

Terapia delle ipersodiemie

Management of hypernatremias

F. Salvati *

Ospedale "Maria SS. Immacolata", Guardiagrele (CH)

KEY WORDS

Hypernatremia
Hypovolemia
Euvoolemia
Hypervolemia
Water deficit

Summary **BACKGROUND** The hypernatremias (serum sodium concentration value exceeding 145 mMol per Liter) are common electrolyte disorders, frequently developing in hospitalized patients, sometimes as an iatrogenic condition. Hypernatremia often causes cellular dehydration and the resultant morbidity may be serious or even life-threatening. Some of its major complications result not from the disorder itself but from the inappropriate treatment of it. **CONCLUSIONS** In this article we focus on the pathophysiology of these electrolyte disorders (hypovolemic, euvolemic and hypervolemic hypernatremias) and on the management of the sodium and water derangement and of the clinical complications.

Introduzione

Le ipersodiemie sono affezioni relativamente frequenti nella nostra pratica clinica e potenzialmente molto pericolose per il paziente [1-5]. L'approccio clinico-diagnostico e terapeutico a queste alterazioni elettrolitiche viene spesso condotto da un punto di vista specialistico o ultraspecialistico, talora con complicate formulazioni matematiche e biochimiche che male soccorrono l'internista di corsia alle prese con l'enigma clinico. Certamente nelle unità operative di terapia intensiva l'utilizzo di algoritmi matematici in alcuni pazienti altamente complessi e critici è giustificato, ma la nostra pratica clinica quotidiana di ospedalieri internisti necessita soprattutto di percorsi clinici semplificati e facilmente applicabili. Pertanto la nostra esposizione è rivolta in particolare al trattamento delle ipersodiemie che si presentano nell'ordinaria attività di una divisione di medicina, che oggi ha anche la *mission* del trattamento dei *pazienti critici* internistici, in particolare anziani e con polipatologia.

Clinica

Le manifestazioni cliniche dell'ipersodiemia consistono soprattutto in alterazioni del sistema nervoso centrale, in particolare quando la sodiemia è molto elevata e si è innalzata rapidamente. Nei bambini i più comuni sintomi sono iperpernea, debolezza muscolare, astenia intensa, insonnia, letargia, talora coma.

Le convulsioni sono presenti specialmente per sovraccarico acuto di sodio e per edema cerebrale da iperidratazione aggressiva, come vedremo successivamente.

A differenza dei pazienti pediatrici, gli adulti e gli anziani in particolare presentano meno sintomi, almeno sino a quando la sodiemia non superi valori limite quali 160 mEq/L.

La sete può essere intensa all'inizio, ma viene meno con il progredire della patologia ed è assente nei casi di ipodipsia primaria. Il grado di coscienza è correlato alla severità dell'ipersodiemia, ma debolezza muscolare, confusione mentale e coma sono frequentemente manifestazioni di patologie coesistenti, piuttosto che dell'ipersodiemia in sé.

Fisiopatologia

La possibilità di semplificare l'esposizione della terapia delle ipersodiemie muove dalla trattazione nosografica e fisiopatologica dell'ipersodiemia in tre gruppi distinti:

- ipersodiemie ipervolemiche;
- ipersodiemie euvolemiche;
- ipersodiemie ipovolemiche.

La diagnosi differenziale di queste forme al letto del malato è in genere supportata dall'identificazione dello stato del volume extracellulare e circolante (Fig. 1).

Ipersodiemie ipervolemiche

Nelle forme ipervolemiche l'ipersodiemia si accompagna ad aumento del volume circolante, come per esempio nell'iperidratazione iatrogena, nella dialisi ipertonica, nel morbo di Cushing e nel morbo di Conn. La clinica evidenzia ipertensione, edemi declivi e diffusi, congestione polmonare.

