



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**APPLICABILITÀ DELLE ATTUALI
LINEE GUIDA SULL'IPONATREMIA CRONICA
NEL PAZIENTE INTERNISTICO.
UNO STUDIO OSSERVAZIONALE AMBISPETTICO**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Mario PIRISI

Candidato:

Martina COPIA

Matricola 20026894

Anno Accademico 2022/2023

Indice

1. Introduzione	3
<i>1.1 Epidemiologia</i>	3
<i>1.2 Fisiopatologia</i>	4
1.2.1 <i>Osmolalità efficace o tonicità</i>	4
1.2.2 <i>Regolazione del metabolismo idrico</i>	5
<i>1.3 Classificazione</i>	6
1.3.1 <i>Pseudoiponatremia</i>	6
1.3.2 <i>Iponatremia ipertonica</i>	6
1.3.3 <i>Iponatremia ipotonica</i>	7
<i>1.4 Presentazione clinica e complicanze</i>	8
<i>1.5 Algoritmo diagnostico e terapia</i>	8
<i>1.6 Linee guida attualmente vigenti</i>	11
2. Scopo dello studio	13
3. Pazienti e metodi	14
<i>3.1 Disegno dello studio</i>	14
3.1.1 <i>Coorte retrospettiva</i>	14
3.1.2 <i>Coorte prospettica</i>	15
<i>3.2 Dati clinici e laboratoristici</i>	17
<i>3.3 Criteri di valutazione dell'applicazione delle attuali linee guida</i>	17
<i>3.4 Definizione del target terapeutico</i>	18
<i>3.5 Analisi statistica</i>	18
4. Risultati	19
<i>4.1 Popolazione studiata</i>	19
<i>4.2 Grado di aderenza alle linee guida</i>	21
<i>4.3 Fattori associati al grado di aderenza alle linee guida</i>	22
<i>4.4 Andamento della sodiemia e raggiungimento del target</i>	24
<i>4.5 Fattori associati al raggiungimento del target</i>	26
5. Discussione	29
Bibliografia	32
Appendice	36

1. Introduzione

L'iponatremia è una condizione caratterizzata da una concentrazione di sodio sierico inferiore a 136 mEq/L, o 136 mmol/L.¹ Si tratta del disturbo elettrolitico di più frequente riscontro nella pratica clinica, potendo riguardare fino al 20% dei pazienti ricoverati in ospedale.

In virtù del suo importante impatto sulla prognosi è fondamentale che la diagnosi ed il trattamento siano quanto più corretti e tempestivi. La diagnosi differenziale dell'iponatremia è ampia, ed è essenziale che venga correttamente individuata l'eziologia per impostare il trattamento più adeguato, in particolare per evitare correzioni troppo rapide, che nel contesto di una iponatremia cronica possono comportare complicanze severe, come la sindrome da demielinizzazione osmotica.²

1.1 Epidemiologia

L'iponatremia è il più comune disturbo idro-elettrolitico riscontrato nella pratica clinica.³ Definirne precisamente l'incidenza o la prevalenza è complicato, in quanto i dati variano a seconda di quali cut-off di sodio si utilizzano nella definizione della patologia e di quale popolazione di pazienti si tratta; tuttavia, sembrerebbe che la prevalenza possa arrivare ad oscillare tra 5 e 35%.⁴ Il disordine è trattabile, ma si associa ad un tasso di mortalità e morbilità considerabile.^{5,6}

I pazienti ospedalizzati, per i quali si stima un'incidenza di iponatremia del 22%,⁷ sono esposti ad una serie di fattori, quali farmaci, dolore o nausea, che, combinati alla frequente somministrazione di liquidi privi del corretto apporto elettrolitico, possono esitare nell'insorgenza o nel peggioramento dell'iponatremia.³ Tuttavia, ci sono pochi dati che riguardano gli esiti di tale disordine nei pazienti ospedalizzati: ad esempio, Baran e Hutchinson hanno studiato, durante un periodo di follow-up superiore a tre mesi, 78 pazienti con iponatremia, osservando una mortalità del 46%.⁵ Inoltre, Zilberberg et al. hanno riscontrato che la presenza di iponatremia all'ammissione dei pazienti è un fattore di rischio indipendente per mortalità intraospedaliera, ricovero in reparti ad alta intensità di cura e utilizzo di assistenza meccanica alla respirazione.⁸

Per quanto riguarda gli stessi reparti ad alta intensità di cura, DeVita et al. hanno riscontrato, sempre in un arco di tempo di tre mesi, un'incidenza di iponatremia di circa il 25%.⁹ Nei dipartimenti di medicina di emergenza, la prevalenza di iponatremia sembrerebbe attestarsi intorno al 3-4% nei pazienti di età maggiore di 16 anni.^{10,11}

L'iponatremia è un disturbo particolarmente comune nella coorte geriatrica, in particolar modo tra i pazienti con età maggiore di 80 anni.¹² I pazienti geriatrici sono più suscettibili allo sviluppo di iponatremia in virtù di una ridotta efficienza dei meccanismi di escrezione dell'acqua, un aumento dell'esposizione a farmaci ed un aumento dell'incidenza di patologie associate con lo sviluppo di iponatremia. Il problema è che anche valori di sodio poco al di sotto del range fisiologico possono associarsi a cadute, instabilità, fratture e problematiche cognitive nell'anziano.^{13,14} I dati riportati da Terzian et al. riferiscono una prevalenza di iponatremia all'ammissione intorno al 4%, che agisce da fattore predittivo indipendente di mortalità intraospedaliera, precisamente con un tasso di mortalità del 16%.¹⁵ Nei pazienti residenti in strutture come le Residenze Sanitarie per Anziani (RSA), la prevalenza del disturbo si attesta intorno all'11% dei pazienti.¹⁶

