

TERAPIE DELLE IPOSONDIEMIE

INTRODUZIONE

L'iposodiemia si definisce per livelli circolanti di **Na < 135 mEq/L** (= mmol/L), ed è **severa** per livelli **≤ 120 mEq/L**. È di riscontro piuttosto frequente tra i pazienti ricoverati, arrivando ad interessarne uno su quattro. La **mortalità** dei pazienti ricoverati è maggiore di 3 volte rispetto ai normosodiemici per livelli di Na < 125 mEq/L e addirittura di 60 volte quando la sodiemia è < 120 mEq/L.

L'approccio terapeutico alle iposodiemie non può prescindere da un accurato inquadramento clinico e dalla valutazione dei tempi di insorgenza della disionemia, brevi (< 48 ore, o iposodiemia acuta) o lunghi (> 6 mesi, o iposodiemia cronica).

Va da sé, quindi, che riconoscere un'iposodiemia e sapere quando e come trattarla, è di primaria importanza per il clinico e spesso vitale per il paziente.

QUADRI CLINICI

Il corredo sintomatologico che accompagna l'iposodiemia è estremamente variabile, tanto più grave quanto più rapidamente si riducono i livelli di sodio.

Le manifestazioni cliniche sono prevalentemente **neurologiche** (cefalea, nausea, vomito, anoressia, algie crampiformi addominali, agitazione, sonnolenza, stupor, fino al coma) a indicare un quadro più o meno importante di edema cerebrale, con o senza ipertensione endocranica. Eventuali comorbidità, quali, in particolare, stato febbrile, ipossia e ipercapnia, amplificano l'espressione clinica della disionemia.

Nell'iponatriemia cronica il rischio di edema cerebrale è minore, grazie all'intervento di meccanismi di adattamento che riducono l'osmolalità cerebrale e ne mantengono l'equilibrio con l'osmolalità plasmatica.

La maggior parte delle iposodiemie sono ipoosmolari ($pOsm < 286 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$). Le forme iperosmolari sono secondarie a infusione di sorbitolo, mannitolo o a iperglicemia; le forme normoosmolari o pseudoiponatremie sono secondarie a iperprotidemie o iperlipemie.

Tabella 1
Cause di iposodiemia

	Clinica	Sodiuria < 20 mEq/L	Sodiuria > 40 mEq/L
Iповolemica	↓ PAS in ortostatismo, normotensione in iperteso, ↓ peso e diuresi, ↑ sete	Perdite gastrointestinali, mucose Pancreatite	Diuretici Morbo di Addison Nefropatie "salt-wasting"
Euvolemica	non edemi, non ipotensione ortostatica (euvolemia clinica)	Ipotiroidismo	SIADH Deficit di ACTH
Iповolemica	edemi declivi, ascite, dispnea	Cirrosi Scompenso cardiaco Sindrome nefrosica Polidipsia primaria	Scompenso cardiaco in trattamento diuretico

TERAPIA: INDICAZIONI

In linea di principio **vanno trattati i pazienti sintomatici con iponatremia acuta o cronica e quelli con iponatremia severa.**

Nelle **forme ipovolemiche** è fondamentale **correggere il bilancio idrico** mediante infusione di soluzione salina isotonica.

Nelle **forme eu e ipovolemiche, severe e/o sintomatiche**, è invece raccomandata la somministrazione di **soluzione salina ipertonica** (3.0%, per la cui costituzione si rimanda alla tab. 2), sino alla risoluzione dei sintomi o a incremento della sodiemia > 120 mEq/L. L'aggiunta di diuretici dell'ansa, stimolando l'escrezione di acqua libera, può contribuire al recupero della sodiemia. La **correzione della iposodiemia deve però essere graduale** (< 12-15 mEq/L/24 ore, < 18 mEq/L/48 ore) per evitare la mielinolisi osmotica, potenzialmente letale e, comunque, causa di lesioni neurologiche anche se solo transitorie.

Nelle **forme eu e ipovolemiche pauci-asintomatiche** il trattamento di scelta è invece la **restrizione dell'apporto idrico** (800-1500 mL/die). Qualora tale provvedimento non sia praticabile o risolutivo, può risultare utile l'associazione di diuretico dell'ansa.

Tabella 2

Costituzione di soluzione salina ipertonica 3%

(3 g/dL = 30 g/L = 15 g/500 mL)

1. Prendere 500 mL di Soluzione Fisiologica 0.9% NaCl (0.9 g/dL = 9 g/L = 4.5 g Na/500 mL)
2. Togliere 100 mL (contenenti 0.9 g Na): nei rimanenti 400 mL sono contenuti 4.5 - 0.9 g = 3.6 g
3. Aggiungere 10 fl da 10 mL di soluzione salina ipertonica all'11.7% (11.7 g/dL = 1.17 g/10 mL x 10 fl = 11.7 g)
4. I 500 mL così costituiti contengono 3.6 + 11.7 g di Na = 15.3 g (15.3 g/500 mL = 30.6 g/L = 3.06 g/dl = 3.06%)

Tuttavia il trattamento convenzionale, soprattutto delle forme eu e ipervolemiche, è problematico e non sempre i risultati sono soddisfacenti. Le maggiori criticità sono rappresentate dalla difficoltà di calibrare l'apporto infusionale di sodio, dalla ridotta compliance dei pazienti alla restrizione idrica, dalla relativa efficacia e potenziale tossicità dei trattamenti farmacologici convenzionali.

