



Bologna

13-15 febbraio 2014



Il paziente ricoverato con iposodemia

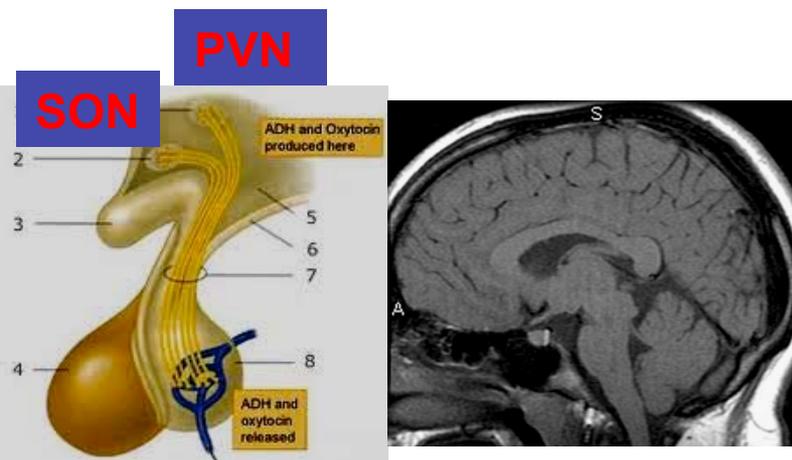
CASO CLINICO: SIAD(H)

E. De Menis

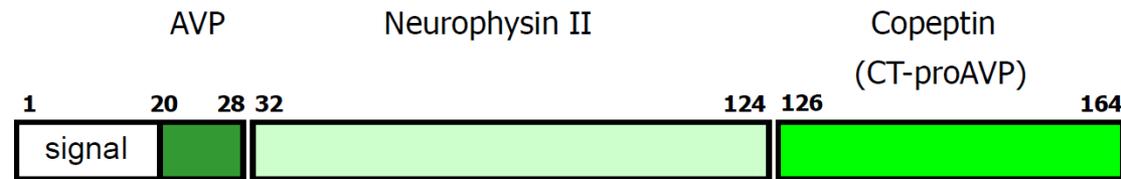
Dipartimento Medicina Clinica Montebelluna

SIADH: IPONATRIEMIE IPOTONICHE VEC NORMALE

ADH (Anti Diuretic Hormone) **AVP** (ArgininVasoPressin) **Vasopressina**



PreProVasopressina



AVP 9 AA

Emivita breve; Dosaggio plasmatico difficoltoso (preanalitica e analitica)

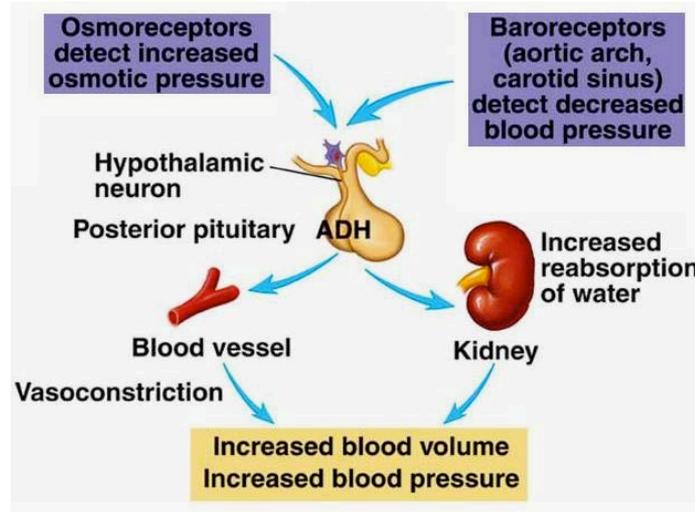
COPEPTIN

Maggior emivita; dosaggio plasmatico affidabile; markers di “stress”

REGOLAZIONE AVP

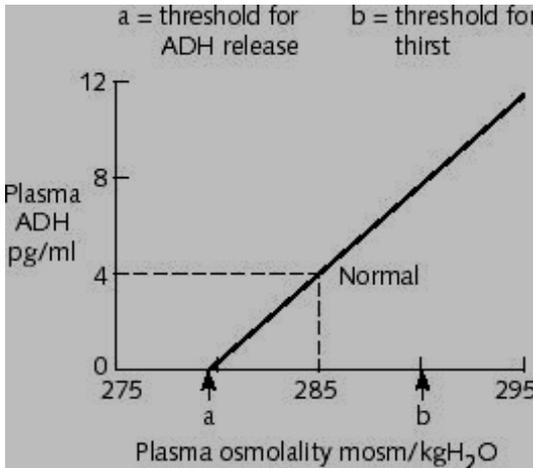
OSMOTICA

- recettori osmotici (SFO, OVLT)



NON OSMOTICA

- recettori VOLUME
- recettori PRESSIONE
- CHEMOCETTORI
- riflesso OROFARINGEO
- ALTRE VIE NERVOSE