* Corrispondenza:

Filippo Salvati, Ospedale Maria SS. Immacolata, via Anello 6, 66016 Guardiagrele (CH), e-mail: filippo.salvati@infinito.it

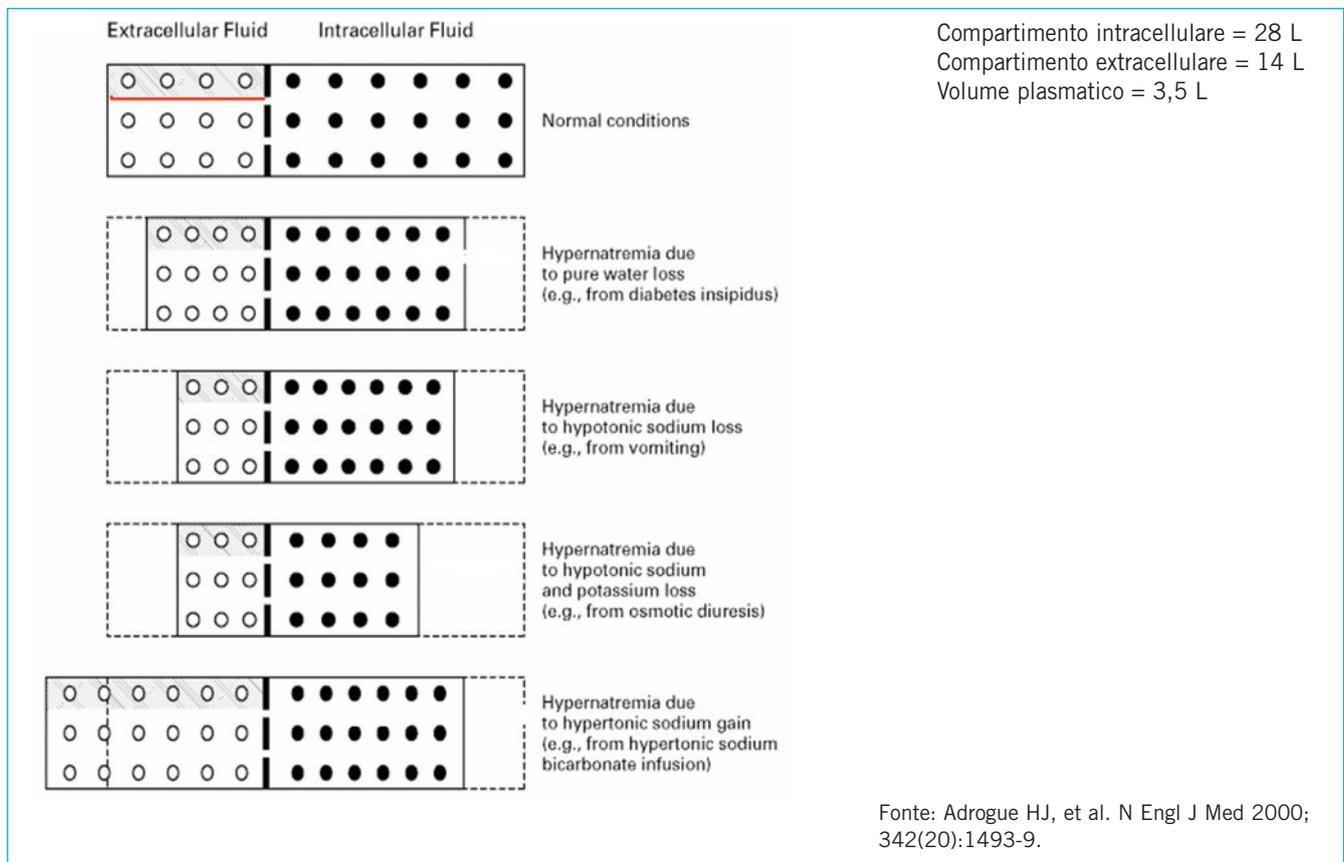


Figura 1 Compartimenti intracellulare ed extracellulare in condizioni normali e negli stati di ipernatriemia

La diagnosi della patologia di base è facilitata, ovviamente, dall'accurata anamnesi (trattamenti inappropriati, astenia, debolezza muscolare, storia di ipertensione talora resistente come nel caso del morbo di Cushing e del morbo di Conn, trattamenti emodialitici recenti), dall'esame obiettivo (segni di iperidratazione, *striae rubrae*, *facies cushingoide* ecc.) e da semplici esami di laboratorio quali il dosaggio degli elettroliti.