Per quanto riguarda il ruolo dei farmaci, tra i più comunemente associati all'insorgenza dell'iponatremia si trovano diuretici tiazidici, antidepressivi, antipsicotici ed anticonvulsivanti, insieme a farmaci oncologici, metamfetamine e farmaci antinfiammatori non-steroidi.¹⁷ In particolare, uno studio svolto nel Regno Unito riporta l'assunzione di diuretici tiazidici nel 14% dei pazienti.¹⁸ Anche farmaci antidepressivi come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno un ruolo importante, in virtù della loro associazione con lo sviluppo di sindrome da inappropriata antidiuresi: Wilkinson et al. riportano, in uno studio della durata di tre anni e mezzo, un'incidenza di iponatremia del 6.3 per 1000 pazienti per anno nel caso della fluoxetina, e di 3.5 per 1000 pazienti per anno nel caso della paroxetina.¹⁹

Un ultimo aspetto rilevante è l'esistenza di un insieme di condizioni cliniche associate con l'insorgenza di iponatremia: tra queste si trovano insufficienza cardiaca congestizia (o scompenso cardiaco congestizio), cirrosi epatica, polmonite, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), neoplasie, infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), ipotiroidismo. In particolare, questo disordine elettrolitico è particolarmente frequente in pazienti con scompenso cardiaco congestizio, ed è un potente fattore predittivo indipendente di mortalità e morbilità cardiovascolare: l'incidenza di iponatremia nei pazienti ospedalizzati con scompenso cardiaco sembrerebbe essere intorno al 20%, con un aumento significativo della mortalità sia intraospedaliera che post-dimissione.²⁰⁻²² Anche per quanto riguarda la cirrosi epatica, uno studio spagnolo ha mostrato una prevalenza di iponatremia intorno al 35% dei pazienti ospedalizzati per complicanze:²³ pazienti con iponatremia hanno una maggiore probabilità di sviluppare complicanze quali ascite severa, encefalopatia epatica, sindrome epato-renale e peritonite batterica spontanea.²⁴

1.2 Fisiopatologia

Il sodio (Na) è il principale catione extracellulare, nonché il principale osmolita essenziale per il mantenimento del volume extracellulare e per la regolazione della pressione arteriosa.²⁵ Le concentrazioni di sodio plasmatiche fisiologiche oscillano tra 135 mEq/L e 145 mEq/L e dipendono da fattori multipli, come l'assunzione di sodio, la tonicità del plasma, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la quantità totale di potassio corporeo e di acqua corporea.

L'iponatremia è, in primis, un disordine dell'omeostasi idrica dell'organismo, con un quantitativo eccessivo di acqua corporea rispetto al quantitativo totale di sodio. L'acqua totale corporea dell'organismo è calcolabile moltiplicando il peso corporeo del paziente per diversi coefficienti, a seconda dell'età e del sesso; in generale, si potrebbe approssimare moltiplicando il peso per 0.6, in quanto l'organismo umano è composto all'incirca dal 60% di acqua.²⁶

1.2.1 Osmolalità efficace o tonicità

Il primo passo per la comprensione della fisiopatologia dell'iponatremia è la definizione del concetto di tonicità plasmatica: la tonicità, o osmolalità efficace, di una soluzione è la sua proprietà di causare uno spostamento di acqua tra il compartimento intracellulare ed il compartimento extracellulare. La definizione deriva proprio dal concetto di osmolalità, ovvero il numero di osmoli per chilogrammo di solvente in una soluzione, ma è importante focalizzarsi sulla tonicità perché nei diversi compartimenti corporei sono presenti una serie di osmoliti efficaci, come sodio o glucosio che caratterizzano la tonicità della soluzione, ed altrettanti inefficaci, come l'urea, che con la sua capacità di muoversi

liberamente tra i due versanti della membrana cellulare non contribuisce all'insorgenza di iponatremia, poiché non causa uno squilibrio di distribuzione dell'acqua totale corporea.^{25,27} In altri termini, solo gli osmoliti efficaci sono in grado di creare un gradiente di pressione osmotica che porta al movimento dell'acqua tra il compartimento intracellulare ed il compartimento extracellulare.

L'osmolalità plasmatica è stimabile tramite la seguente formula:²⁸

$$\text{Osmolalità plasmatica} = (2[\text{Na}^+] + \frac{[\text{BUN}]}{2.8} + \frac{[\text{glucosio}]}{18})$$

Il sodio viene moltiplicato per due per considerare anche gli anioni, come cloro e bicarbonato, che contribuiscono all'elettroneutralità del plasma. Il BUN, *Blood Urea Nitrogen*, ovvero l'indice di azoto ureico, è un indice del quantitativo di urea, che, come precedentemente detto, non è un osmolita efficace: il calcolo della tonicità plasmatica si esegue mediante la stessa formula, semplicemente non considerando il BUN.

L'osmolalità plasmatica fisiologica varia tra 280 mOsm/Kg e 290 mOsm/Kg. Una discrepanza tra l'osmolalità plasmatica calcolata e l'osmolalità plasmatica misurata prende il nome di gap osmolare: un elevato gap osmolare indica la presenza di molecole osmoticamente attive nel plasma oltre a sodio e glucosio.²⁹

1.2.2 Regolazione del metabolismo idrico

La regolazione del metabolismo dell'acqua è fondamentale in quanto minimizza cambiamenti del volume cellulare osmoticamente indotti: a seconda della tonicità della soluzione in cui sono immerse le cellule, si può causare un raggrinzimento o un rigonfiamento cellulare, indotti rispettivamente da perdita o da accumulo di acqua, che possono avere conseguenze importanti soprattutto a livello neurologico.³⁰

I due principali meccanismi di regolazione del metabolismo dell'acqua sono la sensazione della sete e la secrezione di vasopressina (o ormone anti-diuretico, ADH) da parte della neuroipofisi.³¹ La stimolazione osmotica del rilascio di vasopressina avviene per valori di osmolalità plasmatica di circa 285 mOsm/Kg, mentre la sensazione della sete appare a valori di osmolalità plasmatica di 295 mOsm/Kg.