MEDIATORI CHIMICI

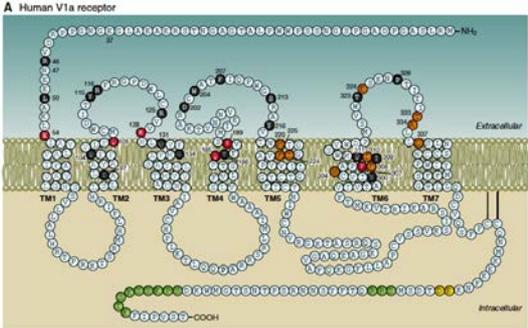
Diretti

Indiretti

- adrenergici
- colinergici
- dopaminergici
- oppioidi
- AGTII

AZIONI AVP

V1aR

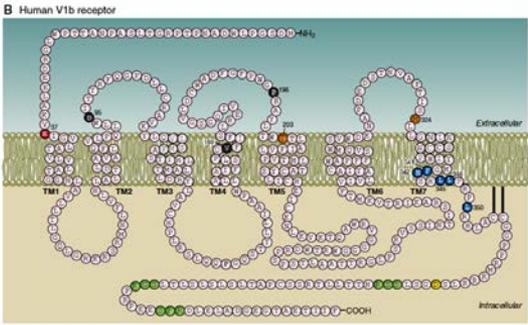


Muscolo Liscio: vasocostrizione vascolare

Miometrio: contrazione

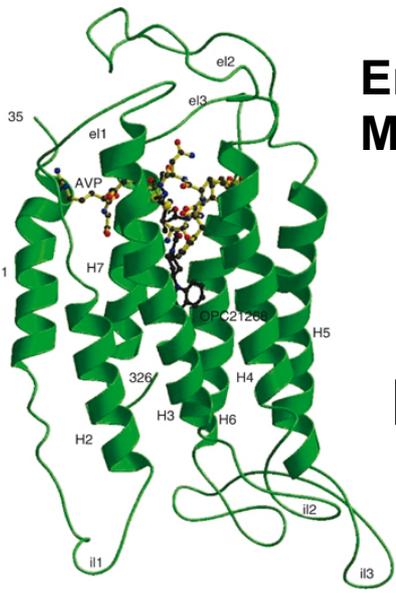
Piastrine: aggregazione

V1bR (V3)



Ipofisi: secrezione di ACTH

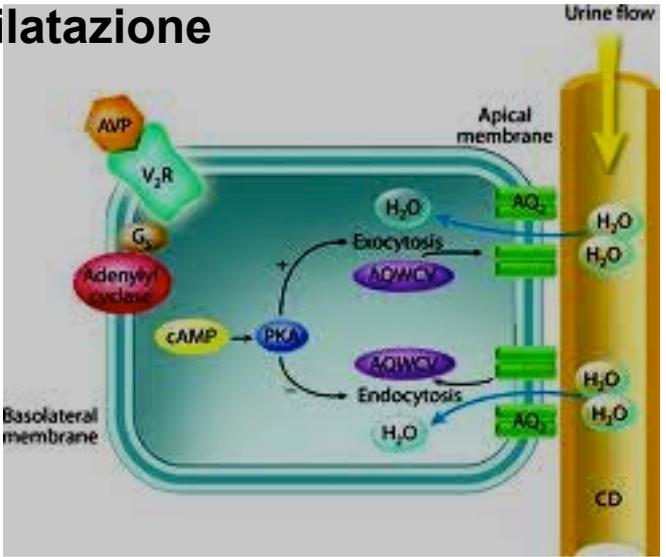
V2R



Endotelio: rilascio vWf
Muscolo liscio: vasodilatazione

Dotti collettori:

H₂O



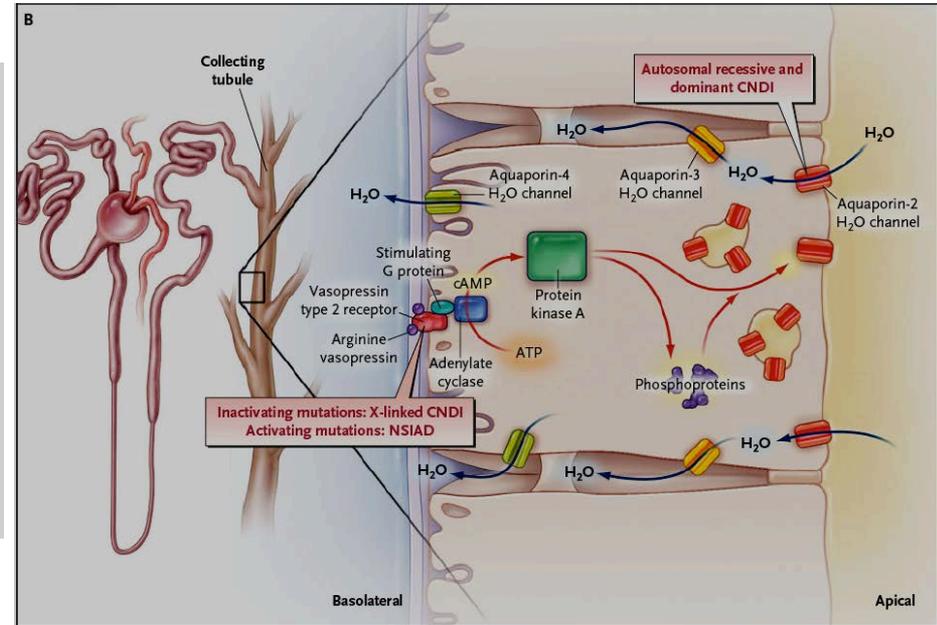
SIADH (1959): sindrome clinica caratterizzata da un' inappropriata secrezione della vasopressina (ADH)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis

