

# Alterazioni della Sodiemia: dalla Fisiologia alla Terapia

**Luca De Nicola**  
*Nefrologia e Dialisi*

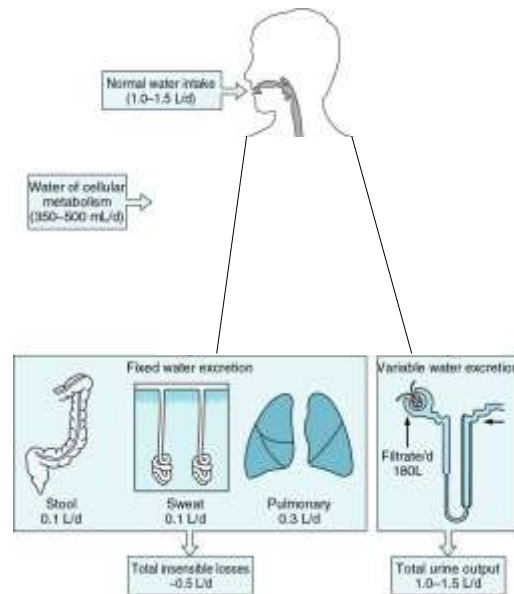


**Necessità** La funzionalità delle cellule richiede la costanza di volume e composizione del liquido che le circonda (fluido extracellulare, ECV)

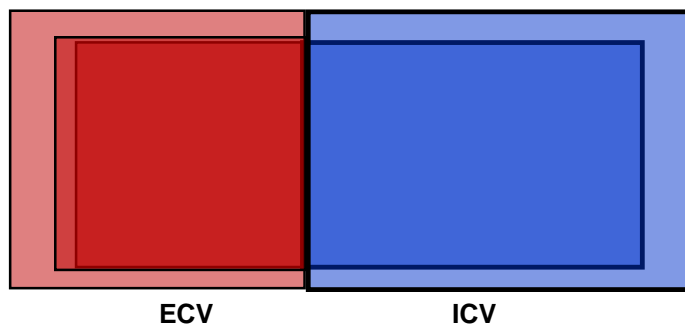
**Obiettivo** Mantenere costante osmolalità ECV a fronte delle variazioni dell'introito di acqua e soluti

**Presupposto fondamentale di tale regolazione  
è costituito dal mantenimento del bilancio dei fluidi**

## Bilancio acqua esterno ed interno



L'acqua attraversa liberamente le membrane cellulari dal compartimento a bassa Osm (alto contenuto acqua) al compartimento ad alta Osm (basso contenuto acqua) al fine di mantenere la stessa osmolalità



L'equilibrio osmotico

- **Disequilibrio osmotico ???**
- dipende dalla regolazione del bilancio dell'acqua



## Osmolalità plasmatica

### Osmolalità plasmatica

**Osmolalità (mOsm/kg)** concentrazione di tutti i soluti in soluzione, indipendentemente da carica/dimensioni

$$\text{Posm} = (2 \times [\text{pNa}^+]) + ([\text{Gly}]/18) + (\text{BUN}/2.8)$$

**Osmolalità efficace (Tonicità)** dipende dal numero di particelle in soluzione che sono in grado di creare gradienti di tonicità

$$(2 \times [\text{pNa}^+]) + (2 \times [\text{pK}^+]) / \text{TBW}$$

## Osmolalità plasmatica

INTERRELATIONS BETWEEN SERUM SODIUM CONCENTRATION, SERUM OSMOLARITY AND TOTAL EXCHANGEABLE SODIUM, TOTAL EXCHANGEABLE POTASSIUM AND TOTAL BODY WATER <sup>1</sup>

By I. S. EDELMAN,<sup>†</sup> J. LEIBMAN,<sup>‡</sup> M. P. O'MEARA,<sup>\*</sup> AND L. W. BIRKENFELD<sup>‡</sup>

(From the Department of Medicine, University of California School of Medicine, and the San Francisco Hospital, San Francisco, Calif.)

(Submitted for publication March 4, 1958; accepted May 2, 1958)

It has been definitively demonstrated that no overall correlation exists between body sodium content, or external balance of sodium, and serum sodium concentration (1-4).