La recente disponibilità di nuovi farmaci con azione vasopressina-antagonista (**vaptani**) consente un approccio terapeutico più specifico e verosimilmente più rapido ed efficace di queste varianti fisiopatologiche di iposodiemia. Questa nuova classe di molecole si differenzia dai diuretici classicamente utilizzati per l'interessante e specifica capacità di determinare esclusiva escrezione di acqua (**azione acquaretica**). Antagonisti non-peptidici del recettore V2 della vasopressina si sono infatti rivelati promettenti **nel trattamento delle iposodiemie ipervolemiche e normovolemiche**.

Recentemente l'EMEA ha approvato il **tolvaptan** in monosomministrazione orale giornaliera per il trattamento dell'iposodiemia nella SIADH alla dose di 15-60 mg/die: il farmaco è disponibile in Italia per prescrizione ospedaliera, fascia C, nome commerciale Samsca, cp da 15 e 30 mg. Il tolvaptan consente la correzione graduale della sodiemia, garantendo un buon profilo di sicurezza, ed è generalmente ben tollerato. Gli effetti collaterali, peraltro previsti considerato il meccanismo d'azione della molecola, consistono principalmente in aumentata diuresi, aumento della sete e secchezza della mucosa orale.

TERAPIA: RACCOMANDAZIONI PRATICHE (vedi anche algoritmo)**Iposodiemia acuta**

In generale l'iposodiemia acuta è frequentemente iatrogena (post-chirurgica, infusione di soluzioni ipotoniche, diuretici tiazidici, clorpropamide, ecc.) o post-traumatica (SIADH) o legata a esercizio fisico intenso che stimola la secrezione di ADH (ridotta escrezione di acqua libera accoppiata a aumentato introito idrico e perdita minima con la sudorazione), solitamente euvolemica.

L'iposodiemia acuta severa sintomatica richiede pertanto la somministrazione di **soluzione salina ipertonica 3%** a una velocità oraria pari al peso corporeo, che consente di aumentare la sodiemia di 1 mEq/L/h (2 mEq/L/h se in associazione con diuretico dell'ansa). La nota formula di Adrogue-Madias utilizzata per l'impostazione della velocità di infusione della salina ipertonica (tab. 3) tende a sottostimare l'incremento di sodio in corso di trattamento e va utilizzata con le dovute cautele.

Tabella 3

formula di Adrogue-Madias per il trattamento pratico dell'iposodiemia

Aumento in mEq/L della sodiemia = (mEq di Na infuso - sodiemia)/(*acqua corporea + 1)

* bambini, uomo adulto = 0.6

donne, uomo anziano = 0.5

donna anziana = 0.45

In caso di sintomi neurologici severi, la correzione dell'iposodiemia deve essere più rapida nelle prime due ore, per ridurre più velocemente l'edema cerebrale (4-5 mEq/L/kg peso corporeo in un'ora). La soluzione salina ipertonica va proseguita almeno fino alla scomparsa dei sintomi.

Nelle forme di potomania o polidipsia psicogena è di solito sufficiente la somministrazione di soluzione fisiologica (1-2 litri), se la sola restrizione idrica non è in grado di normalizzare i livelli di sodio.

Nelle forme secondarie a ipotiroidismo e iposurrenalismo va intrapresa una terapia ormonale sostitutiva.

Iposodiemia cronica

Le forme croniche severe e sintomatiche richiedono la somministrazione di soluzione salina ipertonica per 2-3 ore, proseguendo con soluzione fisiologica 0.9% (generalmente 2 L), per ottenere un incremento dei livelli di sodio non > 10 mEq/24 ore.

Nell'iponatremia secondaria alla somministrazione di diuretici tiazidici è consigliabile somministrare 1-2 L di soluzione fisiologica 0.9% nelle 24 ore + 40 mEq/L KCl, oltre alla sospensione del diuretico.

In ogni caso è importante controllare la sodiemia ogni 1-2 ore all'inizio del trattamento e successivamente ogni 4 ore, soprattutto in presenza di diuresi elevate (> 150 mL/h).

In caso di sovracorrezione (> 15 mEq/L/24 ore) utile la somministrazione di desmopressina (Minirin 0.4 µg s.c.), di acqua per os e/o di soluzioni ipotoniche.