Brian J. Feldman, M.D., Ph.D., Stephen M. Rosenthal, M.D., Gabriel A. Vargas, M.D., Ph.D., Raymond G. Fenwick, Ph.D., Eric A. Huang, M.D., Mina Matsuda-Abedini, M.D., Robert H. Lustig, M.D., Robert S. Mathias, M.D., Anthony A. Portale, M.D., Walter L. Miller, M.D., and Stephen E. Gitelman, M.D.



NSIAD (2005): sindrome clinica caratterizzata da attivazione spontanea dei recettori per ADH (V2R)

SIAD (2009): sindrome da inappropriata anti diuresi caratterizzata da un' inappropriata secrezione della vasopressina o da mutazioni attivanti il recettore V2

CAUSE

- 1 TUMORI: Sindrome paraneoplastica
- 2 MALATTIE POLMONARI NON TUMORALI
- 3 MALATTIE SISTEMA NERVOSO
- 4 FARMACI
- 5 VARIE

1 TUMORI

SCLC (90% dei casi; Na < 135 25-44%, Na < 130 15%)

TUMORI SOLIDI

- HNC, esofago, timo, prostata, cerebrali

TUMORI NEUROENDOCRINI

LINFOMI – MIELOMI

IPONATRIEMIA: fattore prognostico

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- iponatriemia ipovolemica;
- nausea, vomito, farmaci (CT, palliazione), trapianti ematologici

2 MALATTIE POLMONARI NON NEOPLASTICHE

TBC

ASPERGILLOSI

CAP, specie legionellosi

ASCESSI

POSITIVE PRESSURE VENTILATION

PNEUMOTORACE

FIBROSI CISTICA

TORACOPLASTICA

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Iponatriemia ipovolemica

3 MALATTIE SISTEMA NERVOSO

SAH (e altri eventi CV)

TBI

MENINGITI ENCEFALITI virali e batterica

TUMORI

DELIRIUM E PSICOSI ACUTE

SCLEROSI MULTIPLA

ATROFIA MULTISISTEMICA

GUILLAIN BARRE E ALTRE NEUROPATIE

INTERVENTI NEUROCHIRURGICI

Diagnosi differenziale

Farmaci

Ipopituitarismo

CSW

Residual Pituitary Function after Brain Injury-Induced Hypopituitarism: A Prospective 12-Month Study

Gianluca Aimaretti, Maria Rosaria Ambrosio, Carolina Di Somma, Maurizio Gaspari, Salvatore Cannavò, Carla Scaroni, Alessandra Fusco, Patrizia Del Monte, Ernesto De Menis, Marco Faustini-Fustini, Franco Grimaldi, Francesco Logoluso, Paola Razzora, Silvia Rovaro, Salvatore Scavanga, Ettore Ciro dagli Uberti, Laura De Marinis, Gastone Lombardi, Franco Mantaro, Enio Martino, Giulio Giordano, and Enzo Ghigo

JCEM 2005

Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSW)

RSW



Peters JP et al. (1950)

A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease.

