

IN DEPTH REVIEW

Iponatremia: Dalle linee guida alla pratica clinica



Giuseppe Regolisti¹, Laura Bozzoli², Enrico Fiaccadori¹

(1) Unità di Fisiopatologia dell'Insufficienza Renale Acuta e Cronica Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Parma

(2) Scuola di Specializzazione in Nefrologia Università degli Studi di Pisa

Corrispondenza a: Dr. Giuseppe Regolisti; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Parma Via Gramsci 14, 43126 Parma; Tel:+39 0521702367 Mail: giuregolisti@gmail.com

Abstract

La pubblicazione, a breve distanza temporale, di un documento di consenso redatto da un panel di esperti prevalentemente statunitensi e delle Linee Guida Europee per la diagnosi e la terapia dell'iponatremia ha rappresentato un importante progresso nella direzione di una riduzione nella difformità di trattamento di questo frequente e potenzialmente fatale disturbo elettrolitico.

In questo contesto la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), la European Society of Endocrinology (ESE), e la European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association, rappresentata dall'European Renal Best Practice (ERBP), hanno sviluppato queste Linee Guida di pratica clinica che riguardano l'approccio diagnostico ed il trattamento dell'iponatremia, come espressione di una collaborazione tra le tre società scientifiche che rappresentano gli specialisti con un naturale interesse per l'iponatremia.

In aggiunta ad un rigoroso approccio alla metodologia e alla valutazione, si è deciso di fornire un documento focalizzato su esiti di rilievo per il paziente, e che fosse utile per l'attività pratica dei clinici.

Questa versione abbreviata e tradotta delle Linee Guida di pratica clinica sulla diagnosi ed il trattamento dell'iponatremia è centrata appunto sulle raccomandazioni per la diagnosi e la cura dell'iponatremia. Essa è preceduta da un'introduzione che focalizza i principali obiettivi del trattamento non farmacologico nella forme acute severamente sintomatiche, soprattutto relativamente alla velocità di correzione dell'iponatremia, e successivamente le opzioni di trattamento farmacologico nelle condizioni di iponatremia cronica. In particolare, sono brevemente discusse le ragioni di parziale divergenza tra la posizione delle Linee Guida Europee ed il documento di consenso degli esperti statunitensi circa l'impiego dei vaptani, e sono più in dettaglio analizzati il razionale ed i limiti pratici dell'impiego dell'urea.

Parole chiave: iponatremia, iponatremia severa, iponatremia sintomatica, linee guida, urea

Hyponatremia: from guidelines to clinical practice

The publication, within a short time interval, of a consensus statement on the pathophysiology, diagnosis and treatment of hyponatremia by a panel of experts mainly from the US and of the European Guidelines on the same topic has marked an important step towards reducing the differences in the treatment of this frequent, and potentially fatal, electrolyte disorder.

Within this framework, the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), the European Society of Endocrinology (ESE), and the European Dialysis and Transplantation Association-European Renal As-

sociation, represented by the European Renal Best Practice (ERBP), have developed these Guidelines for clinical practice, that are focused mainly on the diagnosis and the treatment of hyponatremia. In fact, they are the result of a tight collaboration between the three scientific societies involving those specialists with an elective interest for this electrolyte disorder.

In addition to a rigorous methodological approach, a choice was made to provide a document focused on clinically relevant outcomes and useful for everyday practice.

With respect to the original paper, this version of the Guidelines has been shortened and translated with a special view to the recommendations concerning the diagnosis and treatment of hyponatremia. It is preceded by an introduction underscoring the main targets of non-pharmacological treatment in acute severely symptomatic cases, specifically as regards the rate of correction of hyponatremia; subsequently, potential explanations for the discrepancies between the European Guidelines and the consensus statement by US experts concerning the use of vaptans are briefly discussed; the rationale and practical limitations in the clinical use of urea are analyzed in more detail.

Key words: urea, European Renal Best Practice (ERBP), guidelines, hyponatremia, severe hyponatremia, symptomatic hyponatremia

Introduzione

Nel mese di febbraio 2014 sono state pubblicate le Linee Guida *European Renal Best Practice* (ERBP) per la gestione clinica dell'iponatremia [1], un poderoso sforzo di valutazione critica della letteratura sulla base di un rigoroso protocollo formale. Il testo del documento è organizzato in forma di risposta articolata a quesiti precisi ed espliciti, per ciascuno dei quali viene alla fine formulata una raccomandazione sintetica graduata secondo la forza delle evidenze disponibili. Oltreché un formidabile strumento culturale, le Linee Guida Europee rappresentano un ausilio di indubbia utilità nella pratica clinica. Un secondo documento recente da tenere in considerazione nell'approccio al problema, è un consenso di esperti statunitensi pubblicato nel mese di ottobre 2013, altrettanto cospicuo nell'estensione e nello sforzo di revisione critica delle evidenze [2]. L'approccio alla trattazione del problema dell'iponatremia adottato in quest'ultimo documento differisce tuttavia da quello delle Linee Guida Europee ERBP, seguendo uno schema di revisione sistematica più tradizionale; i suggerimenti formulati non sono strutturati secondo un sistema formale di graduazione, e riflettono in modo più o meno esplicito l'opinione e l'esperienza del panel di esperti. Come è logico attendersi, comunque, la sostanza delle raccomandazioni contenute nei due documenti è fondamentalmente la medesima in molti ambiti, ed in particolare riguardo le definizioni di gravità, l'eziopatogenesi e la diagnosi differenziale; del pari, le raccomandazioni convergono riguardo il trattamento non farmacologico relativamente alle modalità ed alla velocità di correzione dell'iponatremia quando sia presente una sintomatologia neurologica grave, sia nella fase acuta che nelle fasi successive, in particolare quando la condizione acuta si sovrappone ad un'iponatremia cronica. Peraltro, le raccomandazioni contenute nelle Linee Guida Europee ERBP e nel documento di consenso statunitense divergono riguardo il trattamento farmacologico da adottare nelle condizioni di iponatremia cronica in presenza di volume extracellulare normale od aumentato (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico [SIADH], e sindromi edemigene classiche). Come è discusso più in dettaglio successivamente, le divergenze riguardano soprattutto l'impiego degli antagonisti recettoriali della vasopressina (vaptani); alcune differenze sono anche presenti relativamente all'impiego dell'urea. La traduzione italiana della versione abbreviata delle Linee Guida Europee ERBP pubblicata in questo numero del GIN [3] raccoglie solo le raccomandazioni sintetiche formulate relativamente a ciascun quesito clinico; per ogni approfondimento si rimanda il lettore al documento originale nella sua forma integrale [1]. La declinazione di queste raccomandazioni nella pratica clinica nel nostro Paese,

e particolarmente nel trattamento dell'iponatremia severa e sintomatica, non dovrebbe presentare ostacoli rilevanti. Tuttavia, per quanto attiene il problema della diagnosi differenziale, qualche difficoltà può derivare dalla mancata disponibilità della determinazione dell'osmolarità urinaria in una frazione non trascurabile delle strutture ospedaliere del territorio nazionale. In questo caso la densità urinaria viene comunemente assunta come stima dell'osmolalità urinaria; peraltro l'informazione ricavata dalla densità urinaria non è sempre facilmente interpretabile, salvo quando il valore risulti estremamente basso (come ad esempio nei pazienti con polidipsia psicogena). Soprattutto nel monitoraggio della velocità di correzione dell'iponatremia, è utile valutare tanto la diuresi parziale tra le determinazioni della sodiemia quanto la somma delle concentrazioni di Na e K su campioni urinari estemporanei seriati: quando la somma dei due cationi è marcatamente inferiore al valore di sodiemia del paziente, le urine sono massimamente diluite ed il rischio di ipercorrezione aumenta. Riguardo la terapia farmacologica delle condizioni di iponatremia cronica associata a volume extracellulare (VEC) normale (SIADH) od espanso (sindromi edemigene), le Linee Guida Europee ERBP non raccomandano, e rispettivamente sconsigliano, l'utilizzo degli antagonisti recettoriali della vasopressina (vaptani). Nell'ambito di questa categoria di farmaci, in Europa è disponibile unicamente il tolvaptan; l'unico impiego terapeutico attualmente autorizzato in scheda tecnica per questo farmaco, somministrabile solo per via orale, è nel trattamento dell'iponatremia cronica associata a SIADH. Per questa condizione le Linee Guida Europee ERBP suggeriscono piuttosto l'impiego dell'urea; tuttavia, almeno in alcuni sottogruppi di pazienti con SIADH il trattamento con tolvaptan potrebbe essere preso ugualmente in considerazione, come discusso più oltre.

