

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



Disclaimer:

This document is written on behalf of ERBP which is an official body of the ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) and is based on the official Publication in Nephrology, Dialysis and Transplantation. ERBP only takes full responsibility for the original full guideline in English as published in

http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl_2/i1.full.pdf+html

Indice	
Gruppo per la preparazione delle Linee Guida	4
1. Introduzione e metodologia	5
2. Diagnosi di Iponatremia	6
2.1. <i>Classificazione dell'iponatremia</i>	6
2.1.1. <i>Definizione di iponatremia basata sulla gravità delle alterazioni di laboratorio</i>	6
2.1.2. <i>Definizione di iponatremia basata sui tempi di instaurazione</i>	6
2.1.3. <i>Definizione di iponatremia basata sulla sintomatologia</i>	6
2.2. <i>Confermare l'ipotonicità ed escludere l'iponatremia non ipotonica</i>	7
2.3. <i>Quali parametri utilizzare per differenziare le cause di iponatremia ipotonica?</i>	8
3. Trattamento dell'iponatremia ipotonica	9
3.1. <i>Iponatremia con sintomatologia grave</i>	10
3.1.1. <i>Gestione del trattamento nella prima ora, indipendentemente dalla classificazione dell'iponatremia in acuta o cronica</i>	10
3.1.2. <i>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'iponatremia in acuta o cronica</i>	10
3.1.3. <i>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'iponatremia in acuta o cronica</i>	11
3.2. <i>Iponatremia con sintomatologia moderatamente grave</i>	12
3.3. <i>Iponatremia acuta in assenza di sintomatologia grave o moderatamente grave</i>	13
3.4. <i>Iponatremia cronica in assenza di sintomatologia grave o moderatamente grave</i>	13
3.4.1. <i>Gestione generale</i>	13
3.4.2. <i>Paziente con espansione del compartimento extracellulare</i>	13
3.4.3. <i>Pazienti con sindrome da inappropriata antidiuresi</i>	14
3.4.4. <i>Pazienti con deplezione di volume</i>	14
3.5. <i>Cosa fare in caso di correzione troppo rapida dell'iponatremia?</i>	15
Tabelle	16
Figure	21

Coordinatori del gruppo di sviluppo delle Linee Guida

Goce Spasovski

Consultant Nephrologist, State University Hospital Skopje, Skopje, Macedonia.

Raymond Vanholder

Consultant Nephrologist, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Gruppo di sviluppo delle Linee Guida

Bruno Allolio

Consultant Endocrinologist, Würzburg University Hospital, Würzburg, Germany.

Djillali Annane

Consultant Intensivist, Raymond Poincaré Hospital, University of Versailles Saint Quentin, Paris, France.

Steve Ball

Consultant Endocrinologist, Newcastle Hospitals and Newcastle University, Newcastle, UK.

Daniel Bichet

Consultant Nephrologist, Hospital, Montreal, Canada.

Guy Decaux

Consultant Internal Medicine, Erasmus University Hospital, Brussels, Belgium.

Wiebke Fenske

Consultant Endocrinologist, Würzburg University Hospital, Würzburg, Germany.

Ewout Hoorn

Consultant Nephrologist, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands.

Carole Ichai

Consultant Intensivist, Nice University Hospital, Nice, France.

Michael Joannidis

Consultant Intensivist, Innsbruck University Hospital, Innsbruck, Austria.

Alain Soupart

Consultant Internal Medicine, Erasmus University Hospital, Brussels, Belgium.

Robert Zietse

Consultant Nephrologist, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands.

Team di supporto metodologico ERBP

Maria Haller

Specialist Registrar Nephrology, KH Elisabethinen Linz, Linz, Austria.

Evi Nagler

Specialist Registrar Nephrology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Wim Van Biesen

Consultant Nephrologist, Chair of ERBP, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Sabine van der Veer

Implementation Specialist, Amsterdam Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands.

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 problemi. 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 http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl_2/i1.full.pdf+html

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.

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

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, 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).

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. E' 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 am-

biente 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'iponatremia 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.

I pazienti con iponatremia possono essere ipovolemici, euvolemici o ipervolemici, e numerosi algoritmi diagnostici tradizionali iniziano dalla valutazione clinica dello stato volemico. La sensibilità e la specificità della valutazione clinica dello stato volemico 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:

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

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

† (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).

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)

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 di 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 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 sia 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 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)

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'iponatremia 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)

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'iponatremia 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. E' 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 se necessario tener presente che l'aumento effettivo può eccedere l'aumento previsto in base al calcolo dalla formula:

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

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

† $[Na^+]$, 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.