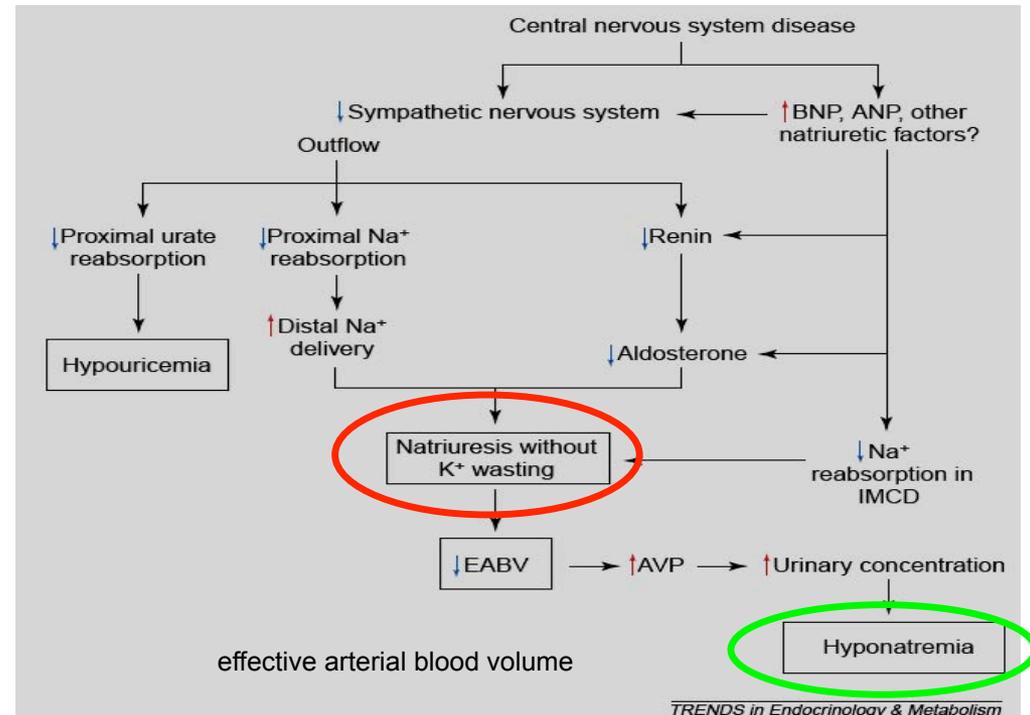
Trans Assoc Am Physicians 63: 57-64

3 patients with neurological disorders who presented with:

- hyponatremia
- renal sodium wasting
- clinical evidence of volume depletion
- no obvious disturbance in the pituitary- adrenal axis

- malattie cerebrovascolari
- traumi cranici
- infezioni SNC
- tumori cerebrali
- Interventi neurochirurgici

Primum movens: aumento
escrezione urinaria di Na



4 FARMACI

Psicofarmaci

Anti epilettici

Chemioterapici

Antibiotici

Cardiovascolari

Droghe

- desmopressin
- oxytocin
- prostaglandin synthesis inhibitors
- nicotine
- phenothiazines
- tricyclics
- serotonin reuptake inhibitors
- opiate derivatives (including tramadol)
- chlorpropamide
- clofibrate
- carbamazepine/carbazepine
- cyclophosphamide
- vincristine
- cisplatin
- "ecstasy"
- fluoroquinolones (ciprofloxacin...)
- trimethoprim
- azithromycin
- methyl-dopa
- dopamine agonists (pramipexole)
- colchicine
- amiodarone
- others (pregabalin, enalapril, PPI...)

MECCANISMO

Sconosciuto

Multiplo

- AVP

- Renale

5 VARIE

EAH: Exercise-Associated Hyponatremia

PORFIRIE

HIV

MALATTIE INFIAMMATORIE

**Still, Kawasaki, Wegener, Churg-Strauss, LES, malattie
granulomatose sistemiche**

TRAPIANTI

PROCEDURE ENDOSCOPICHE e LAPAROSCOPICHE

.....

CRITERI DIAGNOSTICI

Table 2. Diagnosis of SIAD.*

Essential features

Decreased effective osmolality (<275 mOsm/kg of water)

Urinary osmolality >100 mOsm/kg of water during hypotonicity

Clinical euolemia

No clinical signs of volume depletion of extracellular fluid

No orthostasis, tachycardia, decreased skin turgor, or dry mucous membranes

No clinical signs of excessive volume of extracellular fluid

No edema or ascites

Urinary sodium >40 mmol/liter with normal dietary salt intake

Normal thyroid and adrenal function

No recent use of diuretic agents

Supplemental features

Plasma uric acid <4 mg/dl

Blood urea nitrogen <10 mg/dl

Fractional sodium excretion >1%; fractional urea excretion >55%

Failure to correct hyponatremia after 0.9% saline infusion

Correction of hyponatremia through fluid restriction

Abnormal result on test of water load (<80% excretion of 20 ml of water per kilogram of body weight over a period of 4 hours), or inadequate urinary dilution (<100 mOsm/kg of water)

Elevated plasma AVP levels, despite the presence of hypotonicity and clinical euolemia

OSMOLARITA' (OSMOLALITA')

Misurata

Calcolata

Presenza di urine "ipertoniche" a dispetto di ipotonia plasmatica

EUVOLEMIA CLINICA

- deplezione volemica

- aumento volume extracellulare

GOLD STANDARD diluizione radioisot.

CLINICA

PRESSIONE VENOSA CENTRALE

BIOIMPEDENZOMETRIA

**BARTTER e SCHATZ (1967)
ELLISON NEJM 2007**

CRITERI DIAGNOSTICI

Table 2. Diagnosis of SIAD.*

Essential features

Decreased effective osmolality (<275 mOsm/kg of water)

Urinary osmolality >100 mOsm/kg of water during hypotonicity

Clinical euvolemia

No clinical signs of volume depletion of extracellular fluid

No orthostasis, tachycardia, decreased skin turgor, or dry mucous membranes

No clinical signs of excessive volume of extracellular fluid

No edema or ascites

Urinary sodium >40 mmol/liter with normal dietary salt intake

Normal thyroid and adrenal function

No recent use of diuretic agents

Supplemental features

Plasma uric acid <4 mg/dl

Blood urea nitrogen <10 mg/dl

Fractional sodium excretion >1%; fractional urea excretion >55%

Failure to correct hyponatremia after 0.9% saline infusion

Correction of hyponatremia through fluid restriction

Abnormal result on test of water load (<80% excretion of 20 ml of water per kilogram of body weight over a period of 4 hours), or inadequate urinary dilution (<100 mOsm/kg of water)