Trattamento non farmacologico in fase acuta

Le recenti Linee Guida Europee ERBP ed il documento di consenso degli esperti statunitensi concordano circa l'indirizzo di trattamento dell'iponatremia severa e sintomatica - e in generale circa le indicazioni relative alla velocità ottimale di correzione ed ai fattori di rischio per una Sindrome da Demyelinizzazione Osmotica (Osmotic Demyelination Syndrome, ODS). Le Linee Guida Europee ERBP in particolare raccomandano un uso giudizioso delle formule (in particolare della formula di Adrogue e Madias) per stimare preliminarmente l'entità attesa dell'incremento della sodiemia entro un determinato intervallo di tempo, in rapporto alla imprevedibilità del ripristino della capacità di massima diluizione urinaria con l'inerente rischio di ipercorrezione. La priorità indiscussa nell'approccio ad una condizione di iponatremia severamente sintomatica - con un quadro neurologico indicativo di un edema cerebrale a rapida evoluzione - è infatti un trattamento in emergenza con soluzione salina ipertonica, con l'obiettivo di incrementare rapidamente il valore di sodiemia di circa 5 mEq/L per ottenere la cessazione di eventuali convulsioni ed il ripristino della vigilanza. Superata l'emergenza neurologica, occorre stimare la velocità di sviluppo dell'iponatremia. In particolare, se l'iponatremia è cronica (cioè verosimilmente dura da più di 48 ore rispetto alla presentazione clinica), la velocità di correzione dovrà essere estremamente lenta, nell'ordine di 6-8 mEq/L (massimo 12 mEq/L) nelle prime 24 ore, e comunque non oltre 18 mEq/L complessivi nelle prime 48 ore. Questi valori devono essere intesi come limiti assoluti da non superare, ed è prudente essere ancora più cauti quando coesistono fattori di rischio (sodiemia < 120 mEq/L, ipokaliemia, malnutrizione, abuso etilico) per la ODS. Occorre infatti considerare la frequente evenienza della rapida ripresa - nelle ore successive - della capacità di massima diluizione urinaria, in rapporto all'espansione di volume a seguito dell'infusione di soluzione salina ipertonica e/o della scomparsa di un effetto farmacologico (ad esempio trattamento con serotoninergici o diuretici tiazidici); la comparsa di poliuria ipotonica può infatti favorire un'ipercorrezione dell'iponatremia aumentando il

rischio di ODS. A questo proposito, come ricordato più sopra, le Linee Guida Europee ERBP sottolineano i problemi relativi alle possibili fonti di inaccuratezza delle formule disponibili per la stima dell'entità attesa della correzione; conseguentemente, è consigliato un confronto della variazione attesa di sodiemia con il valore effettivamente misurato ad intervalli di 4-6 ore nel corso delle prime 24 ore. In caso di tendenziale ipercorrezione è necessario intraprendere una terapia intesa ad ottenere una nuova riduzione della sodiemia, mediante infusione di soluzione ipotonica (ad esempio, soluzione glucosata al 5%) - ad una velocità commisurata con il volume di diuresi oraria - associando eventualmente la somministrazione di desmopressina 2-4 mcg per via endovenosa o sottocutanea ad intervalli non inferiori a 8 ore [4] (full text) [5].

Trattamento farmacologico dell'iponatremia cronica

Come ricordato più sopra, le raccomandazioni delle Linee Guida Europee ERBP e del documento di consenso di esperti statunitensi divergono parzialmente in relazione al trattamento farmacologico nelle forme di iponatremia cronica paucisintomatica, in particolare per quanto riguarda il potenziale impiego degli antagonisti recettoriali della vasopressina. Infatti, in relazione alla mancanza di evidenze circa una riduzione di mortalità nello scompenso cardiaco e nella cirrosi epatica ed al potenziale rischio di danno neurologico correlato ad un'eccessiva rapidità di incremento della sodiemia nelle forme di iponatremia cronica, le Linee Guida Europee ERBP raccomandano di non impiegare i vaptani nei pazienti con SIADH ed iponatremia severa, e ne sconsigliano l'uso anche nei pazienti con iponatremia moderata, suggerendo come trattamento di prima scelta la restrizione idrica ed eventualmente la somministrazione di urea; una raccomandazione a non usare i vaptani è formulata anche per i pazienti con espansione del VEC. Una posizione più flessibile è presente nel documento di consenso degli esperti statunitensi, che considerano un potenziale impiego dei vaptani nel trattamento dell'iponatremia lieve-moderata ed anche nell'iponatremia severa asintomatica secondarie a SIADH. Una posizione ancora più favorevole si ritrova in altre linee guida nazionali, nelle quali l'impiego degli antagonisti recettoriali della vasopressina è suggerito come trattamento di scelta (Spagna [6], Svezia [7]) o comunque da considerare (Regno Unito [8]) nei pazienti in cui la restrizione idrica non sia possibile, non tollerata o inefficace. Le ragioni di queste discrepanze sono molteplici, ma sono prevalentemente correlate a differenze metodologiche [9] (full text), ed alla stretta aderenza delle linee guida internazionali ad un sistema formale di valutazione dell'evidenza disponibile - con particolare riferimento alla mancanza di evidenza di un beneficio sulla sopravvivenza, laddove una valutazione più clinica - ma inevitabilmente in qualche misura soggettiva - è formulata sui dati di letteratura da parte degli esperti nel documento di consenso e nelle linee guida nazionali.

L'uso dell'urea nell'iponatremia cronica

L'impiego dell'urea nel trattamento dell'iponatremia, ed in particolare nella forma associata a SIADH, è stato riproposto dal gruppo di Decaux a partire dai primi anni '80 [10] [11]. Il razionale fisiopatologico [12] di questo approccio è rappresentato dalla capacità dell'urea di creare in un primo tempo un gradiente osmotico tra plasma e tessuto cerebrale, in rapporto alla diffusione relativamente lenta di questa molecola attraverso la membrana cellulare ad opera di trasportatori specifici; tale fenomeno, facilitando il richiamo di acqua dal tessuto cerebrale all'interstizio e quindi al plasma capillare, riduce l'edema cerebrale che si accompagna all'iponatremia. In un secondo tempo, l'escrezione renale della molecola incrementa l'eliminazione di acqua libera da elettroliti e facilita un aumento della sodiemia