Ipersodiemie euvolemiche

Le forme euvolemiche (con normale volume extracellulare e plasmatico) sono caratterizzate dalla perdita (o dal mancato introito) di sola acqua libera, con redistribuzione di H₂O nei due compartimenti intracellulare ed extracellulare e mantenimento del volume plasmatico (tale redistribuzione di H₂O consente che la perdita anche di 1 L di acqua libera comporti la minima riduzione del volume plasmatico, solo poco più di 80 cc, che pertanto viene conservato). Anche in questo caso l'anamnesi può orientare verso una patologia endocrina come il diabete insipido centrale, nefrogenico o da vasopressinasi della gravidanza, psichiatrica (ipo-adipsia), per perdite insensibili in bambini e anziani.

Clinicamente i segni e i sintomi più importanti sono a carico del sistema nervoso centrale (disidratazione intracellulare): irritabilità, convulsioni, coma [6,7].

Ipersodiemie ipovolemiche

Le forme ipovolemiche sono dovute a perdita di fluido ipotonico e il deficit totale del patrimonio sodico comporta l'impossibilità di mantenere il volume extracellulare a livelli tali da garantire anche quello plasmatico. Pertanto, la clinica sarà caratterizzata dall'ipovolemia fino a giungere allo shock.

Un'accurata raccolta anamnestica, quando possibile, e l'esame obiettivo potranno orientare verso perdite per via renale (terapia diuretica inappropriata, diuresi osmotica da mannitolo o glucosio, poliuria postostruttiva o successiva a insufficienza renale acuta) o per via enterica (diarrea, vomito, fistole enterocutanee, uso di agenti catartici), oppure dovute a ustioni o a sudorazione eccessiva.

Terapia delle ipersodiemie ipovolemiche

La terapia delle ipersodiemie ipovolemiche mira all'eliminazione dell'accumulo di acqua e sodio. In caso di normale funzione renale è necessario infondere furosemide a dosi efficaci, sempre insieme a soluzioni isotoniche, altrimenti la sola somministrazione del diuretico non è in grado di reclutare una quantità sufficiente di H₂O e sodio per il passaggio attraverso il filtro renale.