Elevated plasma AVP levels, despite the presence of hypotonicity and clinical euvolemia

SODIURIA

- Na urinario spot

LIMITI

- SIAD con ridotta sodiuria

- Aumento sodiuria senza SIAD

THYROID AND ADRENAL ASSESSMENT

Cortisolo; FT4

BARTTER e SCHATZ (1967)
ELLISON NEJM 2007

CRITERI DIAGNOSTICI

Table 2. Diagnosis of SIAD.*

Essential features

Decreased effective osmolality (<275 mOsm/kg of water)

Urinary osmolality >100 mOsm/kg of water during hypotonicity

Clinical euvolemia

No clinical signs of volume depletion of extracellular fluid

No orthostasis, tachycardia, decreased skin turgor, or dry mucous membranes

No clinical signs of excessive volume of extracellular fluid

No edema or ascites

Urinary sodium >40 mmol/liter with normal dietary salt intake

Normal thyroid and adrenal function

No recent use of diuretic agents

Supplemental features

Plasma uric acid <4 mg/dl

Blood urea nitrogen <10 mg/dl

Fractional sodium excretion >1%; fractional urea excretion >55%

Failure to correct hyponatremia after 0.9% saline infusion

Correction of hyponatremia through fluid restriction

Abnormal result on test of water load (<80% excretion of 20 ml of water per kilogram of body weight over a period of 4 hours), or inadequate urinary dilution (<100 mOsm/kg of water)

Elevated plasma AVP levels, despite the presence of hypotonicity and clinical euvolemia

URICEMIA

BUN E CREATININA

FE Na, urea (uricemia)

RISPOSTA A SOLUZIONE SALINA

RESTRIZIONE IDRICA

TEST AL CARICO IDRICO

ADH

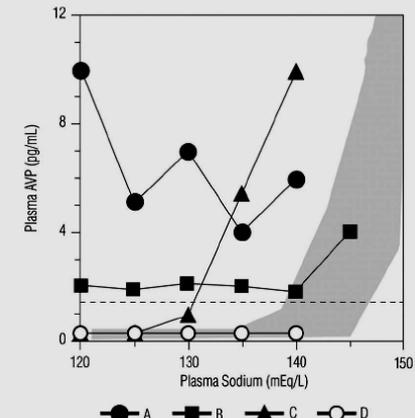


Figure 1 Osmoregulation of plasma arginine vasopressin (AVP) in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis is depicted for types A, B, C, and D. 1 mEq/L = 1 mmol/L.

BARTTER e SCHATZ (1967)
ELLISON NEJM 2007

(COPEPTIN)

CSW and SIAD: differential diagnosis

	CSW	SIAD
ECF volume	<i>decreased</i>	increased
Postural changes in A.P. and pulse rate	<i>present</i>	absent
Central venous pressure	<i>decreased</i>	normal
Plasma albumin	<i>increased</i>	normal
Haematocrit	<i>increased</i>	normal
Plasma BUN/creatinine	<i>increased</i>	decreased
Fluid balance	<i>negative</i>	normal
Plasma uric acid	decreased normal	decreased
Uosm > 100 mOsm	presente	presente
Sodiuria > 40 mmol/L	presente	presente
Trattamento	<u>sol. salina (0.9%)</u> sol. ipertonica (3%) (casi selezionati) fludrocortisone ?	restrizione idrica sol. ipertonica (3%) vaptani

TERAPIA

CAUSALE

- Neoplasie
- Malattie non neoplastiche
- Farmaci: sostituzione, sospensione

TERAPIA SPECIFICA

- 1) Durata ipoNa
- 2) Severità ipoNa
- 3) Manifestazioni cliniche ipoNa: *convulsioni, letargia/sintomi più lievi*

1) IPONATRIEMIA ACUTA SINTOMATICA

2) IPONATRIEMIA CRONICA o DURATA NON NOTA, LIEVE/MODERATA

IPONATRIEMIA ACUTA SINTOMATICA

REGOLE BASE

- 1) Non usare soluzione fisiologica
- 2) Usa soluzione salina ipertonica: NaCl 3%
- 3) Imposta velocità di infusione: correzione non ecceda 12 mEq nelle 24 ore e 18 mEq/48 ore

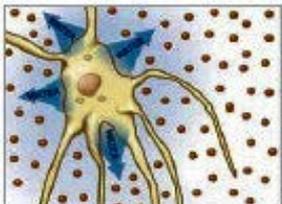
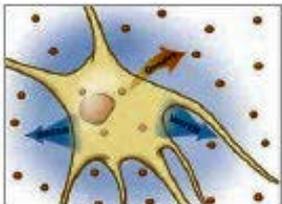
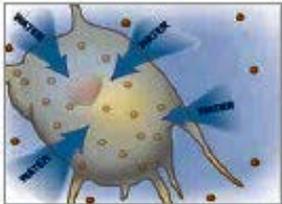
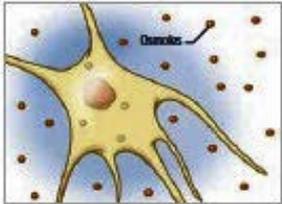