anche in presenza di una compromissione della capacità di diluizione urinaria per effetto dell'anomala persistenza in circolo di ADH. In un recente studio non controllato [13] (full text) condotto con un disegno di tipo sequenziale su un piccolo numero di pazienti affetti da SIADH, il trattamento per 12 mesi con urea alla dose 15-30 g/die si è dimostrato egualmente efficace nel correggere un'iponatremia rispetto ad una terapia di pari durata con antagonisti recettoriali della vasopressina. Nel corso dello studio, un paziente è stato tuttavia ricoverato a seguito di ipercorrezione (sNa 155 mEq/L). In un altro studio, gli stessi Autori hanno valutato retrospettivamente gli effetti della somministrazione di urea attraverso sondino nasogastrico al dosaggio di 15-120 g/die per il trattamento dell'iponatremia in 85 pazienti ricoverati in terapia intensiva (50 con iponatremia di grado moderato e 35 con iponatremia di grado severo) [14] (full text). Tra i pazienti con iponatremia moderata 7 hanno sviluppato ipernatremia (valore massimo di sNa 155 mEq/L), mentre in 12 pazienti con iponatremia severa è stata registrata una variazione di sNa maggiore di 12 mEq/L entro le prime 24 ore di trattamento ed in 13 pazienti maggiore di 18 mEq/L entro le prime 48 ore [14] (full text). Un recentissimo lavoro sperimentale sempre dello stesso gruppo [15] suggerisce infine che la mortalità e l'entità della demielinizzazione osmotica possano essere ridotte quando una rapida correzione di un'iponatremia precedentemente indotta sia ottenuta con la somministrazione di urea rispetto ad una infusione di soluzione salina ipertonica o alla somministrazione di lixivaptan. Tuttavia, i protocolli differenti utilizzati per indurre la rapida correzione dell'iponatremia nei ratti studiati (somministrazione di urea per via intraperitoneale ogni 6 ore per 24 ore, rispetto a una o due iniezioni intraperitoneali di soluzione salina ipertonica o a una o due iniezioni intraperitoneali di lixivaptan) potrebbero avere indotto differenti velocità di correzione. Infine, è da ricordare che l'incremento della sodiemia ottenuto mediante somministrazione di urea non è sempre facilmente prevedibile, in quanto dipende sia dallo stato di idratazione - e quindi dall'escrezione frazionata dell'urea medesima - e dall'osmolalità urinaria. Pertanto, seppure le Linee Guida Europee ERBP raccomandano - nei pazienti in cui la restrizione idrica sia inefficace o difficilmente praticabile - l'impiego dell'urea come trattamento di scelta nei pazienti con SIADH ed iponatremia di grado moderato o severo in rapporto al basso costo ed alla scarsa tossicità intrinseca della molecola (incremento reversibile dell'azotemia), da un lato la pessima palatabilità con necessità di solubilizzazione in bevande zuccherate, e dall'altro il mantenuto rischio di ipercorrezione, suggeriscono che in via prudenziale, almeno nei pazienti con SIADH, la scelta di questo approccio terapeutico dovrebbe essere valutata criticamente rispetto ad una terapia con antagonisti recettoriali della vasopressina.

Suggerimenti e problemi derivanti dall'applicazione delle Linee Guida Europee ERBP in Italia

Nei casi di iponatremia cronica da moderata a severa ma paucisintomatica in corso di SIADH accertata, potrebbe essere comunque ragionevole considerare l'eventualità di un trattamento con inibitori recettoriali della vasopressina, soprattutto nei casi in cui la restrizione idrica risulti inefficace o mal tollerata - o addirittura impraticabile - e la SIADH non sia prevedibilmente reversibile in tempi brevi. Esempi di questa situazione sono rappresentati dai pazienti con patologie neoplastiche in progressione ma aspettativa di vita ragionevolmente lunga (>1 mese), nonché dai pazienti con epilessia che richiedano un trattamento farmacologico continuativo. In questi pazienti una terapia prolungata con urea potrebbe essere ancora peggio tollerata rispetto alla restrizione idrica, oltretutto limitata dallo sviluppo di iperazotemia. Un eventuale trattamento con inibitori recettoriali della vasopressina dovrebbe essere sempre intrapreso durante il ricovero ospedaliero, con stretto monitoraggio (almeno ogni 12 ore) delle variazioni di sodiemia e del volume di diuresi nelle prime 24-48

ore, iniziando da dosaggi ridotti (ad esempio, 7.5 mg/die di tolvaptan); una possibile tendenza all'ipercorrezione dovrebbe indurre alla sospensione della somministrazione della dose successiva del farmaco, ed eventualmente un trattamento con soluzione ipotonica.

European Renal Best Practice (ERBP)

Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia

Linee guida per la pratica clinica nella diagnosi e trattamento dell'iposodiemia

Versione italiana a cura di Enrico Fiaccadori°, Laura Bozzoli, Giuseppe Regolisti°*

°Unità di Fisiopatologia dell'Insufficienza Renale Acuta e Cronica, Università degli Studi di Parma

**Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Pisa*

1. Introduzione e Metodologia

L'iponatremia, definita come concentrazione di sodio nel siero inferiore a 135 mmol/L, è la più comune alterazione dei fluidi corporei e del bilancio elettrolitico riscontrata nella pratica clinica. Una iponatremia è documentabile nel 15-20% dei ricoveri ospedalieri in regime di urgenza, e viene riscontrata fino al 20% dei pazienti critici. L'iponatremia si caratterizza per un ampio spettro di sintomi clinici, da subdoli a gravi, fino a configurare situazioni di pericolo di vita, e si associa ad aumento della mortalità, morbilità e durata di degenza ospedaliera in una ampia varietà di condizioni cliniche. La gestione dei pazienti con iponatremia può presentare importanti problema. La prevalenza dell'iponatremia in condizioni cliniche eterogenee, così come il fatto stesso che l'iponatremia sia gestita da clinici con background notevolmente differente, ha condizionato lo sviluppo di approcci diversi alla diagnosi ed al trattamento di essa, più spesso con aspetti di specificità legata all'istituzione ed alla branca specialistica.

In questo contesto la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), la European Society of Endocrinology (ESE), e la European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association, rappresentata dall'European Renal Best Practice (ERBP), hanno sviluppato queste Linee Guida di pratica clinica che riguardano l'approccio diagnostico ed il trattamento dell'iponatremia, come espressione di una collaborazione tra le tre società scientifiche che rappresentano gli specialisti con un naturale interesse per l'iponatremia.

In aggiunta ad un rigoroso approccio alla metodologia e alla valutazione, si è deciso di fornire un documento focalizzato su esiti di rilievo per il paziente, e che fosse utile per l'attività pratica dei clinici.

Questa versione abbreviata e tradotta delle Linee Guida di pratica clinica sulla diagnosi ed il trattamento dell'iponatremia è centrata appunto sulle raccomandazioni per la diagnosi e la cura dell'iponatremia. Per gli aspetti riguardanti il conflitto di interesse, gli obiettivi ed i campi di applicazione, i metodi di sviluppo delle Linee Guida e gli aspetti di fisiopatologia dell'iponatremia, si rimanda alla versione completa delle Linee Guida, liberamente accessibile su oxfordjournals.org

Dichiarazione di non responsabilità: queste Linee Guida sono state tradotte con l'approvazione dell'ERBP, organismo ufficiale delle Linee Guida dell'ERA-EDTA. In ogni caso,

l'ERBP mantiene la piena responsabilità solamente per le Linee Guida complete ed originali in inglese come pubblicate su *Nephrol. Dial. Transplant.* (2014) 29 (suppl 2): i1-i39-
doi:10.1093/ndt/gfu040 – Pubblicate on line: 25 Febbraio 2014.

2. Diagnosi di Iponatremia

2.1. Classificazione dell'iponatremia

2.1.1. Definizione di iponatremia basata sulla gravità delle alterazioni di laboratorio

Si definisce “lieve” iponatremia il riscontro di una concentrazione sierica di sodio compresa fra 130 e 135 mmol/L, misurata tramite elettrodo ione-selettivo.