La formula di Adrogue Madias stima l'effetto sulla sodiemia dell'infusione di 1 L di una soluzione con una determinata concentrazione di sodio

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 iponatremia 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 raccomanda 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 rapido 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 uti-

lizzare 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)

Tabelle

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 ≤ 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 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

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

Criteri Principali
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 frazionale del sodio > 0.5% ▪ Escrezione frazionale dell'urea > 55% ▪ Escrezione frazionale 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.

**Tabella 5 (Tabella 7 del documento completo on line):
Cause di SIAD**

Neoplasie Maligne	Patologie Polmonari	Disturbi del sistema Nervoso centrale
Carcinomi Polmone Orofaringe Tratto gastro-intestinale <ul style="list-style-type: none"> ▪ stomaco ▪ duodeno ▪ pancreas Tratto Genito-urinario <ul style="list-style-type: none"> ▪ uretere ▪ vescica ▪ prostata ▪ endometrio Timoma endocrino Linfomi Sarcomi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarcoma di Ewing Neuroblastoma olfattivo	Infezioni Polmoniti batteriche Polmoniti virali Accessi polmonari Tubercolosi Aspergillosi Asma Fibrosi cistica Insufficienza respiratoria in ventilazione a pressione positiva	Infezioni Encefaliti Meningiti Assesso 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

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

Farmaci	Altre cause
<p>Rilascio di vasopressina o azione stimolante sull'ADH</p> <p>Antidepressivi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ Triciclici ▪ MAOI ▪ Venlafaxina <p>Anticonvulsivanti</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carbamazepina ▪ Oxacarbamazepina ▪ Valproato sodico ▪ Lamotrigina <p>Antipsicotici</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fenotiazinici ▪ Butirofenoni <p>Chemioterapici</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcaloidi della Vinca ▪ Composti del platino ▪ Ifosfamide ▪ Melphalan ▪ Ciclofosfamide ▪ Methotrexate ▪ Pentostatina <p>Antidiabetici</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clorpropamide ▪ Tolbutamide <p>Miscellanea</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oppiacei ▪ MDMA (XTC) ▪ Levamisole ▪ Interferone ▪ FANS ▪ Clofibrato ▪ Nicotina ▪ Amiodarone ▪ Inibitori di pompa protonica ▪ Anticorpi monoclonali <p>Analoghi della vasopressina</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Desmopressina ▪ Ossitocina ▪ Terlipressina ▪ Vasopressina 	<p>Ereditarie</p> <p>Mutazione con aumento di funzione del recettore V₂ della vasopressina</p> <p>Idiopatiche</p> <p>Transitorie</p> <p>Iponatremia associata all'esercizio fisico</p> <p>Anestesia generale</p> <p>Nausea</p> <p>Dolore</p> <p>Stress</p>

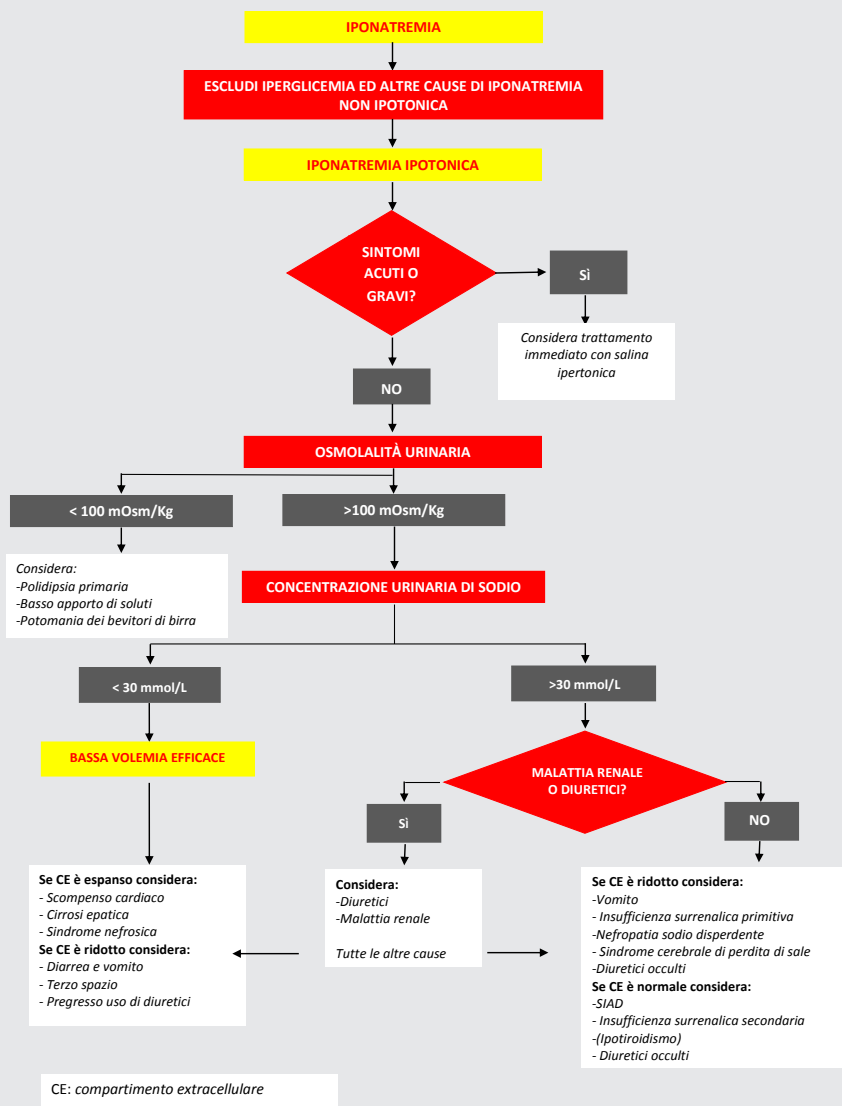
**Tabella 6 (Tabella 11 del documento completo on line):
differenze fra SIADH e sindrome cerebrale di perdita di sali**