Table 4. Formulas for Calculating Initial Saline Infusion Rates.*

Source	Step 1	Step 2	Example of Rate (ml/hr)
Traditional ¹	Na required = TBW × ([Na] ₂ - [Na] ₁)	Volume (liter) = $\frac{\text{Na required (mmol)}}{513 \text{ mmol/liter}}$	82
Adrogúe and Madias ¹	$\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)} = \frac{[\text{Na}]_{\text{inf}} - [\text{Na}]_1}{\text{TBW} + 1}$	Volume (liter) = $\frac{\text{Desired } \Delta[\text{Na}]_s}{\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)}}$	107
Barsoum and Levine ³⁹	$\Delta[\text{Na}]_s = \frac{(V_{\text{inf}})[\text{Na}]_{\text{inf}} - (V_{\text{u}})[\text{E}]_{\text{urine}} - (\Delta V)[\text{Na}]_1}{\text{TBW} + \Delta V}$	Volume (liter) = $\frac{\text{Desired } \Delta[\text{Na}]_s}{\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)}}$	107
Nguyen and Kurtz ⁴⁰		Volume (liter) = $\frac{\text{TBW} \times \left(1 - \frac{[\text{Na}]_1 + 23.8}{[\text{Na}]_2 + 23.8}\right) + V_{\text{input}} - \frac{[\text{E}]_{\text{input}} \times V_{\text{input}}}{[\text{E}]_{\text{urine}}}}{\frac{[\text{E}]_{\text{inf}}}{[\text{E}]_{\text{urine}}} - 1}$	90
Janjic and Verbalis ⁹		Rate (ml/hr) is the goal rate of [Na] _s rise (mmol/liter/hr) per kg of body weight	70

Mielinolisi pontina ed extrapontina

3) Imposta **velocità di infusione** affinché correzione non ecceda 12 mEq nelle 24 ore e 18 mEq/48 ore

velocità iniziale

1-2 ml/Kg peso corporeo/ora

2-4 ml/Kg peso corporeo/ora - 0.5 ml/Kg peso corporeo/ora

aggiustamento velocità

dopo 2-3 ore su aumento del Na plasmatico
(aumento non superiore a 1-2 mEq/ora)

4) Furosemide

20-40 mg: se rischio di sovraccarico idro-salino

IPONATRIEMIA CRONICA o DURATA NON NOTA, LIEVE/ MODERATA

1) Paziente ospedalizzato con indicazione a trattamento acuto

SOLUZIONE IPERTONICA

SOLUZIONE FISIOLÓGICA con FUROSEMIDE

2) Paziente stabile, senza indicazione a trattamento acuto

1) RESTRIZIONE IDRICA

- Terapia di prima linea
- Quanti liquidi (no restrizione sodio): diuresi - 500 ml
- Spesso non tollerata e spesso inefficace

Predittori di fallimento (*Verbalis 2013*)

- High urine osmolality (>500 mOsm/kg H₂O).
- Sum of the urine Na and K concentrations exceeds the serum Na concentration.
- 24-hour urine volume <1500 mL/d.
- Increase in serum Na concentration <2 mmol/L/d in 24-48 hours on a fluid restriction of 1L

In definitiva: paziente con diuresi ridotta e con urine concentrate

2) Paziente stabile, senza indicazione a trattamento acuto

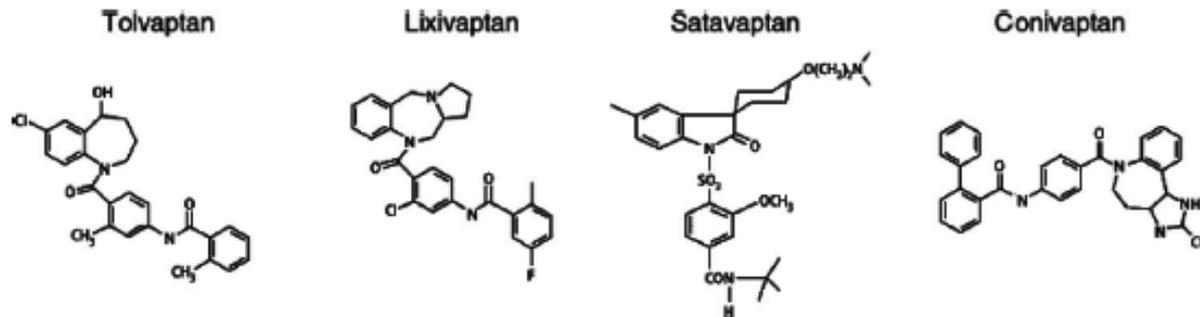
1) RESTRIZIONE IDRICA

2) DEMECLOCICLINA

3) LITIO

4) UREA

5) VAPTANI: INIBITORI RECETTORI VASOPRESSINA (V2R)