J Clin Invest. 1958 Sep;37(9):1236-56

### **IPONATRIEMIA**

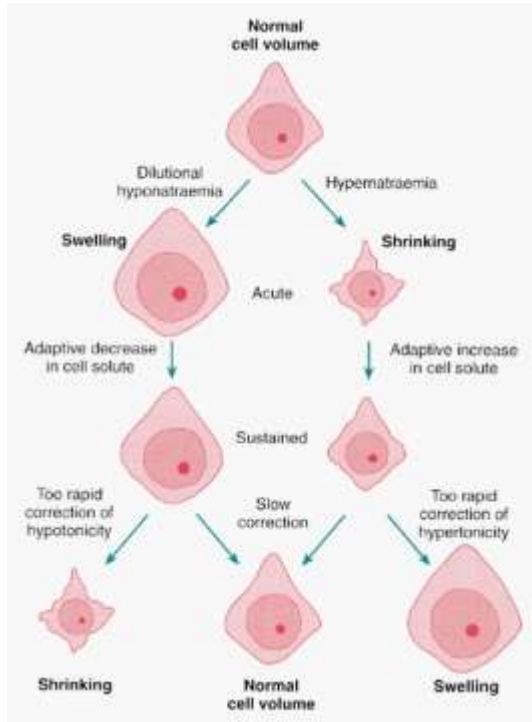
**eccesso di acqua**

**rispetto alla quantità di Na nell'extracellulare**

### **IPERNATRIEMIA**

**deficit di acqua**

**rispetto alla quantità di Na nell'extracellulare**



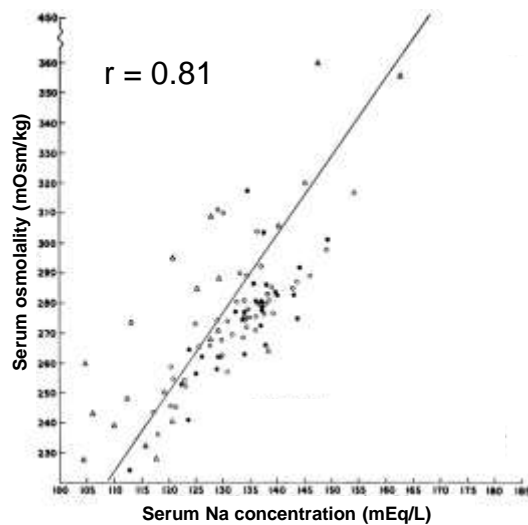
Anche gli Effetti sul SNC  
sono basati su  
variazioni di H<sub>2</sub>O

Alterazioni Volume  
Cellule Cerebrali



Alterazioni  
Funzionali/Organiche

### Correlazione tra sodiemia e osmolalità



J Clin Invest. 1958 Sep;37(9):1236-56

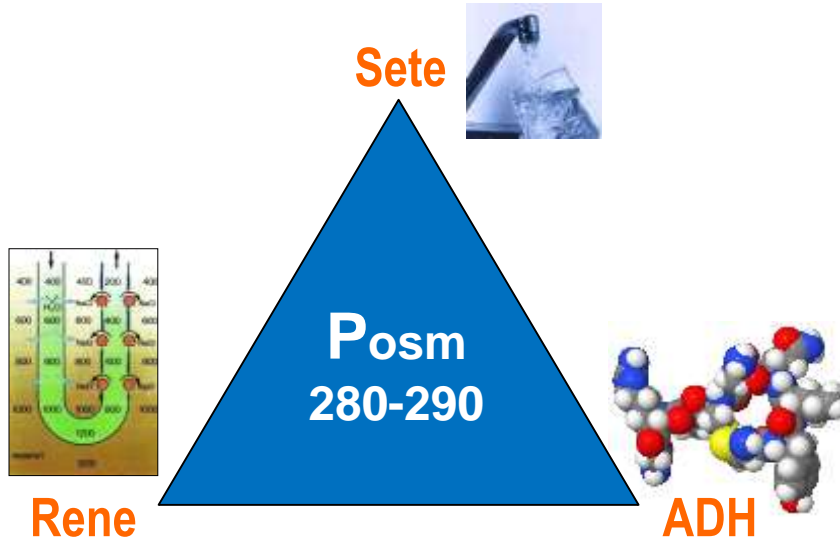
**Osmolalità Efficace**

**2 x [pNa<sup>+</sup>]**

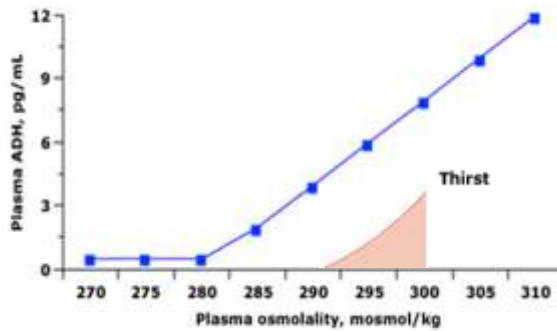
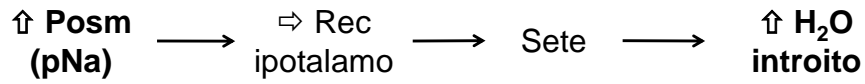