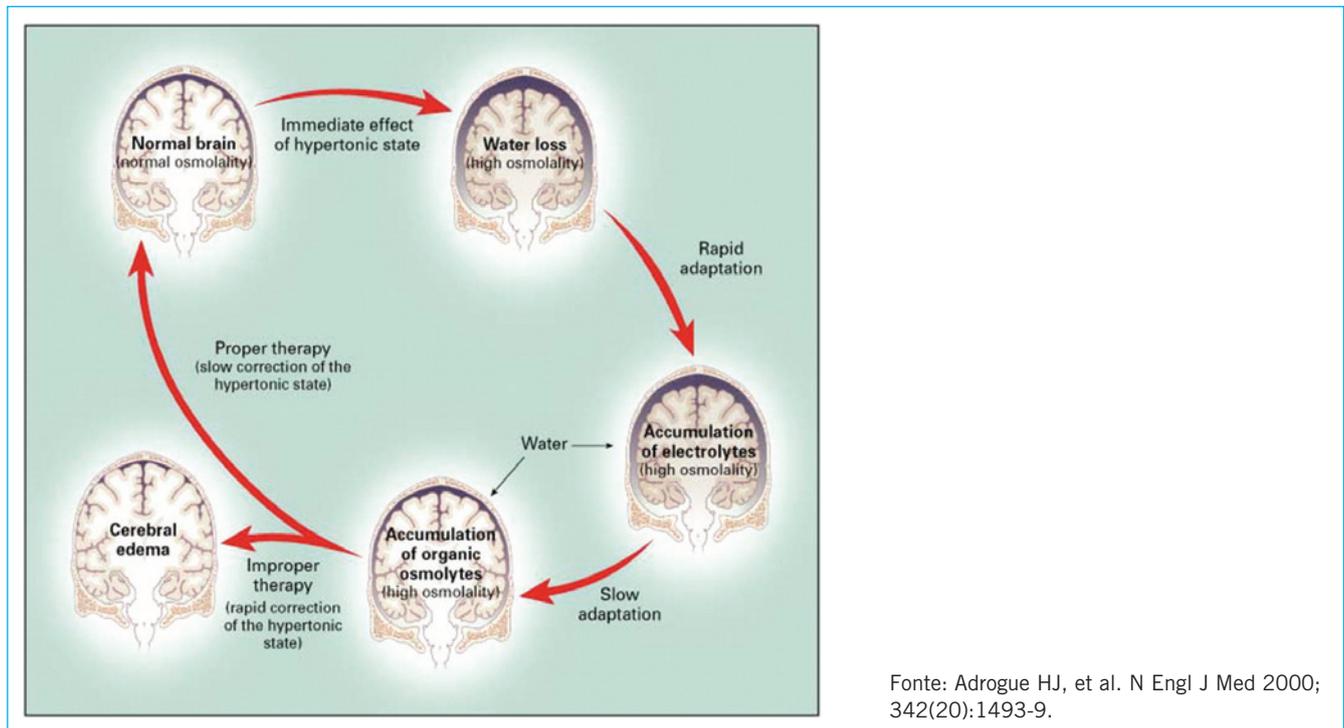


Figura 2 Effetti dell'ipersodiemia sulle cellule cerebrali e meccanismi adattativi

In caso di insufficienza renale severa e oligo-anuria il ricorso al trattamento emodialitico, con soluzioni dializzanti adeguate, è inevitabile.

Infine, in caso di ipersodiemie secondarie a malattie endocrine come il morbo di Cushing e di Conn va attuata la terapia (medica o chirurgica) della patologia di base.

Terapia delle ipersodiemie euvolemiche

In caso di ipersodiemia euvolemica da perdita di sola acqua libera con mantenimento del normale volume plasmatico circolante (perdite insensibili, mancato apporto idrico in bambini e anziani defedati, diabete insipido centrale e nefrogenico) il primo obiettivo terapeutico deve essere il ripristino della normale tonicità plasmatica con correzione dell'ipersodiemia per contrastare il danno neurologico ed evitare conseguenze severe a carico del sistema nervoso centrale.

La correzione dell'ipersodiemia va effettuata, peraltro, a ritmi codificati per impedire che una correzione troppo rapida causi edema cellulare cerebrale, con soluzioni relativamente ipotoniche (per esempio 0,45% NaCl).

Infatti, in corso di ipersodiemia l'osmolarità e la tonicità intracellulare cerebrale vengono relativamente mantenute grazie alle osmoli idiogene che penetrano all'interno della cellula nervosa, ma che in corso di correzione dell'ipersodiemia non abbandonano il citoplasma rapidamente: è possibile, così, che il ripristino di una normale osmolarità extracellulare trovi le cellule nervose in condizione di "relativa ipertonicità", con successiva attrazione di acqua ed edema cerebrale (Fig. 2).

La velocità di correzione non deve superare 10-12 mEq di diminuzione della sodiemia nelle prime 24 ore. Al riguardo, può essere utilizzato o un approccio relativamente empirico con monitoraggio della sodiemia ogni 2-3 ore nelle prime 24 ore, oppure una formula relativamente semplice dalla quale si evince la quantità di una determinata e specifica soluzione da infondere in un tempo stabilito (Fig. 3).

Nei bambini è necessario un ritmo di correzione ancora inferiore. In caso di diabete insipido, dopo avere effettuato il trattamento dell'emergenza ipersodiemica, occorre trattare la patologia di base.

Nel diabete insipido centrale la terapia si basa sull'uso di DDAVP (1-desamino-8-D-arginina-vasopressina, analogo sintetico della vasopressina) per via intranasale o sottocutanea (quest'ultima per un effetto rapido in situazioni particolari che lo richiedano) a dosi predeterminate (Tabb. 1-5).

Variazione della sodiemia = $\frac{\text{Sodio infuso (con 1 L)} - \text{Sodiemia attuale}}{\text{Litri di acqua corporea} + 1 \text{ (litro aggiunto)}}$

Esempio: se si infonde 1 L di soluzione salina ipotonica allo 0,45% che contiene 77 mEq di sodio in un paziente con sodiemia = 163 mEq /L avremo:

$$\frac{77 - 163}{42 + 1} = -\frac{86}{43} = -2 \text{ mEq}$$

Figura 3 Formula per la determinazione della quantità di soluzione da infondere in un tempo stabilito

Un approccio analogo va adottato nel diabete insipido gestazionale da sintesi impropria placentare di vasopressinasi. Anche nel diabete insipido nefrogenico la terapia si avvale di protocolli condivisi dalle evidenze cliniche. Le ipo-adipsie di origine psichiatrica vanno trattate in maniera specifica.