Gli osmocettori localizzati a livello dell'ipotalamo anteriore captano cambiamenti nella struttura delle cellule, raggrinzimenti o rigonfiamenti, deputati a cambiamenti nell'osmolalità efficace sistemica. In particolare, un raggrinzimento cellulare aumenta l'attivazione dei neuroni ipotalamici, che comporta un aumento della sensazione della sete ed un aumento del rilascio della vasopressina.^{27,30} Questa, a sua volta, agisce a livello renale, aumentando il riassorbimento di acqua dall'urina primitiva a livello del dotto collettore, tramite l'esposizione di acquaporina-2 conseguente all'azione sul recettore della vasopressina-2. La vasopressina, oltre ad essere prodotta a livello ipofisario, in condizioni patologiche può essere sintetizzata e secreta anche da altre cellule: questo meccanismo è alla base della sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD).³²

La sensazione della sete e la sintesi e liberazione di vasopressina sono stimulate da un ultimo meccanismo, che contribuisce anche all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, ovvero la riduzione del volume circolante, captata da meccanicettori presenti nel ventricolo sinistro, nel seno carotideo e nell'arco aortico.³³ La renina è un enzima principalmente prodotto a livello delle

cellule iuxtaglomerulari del rene, che si occupa del clivaggio dell'angiotensinogeno prodotto dal fegato in angiotensina I, che viene a sua volta convertito in angiotensina II dall'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE).³⁴ L'angiotensina II stimola la secrezione di aldosterone da parte della corticale della ghiandola surrenalica; a sua volta, l'aldosterone aumenta il riassorbimento di sodio e l'escrezione di potassio a livello del tubulo distale e del dotto collettore del nefrone. Il riassorbimento di sodio comporta il riassorbimento di acqua, che ritorna nella circolazione plasmatica e rimedia al deficit di volume inizialmente percepito.

1.3 Classificazione

Ci sono diversi modi per classificare l'iponatremia: si può dividere sulla base della sintomatologia in moderatamente sintomatica o gravemente sintomatica, sulla base delle tempistiche di insorgenza in acuta e cronica:²⁶ nello specifico, da linee guida attuali si parla di iponatremia acuta quando l'iponatremia insorge nell'arco di 48 ore, ed iponatremia cronica quando insorge in un arco di tempo maggiore rispetto alle 48 ore. Si può anche dividere sulla base del valore di sodio plasmatico in iponatremia lieve (sodio plasmatico tra 130 e 134 mEq/L), iponatremia moderata (sodio plasmatico tra 125 e 129 mEq/L) ed iponatremia grave (sodio plasmatico inferiore a 125 mEq/L).

Un ulteriore metodo per classificarla è sulla base in primis dell'osmolalità, dividendo in iponatremia ipertonica ed ipotonica; a sua volta, l'iponatremia ipotonica si suddivide sulla base dello stato di volume del paziente in ipovolemica, euolemica ed ipervolemica. Prima, però, è necessario escludere i casi di pseudoiponatremia.

Infine, esistono anche casi di iponatremia isotonica, per esempio l'iponatremia associata all'utilizzo del mannitolo o della glicina come soluzione irrigante negli interventi di prostatectomia transuretrale (TURP), per cui il mannitolo viene riassorbito nella circolazione plasmatica, richiama acqua a questo livello e diluisce il sodio, comportandosi però da osmolita attivo, quindi non modificando il valore di osmolalità plasmatica.³⁵

1.3.1 Pseudoiponatremia

La pseudoiponatremia è un artefatto di laboratorio che accade quando sono presenti a livello plasmatico delle concentrazioni elevate di lipidi o proteine, come nei casi di iperlipidemia o nei casi di iperproteinemia, per esempio da mieloma multiplo, che interferiscono con la misura accurata del sodio plasmatico.³⁶ In particolare, succede perché tutti i campioni ematici venosi sono diluiti e si presuppone una distribuzione fissa tra l'acqua e la fase solida del plasma nel momento in cui viene calcolata la concentrazione di sodio plasmatica.³⁷ L'osmolalità plasmatica misurata sarà compresa nel range fisiologico.

1.3.2 Iponatremia ipertonica

Nel caso in cui il valore di sodio plasmatico fosse ridotto, ma l'osmolalità plasmatica fosse aumentata, si parla di iponatremia ipertonica. La principale causa è uno stato iperosmolare iperglicemico: il glucosio è un osmolita attivo, in grado di richiamare acqua nel compartimento plasmatico e, di conseguenza, diluire il sodio. La correzione dello stato iperglicemico dovrebbe essere sufficiente a riportare il sodio all'interno del range fisiologico.³⁸

Oltre al glucosio, ci sono altre sostanze osmoticamente attive in grado di causarla, come l'alcol etilico e i cosiddetti alcoli tossici (per esempio, glicol etilenico). Differentemente dal glucosio, questi osmoliti non vengono identificati dalle tecniche laboratoristiche standard, che saranno in grado di individuare semplicemente un aumento dell'osmolalità plasmatica netto rispetto all'osmolalità calcolata dalla formula con glucosio, sodio e BUN: in questo caso, parleremo di un elevato gap osmolare.²⁶

1.3.3 Iponatremia ipotonica

L'iponatremia ipotonica, anche detta iponatremia vera, si associa a valori di osmolalità plasmatica inferiori a 275 mOsm/Kg, e si divide a sua volta in base allo stato di volume del paziente.²⁶

L'iponatremia ipotonica ipovolemica si associa ad un deficit a livello del volume circolante, che scatena i meccanismi di ripristino del volume associati all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, alla liberazione della vasopressina a livello ipotalamico, alla stimolazione del sistema nervoso simpatico e della sensazione di sete. La perdita di volume circolante può avere cause gastrointestinali (diarrea, vomito), può essere associata a perdite a livello cutaneo, come nel caso di sudorazione eccessiva (diaforesi) o di ustioni estese, o può avere cause renali. Le cause renali sono tipicamente associate ad un uso scorretto di diuretici, in particolar modo tiazidici, che promuovono l'eliminazione di sodio, seguito a sua volta dall'acqua.³⁹ Altre cause renali possono essere tubulopatie che impediscono il riassorbimento di sali, patologie come l'ipoaldosteronismo e la *Cerebral Salt Wasting Syndrome* (CSW), una condizione indotta da traumi cerebrali che comportano un'augmentata secrezione di peptide natriuretico cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP).⁴⁰