Si definisce “moderata” iponatremia il riscontro di una concentrazione sierica di sodio fra 125 e 129 mmol/L, misurata tramite elettrodo ione-selettivo.

Si definisce “grave” iponatremia il riscontro di una concentrazione sierica di sodio inferiore a 125 mmol/L, misurata tramite elettrodo ione-selettivo.

2.1.2. Definizione di iponatremia basata sui tempi di instaurazione

Si definisce iponatremia “acuta”, l'iponatremia di cui è documentata l'esistenza da meno di 48 ore.

Si definisce iponatremia “cronica”, l'iponatremia di cui è documentata l'esistenza da almeno 48 ore.

Se l'iponatremia non può essere classificata, viene considerata come cronica, a meno che non esistano evidenze cliniche o anamnestiche del contrario (Tabella 1, Tabella 2).

2.1.3. Definizione di iponatremia basata sulla sintomatologia

Si definisce iponatremia “moderatamente sintomatica”, qualunque iponatremia in presenza di sintomi moderatamente gravi di iponatremia (Tabella 1).

Tabella 1. (Tabella 5 del documento completo on line): classificazione dei sintomi dell'iponatremia

Gravità	Sintomo
Moderatamente grave	Nausea
	Confusione mentale
	Cefalea
Grave	Vomito
	Distress cardiorespiratorio
	Stato soporoso
	Convulsioni
	Coma (Glasgow Coma Scale \leq 8)

Il Gruppo per lo sviluppo delle Linee Guida vuole sottolineare che questi sintomi possono essere determinati anche da altre condizioni. I dati clinici ed anamnestici devono essere presi in considerazione quando viene valutata la relazione causale fra iponatremia e determinati sintomi (cioè è necessario valutare se il sintomo è attribuibile all'iponatremia, o se l'iponatremia è stata causata dalla condizione sottostante che ha determinato il sintomo. Tanto più l'iponatremia è lieve, tanto più si deve essere cauti nel considerare lo squilibrio stesso come causa dei sintomi. L'elenco in Tabella 1 non è esaustivo, e tutti i sintomi che possono essere segno di edema cerebrale dovrebbero essere considerati come sintomi gravi o moderati che possono essere causati dall'iponatremia.

Tabella 2. (Tabella 8 del documento completo on line): farmaci e condizioni associate con iponatremia acuta (< 48 ore)

Cause di iponatremia acuta (< 48 ore)
Fase post-operatoria
Post-resezione prostatica, post- chirurgia uterina endoscopica
Polidipsia
Esercizio fisico
Recente prescrizione di tiazidici
3,4-metilenediossimetanfetamine (MDMA, XTC)
Preparazione colonscopia
Ciclofosfamide (endovenosa)
Ossitocina
Recente inizio di terapia con desmopressina
Recente inizio di terapia con terlipressina, vasopressina

Tabella 5. (Tabella 6 del documento completo on line): differenze fra SIADH e sindrome cerebrale di perdita di sali

Neoplasie Maligne	Patologie Polmonari	Disturbi del sistema Nervoso centrale	Farmaci	Altre cause
Carcinomi Polmone Orofaringe Tratto gastro-intestinale stomaco duodeno pancreas Tratto Genito-urinario uretere vescica prostata endometrio Timoma endocrino Linfomi Sarcomi Sarcoma di Ewing Neuroblastoma olfattivo	Infezioni Polmoniti batteriche Polmoniti virali Ascessi polmonari Tubercolosi Aspergillosi Asma Fibrosi cistica Insufficienza respiratoria in ventilazione a pressione positiva	Infezioni Encefaliti Meningiti Ascesso cerebrale Febbre delle montagne rocciose AIDS Malaria Vascolare e Masse Ematoma subdurale Emorragia subaracnoidea Ictus Tumori cerebrali Trauma cranico Altro Idrocefalo Trombosi seni cavernosi Sclerosi multipla Sindrome di Guillain-Barré Sindrome di Shy-Drager Delirium tremens Porfiria acuta intermittente	Rilascio di vasopressina o azione stimolante sull'ADH Antidepressivi SSRI Triciclici MAOI Venlafaxina Anticonvulsivanti Carbamazepina Oxacarbamazepina Valproato sodico Lamotrigina Antipsicotici Fenotiazinici Butirofenoni Chemioterapici Alcaloidi della Vinca Composti del platino Ifosfamide Melphalan Ciclofosfamide Methotrexate Pentostatina Antidiabetici Clorpropamide Tolbutamide Miscellanea Oppiacei MDMA (XTC) Levamisole Interferone FANS Clofibrato Nicotina Amiodarone Inibitori di pompa protonica Anticorpi monoclonali Analoghi della vasopressina Desmopressina Ossitocina Terlipressina Vasopressina	Ereditarie Mutazione con aumento di funzione del recettore V2 della vasopressina Idiopatiche Transitorie Iponatremia associata all'esercizio fisico Anestesia generale Nausea Dolore Stress

AIDS, sindrome da immunodeficienza acquisita; MOAI, inibitori delle monoamine ossidasi; MDMA, 3,4-metilenediossimetanfetamina; NSAIDs, farmaci anti-infiammatori non steroidei; SSRIs, inibitori selettivi del reuptake della serotonina

Si definisce iponatremia “gravemente sintomatica”, qualunque iponatremia in presenza di grave sintomatologia di iponatremia (Tabella 1).

L'iponatremia può essere classificata sulla base di criteri differenti, quali la concentrazione sierica di sodio, i tempi di instaurazione, la gravità dei sintomi, l'osmolalità sierica e lo stato volêmico. È nostra intenzione rendere la classificazione direttamente attinente alla gestione del paziente. In ogni caso, le strategie di trattamento non possono essere adeguatamente classificate con riferimento ad un singolo criterio. Di conseguenza, le strategie terapeutiche sono state classificate in base alla combinazione di tali criteri.

Gli studi pubblicati suggeriscono di utilizzare una soglia di 48 ore per distinguere l'iponatremia “acuta” da quella “cronica”, in quanto sembra che l'edema cerebrale insorga più frequentemente quando l'iponatremia si sviluppa in meno di 48 ore. Studi sperimentali inoltre suggeriscono che l'encefalo necessita approssimativamente di 48 ore per adattarsi ad un ambiente ipotonico. Prima dell'adattamento vi è rischio di edema cerebrale, in quanto la bassa osmolalità extra-cellulare promuove il passaggio di acqua all'interno delle cellule. Tuttavia, una volta che l'adattamento è completo, le cellule cerebrali possono nuovamente subire un danno se la concentrazione sierica di sodio aumenta troppo rapidamente. La rottura della guaina mielinica che isola i singoli neuroni può condurre a quella che è chiamata sindrome da demielinizzazione osmotica. È quindi importante distinguere fra iponatremia acuta e cronica per valutare se vi sia un rischio immediato di edema cerebrale o di demielinizzazione osmotica. Nella pratica clinica, la distinzione fra iponatremia acuta e cronica è spesso poco chiara, soprattutto per i pazienti che si presentano nei Dipartimenti di Emergenza. Se la classificazione in acuta e cronica non è possibile, o nel caso siano presenti dubbi, l'iposodiemia dovrebbe essere considerata cronica, a meno che non sussistano motivi per ipotizzare che sia acuta (vedi Tabella 10 del documento originale).