Terapia delle ipersodiemie ipovolemiche

In caso di ipersodiemia ipovolemica con diminuzione del volume plasmatico circolante (perdita di fluido ipotonico da intensa sudorazione o per via gastroenterica) il primo obiet-

Tabella 1 Trattamento dell'ipersodiemia nel diabete insipido centrale

DDAVP (1-desamino-8-D-arginina-vasopressina):

- 10-20 µg intranasale ogni 12-24 ore
 - oppure 0,1-0,8 mg per os a dosi frazionate
- Ben tollerata (talora ipertensione, cefalea, crampi)

Attenzione all'effetto protrombotico:

DDAVP aumenta l'espressione del recettore GPIb

Tabella 2 Trattamento dell'ipersodiemia nel diabete insipido centrale in caso di deficit parziale di ormone antidiuretico

- Clorpropamide: 250-500 mg/die
- Clofibrato: 500 mg 3 volte/die o più
- Carbamazepina: 400-600 mg/die

Tabella 3 Trattamento dell'ipersodiemia nel diabete insipido centrale nelle situazioni acute di importanti perdite di acqua per via renale

- Vasopressina (pitressina): 5-10 µg ogni 4-6 ore sc.

Effetti collaterali: spasmi coronarici, pallore, contrazioni uterine, crampi gastrointestinali

Tabella 4 Trattamento dell'ipersodiemia nel diabete insipido nefrogenico

- Diuretici tiazidici: 25-50 mg/die
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): per esempio, indometacina 1-2 mg/kg/die
- Sospensione dei farmaci: gliburide, colchicina, demeclociclina, litio
- In caso di necessità di terapia con litio: amiloride 5 mg/die

Tabella 5 Trattamento dell'ipersodiemia nel diabete insipido gestazionale

DDAVP (1-desamino-8-D-arginina-vasopressina):

- 10-20 µg intranasale ogni 12-24 ore
- 0,1-0,8 mg per os in dosi refratte

$$\text{Deficit idrico} = \frac{(\text{Na attuale} - \text{Na desiderato}) \times \text{peso attuale} \times 0,6}{\text{Na desiderato}}$$

Esempio: il deficit idrico in un uomo che pesa 70 kg con sodiemia di 156 mEq/L è:

$$\frac{(156 - 140) \times 70 \times 0,6}{140} = 4,8 \text{ L}$$

Figura 4 Formula per la determinazione del deficit idrico

tivo deve essere il ripristino del volume circolante: l'ipovolemia e il conseguente shock ipovolemico, infatti, mettono il paziente in pericolo di vita. Anche il deficit idrico può essere calcolato al letto del malato con una semplice formula e va ripristinato per metà nelle prime 24 ore, il rimanente nelle 48 ore successive (**Fig. 4**).

L'infusione terapeutica va effettuata inizialmente con semplici soluzioni fisiologiche isotoniche (che in realtà sono ipotoniche rispetto all'ambiente extracellulare del paziente). Successivamente si procede alla correzione dell'iper-tonicità da ipersodiemia secondo lo schema descritto per le ipersodieme euvolemiche.

Chetoacidosi diabetica

Questa complessa patologia richiede una discussione a parte. La diuresi osmotica da marcata glicosuria comporta perdita di acqua libera e fluido ipotonico. L'accumulo di glucosio nel compartimento extracellulare contribuisce ad aggravare l'iper-tonicità e i conseguenti sintomi neurologici.

Pazienti fortemente disidratati e iperglicemici possono non sembrare ipovolemici, in quanto l'elevata concentrazione di glucosio nel liquido extracellulare trattiene acqua e maschera le perdite reali di sodio e acqua libera. Pertanto, la rapida correzione dell'iperglicemia può provocare, in fase di trattamento, ipovolemia severa: per evitare tale complicazione anche in soggetti apparentemente normovolemici, va infusa soluzione salina isotonica.