Pharmacological Properties

	Tolvaptan	Lixivaptan	Satavaptan	Conivaptan
Receptor specificity	V ₂	V ₂	V ₂	V _{1a} /V ₂
Route of administration	Oral	Oral	Oral	Intravenous ^a
Elimination half-life, h	6–8	7–10	14–17	3–8
Metabolism	Hepatic	Hepatic	Hepatic	Hepatic
Dosage, mg/d	15–60	10–400 ^b	5–50 ^b	20–40

FDA 2005 Conivaptan: iponat. eu- e ipervolemica in pazienti ospedalizzati

2009 Tolvaptan: iponatr. eu- e ipervolemica

EMA 2009 Tolvaptan: adulti con iponatriemia da SIADH

TOLVAPTAN: INDICAZIONI

- iponatriemia severa sintomatica: NO
- iponatriemia severa asintomatica,
fallimento restrizione idrica
- iponatriemia lieve moderata, fallimento
restrizione idrica

ASPETTI DI ECONOMIA SANITARIA

ICD: Iponatriemia 276.1 253.6 259.3

Costo Tolvaptan 10 cpr da 15/30 mg, Fascia C: 880 €

- Iniziare solo in pazienti ospedalizzati/continuare terapia ambulatorialmente solo dopo stabilizzazione
- Non associare ad altre terapie per l' iponatriemia/non restringere apporto idrico (ad libitum; attenzione ai pazienti che non possono bere)
- Monitoraggio stretto (farmaco ospedaliero), inizialmente ogni 6-8 ore
- Dosi iniziali basse 15 mg/die → 30 mg/die → 60 mg/die (SALT-1,2 studies)
- Interazioni farmacologiche: metabolismo epatico CYP3A4
inhibitors (ketoconazole, macrolide antibiotics, diltiazem; succo pompelmo)
inducers (rifampicin, barbiturates)

EFFETTI COLLATERALI/TOSSICITA'

- secchezze fauci, sete, poliuria - rischio di over-correzione iponatriemia
- tossicità epatica (autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)
dose media 95 mg/die → FDA non usarli per più di 1 mese, non indicati nella cirrosi. Nota AIFA (2013): tossicità epatica

Femmina 57 anni: Psicosi cronica da 15 anni

- risperidone, clorpromazina, oxcarbazepina (Tolep); diazepam gtt e promazina gtt bisogno

2010 Na 123 mEq/L; 2012 Na 131; Ago 2013 Na 127

Settembre 2013 Perdite atipiche post-coitali da 2 anni → indicazione a isteroscopia. Anestesista: problema iponatriemia

Ottobre 2013 ricovero in Psichiatria (per riacutizzazione psicosi)

TSH 1.5 mU/L; FT4 1.1 ng%; Cortisolo 12.9 mcg%

Na 124-126 mEq/L, creatinina 0.5 mg%, uricemia 1.9 mg%

Na uria estemporanea 88 mEq/L (Osm p e u: non eseguite)

17 ott.

Tolvaptan 15 mg: Na ore 8 128 - ore 12 132 - ore 22 138

18 ott

Na ore 6 137 – ore 12 137 - ore 22 138

19 ott

Intervento isteroscopia

20 ott

Dimessa con sospensione oxcarbazepina → Na 136 mEq/L

Uomo di 58 aa accesso al P.S. “episodio di perdita di coscienza con crisi epilettica generalizzata”

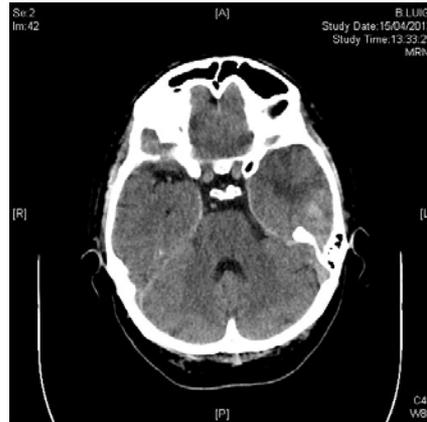
Recente trauma cranico ed emorragia cerebrale

Recentissimo intervento di resezione prostatica (adenoma)

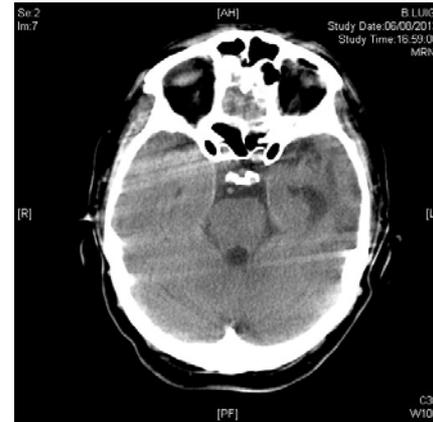
Iperteso in terapia (valsartan/idroclorotiazide ?)