**Regolazione osmolalità plasmatica**

## Sistema integrato



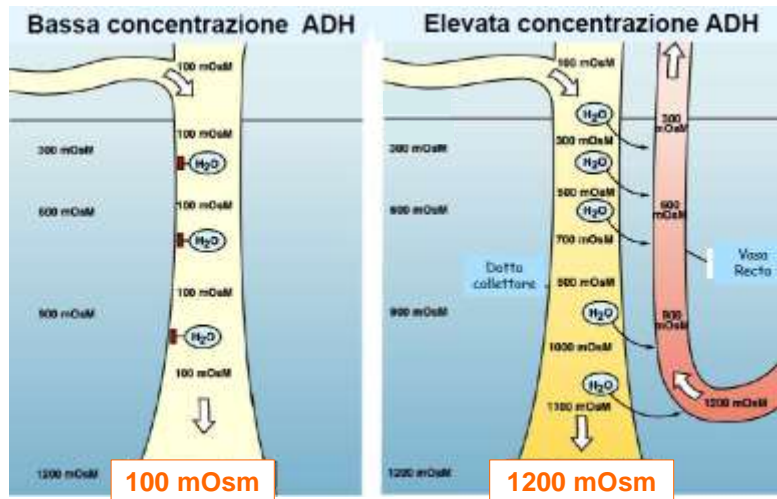
### SETE



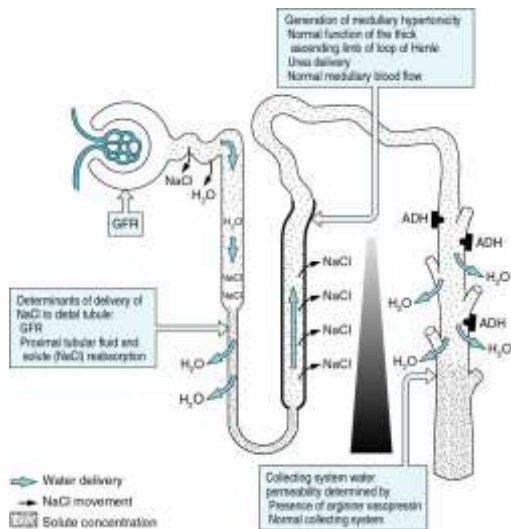
Robertson, Am J Med 1982

**ADH**

I reni consentono una variazione della osmolalità urinaria tra min 100 a max of 900–1400 mOsm/kg H<sub>2</sub>O...dipende da ADH



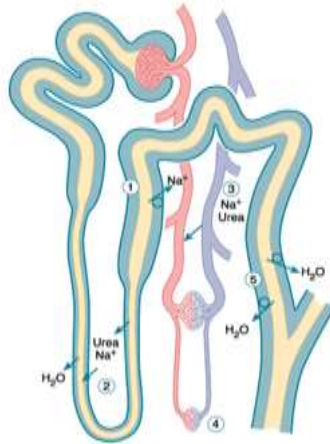
**RENE**



- Generazione e mantenimento ipertonicità midollare:
  - a) Delivery distale Na adeguata
  - b) Riassorbimento Na nell'ansa di Henle
  - c) Moltiplicazione in controcorrente
  - d) Ricircolo dell'urea
  - e) Flusso midollare normale
- Permeabilità del tubulo collettore all'H<sub>2</sub>O (ADH)



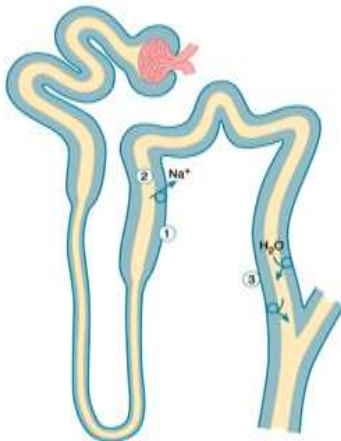
**RENE**



- ① Active Na<sup>+</sup> transport (loop of Henle)
- ② Countercurrent multiplication (loop of Henle)
- ③ Countercurrent exchange (vasa recta)
- ④ Low medullary blood flow
- ⑤ Vasopressin effect

Necessità di **conservazione**:  
l'acqua necessaria alla  
conservazione del bilancio dei  
fluidi corporei viene riassorbita, in  
base al **gradiente midollare**, a  
livello del tubulo collettore reso  
ad essa permeabile dall'**ADH**

