in grado di aumentare la risposta diuretica e natriuretica alla furosemide senza influenzare negativamente variabili emodinamiche importanti (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, resistenze vascolari sistemiche, gittata cardiaca), neuroormoni, flusso plasmatico renale o GFR. Questo approccio potrebbe suggerire dei regimi terapeutici che permettano di ridurre l'esposizione ai diuretici dell'ansa ottenendo comunque una decongestione efficace nello scompenso cardiaco, dal momento che i vaptani sono capaci di rimuovere grandi quantità di acqua libera [66].

Conclusioni

L'iponatriemia è il disordine elettrolitico più frequente che si osserva nei pazienti ospedalizzati e si associa ad aumentato rischio di morbilità e mortalità e a maggiore durata della degenza. Anche le condizioni di iponatriemia cronica lieve possono avere conseguenze cliniche rilevanti, come deficit dell'attenzione, disturbi dell'andatura, cadute, aumentato rischio di fratture, riduzione della densità minerale ossea. La consapevolezza dell'importanza di una diagnosi accurata e di una terapia adeguata non è ancora così ampiamente diffusa [16], sebbene negli ultimi anni sembra che le condizioni di iponatriemia vengano maggiormente attenzionate; in questo, forse una parte del merito va all'immissione in commercio dei vaptani come prima arma terapeutica specifica ed efficace soprattutto nel trattamento della SIADH ma anche di quelle condizioni, come lo scompenso cardiaco o la cirrosi epatica, dove l'iponatriemia riconosce come causa primaria un aumentato rilascio di ADH [67] (full text).

La maggiore attenzione verso il problema dell'iponatriemia pone anche un quesito: l'iponatriemia è solo un marker di severità di malattia oppure una alterazione patologica di per sé che deve essere diagnosticata e trattata? Alla luce dei numerosi studi condotti a riguardo, probabilmente è corretto il secondo approccio, ovvero quello di considerare l'iponatriemia come un disordine da trattare in maniera adeguata perché in questo modo si può migliorare la qualità di vita del paziente [68].

Trials ed esperienze cliniche presenti in letteratura dimostrano ampiamente l'efficacia degli acquaretici nelle forme di iponatriemia euvolemica secondarie a SIADH. Una recente analisi dei dati dell'Hyponatremia Registry (Otsuka America Pharmaceutical, Inc.), registro prospettico osservazionale realizzato per identificare le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti ospedalizzati con iponatriemia euvolemica ed ipervolemica e per valutare l'efficacia delle terapie disponibili e il loro impatto sull'utilizzo delle risorse, ha dimostrato che il tolvaptan è molto più efficace degli approcci terapeutici tradizionali nel correggere la sodiemia nei pazienti affetti da SIADH (*dati non pubblicati*) (Figura 4).



Sono rilevanti anche i dati relativi agli effetti benefici che è possibile ottenere sui segni e i sintomi dell'iponatremia ipervolemica, soprattutto nei pazienti affetti da cirrosi epatica e scompenso cardiaco, per quanto non siano state ottenute evidenze a favore di una riduzione della mortalità.

Inoltre, il ruolo svolto dall'ADH nello sviluppo delle cisti nella malattia renale policistica [69] (full text) e il suo probabile coinvolgimento nella crescita del carcinoma renale [70] fanno intravedere la prospettiva di nuove applicazioni terapeutiche dei vaptani.

Nel trattamento delle iponatremie gli acquaretici, contrariamente alle terapie infusionali o alla restrizione idrica, consentono inoltre di instaurare terapie a lungo termine che, iniziate in ambiente ospedaliero per ragioni di sicurezza, possono essere continuate al domicilio del paziente, che dovrà chiaramente essere monitorato riguardo ai valori di natriemia per le ragioni spiegate precedentemente. Il problema principale che limita il loro utilizzo è di tipo economico, perché la terapia con acquaretici si associa a costi molto elevati che ne impediscono l'estensione ad un ampio numero di pazienti, anche nelle situazioni in cui la condizione clinica lo impone [54].

Bibliografia

[1] Rajendran R, Grossman AB, Kar P et al. Vasopressin receptor antagonist in the treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in general hospital practice. *Endocrine journal* 2012;59(10):903-9 (full text)

[2] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *The American journal of medicine* 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42

[3] Gill G, Huda B, Boyd A et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. *Clinical endocrinology* 2006 Aug;65(2):246-9

[4] Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP et al. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* :

monthly journal of the Association of Physicians 2006 Aug;99(8):505-11 (full text)

[5] Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Current medical research and opinion* 2008 Jun;24(6):1601-8

[6] Waikar SS, Mount DB, Curhan GC et al. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *The American journal of medicine* 2009 Sep;122(9):857-65

[7] Leich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB et al. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 Aug;62(2):364-76