Paziente agitato, a tratti sonnolento, disartrico

TAC cerebrale, EEG



Aprile 2013



Agosto 2013

Diazepam, dintoina → vis. Neurologica → sodio valproato

Na 120 mEq/L, creatinina 1 mg%, urea 24 mg%, glicemia 119 mg%
→ dopo 3 ore Na 119

Sol Fisiol 750 cc + 60 mEq di NaCl. → dopo 18 ore Na 122;

Dopo 24 ore ricovero in Medicina “Iposodiemia sintomatica
(verosimilmente
iatrogena da tiazidico)”

MEDICINA

APRILE 2014

Politrauma (caduta con moto) con contusione emorragica T-P sx, fratture multiple..

PS: confuso, terapia con valsartan e idroclorotiazide

Evento dovuto all'iponatriemia ?

PS Na 138 mEq/L

MAGGIO

Dimesso da Neurologia Na 133 (funzione tiroidea normale), consigliano solo valsartan

4 AGOSTO

Intervento di prostatectomia: Na 127, sodiuria aumentata: consigliano stop a idroclorotiazide

Ottime condizioni generali

Nega disturbi soggettivi (la moglie: non è proprio lui)

Monitoraggio entrate/uscite

Peso corporeo 85 Kg

Na 123, creatinina 0.7 mg%, urea 20 mg %, proteine totali normali, uricemia 3.4 mg%

Osmol plasmatica 249 mOsm/L; Osmol urinaria 160 mOsm/L

Na-uria spot 146 e successivamente 233 mEq/L

Cortisolemia basale 14.8 µcg%, FT4 1.6 ng%, TSH 0.4 mU/L

Terapia

1) valproato

2) restrizione idrica (700 poi 350 cc)

3) Soluzione ipertonica in perfusione a 40 ml/h (aggiustamenti progressivi fino a 70 ml/h)

Na 123 aumento progressivo fino a 133: dopo 8 giorni di terapia infusiva continua: Na stabile intorno a 133 mEq/L

CHE FARE ? Stop valproico ?

9 Giorno (15 Agosto !!!!!)

Ore 6: stop terapia infusiva di ipertonica

Ore 8: tolvaptan 15 mg + apporto libero di liquidi

Ore 6 Na 130 ore 12 Na 133 - ore 18 Na 138 - ore 22 Na 140

Diuresi 12 ore: 6 litri !!!!

10 giorno

Ore 6 Na 140

Ore 8 Tolvaptan 15 mg

Ore 12 Na 140 – ore 18 Na 140 - ore 22 Na 140

11 giorno (14 giorno dimesso) – 40 giorno

Tolvaptan 7.5 mg/die --> 7.5 mg/die alterni

Poi

Solo modesta restrizione idrica (750 ml/die)

natriemia > 135 mEq/L (amlodipina e valproico)

Diagnosi differenziale

1) FARMACI

- tiazidici ?
- ACE inibitori ?
- anestetici ? (per fratture, per prostatectomia)
- ac. Valproico ?

2) RECENTE CHIRURGIA

3) TRAUMA CRANICO (TBI)

- ipopituitarismo post-traumatico ?
- CSWS ?
- epilessia ?
- reset osmocettori ?



4) PIU' FATTORI CONTRIBUTENTI

SIADH

Condizione frequente nel paziente internistico

- tumori**
- malattie polmonari**
- malattie cerebrali**
- farmaci**

MA

- stessa malattia causa iponatriemie con altri meccanismi**
es. malattie vascolari cerebrali; traumi cranici

SIADH - Ipopituitarismo - SWS

- il paziente ha frequentemente più fattori per iponatriemia**
- farmaci: quasi sempre presenti**

CRITERI DIAGNOSTICI

Table 2. Diagnosis of SIAD.*

Essential features

Decreased effective osmolality (<275 mOsm/kg of water)

Urinary osmolality >100 mOsm/kg of water during hypotonicity

Clinical euvolemia

No clinical signs of volume depletion of extracellular fluid

No orthostasis, tachycardia, decreased skin turgor, or dry mucous membranes

No clinical signs of excessive volume of extracellular fluid

No edema or ascites

Urinary sodium >40 mmol/liter with normal dietary salt intake

Normal thyroid and adrenal function

No recent use of diuretic agents

Supplemental features

Plasma uric acid <4 mg/dl

Blood urea nitrogen <10 mg/dl

Fractional sodium excretion >1%; fractional urea excretion >55%

Failure to correct hyponatremia after 0.9% saline infusion

Correction of hyponatremia through fluid restriction

Abnormal result on test of water load (<80% excretion of 20 ml of water per kilogram of body weight over a period of 4 hours), or inadequate urinary dilution (<100 mOsm/kg of water)

Elevated plasma AVP levels, despite the presence of hypotonicity and clinical euvolemia

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

1) non è facile determinare la presenza di lieve ipovolemia

2) la stessa condizione clinica può determinare diversi tipi di iponatriemia (Malattie SNC, Neoplasie)

3) diversi fattori possono essere presenti nello stesso soggetto (Medicina Interna)

4) Osmolarità sierica e urinaria, sodiuria estemporanea, T4, cortisolemia: esami base standard

BARTTER e SCHARTZ (1967)
ELLISON NEJM 2007

TOLVAPTAN: QUANDO?