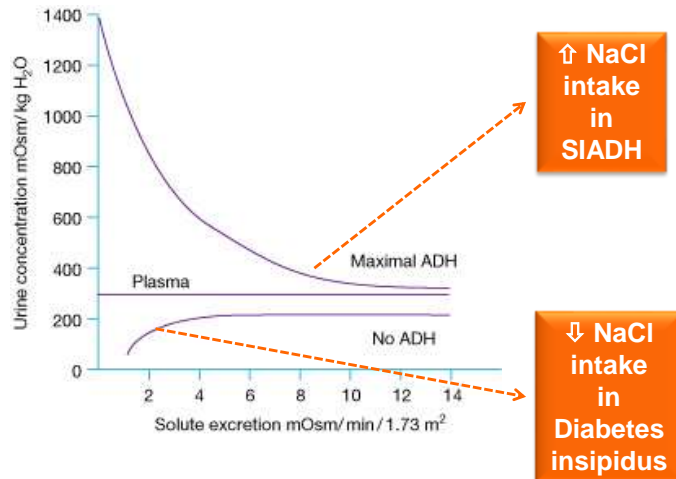
**RENE**



- ① Adequate urine delivery
- ② Countercurrent multiplication (loop of Henle)
- ③ Absence of vasopressin

Necessità di **eliminazione**:  
l'acqua in eccesso viene  
eliminata in quanto l'**ADH è**  
**assente** per cui l'acqua percorre  
il tubulo collettore senza essere  
riassorbita

## L'escrezione di soluti conduce alla isostenuria indipendentemente dai livelli di ADH



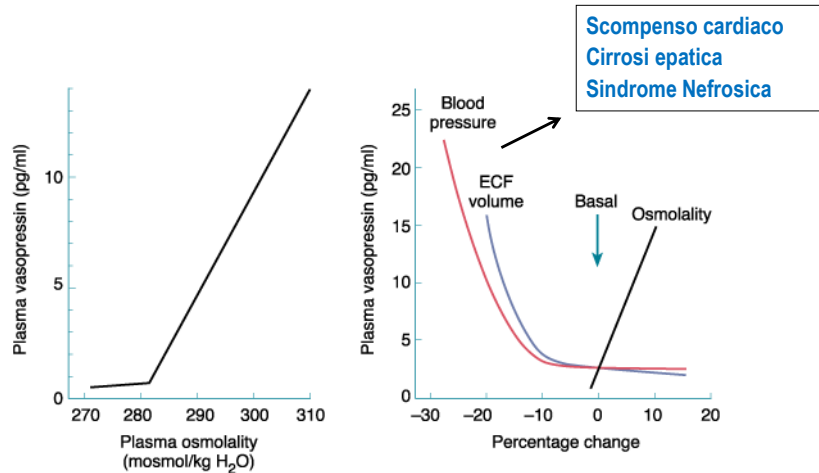
Obligatory daily renal water loss depends on urinary solute excretion (or salt intake)

de Wardener HE, Clinical Science 1955

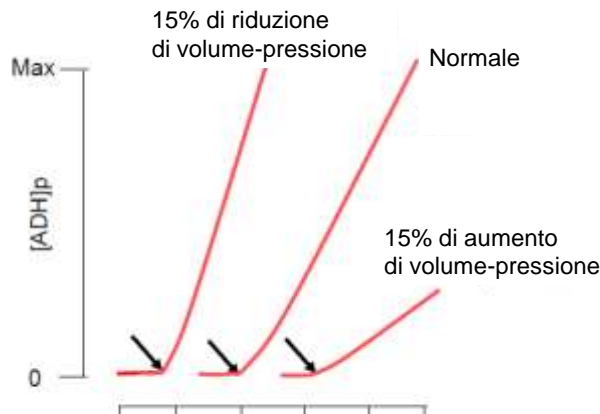
## Secrezione ADH per stimolo barocettoriale



## Secrezione di ADH per stimolo barocettoriale



## Variazioni volume-pressione e risposta dell'ADH alle variazioni di osmolalità

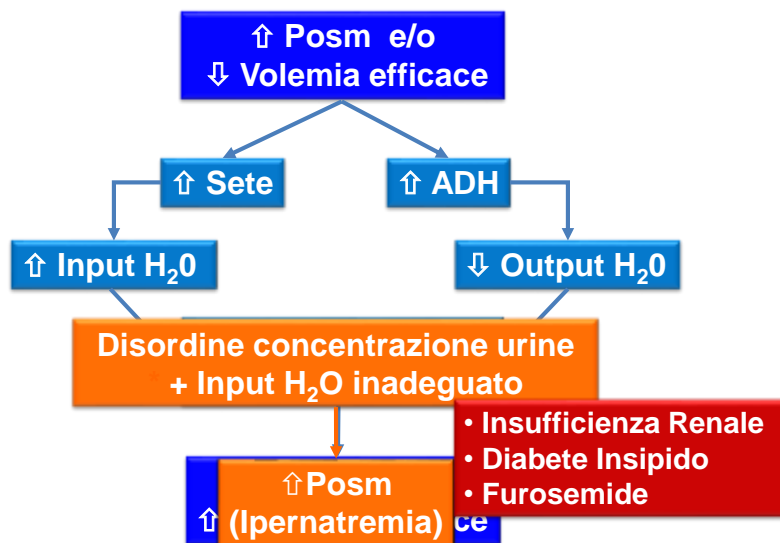


**Il rilascio di ADH è inizialmente volto alla difesa della COMPOSIZIONE dei liquidi corporei ma in condizioni gravi è volto alla DIFESA DEL VOLUME che prevale sulla difesa della osmolarità (ossia composizione VEC)**