L'iponatremia ipotonica euvolemica è causata principalmente o da un'inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, o da un relativo scarso apporto di soluti nella dieta. La sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD) è caratterizzata da una inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, a prescindere dai livelli di osmolalità plasmatica.³² Questa secrezione può avvenire a livello ipofisario o a livello ectopico, a causa per esempio di neoplasie, anestesia generale, nausea, farmaci. In seguito all'elevata liberazione dell'ormone antidiuretico, l'osmolalità urinaria sarà inappropriatamente elevata (tendenzialmente maggiore di 100 mOsm/Kg). Altre cause di iponatremia euvolemica sono l'ipotiroidismo, in modo particolare in casi severi, e il morbo di Addison, o insufficienza corticosurrenalica: la carenza di aldosterone impedisce il riassorbimento di sodio e la carenza di cortisolo ostacola l'inibizione esercitata da esso stesso nei confronti del rilascio della vasopressina.^{41,42} Infine, l'ultima causa di iponatremia euvolemica è l'assorbimento eccessivo di acqua, come accade nella polidipsia primaria, una patologia tendenzialmente associata a problematiche psichiatriche come la schizofrenia, per cui l'eccessivo *intake* idrico non riesce ad essere correttamente bilanciato dal rene.²⁶

L'iponatremia ipotonica ipervolemica è una condizione in cui l'organismo ritiene acqua e questa ritenzione diluisce il sodio. È tendenzialmente associata a patologie edemigene, come lo scompenso cardiaco congestizio, la cirrosi epatica, la sindrome nefrosica e l'insufficienza renale. Nel caso dello scompenso cardiaco, questa patologia si associa ad un difetto nell'eliminazione dell'acqua dall'organismo corporeo, ritenendola nel cosiddetto "terzo spazio": i meccanismi di attivazione neuro-ormonale, percependo come "vuoto" il circolo sanguigno, attiveranno i sistemi di ritenzione idrica associati al sistema renina-angiotensina-aldosterone, all'attivazione del sistema nervoso simpatico ed il rilascio di vasopressina, portando all'accumulo di acqua in eccesso rispetto al sodio.

Un meccanismo simile entra in gioco anche nella cirrosi epatica, in cui la vasodilatazione splancnica comporta la percezione di una diminuzione del volume di sangue circolante, provocando l'attivazione dei sistemi di compenso. Nella sindrome nefrosica, la diminuzione del volume di sangue circolante è causata da una riduzione della pressione oncotica, la pressione esercitata dall'albumina, che in questa patologia viene eliminata a causa del danno glomerulare. Infine, per quanto riguarda l'insufficienza renale, la perdita di funzionalità dell'organo comporta una perdita di efficienza nella diluizione delle urine, per cui se un paziente non aderisce ad una restrizione idrica continuerà ad accumulare acqua e, conseguentemente, a diluire il sodio plasmatico.

1.4 Presentazione clinica e complicanze

La presentazione clinica dell'iponatremia può associarsi a sintomi lievi, come nausea, affaticamento e cefalea, a sintomi moderati, come letargia, disorientamento e confusione, ma anche a sintomi gravi quali convulsioni, stupor, coma, fino ad arrivare alla morte.²⁶ Recenti evidenze hanno confermato come anche livelli di sodio poco inferiori al range fisiologico si associano ad uno spettro di sintomi molto difficili da evidenziare da un esame obiettivo routinario: è quindi superficiale parlare di iponatremia asintomatica.⁴³

Mentre le manifestazioni più importanti sono associate all'iponatremia acuta, l'iponatremia cronica si presenta con una serie di comorbidità quali osteoporosi, deficit dell'attenzione, deficit dell'andatura, aumento del rischio di cadute: in particolare, la presenza di osteoporosi e di aumentato rischio di cadute fa sì che questi pazienti siano particolarmente esposti al rischio di fratture.^{44,45}

Le complicanze dell'iponatremia sono collegate al fatto che il maggior impatto della variazione di osmolalità si ha a livello cerebrale, in particolar modo nel caso dell'iponatremia ipotonica. Nel dettaglio, la diminuzione della tonicità plasmatica provoca il movimento dell'acqua dallo spazio extracellulare all'interno delle cellule, provocando edema cerebrale.⁴⁶ Il grado di edema cerebrale determina l'aumento della pressione intracranica, ed impatta sulle manifestazioni cliniche: maggiore è il grado di iponatremia, più veloce sarà l'insorgenza di edema cerebrale. Nel caso dell'iponatremia acuta, infatti, il cervello non fa in tempo a mettere in atto tutti i meccanismi di adattamento alla variazione della tonicità: questo è il motivo per cui le manifestazioni sono più gravi. Nel caso, invece, dell'iponatremia cronica, dal momento che il disturbo elettrolitico si sviluppa lentamente, si avrà il tempo di innescare i meccanismi di adattamento: in particolare, inizialmente gli astrociti perdono elettroliti, successivamente, rimuovono osmoliti organici come fosfocreatina, glutamina, taurina e glutammato.⁴⁶ In particolare, la perdita di glutammato sembrerebbe essere associata ad atassia e disturbi dell'andatura.

1.5 Algoritmo diagnostico e terapia

L'algoritmo diagnostico dell'iponatremia secondo le attuali linee guida è rappresentato in **Figura 1**.²⁶

Il primo passo nell'inquadramento diagnostico prevede di escludere le forme ipertoniche, legate alla presenza di osmoliti efficaci come glucosio, mannitolo, glicerolo, e le forme normotoniche, legate a iperproteinemie o iperlipidemie, tramite la misurazione dell'osmolarità plasmatica.

Il secondo step prevede la misurazione dell'osmolarità urinaria per escludere le forme in cui la secrezione di ormone anti-diuretico è soppressa: queste coincidono con le forme da intossicazione d'acqua, che sono in genere acute.

Il terzo parametro di laboratorio necessario è il sodio urinario, che va interpretato alla luce del giudizio clinico della volemia del paziente. Infatti, una bassa sodiuria è riscontrabile negli stadi di ipovolemia assoluta (iponatremia ipotonica ipovolemica) o relativa (iponatremia ipotonica ipervolemica, correlata con gli stati edemigeni, come lo scompenso cardiaco, la cirrosi epatica o la sindrome nefrosica). Una sodiuria elevata si associa principalmente all'utilizzo di diuretici, alla *Cerebral Salt Wasting Syndrome*, al Morbo di Addison o ai casi di iponatremia ipotonica euvolemica.