Con tale espansione di volume l'eccesso di glucosio verrà escreto con le urine creando anche un deficit di acqua pura, per cui a questo punto è opportuno infondere soluzione salina allo 0,45% con monitoraggio accurato e seriato della sodiemia, della glicemia e della diuresi. Con la correzione dell'acidosi, inoltre, il potassio si trasferirà dal compartimento extracellulare a quello intracellulare, con successiva ipopotassiemia da trattare per via infusionale.

La correzione dell'ipersodiemia deve essere particolarmente accurata, evitando rapide diminuzioni della sodiemia con edema cerebrale successivo, in particolare nei pazienti pediatrici **[8,9]**.

In caso di concomitante insufficienza renale funzionale o organica non vi è ovviamente ipotensione, ma spesso, al contrario, ipertensione con edemi diffusi: il trattamento,

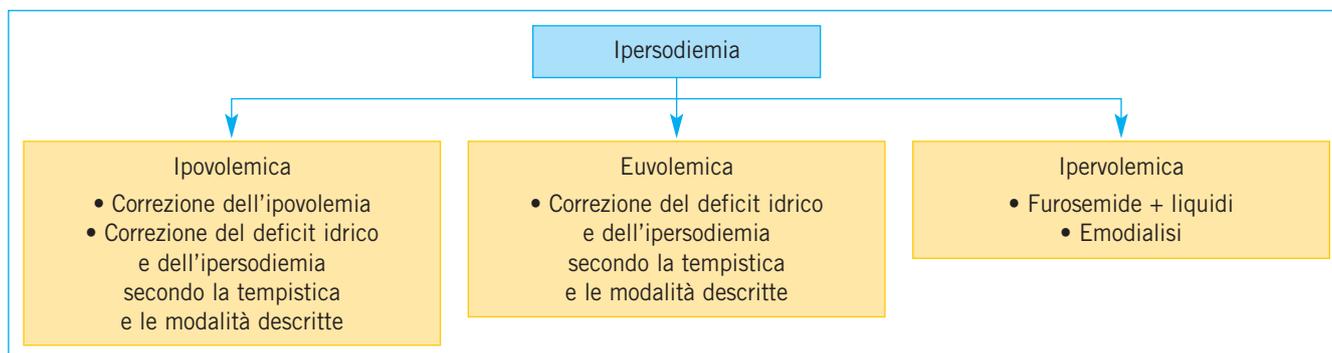


Figura 5 Take at home

pertanto, si limiterà alla sola terapia insulinica senza infusione di liquido, dovendosi talora trattare con terapia diuretica o addirittura sostitutiva dialitica la patologia anurica.

Infine, accanto alla terapia sistematica dell'alterazione elettrolitica specifica, vanno attuate tutte quelle misure di carattere generale che un paziente peraltro "internistico" richiede, per esempio il trattamento della febbre e delle infezioni, il controllo delle perdite gastroenteriche, la normalizzazione di altri disordini elettrolitici quali l'ipopotassiemia talora presente, la terapia delle eventuali complicanze aritmiche, dell'insufficienza cardiaca e respiratoria se presenti (**Fig. 5**).

Bibliografia

- [1] Adroge HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(20):1493-9.
- [2] Cecil textbook of medicine. 20th Ed. Chpt 10. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1996:590-2.
- [3] Harrison's principles of internal medicine. 15th Ed. Vol I, Chpt 49. New York, NY: McGraw-Hill, 2001:331-3.
- [4] Harrison's principles of internal medicine. 15th Ed. Vol II, Chpt 329. New York, NY: McGraw-Hill, 2001:2381-6.
- [5] Gai V. Medicina d'urgenza. Torino: CG Edizioni Medico-Scientifiche, 2005:1187-201.
- [6] Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996;124(2):197-203.
- [7] Offenstadt G, Das V. Hyponatremia, hypernatremia: a physiological approach. *Minerva Anestesiol* 2006;72(6):353-6.
- [8] Bartoli E, Cabassi A, Guidetti F, et al. Alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base nelle malattie complesse di interesse internistico. *Intern Emerg Med* 2006;1(Suppl 1-3): 110-50S.
- [9] Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332(7543):702-5.