## Osmolalità plasmatica: Regolazione e Disregolazione

### Risposta renale allo stimolo osmo-barocettoriale



**Diuretici ⇒ Ipovolemia ⇒ ↑ADH ⇒ ↓ escrezione acqua libera**

### **Furosemide:**

↑ escrezione acqua libera da riduzione gradiente midollare  
(limita attività antidiuretica di ADH) ⇒ *Ipernatremia*

### **Tiazidici:**

No ↑ escrezione acqua libera per no effetto sul gradiente midollare  
(mantenuta l'attività antidiuretica di ADH) ⇒ *Iponatremia*

## **Cause di ipersodiemia**

### Inappropriate water intake

- Insufficient water intake
  - No available water:
    - Robinson Crouse*
- Inability to signal thirst to others
  - Infants
  - Intubated patients
  - Confusional states
  - Coma
- Unable to retain ingested water
  - Vomiting
  - Severe diarrhoea

### Increased water losses

- With Na<sup>+</sup> losses
  - osmotic diuresis (glucose, urea etc.)
  - sweating
  - diarrhea
  - emesis
  - lactulose
  - sorbitol
- Without Na<sup>+</sup> losses
  - insensible losses
  - exercise in adverse climatic conditions
  - fever
  - hyperventilation (high altitude)
  - diabetes insipidus (central or nephrog.)

### Excess solute intake

- accidental
- deliberate: hypertonic NaCl
- iatrogenic: hypertonic NaHCO<sub>3</sub>

## CASO CLINICO (Ipersodiemia)

Donna 58 anni, PC 64 kg, ricoverata in Chirurgia

### Richiesta consulenza Nefro per pNA 158 mEq/L

Ileo postoperatorio +sondino nasogastrico.

Lievemente obnubilata, presenta un ridotto turgore cutaneo,

PA 120/80 con lieve ipotensione ortostatica, sCreat 1.5 mg/dL, eGFR 38.

$$\text{Water deficit} = \text{current TBW} \times (\text{current pNA/ideal pNa } 140 - 1)$$
$$0.5 \times 64 \text{ ([158/140] - 1)} = 4.1 \text{ liters}$$

Effetto di 1 L soluzione su  $pNa = (\text{Na infuso} - \text{Na sierico}) / \text{TBW} + 1$

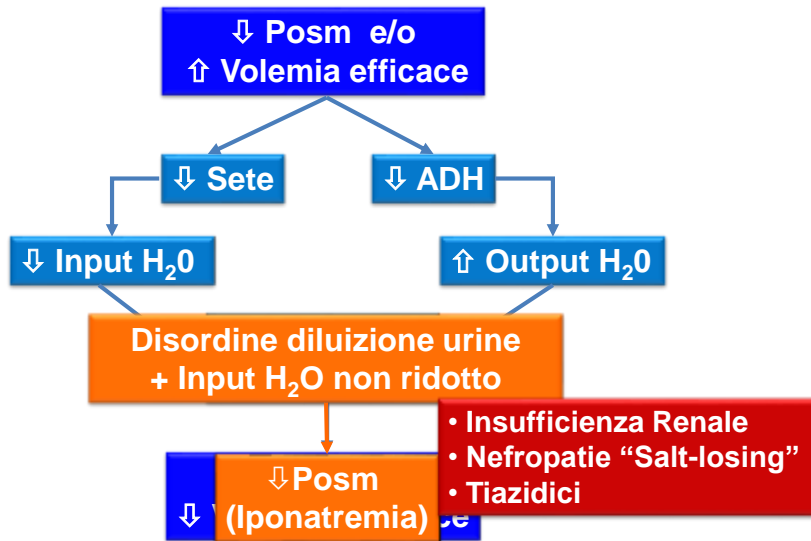
Iniziare con 1-2 L Glu 5% o acqua per os/sondino nasogastrico  
e monitorare sodiemia (evitare riduzioni pNa >10 mEq/day)