- [8] Adrogué HJ, Madias NE Hyponatremia. *The New England journal of medicine* 2000 May 25;342(21):1581-9
- [9] Boukatta B, Sbai H, Messaoudi F et al. Transurethral resection of prostate syndrome: report of a case. *The Pan African medical journal* 2013;14:14 (full text)
- [10] Shchekochikhin D, Tkachenko O, Schrier RW et al. Hyponatremia: an update on current pharmacotherapy. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2013 Apr;14(6):747-55
- [11] Parenti G, Ricca V, Zogheri A et al. A case of hyponatremia caused by central hypocortisolism. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* 2007 Apr;3(4):369-75
- [12] Gross P Clinical management of SIADH. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 2012 Apr;3(2):61-73
- [13] Peri A, Parenti G, Giuliani A et al. [Hyponatremia and syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH)]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2012 Nov-Dec;29(6):661-73
- [14] Sterns RH, Silver SM Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *The American journal of medicine* 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S12-6
- [15] Castillo JJ, Vincent M, Justice E et al. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *The oncologist* 2012;17(6):756-65 (full text)
- [16] Giuliani C, Cangioli M, Beck-Peccoz P et al. Awareness and management of hyponatraemia: the Italian Hyponatraemia Survey. *Journal of endocrinological investigation* 2013 Oct;36(9):693-8
- [17] Tzamaloukas AH, Malhotra D, Rosen BH et al. Principles of management of severe hyponatremia. *Journal of the American Heart Association* 2013 Jan 23;2(1):e005199 (full text)
- [18] Yaprak M, Turan MN, Tamer AF et al. How quickly can acute symptomatic hyponatremia be corrected? *International urology and nephrology* 2013 Dec;45(6):1805-8
- [19] Berl T Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney international* 1990 Mar;37(3):1006-18
- [20] Tamura T, Takeuchi K Small cell gall bladder carcinoma complicated by syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) treated with mozavaptan. *BMJ case reports* 2013 Jun 11;2013
- [21] Vergelí-Rojas JA, Santiago-Caraballo DL, Cáceres-Perkins W et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of rectum with associated paraneoplastic syndrome: a case report. *Puerto Rico health sciences journal* 2013 Mar;32(1):51-3
- [22] Ando T, Hosokawa A, Yamawaki H et al. Esophageal small-cell carcinoma with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2011;50(10):1099-103 (full text)
- [23] Katsuragi N, Shiraishi Y, Nakajima Y et al. [Squamous cell bronchogenic carcinoma with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone]. *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery* 2004 Aug;57(9):847-50
- [24] Jones G, Razdan D, Cracchiolo B et al. Paraneoplastic SIADH and Dermatomyositis in Cervical Cancer: A Case Report and Literature Review. *Case reports in oncology* 2009 Nov 14;2(3):203-209 (full text)
- [25] Talmi YP, Wolf GT, Hoffman HT et al. Elevated arginine vasopressin levels in squamous cell cancer of the head and neck. *The Laryngoscope* 1996 Mar;106(3 Pt 1):317-21
- [26] Thompson M, Adlam DM Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with oral squamous cell carcinoma. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2002 Jun;40(3):216-9
- [27] Danielides V, Milionis HJ, Karavasili V et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to recurrent oral cancer. *B-ENT* 2005;1(3):151-3
- [28] Yoo M, Bediako EO, Akca O et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion caused by squamous cell carcinoma of the nasopharynx: case report. *Clinical and experimental otorhinolaryngology* 2008 Jun;1(2):110-2 (full text)
- [29] Raftopoulos H Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2007 Dec;15(12):1341-7
- [30] Matsuura T [Hyponatremia in cancer patients]. *Nihon Jinzo Gakkai shi* 2012;54(7):1016-22
- [31] Teutonico A, Libutti P, Basile C et al. [A case of drug-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2010 Jul-Aug;27(4):399-403
- [32] Esposito P, Piotti G, Bianzina S et al. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron. Clinical practice* 2011;119(1):c62-73; discussion c73 (full text)
- [33] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *The American journal of medicine* 2007 Nov;120(11 Suppl 1):S1-21
- [34] Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK et al. The treatment of hyponatremia. *Seminars in nephrology* 2009 May;29(3):282-99
- [35] Deslarzes T, Turini P, Friolet R et al. [Cerebral salt wasting syndrome versus SIADH]. *Revue medicale suisse* 2009 Nov 11;5(225):2281-4
- [36] Heinrich S, Wagner A, Gross P et al. [Hyponatremia]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2013 Feb;108(1):53-8
- [37] Zietse R, van der Lubbe N, Hoorn EJ et al. Current and future treatment options in SIADH. *NDT plus* 2009 Nov;2(Suppl_3):iii12-iii19
- [38] Curtis NJ, van Heyningen C, Turner JJ et al. Irreversible nephrotoxicity from demeclocycline in the treatment of hyponatremia. *Age and ageing* 2002 Mar;31(2):151-2 (full text)
- [39] Grünfeld JP, Rossier BC Lithium nephrotoxicity revisited. *Nature reviews. Nephrology* 2009 May;5(5):270-6
- [40] Ibbeken C, Becker JU, Baumgärtel MW et al. [Renal side effects of long-term lithium therapy]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2012 Jan;137(4):143-8
- [41] Soupart A, Coffernils M, Couturier B et al. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 May;7(5):742-7 (full text)
- [42] Soupart A, Schroöder B, Decaux G et al. Treatment of hyponatraemia by urea decreases risks of brain complications in rats. *Brain osmolyte contents analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Jul;22(7):1856-63 (full text)