La classificazione basata sulla sintomatologia ha lo scopo di riflettere il grado di edema cerebrale e l'entità del pericolo immediato. Ciò permette di far corrispondere il trattamento al rischio immediato, con un trattamento più aggressivo in presenza di sintomi più gravi. Nonostante ciò una classificazione basata solo sulla gravità della sintomatologia presenta numerosi limiti, dal momento che un paziente può progredire da sintomi moderatamente gravi a gravi entro poche ore. Inoltre, i sintomi dell'iponatremia sono aspecifici, e i clinici devono valutare la possibilità che la sintomatologia possa essere causata da condizioni diverse dall'iponatremia. In generale, è necessario porre particolare attenzione nell'attribuire sintomi moderatamente gravi o gravi all'iponatremia, allorchè quest'ultima è solamente lieve.

Tabella 6. (Tabella 11 del documento completo on line): differenze fra SIADH e sindrome cerebrale di perdita di sali

	SIADH	Sindrome cerebrale da perdita di sale
Concentrazione di urea nel siero	Normale - bassa	Normale – alta
Concentrazione di acido urico nel siero	Bassa	Bassa
Volume urinario	Normale - basso	Alto
Concentrazione sodio urinario	> 30 mmol/L	>> 30 mmol/L
Pressione arteriosa	Normale	Normale – ipotensione ortostatica
Pressione venosa centrale	Normale	Bassa

Adapted from Sherlock M et al. Clin Endocrinol 2006; 64: 250-254 and Brimiouille S et al. Intensive Care Med 2008; 34: 125-31.

I pazienti con iponatremia possono essere ipovolemici, euvolemici o ipervolemici, e numerosi algoritmi diagnostici tradizionali iniziano dalla valutazione clinica dello stato volêmico. La sensibilità e la specificità della valutazione clinica dello stato volêmico sono tuttavia basse, e quindi sono potenzialmente in grado di determinare un'errata classificazione nelle fasi precoci della diagnosi differenziale. Inoltre, potrebbe verificarsi confusione per quanto riguarda il compartimento in cui si trovano i fluidi (circolante o extracellulare). Pertanto, nel testo abbiamo usato i termini "volemia efficace" e "compartimento extracellulare" per ridurre l'ambiguità.

2.2 Confermare l'ipotonicità ed escludere l'iponatremia non ipotonica.

Raccomandiamo di escludere l'iponatremia iperglicemica tramite la misura della concentrazione sierica di glucosio, correggendo la concentrazione sierica di sodio misurata per la concentrazione sierica di glucosio, se quest'ultima è aumentata. (1D)

L'iponatremia con una osmolalità misurata inferiore a 275 mOsm/kg riflette sempre una iponatremia ipotonica. (Non graduata)

Una iponatremia senza cause evidenti di iponatremia non ipotonica, come elencato nella Tabella 3, dovrebbe essere considerata una iponatremia ipotonica. (Non graduata)

La stima della concentrazione sierica di sodio corretta per la presenza di iperglicemia può essere ottenuta dalle seguenti equazioni:

$$(Na^+) \text{ sierico corretto} = (Na^+) \text{ misurato} + 2.4 \times [\text{glucosio (mmol/l)} - 100 \text{ (mmol/l)}] / [100 \text{ mmol/l}]$$

$$(Na^+) \text{ corretto} = (Na^+) \text{ misurato} + 2.4 \times [\text{glucosio (mmol/l)} - 5.5 \text{ (mmol/l)}] / [5.5 \text{ mmol/l}]$$

† (Na⁺), concentrazione sierica di sodio; (Glucosio), concentrazione sierica di glucosio

Questo si traduce nell'aggiungere 2.4 mmol/L alla concentrazione di sodio sierico misurata per ogni 5.5 mmol/L (100 mg/dL) di aumento della concentrazione di glucosio, al di sopra dei livelli di concentrazione di glucosio standard di 5.5 mmol/L (100 mg/dl).

Tabella 3. (Tabella 10 del documento completo on line): cause di iponatremia non ipotonica

Condizione	Osmolalità sierica	Esempi
Presenza di osmoli "efficaci" che aumentano l'osmolalità sierica e possono causare iponatremia	Isotonica o ipertonica	Glucosio Mannitolo Glicina Istidina-triptofano-chetoglutarato Mezzi di contrasto iperosmolari Maltosio
Presenza di osmoli "inefficaci" che aumentano l'osmolalità sierica ma non causano iponatremia	Isotonica o iperosmolare	Urea Alcool Glicole etilenico
Presenza di soluti endogeni che causano pseudoiponatremia (artefatto di laboratorio)	Isotonica	Trigliceridi Colesterolo Immunoglobuline endovenose Gammopatie monoclonali

2.3 Quali parametri utilizzare per differenziare le cause di iponatremia ipotonica? (Figura 1)

Si raccomanda come primo step la valutazione dell'osmolalità su di un campione spot di urine. (1D)

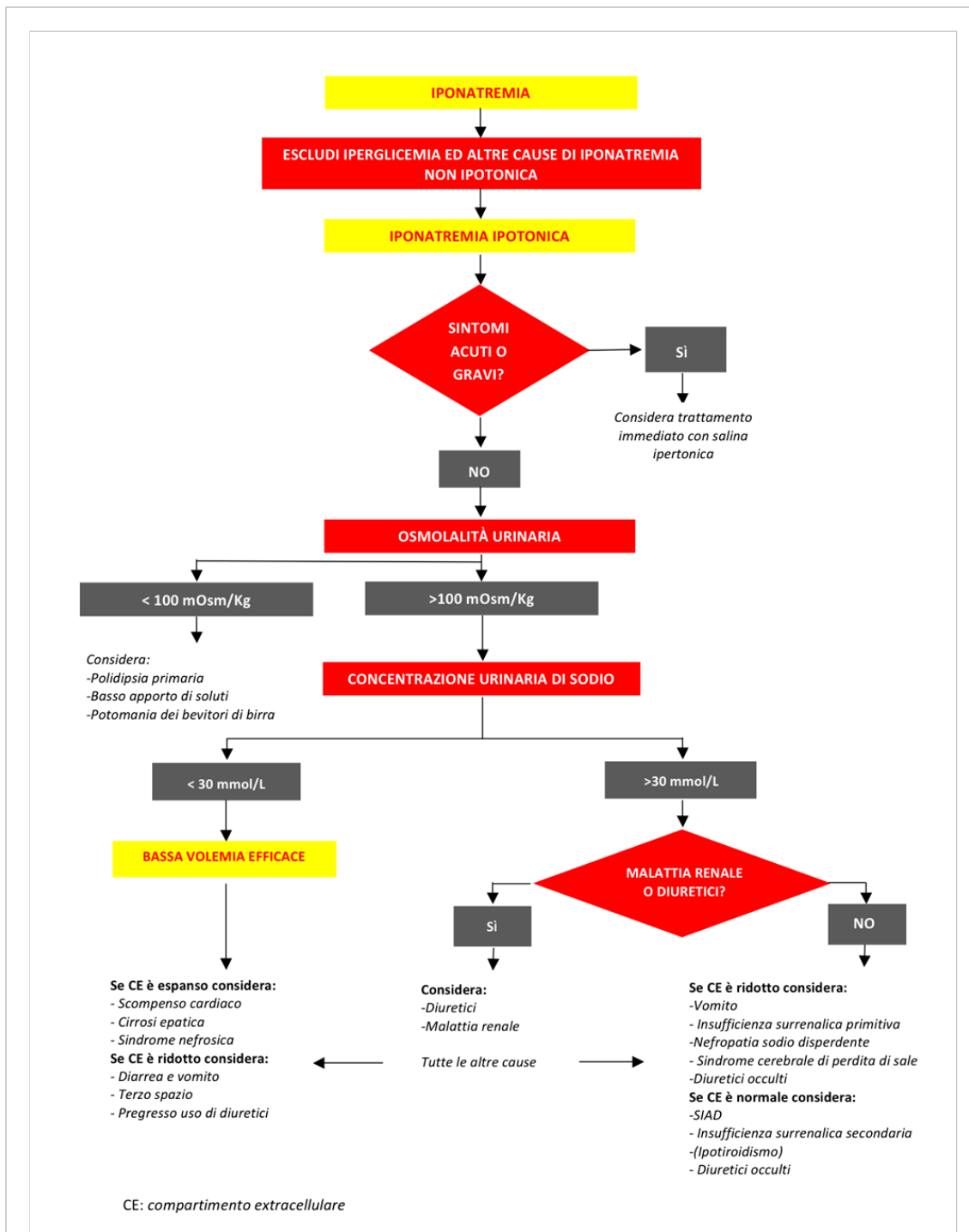


Figura 1.
(Figura 6 del documento completo on line): algoritmo per la diagnosi di iponatremia