Adrogue & Madias, NEJM 2000

### Principi generali di trattamento ipernatremia

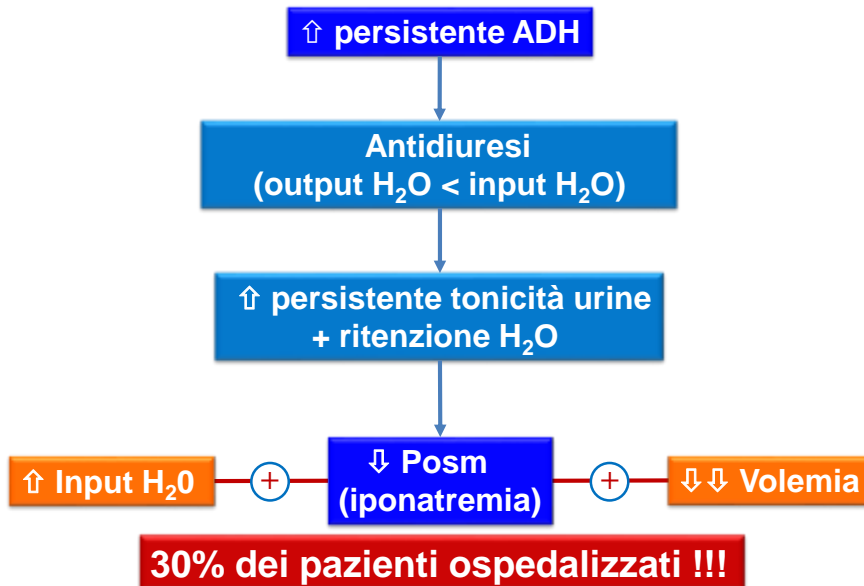
- ✓ Trattare la causa (febbre, iperglicemia; sospendere lattulosio e diuretici, trattare iperCa e ipoK; correggere la nutrizione enterale).
- ✓ Nei pazienti con ipernatriemia acuta la rapida correzione (1 mEq/L/h) non aumenta (in genere) il rischio di edema cerebrale.
- ✓ Nei pazienti con ipernatriemia di maggiore o sconosciuta durata correggere fino a 10 mEq/die
- ✓ Occorre sempre tenere presente le altre perdite di liquidi ipotonici da aggiungere alla prescrizione.
- ✓ Le vie preferite di somministrazione sono l'orale e il sondino naso-gastrico
- ✓ Solo i liquidi ipotonici sono appropriati (più è ipotonico il liquido infuso, più è bassa la quota da infondere).
- ✓ La sola indicazione per somministrare soluzione isotonica ad un paziente con ipernatriemia è una deplezione di volume che comprometta l'emodinamica sistemica

## Risposta renale allo stimolo osmo-barocettoriale



## Inappropriata secrezione di ADH

## Secrezione inappropriata di ADH



## Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (iponatremia cronica iso-ipervolemica)

Tumori	Patologie Polmonari	Patologie Sistema Nervoso	Farmaci	Altro
Ca Polmone	Pneumoniti virali	Encefaliti	Clorpropamide	AIDS
Microcitoma	Pneumoniti batteriche	Meningiti	ISRS	Esercizio prolungato
Mesotelioma	Ascessi polmonari	Ascessi cerebrali	Antidepressivi triciclici	Anestesia generale
Orofaringe	Tubercolosi	Accidenti Cerebro-Vascolari	Clonidrina	Nausea
Ca App. Gastro-intestinale	Aspergillosi	Ematoma sub-durale	Carbamazepina	Dolore
Stomaco	Asma		Clonidrina	Stress
Duodeno	Fibrosi cistica		Clonidrina	<b>Idiopatica (20-60%)</b>
Pancreas	Pneumocisti		Clonidrina	
Ca App. Genito-urinario	Ventilazione meccanica		Clonidrina	
Uretere			Clonidrina	
Vescica			Clonidrina	
Prostata			Clonidrina	
Endometrio			Clonidrina	
Tiride			Clonidrina	
Linfomi			Clonidrina	
Sarcoma di Ewing			Clonidrina	

Sindromi Edemigene  
(Scopenso Cardiaco,  
Cirrosi Scopenso,  
Sindrome Nefrosica)



## CASO CLINICO (Iposodiemia)

**Maschio 81 anni, iperteso in terapia con ramipril 10, pace-maker**

**I ricovero (PS-PO prov. CE) x obnubilamento del sensorio:**

Riferita diarrea, PA 150/80, ECG neg, Routine normale, **pNA 123 mEq/L**.  
Rifiuta RO. Suggerita terapia domiciliare con sol. Ipertonica. **Dopo 5 gg...**

**II ricovero (Medicina-PO prov. CE) x disorientamento temporo-spaziale:**

**pNA 120 mEq/L**. T.C. cerebrale sofferenza corticale e sottocorticale diffusa ed esiti di accidenti vascolari. Praticata terapia infusiva non precisata. Dimesso dopo 15 gg con dx di TIA in iperteso. **Dopo 20 gg...**