- [43] Berl T An elderly patient with chronic hyponatremia. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2013 Mar;8(3):469-75
- [44] Bolignano D, Coppolino G, Criseo M et al. Aquaretic agents: what's beyond the treatment of hyponatremia? *Current pharmaceutical design* 2007;13(8):865-71
- [45] Buemi M, Bolignano D, Coppolino G et al. [Therapy with vasopressin receptor antagonists: the aquaretics.]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2007 Sep-Oct;24(5):371-80
- [46] Verbalis JG, Adler S, Schrier RW et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2011 May;164(5):725-32 (full text)
- [47] Petereit C, Zaba O, Teber I et al. A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan. *BMC pulmonary medicine* 2013 Aug 29;13:55 (full text)
- [48] Meyer I, Frank D, Janssens U et al. [A case of venlafaxine-induced syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) - treatment with tolvaptan]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2012 May;137(21):1096-9
- [49] Artom N, Oddo S, Pende A et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Ibuprofen, a rare association to be considered: role of tolvaptan. *Case reports in endocrinology* 2013;2013:818259 (full text)
- [50] Buckley MS, Patel SA, Hattrup AE et al. Conivaptan for treatment of hyponatremia in neurologic and neurosurgical adults. *The Annals of pharmacotherapy* 2013 Sep;47(9):1194-200
- [51] Gheorghide M, Gottlieb SS, Uderson JE et al. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *The American journal of cardiology* 2006 Apr 1;97(7):1064-7
- [52] Peri A Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013 Apr;98(4):1321-32
- [53] Kenz S, Haas CS, Werth SC et al. High sensitivity to tolvaptan in paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011 Dec;22(12):2696 (full text)
- [54] Jovanovich AJ, Berl T Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney international* 2013 Apr;83(4):563-7
- [55] Gaglio P, Marfo K, Chiodo J 3rd et al. Hyponatremia in cirrhosis and end-stage liver disease: treatment with the vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan. *Digestive diseases and sciences* 2012 Nov;57(11):2774-85
- [56] Schrier RW, Gross P, Gheorghide M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *The New England journal of medicine* 2006 Nov 16;355(20):2099-112 (full text)
- [57] Habib S, Boyer TD Vasopressin V2-receptor antagonists in patients with cirrhosis, ascites and hyponatremia. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2012 May;5(3):189-97
- [58] Dahl E, Gluud LL, Kimer N et al. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatremia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012 Oct;36(7):619-26
- [59] Filippatos TD, Elisaf MS Hyponatremia in patients with heart failure. *World journal of cardiology* 2013 Sep 26;5(9):317-328 (full text)
- [60] Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *European heart journal* 2006 May;27(10):1207-15 (full text)
- [61] Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *European heart journal* 2007 Apr;28(8):980-8 (full text)
- [62] Baldasseroni S, Urso R, Orso F et al. Relation between serum sodium levels and prognosis in outpatients with chronic heart failure: neutral effect of treatment with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)* 2011 Oct;12(10):723-31
- [63] Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007 Mar 28;297(12):1332-43
- [64] Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007 Mar 28;297(12):1319-31
- [65] Nemerovski C, Hutchinson DJ Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clinical therapeutics* 2010 Jun;32(6):1015-32
- [66] Goldsmith SR, Gilbertson DT, Mackedanz SA et al. Renal effects of conivaptan, furosemide, and the combination in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiac failure* 2011 Dec;17(12):982-9
- [67] Gross P Hyponatremia now--a goldmine or a dead end? *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University* 2012 Sep-Oct;21(5):559-61 (full text)
- [68] Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D et al. Hyponatremia: more than just a marker of disease severity? *Nature reviews. Nephrology* 2013 Jan;9(1):37-50
- [69] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 20;367(25):2407-18 (full text)
- [70] Bolignano D, Medici MA, Coppolino G et al. Aquaretic inhibits renal cancer proliferation: Role of vasopressin receptor-2 (V2-R). *Urologic oncology* 2010 Nov-Dec;28(6):642-7