ECF - compartimento extracellulare

*Nota importante: i riferimenti ai capitoli nella figura si riferiscono al documento delle Linee Guida complete on line

Se l'osmolalità urinaria è < 100 mOsm/kg, si raccomanda di accettare un eccesso relativo di acqua come causa di iponatremia ipotonica. (1D)

Se l'osmolalità urinaria è > 100 mOsm/kg, si raccomanda la valutazione della sodiuria su di un campione spot di urine prelevato simultaneamente ad un campione ematico (1D).

Se la concentrazione urinaria di sodio è ≤ 30 mmol/L, si suggerisce di accettare una ridotta volemia efficace come causa dell'iponatremia ipotonica. (2D)

Se la concentrazione urinaria di sodio è > 30 mmol/L, si suggerisce di valutare lo stato del compartimento extracellulare e di utilizzare i diuretici per un'ulteriore differenziazione delle cause di iponatremia. (2D)

Si suggerisce di non misurare la vasopressina per confermare la diagnosi di SIADH. (2D)

Consigli per la pratica clinica

- La corretta interpretazione dei parametri di laboratorio richiede la raccolta contemporanea i campioni urinari ed ematici.
- Per ragioni pratiche, l'osmolalità urinaria e la sodiuria dovrebbero essere misurate sullo stesso campione urinario.
- Se la valutazione clinica indica che il compartimento extracellulare non è eccessivamente incrementato e che la concentrazione urinaria di sodio è maggiore di 30 mmol/L, è necessario escludere altre cause di iponatremia ipotonica prima di prendere in considerazione una SIAD. Considerare l'utilizzo dei criteri diagnostici elencati nella Tabella 4, ricercando le cause note di SIAD (Tabella 5 e Tabella 6).
- Considerare la possibilità di una insufficienza surrenalica primitiva o secondaria come causa sottostante di iponatremia ipotonica.
- La presenza di una nefropatia può complicare la diagnosi differenziale dell'iponatremia. Oltre al possibile contributo all'iponatremia, i reni perdono la capacità di regolare l'osmolalità urinaria e la sodiuria, proprio come accade con l'uso dei diuretici. Dato che l'osmolalità urinaria e il sodio possono non riflettere più gli effetti dell'asse ormonale fisiologico nella regolazione dell'omeostasi dell'acqua e del sodio, qualsiasi algoritmo diagnostico per l'iponatremia deve essere usato con cautela nei pazienti con nefropatie.
- Il test da carico idrico non è generalmente utile per la diagnosi differenziale dell'iponatremia ipotonica, e in tale contesto può essere pericoloso.

3. Trattamento dell'iponatremia ipotonica

Come utilizzare le raccomandazioni di trattamento

Le singole raccomandazioni e affermazioni sulla gestione dell'iponatremia possono essere interpretate ed implementate solamente se considerate all'interno del diagramma illustrato in Figura 2.

Il Gruppo per lo sviluppo delle Linee Guida ha ritenuto che in presenza di sintomi gravi o moderatamente gravi, il rischio di edema cerebrale in acuto rivesta maggiore importanza rispetto al rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica. Si è quindi ritenuto giustificato un trattamento urgente in tale condizione, indipendentemente dalla gravità delle alterazioni di laboratorio o dalla velocità di insorgenza (acuta vs cronica) dell'iponatremia. Al

contrario, il Gruppo per lo sviluppo delle Linee Guida ha ritenuto che in assenza di sintomatologia grave o moderatamente grave, ci sia tempo per una valutazione diagnostica, e che il trattamento della causa specifica rappresenti l'approccio più ragionevole.

È cruciale comprendere che per la corretta classificazione dei sintomi in gravi o moderatamente gravi è necessario essere ragionevolmente certi sul fatto che la sintomatologia siano causata dall'iponatremia stessa. Se l'iponatremia è lieve ed i sintomi sono gravi o moderatamente gravi, il Gruppo per lo sviluppo delle Linee Guida consiglia di accettare la causalità unicamente in casi eccezionali. Di conseguenza, i capitoli 3.1, 3.2 e 3.3 non sono in genere applicabili quando l'iponatremia è lieve (vedi capitoli 7.1, 7.2 e 7.3 delle Linee Guida complete). È anche essenziale comprendere che il Gruppo per lo sviluppo delle Linee Guida distingue fra targets e limiti. Un target è un obiettivo da raggiungere; rappresenta la variazione della concentrazione sierica di sodio che ci si prefigge e ci si aspetta di raggiungere con un particolare trattamento. Un limite invece è una variazione della concentrazione sierica di sodio che non si vuole superare, e che nel caso sia superata oltrepassata, richiede un pronto intervento contro-regolatorio. Inoltre, il lettore dovrebbe tener presente che i numeri assoluti che determinano un "target" o un "limite" devono essere sempre interpretati nel contesto clinico del singolo paziente.

3.1 Iponatremia con sintomatologia grave

3.1.1. Gestione del trattamento nella prima ora, indipendentemente dalla classificazione dell'iponatremia in acuta o cronica

Si raccomanda una pronta infusione di 150 ml di salina ipertonica al 3% o equivalente in 20 minuti. (1D)

Si suggerisce di controllare la concentrazione di sodio nel siero dopo 20 minuti, ripetendo un'infusione di 150 ml di salina ipertonica al 3% o equivalente nei successivi 20 minuti. (2D)

Si suggerisce di ripetere le due raccomandazioni terapeutiche sopra menzionate per due volte o fino al raggiungimento di un target di 5 mmol/L di aumento della concentrazione sierica di sodio. (2D)

Si suggerisce di gestire il paziente con iponatremia gravemente sintomatica in un ambiente nel quale è possibile provvedere ad uno stretto monitoraggio biochimico e clinico. (Non graduata)

Tabella 4. (Tabella 6 del documento completo on line): criteri diagnostici per la sindrome da inappropriata antidiuresi

Criteri Principali

Osmolalità sierica efficace < 275 mOsm/kg
Osmolalità urinaria > 100 mOsm/kg in presenza di ridotta osmolalità plasmatica efficace
Euvolemia clinica
Concentrazione urinaria di sodio > 30 mmol/L con normale apporto dietetico di sale ed acqua
Assenza di insufficienza surrenalica, tiroidea, pituitaria o renale
Assenza di uso recente di diuretici

Criteri supplementari

Acido urico sierico < 0.24 mmol/L (< 4 mg/dL)
Urea sierica < 3.6 mmol/L (< 21.6 mg/dL)
Mancata correzione dell'iponatremia dopo infusione di salina 0.9%
Escrezione frazionata del sodio > 0.5%
Escrezione frazionata dell'urea > 55%
Escrezione frazionata dell'acido urico > 12%
Correzione dell'iponatremia tramite restrizione di fluidi

Adattata da Schwartz WB et al. Am J Med 1957; 23: 529-543. e Janicic N et al. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 459-481.