	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

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

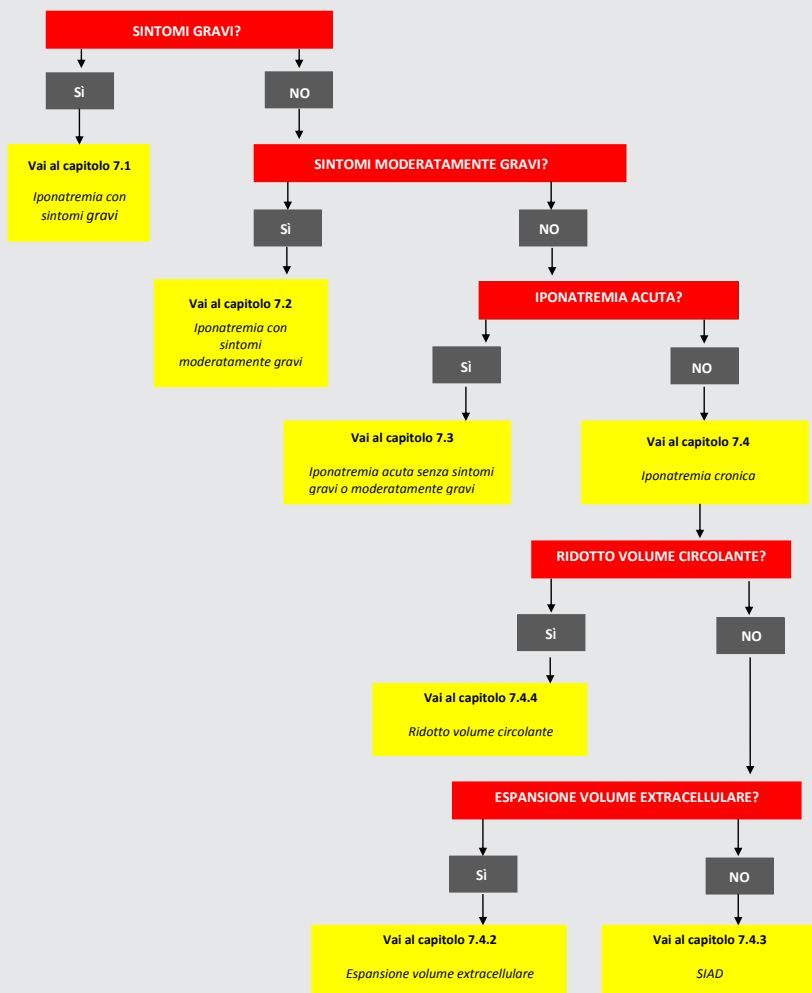
Figure

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

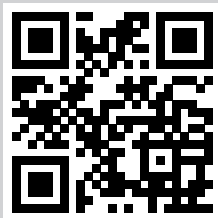


*Nota importante: i riferimenti ai capitoli nella figura si riferiscono al documento delle Linee Guida complete on line

**Figura 2 (Figura 6 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



Italian 02/2015