Un altro parametro clinico importante, ma spesso non rilevato,⁴⁷ è il peso corporeo, utile per la stima dell'acqua corporea totale e per impostare il trattamento più adeguato. Per quanto riguarda quest'ultimo, infatti, nel caso di iponatremia acuta o di presenza di sintomi severi all'insorgenza si prevede l'utilizzo di soluzione salina ipertonica in infusione. Nel caso di iponatremia cronica, si opererà principalmente per restrizione idrica nel caso di iponatremia ipervolemica e di correzione del sodio mediante infusione di soluzione salina isotonica nel caso di iponatremia ipovolemica o euvolemica.²⁶

Più precisamente, si consiglia di non superare il limite di 10-12 mmol/L di sodio al giorno, per un limite massimo di velocità di correzione di 0.5 mmol/L/h. Questo limite è imposto perché numerosi studi hanno confermato che man mano che si corregge il valore di sodio plasmatico, il processo di adattamento messo in atto dal cervello si inverte, ed è necessario che le cellule riaccumolino tutti gli elettroliti ed i soluti organici persi.⁴⁸ Questo accumulo, tuttavia, è meno efficiente e più lento rispetto alla perdita, richiedendo diversi giorni: di conseguenza, una rapida correzione dell'iponatremia può portare alla fuoriuscita dell'acqua dalle cellule allo spazio interstiziale, provocando la disidratazione delle stesse, quindi il raggrinzimento, risultando in demielinizzazione.²⁷ La sindrome da demielinizzazione osmotica è una complicanza rara ma potenzialmente devastante che può portare a deficit neurologici temporanei o permanenti.⁴⁹

Conoscendo quindi il valore di sodio di partenza del paziente ed il quantitativo di elettroliti infusi con una soluzione isotonica (ovvero la soluzione fisiologica, con 154 mmol/L) o con una ipertonica (contenente 513 mmol/L), si può utilizzare la formula di Adrogé-Madias per calcolare il cambiamento della concentrazione di sodio plasmatico totale:¹

$$\text{Cambiamento della } [Na^+] = \frac{[Na^+ \text{ infuso} + K^+ \text{ infuso}] - Na^+ \text{ plasmatico}}{\text{Acqua totale corporea} - 1}$$

Il valore di sodio mmol/L ottenuto verrà poi aggiustato per ottenere il quantitativo da infondere (facendo la proporzione con il totale di milliequivalenti di sodio che si vogliono somministrare) e successivamente per il tempo in cui si vuole raggiungere la correzione, arrivando quindi ad una velocità di infusione totale che rispetti il limite di 0.5 mmol/L/h.

Infine, una volta instaurato il trattamento, le linee guida enfatizzano il monitoraggio seriato della sodiemia.