3.1.2. Gestione del follow up in caso di miglioramento dei sintomi dopo un aumento della concentrazione di sodio nel siero pari a 5 mmol/L nella prima ora, indipendentemente dalla classificazione dell'iposodiemia in acuta o cronica.

Si raccomanda di sospendere l'infusione di salina ipertonica (1D)

Si raccomanda di mantenere pervia la linea di infusione endovenosa, infondendo il più piccolo volume possibile di salina allo 0.9% fino a che sia iniziato il trattamento specifico della causa. (1D)



*Nota importante: i numeri nei box gialli fanno riferimento al documento delle Linee Guida complete disponibile online

Figura 2.
(Figura 7 del documento completo on line): algoritmo per la gestione dell'iponatremia ipotonica*

*Nota importante: i numeri nei riquadri in giallo si riferiscono al documento delle Linee Guida complete on line

Si raccomanda di iniziare un trattamento specifico per la diagnosi, se conosciuta, con l'obiettivo almeno di stabilizzare la concentrazione di sodio nel siero.

Si raccomanda di limitare l'aumento della concentrazione di sodio nel siero ad un totale di 10 mmol/L durante le prime 24 ore, e ad ulteriori 8 mmol/L per ciascun periodo successivo di 24 ore, fino a che la concentrazione di sodio nel siero non raggiunga 130 mmol/L. (1D)

Si suggerisce di controllare la concentrazione di sodio nel siero dopo 6 e 12 ore, e poi quotidianamente, fino a che la concentrazione sierica di sodio si sia stabilizzata in corso di regolare trattamento. (2D)

3.1.3. Gestione del follow-up in caso di mancato miglioramento dei sintomi dopo aumento della concentrazione sierica di sodio di 5 mmol/L nella prima ora, indipendentemente dalla classificazione dell'iposodiemia in acuta o cronica

Si raccomanda di proseguire l'infusione endovenosa di salina ipertonica al 3% o equivalente con l'obiettivo di un ulteriore aumento di 1 mmol/L/h della concentrazione di sodio nel siero. (1D)

Si raccomanda di sospendere l'infusione di salina ipertonica al 3% o equivalente, quando i sintomi migliorano, quando la concentrazione di sodio nel siero aumenta complessivamente di 10 mmol/L, o quando la concentrazione sierica di sodio raggiunga i 130 mmol/L, qualunque di questi si verifichi per primo. (1D)

Si raccomanda un'ulteriore ricerca di altre cause che possano determinare la sintomatologia invece dell'iponatremia. (1D)

Si suggerisce di controllare la concentrazione di sodio nel siero ogni 4 ore, fino quando l'infusione endovenosa di salina ipertonica al 3% o equivalente venga proseguita. (2D)

Consigli per la pratica clinica

La pronta infusione di salina ipertonica può rappresentare un provvedimento salva vita. Comunque, la preparazione di una infusione di salina ipertonica al 3% richiede tempo, e possono verificarsi errori nel calcolo dell'ammontare di cloruro di sodio richiesto. Per cui può essere ragionevole per la farmacia avere preventivamente a disposizione flaconi da 150 ml di salina ipertonica al 3%. È necessario assicurarsi che queste soluzioni siano preparate in condizioni di sterilità da parte del farmacista o del produttore, e che siano disponibili per l'immediata infusione senza necessità di prepararle sul posto.

Considerare l'infusione di un volume di soluzione salina ipertonica al 3% calcolato in base al peso (2ml/kg) piuttosto che una quantità fissa pari a 150 ml, in caso di evidente alterazione della massa corporea.

Non bisogna aspettarsi che i pazienti con grave sintomatologia recuperino completamente nell'immediato, in quanto il sistema nervoso centrale può richiedere tempo per un pieno recupero. È necessario essere consapevoli che talvolta non è possibile valutare un miglioramento nei sintomi, ad esempio perché il paziente è intubato e sedato. In questi casi, si consiglia di seguire l'orientamento descritto nell'ambito del 3.1.2. (vedi capitolo 7.1.2. Linee Guida complete).

Da ricordare che se è presente ipokaliemia, la correzione dell'ipokaliemia potrà contribuire all'aumento della concentrazione di sodio nel siero.

Per raggiungere l'aumento di 1 mmol/L/h consigliato nel paragrafo 3.1.3 (vedi capitolo 7.1.3 delle Linee Guida complete), può essere utilizzata la formula di Adrogué-Madias, anche è necessario tener presente che l'aumento effettivo può eccedere l'aumento previsto in base al calcolo dalla formula:

Formula 1 Variazione di $[Na^+]$ siero = $\{[Na^+] \text{ infuso} - [Na^+] \text{ siero}\} / \{\text{Acqua corporea totale} + 1\}$

Formula 2 Variazione di $[Na^+]$ siero = $\{([Na^+] \text{ infuso} + [K^+] \text{ infuso}) - [Na^+] \text{ siero}\} / \{\text{Acqua corporea totale} + 1\}$

† $[Na^+]$, concentrazione di sodio in mmol/L; $[K^+]$, concentrazione di potassio in mmol/L

§ Il numeratore nella formula 1 è una semplificazione dell'espressione nella formula 2, con il valore dato dall'equazione in mmol/L. L'acqua totale corporea stimata (in litri) è calcolata come percentuale del peso corporeo. La percentuale è 60% in soggetti di sesso maschile non anziani e 50% in donne non anziane; 50% e 45% in uomini e donne anziane, rispettivamente. In condizioni normali, i fluidi extracellulari ed intracellulari rappresentano rispettivamente il 40 ed il 60% dell'acqua totale corporea.

3.2. Iponatremia con sintomatologia moderatamente grave

Si raccomanda di iniziare una rapida valutazione diagnostica. (1D)

Sospendere, se possibile, i farmaci ed altri fattori che possono contribuire o provocare l'iponatremia. (Non graduata)

Si raccomanda un trattamento specifico per la causa.

Si suggerisce l'immediato trattamento con una singola infusione endovenosa di 150 ml di soluzione salina ipertonica al 3%, o equivalente, in 20 minuti. (2D)

Si suggerisce di ottenere un aumento di 5 mmol/L/24 h della concentrazione di sodio nel siero. (2D)

Si suggerisce di limitare l'aumento della concentrazione di sodio nel siero a 10 mmol/L nelle prime 24 ore, e a 8 mmol/L in ciascun giorno successivo, fino a che non venga raggiunta una concentrazione di sodio nel siero di 130 mmol/L. (2D)

Si suggerisce di controllare la concentrazione sierica di sodio a 1-6-12 ore (2D)

Si suggeriscono ulteriori indagini diagnostiche rivolte ad individuare altre possibili cause che possano spiegare la sintomatologia se i sintomi non migliorano in parallelo all'aumento della concentrazione di sodio nel siero. (2D)

Si suggerisce di considerare di gestire un paziente come gravemente sintomatico se la concentrazione di sodio nel siero si riduce ulteriormente nonostante il trattamento della diagnosi di fondo. (2D)

3.3 Iponatremia acuta in assenza di sintomatologia grave o moderatamente grave

Assicurarsi che la concentrazione di sodio nel siero sia stata misurata utilizzando le stesse tecniche utilizzate per le misure precedenti, e che non siano stati commessi errori nella gestione del campione. (Non graduata)

Se possibile, sospendere i fluidi, i farmaci ed altri fattori che possono contribuire o provocare l'iponatremia. (Non graduata)

Si raccomanda di iniziare una rapida valutazione diagnostica. (1D)

Si raccomanda un trattamento specifico per la causa. (1D)