ALGORITMO TERAPEUTICO

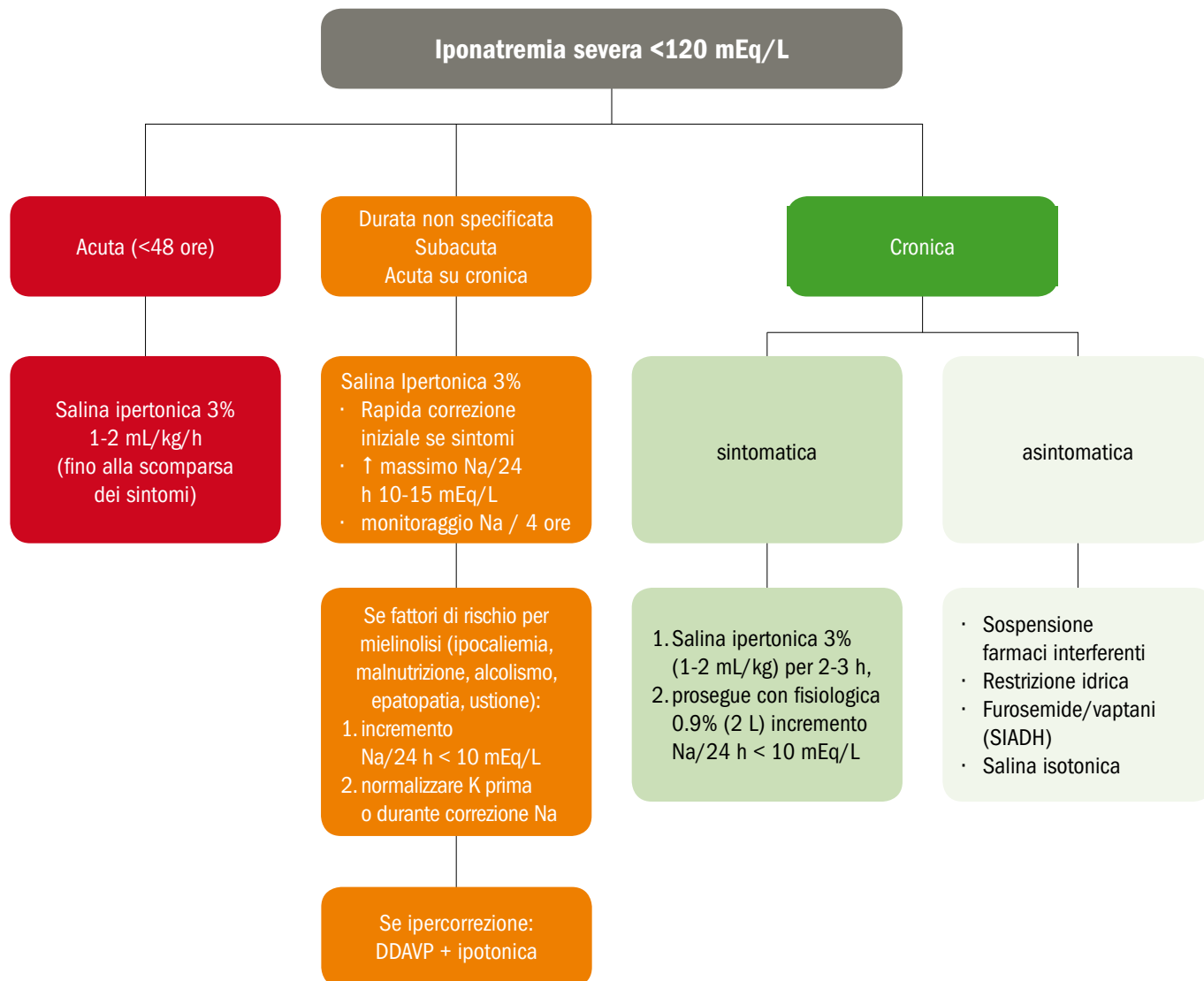


Tabella 4
Contenuto di Sodio di diverse soluzioni

Soluzioni	Na mEq/L
NaCl 3%	513
NaCl 0.9% (soluzione fisiologica)	154
Ringer lattato/acetato	131/132 (K 5.4/4)
Ipotonica 0.45%	77
Glucosata 5%	0

BIBLIOGRAFIA

1. Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2003, 326: 25-30.
2. Anderson RJ, et al. Hyponatraemia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985, 102: 164-8.
3. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003, 17: 471-503.
4. Soupart A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 1996, 46: 149-69.
5. Verbalis JG. Adaptation to acute and chronic hyponatraemia: implications for symptomatology, diagnosis and therapy. *Semin Nephrol* 1998, 18: 3-19.
6. Sterns RH, et al. Organic osmolytes in acute hyponatraemia. *Am J Physiol* 1993, 264: F8333-6.
7. Verbalis JG, et al. Hyponatraemia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Amer J Med* 2007, 120 Suppl 1: S1-21.
8. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006, 69: 2124-30.
9. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000, 342: 1581-9.
10. Hashim K, et al. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2: 1110-7.
11. Sgambato F, Prozzo S. Le iponatremie: problemi diagnostici e terapeutici semplici e complessi. *Giorn It Med Int* 2003, 2: 8-36.