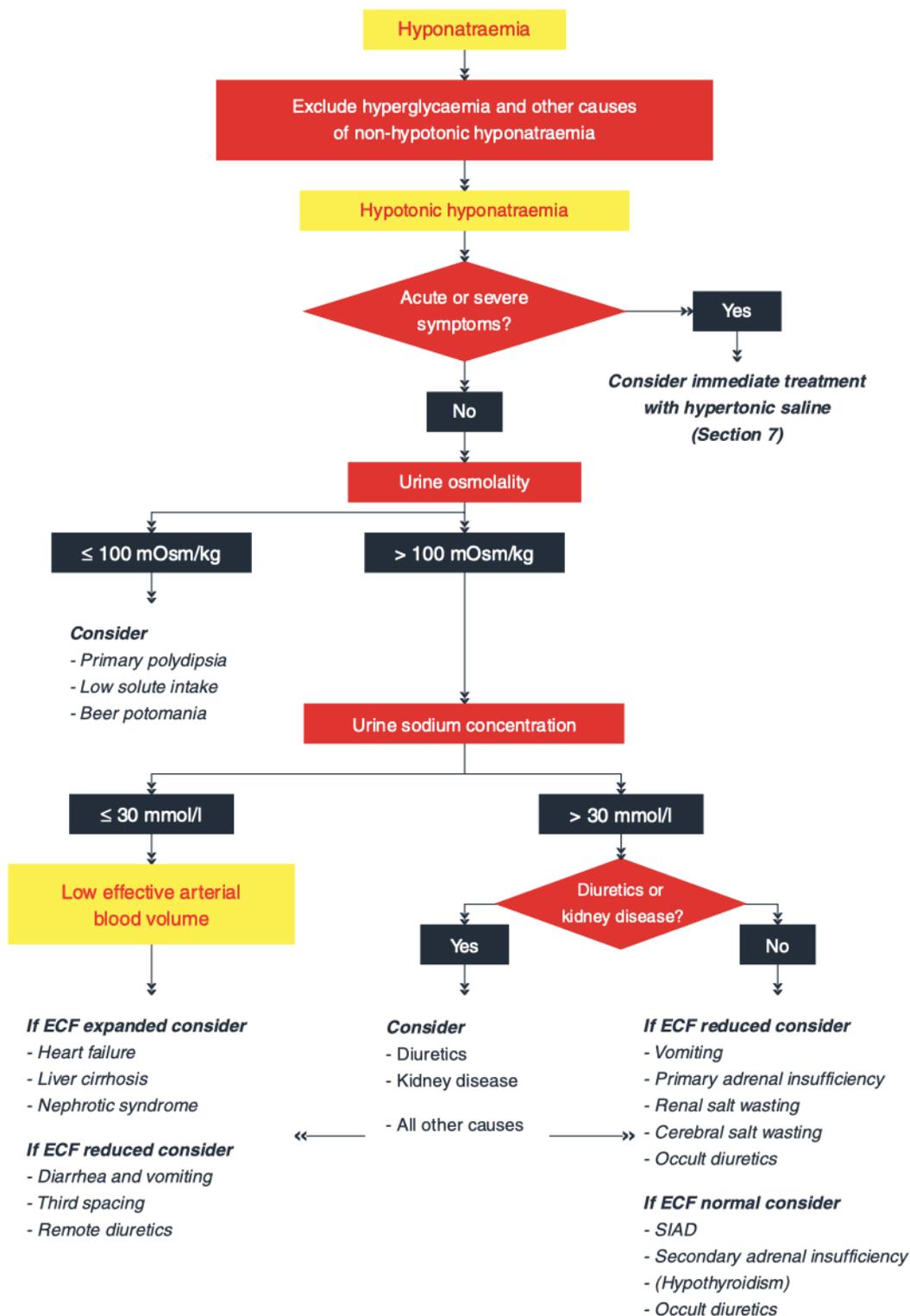


Figura 1 Algoritmo diagnostico dell'iponatremia proposto dalle Linee Guida.²⁶

1.6 Linee guida attualmente vigenti

Le attuali linee guida di trattamento dell'iponatremia sono nate dalla collaborazione di diverse società scientifiche europee, quali l'*European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, l'*European Society of Endocrinology (ESE)* e l'*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)*, e sono state pubblicate nel 2014 sull'*European Journal of Endocrinology*.²⁶

Si basano sulla raccolta di studi osservazionali e di trial clinici randomizzati individuati tramite ricerca a livello di database come il Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, CENTRAL e MEDLINE. Le evidenze scientifiche così ottenute sono state utilizzate per fornire indicazioni circa il processo diagnostico e le scelte terapeutiche da effettuare in contesto di iponatremia.

Gli articoli scientifici selezionati sono stati categorizzati a seconda della loro qualità, seguendo il sistema GRADE,⁵⁰ in articoli di qualità "elevata", se l'evidenza derivava da trial clinici randomizzati, ed articoli di qualità "bassa" se originavano da studi osservazionali. Da questa divisione sono derivate quattro categorie, da A a D, rispettivamente il miglior livello qualitativo ed il peggior livello qualitativo, per descrivere la qualità dell'evidenza riscontrata e riportata nelle linee guida (**Figura 2**). Infine, si associava ad ogni evidenza un numero, 1 o 2, a seconda della forza di raccomandazione, come riportato in **Figura 3**.

Grade	Quality level	Definition
A	High	We are confident that the true effects lie close to that of the estimates of the effect
B	Moderate	The true effects are likely to be close to the estimates of the effects, but there is a possibility that they are substantially different
C	Low	The true effects might be substantially different from the estimates of the effects
D	Very low	The estimates are very uncertain and often will be far from the truth

Figura 2. Gradi per descrivere la qualità dell'evidenza.

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
1. Strong 'We recommend'	Most people in your situation would want the recommended course of action, only a small proportion would not	Most patients should receive the recommended course of action	The recommendation can be adopted as policy in most situations
2. Weak 'We suggest'	Most people in your situation would want the recommended course of action, but many would not	You should recognise that different choices will be appropriate for different patients You must help each patient to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences	Policy making will require substantial debate and involvement of many stakeholders

Figura 3. Conseguenze della forza della raccomandazione indicata.

La stragrande maggioranza delle evidenze suggerite (43/59) sono di grado D, mentre ben 10/59 sono “not graded”: come spiegato dagli autori, si tratta di suggerimenti forniti basandosi sul buon senso, in quanto non esistono sufficienti prove per formulare un’evidenza solida. Delle evidenze rimanenti, 5 sono di grado C, una sola di grado B. Non sono fornite evidenze di grado A.

Inoltre, durante tutto il testo gli autori suggeriscono, nelle sezioni denominate “*Questions for future research*”, di ideare ulteriori lavori scientifici per poter confermare l’efficacia delle diverse proposte nell’algoritmo diagnostico e terapeutico riportato nelle linee guida. Questo aspetto, insieme all’osservazione che spesso nella pratica clinica l’inquadramento diagnostico ed il trattamento vengono effettuati in maniera empirica, mirando più alla correzione del dato in sé che non alla corretta definizione diagnostica del disturbo, forniscono i pilastri su cui si basa il razionale di questo studio.

Con queste premesse, questo studio si pone l’obiettivo di valutare l’applicazione delle linee guida nelle fasi di inquadramento diagnostico dell’iponatremia ipotonica, e se questo abbia un impatto sul raggiungimento dell’obiettivo terapeutico di correzione dell’iponatremia.

2. Scopo dello studio

L'obiettivo primario è la valutazione del grado di applicazione delle linee guida²⁶ durante l'inquadramento diagnostico dell'iponatremia in reparti di Medicina Interna, secondo pratica clinica.

L'obiettivo secondario è valutare se l'applicazione più o meno estesa di quanto indicato nelle linee guida abbia o meno un impatto sul raggiungimento dell'obiettivo terapeutico di correzione dell'iponatremia nei suddetti reparti.

Infine, lo studio si pone anche due obiettivi esplorativi:

- Valutare se fattori quali livello di sodiemia iniziale, numero di determinazioni della sodiemia, parametri demografici, farmaci in uso e comorbidità, si associano con maggiore o minore applicazione delle linee guida;
- Valutare se fattori quali livello di sodiemia iniziale, parametri demografici, farmaci in uso e comorbidità, si associano a raggiungimento del target, ovvero correzione della sodiemia nel tempo previsto, con una velocità di cambiamento del sodio plasmatico non eccessivamente rapida.

3. Pazienti e metodi

3.1 Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale ambispettico, basato dunque su una coorte in cui i dati sono stati reperiti retrospettivamente (N.= 44 pazienti), e su una seconda coorte raccolta invece prospettivamente (N.= 43 pazienti).

3.1.1 Coorte retrospettiva

I pazienti appartenenti alla coorte retrospettiva sono stati identificati partendo dalla ricerca delle cartelle cliniche di ricoverati nei reparti di Medicina Interna 1 e Medicina Interna 2 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Maggiore della Carità di Novara, insieme ai pazienti ricoverati nel reparto di Medicina Interna del Presidio Ospedaliero San Rocco di Galliate. Si trattava di soggetti adulti, ricoverati nel periodo compreso tra l'01/01/2023 ed il 30/06/2023. In particolare, sono state selezionate le cartelle cliniche che riportavano il codice ICD-9 alla dimissione corrispondente alla voce "iposmolarità e/o iponatremia", ovvero "2761", arrivando ad un totale di 67 pazienti.