Se la riduzione acuta della concentrazione di sodio nel siero supera 10 mmol/L, si suggerisce una singola infusione endovenosa di 150 ml di salina ipertonica al 3% o equivalente in 20 minuti. (2D)

Si suggerisce di controllare la concentrazione di sodio nel siero dopo 4 ore, usando la stessa tecnica utilizzata per le misure precedenti. (2D)

3.4 Iponatremia cronica in assenza di sintomatologia grave o moderatamente grave

3.4.1. Gestione generale

Sospendere i fluidi non essenziali, le terapie ed altri fattori che possono contribuire o provocare l'iponatremia. (Non graduata)

Si raccomanda un trattamento specifico per la causa. (1D)

In caso di iponatremia lieve, si suggerisce di non trattare lo squilibrio con il solo scopo di aumentare la concentrazione di sodio nel siero. (2C)

In caso di iponatremia moderata o grave, si raccomanda di evitare un aumento della concentrazione di sodio nel siero maggiore di 10 mmol/L durante le prime 24 ore, e maggiore di 8 mmol/L in ciascuna delle 24 ore successive. (1D)

In caso di iponatremia moderata o grave, si suggerisce di controllare la concentrazione di sodio nel siero ogni 6 ore, fino a che la concentrazione di sodio nel siero si sia stabilizzata in corso di regolare trattamento. (2D)

In caso di iponatremia non risolta, riconsiderare l'algoritmo diagnostico e richiedere il consiglio di un esperto. (Non graduata)

3.4.2. Paziente con espansione del compartimento extracellulare

Si raccomanda di non trattare lo squilibrio con il solo scopo di aumentare la concentrazione di sodio nel siero in caso di iposodiemia lieve o moderata. (1C)

Si suggerisce la restrizione di fluidi per prevenire un ulteriore sovraccarico di fluidi. (2D)

Si raccomanda di non usare antagonisti del recettore della vasopressina. (1C)

Si raccomanda di non usare la demeclociclina. (1D)

3.4.3. Pazienti con sindrome da inappropriata antidiuresi

In caso di iponatremia moderata o grave, si suggerisce di restringere l'apporto di fluidi come prima linea di trattamento. (2D)

In caso di iponatremia moderata o grave, si suggerisce come seconda linea di trattamento di aumentare l'apporto di soluti con somministrazione di urea per os da 0.25 fino a 0.50 g/kg/die, o una combinazione di diuretico dell'ansa a basso dosaggio e cloruro di sodio per os. (2D)

In caso di iponatremia di grado moderato o grave, si raccomandiamo di non utilizzare litio o demeclociclina. (1D)

In caso di iponatremia di grado moderato, si raccomanda di non usare antagonisti del recettore della vasopressina. (1C)

In caso di iponatremia grave, si raccomanda di non usare antagonisti del recettore della vasopressina. (1C)

3.4.4. Pazienti con deplezione di volume

Si raccomanda di ristabilire il volume extracellulare con l'infusione endovenosa di salina allo 0.9%, o con soluzione cristalloide bilanciata a velocità di infusione 0.5-1 mL/kg/h. (1B)

Il paziente con instabilità emodinamica dovrebbe essere gestito in un ambiente dove può essere eseguito uno stretto monitoraggio biochimico e clinico. (Non graduata)

In caso di instabilità emodinamica, la necessità di una rapida reintegrazione di fluidi supera il rischio di un aumento troppo rapido della concentrazione sierica di sodio. (Non graduata)

Consigli per la pratica clinica

Un repentino aumento dell'output urinario (superiore a 100 mL/h) può segnalare un aumentato rischio di incremento troppo rapido della concentrazione di sodio nel siero. Se l'attività della vasopressina è improvvisamente soppressa, come accade quando la volemia efficace è ristabilita dopo una condizione di ipovolemia, la clearance dell'acqua libera può aumentare drammaticamente, risultando in un aumento della concentrazione di sodio sierica più rapida rispetto di quanto previsto. Se l'output urinario aumenta rapidamente, si consiglia di misurare la concentrazione di sodio nel siero ogni due ore fino a che non si sia stabilizzata in corso di trattamento regolare. L'implicito consiglio a monitorare l'output urinario non implica il consiglio di posizionare un catetere vescicale esclusivamente a questo scopo. La maggior parte dei pazienti è in grado di urinare spontaneamente e di raccogliere le urine per il monitoraggio della diuresi.

Allo scopo di aumentare l'apporto di soluti, si suggerisce la possibilità di utilizzare un apporto giornaliero di 0.25-0.50 g/kg di urea. Il gusto amaro può essere ridotto combinandola con sostanze dal sapore più dolce. Al farmacista può essere richiesto di preparare la seguente formulazione in bustine: urea 10 g + NaHCO₃ 2 g + acido citrico 1.5 g + saccarosio 200 mg, da disciogliere in 50-100 ml di acqua. Il risultato è una soluzione più palatabile e leggermente frizzante.

3.5 Cosa fare in caso di correzione troppo rapida dell'iponatremia?

Si raccomanda un pronto intervento per riabbassare la concentrazione sierica di sodio se l'aumento è stato maggiore di 10 mmol/L durante le prime 24 ore o maggiore di 8 mmol/L durante ciascun periodo di 24 ore nei giorni successivi. (1D)

Si raccomanda di interrompere il trattamento attivo in corso. (1D)

Si raccomanda di consultare un esperto per discutere se sia appropriato iniziare un'infusione di 10 mL/kg di peso corporeo di acqua senza elettroliti (ad esempio soluzione glucosata) in un'ora, con stretto monitoraggio dell'output urinario e del bilancio dei fluidi. (1D)

Si raccomanda di consultare un esperto per discutere se sia appropriato aggiungere desmopressina alla dose di 2 microgrammi per via endovenosa, sapendo che non può essere ripetuta più spesso di ogni 8 ore. (1D)

Bibliografia

- [1] Spasovski G, Vanholder R, Alolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014 Apr;29 Suppl 2:i1-i39
- [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] Regolisti G, Cabassi A, Antonucci E et al. [Hyponatremia in clinical practice]. Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia 2015 Jan-Feb;32(1)
- [4] Rafat C, Schortgen F, Gaudry S et al. Use of desmopressin acetate in severe hyponatremia in the intensive care unit. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2014 Feb;9(2):229-37 (full text)
- [5] Decaux G, Brimiouille S, Genette F et al. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. The American journal of medicine 1980 Jul;69(1):99-106
- [6] Runkle I, Villabona C, Navarro A et al. [The treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion]. Medicina clinica 2013 Dec 7;141(11):507.e1-507.e10
- [7] Chantzichristos D, Drougge H, Dahm P et al. Svenska Endokrinologförbundet. Disponibile su: www.endokrinologforeningen.se (accesso il 2 aprile 2012)
- [8] Grossman A, Bouloux PM, Thatcher N et al. Expert panel guidelines for the treatment of hyponatraemia. Draft version, presented at Stratford, UK, February 7–8, 2013.
- [9] Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMC medicine 2014 Dec 11;12:1 (full text)
- [10] Decaux G, Unger J, Brimiouille S et al. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy. JAMA 1982 Jan 22-29;247(4):471-4
- [11] Decaux G, Genette F Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. British medical journal (Clinical research ed.) 1981 Oct 24;283(6299):1081-3
- [12] Sterns RH, Silver SM, Hix JK et al. Urea for hyponatremia? Kidney international 2015 Feb;87(2):268-70
- [13] Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F et al. Treatment of euvoletic hyponatremia in the intensive care unit by urea. Critical care (London, England) 2010;14(5):R184 (full text)
- [14] 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)
- [15] Gankam Kengne F, Couturier BS, Soupart A et al. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. Kidney international 2015 Feb;87(2):323-31