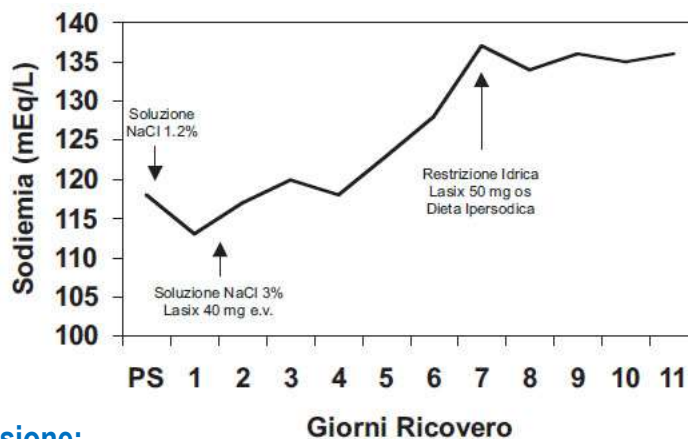
**III ricovero (Medicina-PO Incurabili) x stato confusionale, disartria:**

Routine normale, PA 150/80, euvoemia, Funzione Tiroide/Surreni normale  
Alla T.C. total body nuovo focolaio ischemico cerebrale. **pNA 118 mEq/L**

GIORNALE ITALIANO DI NEUROLOGIA / ANNO 25 N. 5. 2008 / PP. 554-561

## CASO CLINICO (Iposodiemia)

Inizia terapia infusiva sotto controllo nefrologico...



**Dx dimissione:**

Iposodiemia da transitoria SIADH secondaria ad eventi ischemici cerebrali acuti in paziente con vasculopatia cerebrale cronica

GIORNALE ITALIANO DI NEUROLOGIA / ANNO 25 N. 5. 2008 / PP. 554-561



## Terapia Iponatremia

### IPONATREMIA ACUTA (coma, convulsioni)

**Aumentare sodiemia  
di 4-6 mEq/L nelle prime 4 ore !!!**

**Bolo 100-300 mL ev di NaCl 3%**  
(NaCl 3%: add 10 vials of saline 20 mEq/10 mL  
to 400 ml of NaCl 0.9%)



**Infusione NaCl 3% ev monitorando pNa**

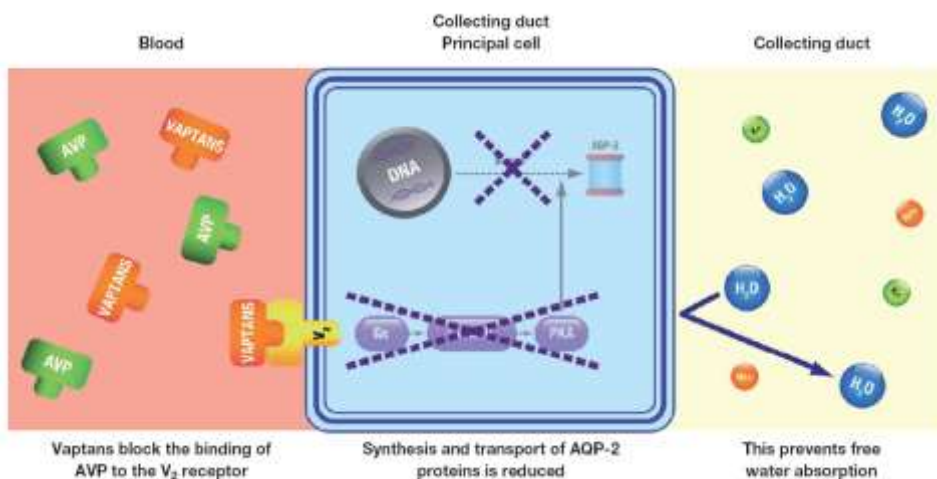
## IPONATREMIA CRONICA

*(decadimento funzione cerebrale, iporefflessia, stato soporoso, aumentato rischio cadute/fratture)*