Da questi sono stati esclusi tutti i soggetti che avessero un valore di sodio all'ingresso uguale o maggiore di 130 mEq/L, tutti i casi di iponatremia iperosmolare o di pseudoiponatremia, tutti i casi in cui l'iponatremia fosse insorta in un arco di tempo inferiore a 48 ore, tutti i casi in cui il ricovero avesse una durata inferiore alle 48 ore e tutti i casi in cui non si riuscisse ad ottenere la cartella clinica corrispondente al periodo di tempo considerato, per un totale di 23 soggetti esclusi (**Figura 4**).

Una considerazione da fare nella composizione della coorte è il fatto che quattro delle 23 cartelle cliniche escluse sono state etichettate con il codice ICD-9 "2761" nonostante si trattasse di pazienti ricoverati per o che avessero sviluppato durante la degenza ipernatremia, indicata dal codice ICD-9 "2760": non è possibile quindi escludere che un errore di codifica possa aver impattato sul reclutamento iniziale, qualora fosse avvenuto l'errore inverso di indicazione dei pazienti iponatremici con il codice ICD-9 scorretto.

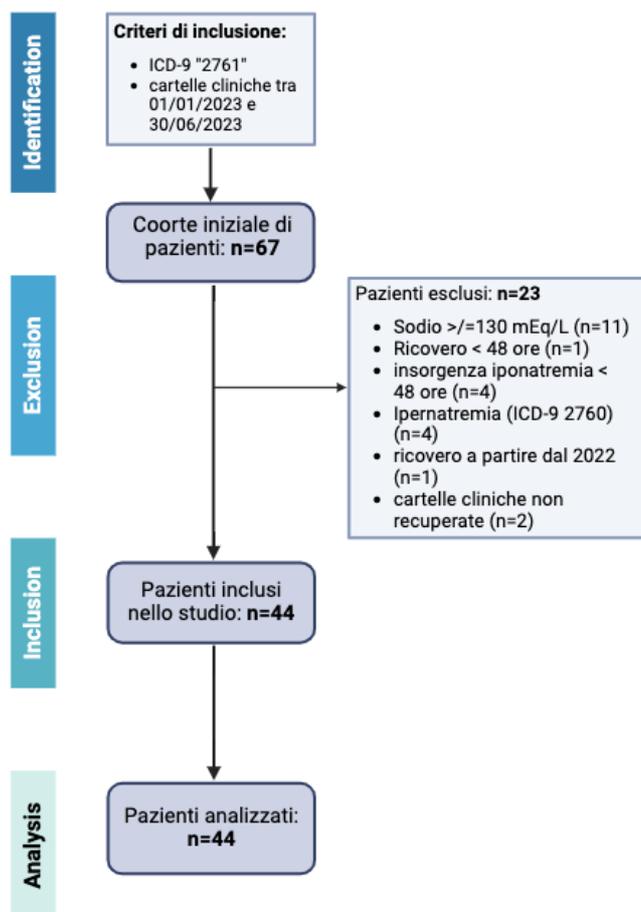


Figura 4. Flowchart della coorte retrospettiva.

3.1.2 Coorte prospettica

La coorte prospettica è stata determinata a partire dal reclutamento di pazienti ricoverati nei reparti di Medicina Interna 1 e Medicina Interna 2 dell’AOU Maggiore della Carità di Novara a partire dal 27/07/2023 fino al 06/02/2024. Anche in questo caso i criteri di inclusione prevedevano il reclutamento di soggetti con valori di sodio minori di 130 mEq/L ed età maggiore di 18 anni; a tutti è stato richiesto consenso informato scritto alla partecipazione dello studio.

Riguardo al consenso è utile menzionare che, per via del fatto che una delle caratteristiche cliniche principali dell’iponatremia è l’alterazione dello stato mentale, non tutti i pazienti reclutabili sono stati in grado di fornire un effettivo consenso informato. Quest’ultimo aspetto, insieme all’impossibilità di reclutamento di tutti i casi di iponatremia presenti in reparto, ha contribuito al totale di soggetti arruolati pari a 51, a fronte di una stima della dimensione campionaria pari a 60 pazienti, calcolata considerando di avere nel periodo di reclutamento circa 1500 ricoveri di malati di età mediana al ricovero di 82 anni.

La stima di 60 pazienti nella coorte prospettica originava dal sapere che la prevalenza di iponatremia tende ad aumentare con l’età e dal partire da un’ipotesi di prevalenza di iponatremia con valori di sodio sierico < 130 mEq/L nei soggetti ospedalizzati pari a circa il 4%, come da letteratura (Figura 5).

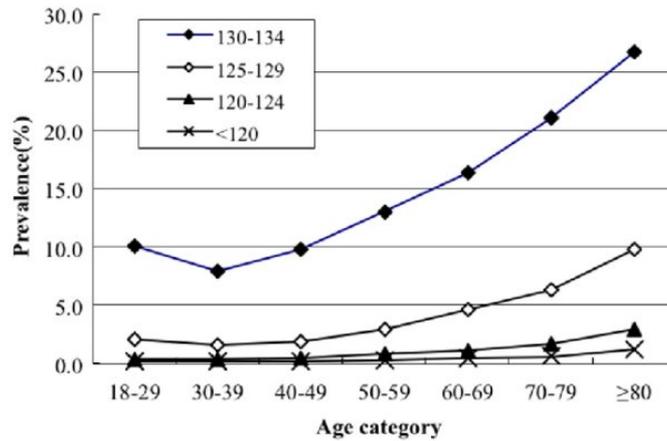


Figura 5. Prevalenza di iponatremia in pazienti ospedalizzati, in funzione di età e livello di sodiemia. ⁴

I criteri di esclusione sono stati la presenza di iponatremia iperosmolare o di pseudoiponatremia, un'aspettativa di vita stimata inferiore a 48 ore al momento del ricovero e l'insorgenza acuta di iponatremia, ovvero l'insorgenza del disturbo elettrolitico in meno di 48 ore. Il numero di soggetti componenti la coorte prospettica è risultato pari a 43 (Figura 6).