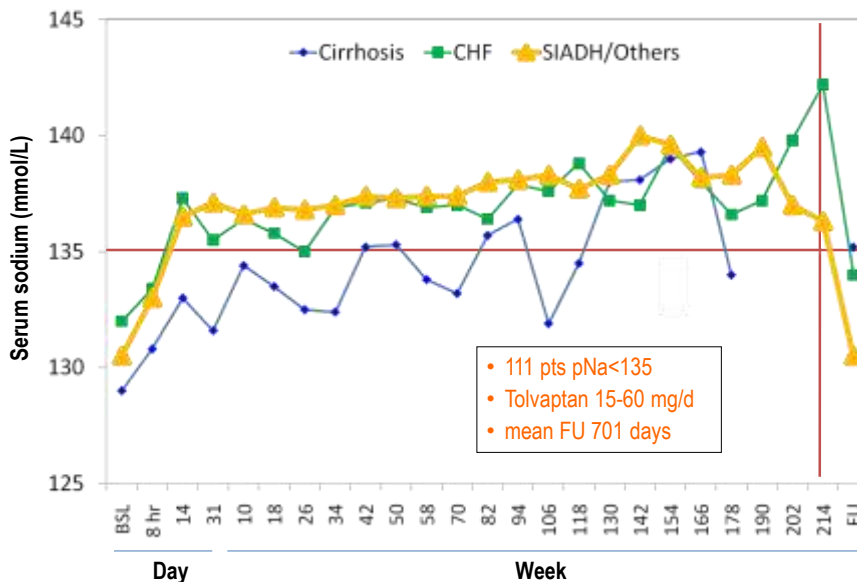
### Terapia

- **ipovolemica:** soluzione fisiologica e sale
- **isovolemica:** restrizione idrica, sale, furosemide (Tolvaptan in SIADH)
- **ipervolemica:** restrizione idrica, furosemide (CVVH o Tolvaptan in HF)

### Vaptani (acquaretici)



## Tolvaptan e sodiemia in patologie con $\uparrow$ ADH per stimolo barocettoriale



Berl (SALTWATER), JASN 2010

### TOLVAPTAN (SAMSCA™, CP 15- 30 MG) NELLA IPOSODIEMIA ASSOCIATA A SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO (HF)

**DIAGNOSI SIADH da HF** (iposodiemia ipervolemica) che indica terapia con Tolvaptan:

- Assenza di ipo-corticosurrenalismo, ipotiroidismo e pseudo-iposodiemia ( $gly > 300$  mg/dL)
- Ipotonicità plasmatica medio-severa ( $[Na]_{plasma} < 130$  mEq/L)
- Tonicità urinaria "inappropriatamente" alta ( $[Na]_{urine} > 30$  mEq/L)
- Diuresi  $\leq 800$  mL/die e persistenza sintomi e segni di HF nonostante Furo 160-240 mg/die

**Ulteriori criteri che indicano terapia con Tolvaptan:**

- $[Na+K]_{urine} > [Na+K]_{plasma}$  (predice no risposta a restrizione idrica o NaCl 0.9% ev per incapacità ad eliminare acqua libera)
- FE-acido urico, UA ( $[UA]_{urine} \times [Creat]_{plasma} / [UA]_{plasma} \times [Creat]_{urine}$ )  $> 8\%$  (testimonia assenza di deplezione volume anche in presenza di terapia diuretica)

#### SCHEMA TERAPEUTICO

- ✓ Terapia inizia in corso di ricovero e continua, se necessario, dopo la dimissione
- ✓ Il trattamento deve essere iniziato alla dose di 15 fino a un massimo di 60 mg una volta al giorno
- ✓ Somministrazione al mattino, indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua (no succo di pompelmo), senza masticare
- ✓ Il paziente deve avere libero accesso all'acqua (no restrizione idrica)
- ✓  $[Na]_{plasma}$  ogni 4-6 ore, evitando incrementi  $> 12$  mEq/24ore, ed enzimi epatici

#### CONTROINDICAZIONI:

- Iposodiemia Sintomatica Acuta (indicata terapia con ipertonica NaCl 3%)
- Anuria, ostruzione urinaria, Insufficienza Epatica o Renale (GFR<10) di grado severo
- Ipernatremia, deplezione di Volume ( $[Na]_{urine} < 30$  mEq/L)
- Gravidanza, Allattamento

## IPERCORREZIONE IPOSONDIEMIA (Pericolo di demielinizzazione pontina osmotica)

### Non superare mai....

Autore	$\Delta$ Na/24 ore	$\Delta$ Na/48 ore
Sterns <sup>1,2,3</sup>	12 mEq/L	18 mEq/L
Ellis <sup>4</sup>	10 mEq/L	-
Karp <sup>5</sup>	10 mEq/L	21 mEq/L

<sup>1</sup>N Engl Journal Med, 1986; <sup>2</sup>Ann Internal Med, 1987; <sup>3</sup>JASN 1994; <sup>4</sup>QJM 1995; <sup>5</sup>Medicine 1993



## TAKE HOME MESSAGES

## DISNATREMIE

- Mantenimento costante di Posm essenziale per il normale funzionamento cellulare (costante composizione ECV )
- Tonicità correlata alla sodiemia (Posm efficace  $\cong 2 \times [\text{NA}]_p$ )
- **Le alterazioni di  $[\text{NA}]_p$  dipendono (in genere) dalla variazione dell'acqua corporea totale (non dal pool corporeo di Na)**
- Terapia basata sulla modifica del pool corporeo di acqua libera:
  - ✓ IPO-Na:  $\uparrow \text{Na}_{\text{input}}$  ,  $\downarrow \text{H}_2\text{O}_{\text{input}}$  , acquaretico,
  - ✓ IPER-Na: Idratazione con acqua libera o povera di soluti
- Nelle forme croniche (paucisintomatiche), le modifiche della sodiemia devono essere gradualmente (5-10 mEq/die)