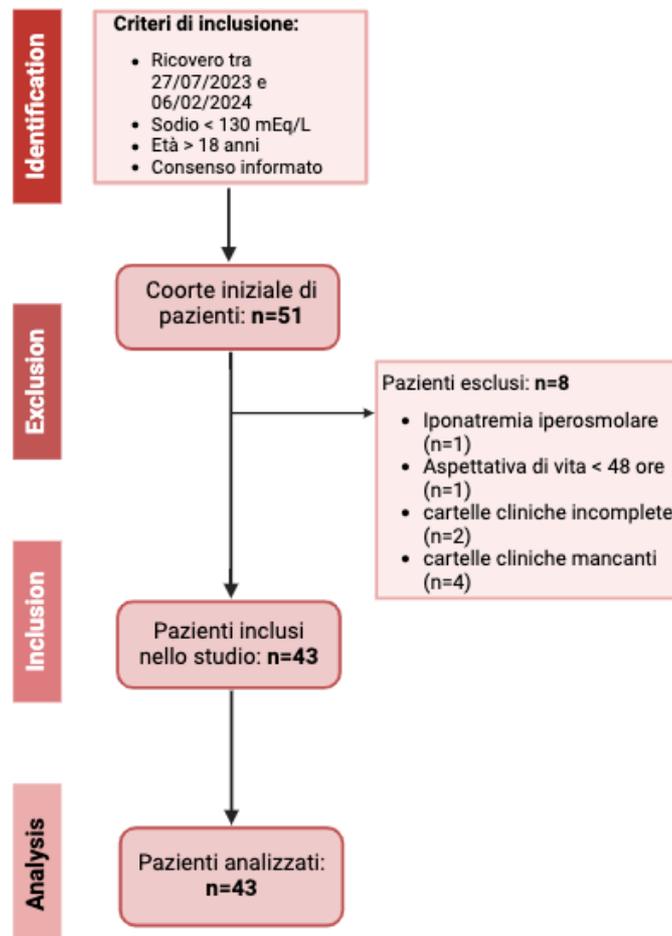


Figura 6. Flowchart della coorte prospettica.

3.2 Dati clinici e laboratoristici

Per ciascun paziente incluso nello studio, sono stati registrati i seguenti dati clinici e laboratoristici:

- dati anagrafici ed antropometrici: età, sesso, etnia, peso, altezza, BMI, durata della degenza, modalità di dimissioni (se al domicilio, in struttura, decesso o altro);
- codici ICD-9 alla dimissione;
- dati laboratoristici ottenuti durante il ricovero: valore del sodio all'ingresso, osmolalità plasmatica ed urinaria, valore del sodio urinario, giudizio sullo stato di volume del paziente, controlli seriatati del sodio a 12, 24 e 48 ore;
- eventuali specifiche sul trattamento dell'iponatremia nel Dipartimento d'Emergenza e Accettazione (DEA), in particolar modo se e quali soluzioni saline o alternative sono state utilizzate e se sono stati somministrati diuretici;
- farmaci assunti dai pazienti prima del ricovero ed eventuale loro sospensione durante il ricovero, valutando nello specifico categorie quali diuretici dell'ansa, diuretici tiazidici, inibitori selettivi del reuptake di serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici, antiepilettici, antipsicotici;
- patologie concomitanti, come cirrosi epatica, insufficienza renale cronica, diabete, scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), cancro attivo, ipotiroidismo, iposurrenalismo.

3.3 Criteri di valutazione dell'applicazione delle attuali linee guida

Per quanto riguarda la valutazione dell'applicazione delle attuali linee guida,²⁶ partendo da esse sono stati individuati sei parametri clinico-laboratoristici chiave, che rappresentano snodi fondamentali nel processo di inquadramento diagnostico dell'iponatremia:

- peso corporeo del paziente, rilevato al momento del ricovero;
- osmolalità plasmatica dosata entro 24 ore dal ricovero;
- osmolalità urinaria dosata entro 24 ore dal ricovero;
- sodio urinario nuovamente dosato entro 24 ore dal ricovero;
- valutazione clinica dello stato di volume del paziente, riportata in cartella clinica entro le prime 24 ore dal ricovero;
- monitoraggio seriatato della sodiemia, inteso come almeno un ulteriore dosaggio dei valori di sodio entro le prime 12 ore dal ricovero.

In particolare, si considera una elevata aderenza alle linee guida di riferimento la presenza di un numero minimo di parametri chiave soddisfatti di 4 sul massimo di 6. La valutazione è stata eseguita consultando le cartelle cliniche. Sono stati individuati in totale tre gruppi, sulla base del numero di snodi soddisfatti: in particolare, un gruppo a scarsa aderenza alle linee guida (0-1 snodi soddisfatti), un gruppo a moderata aderenza alle linee guida (2-3 snodi soddisfatti) ed un gruppo ad elevata aderenza alle linee guida (4-6 snodi soddisfatti).

3.4 Definizione del target terapeutico

Una volta individuati i tre gruppi di pazienti in cui viene completato accuratamente o meno il processo di inquadramento diagnostico dell'iponatremia, è stato valutato se la corretta applicazione impattasse o meno sulla correzione dell'iponatremia prevista dalla formula di Adrogue-Madias secondo le tempistiche adeguate.¹ Nello specifico, è stato considerato il dosaggio della sodiemia a 24 e 48 ore dall'ingresso in reparto, e si è considerata adeguata correzione dell'iponatremia, ovvero il raggiungimento del target, una sodiemia a 24 o 48 ore ≥ 130 mmol/L, purché la rapidità di correzione non fosse > 0.5 mmol/L.

3.5 Analisi statistica

Il software utilizzato per l'analisi statistica è Stata/BE 17.0 for Windows (StataCorp LLC, 4906 Lakeway Drive, College Station, TX, USA).

Per quanto riguarda le variabili categoriche, nella tesi sono riportati il numero (n) e la percentuale (%) di pazienti presentanti il parametro di interesse. Quali misure di centralità e dispersione relative alle variabili di tipo continuo sono state utilizzate rispettivamente mediana e intervallo interquartile [IQR]. Al fine di saggiare la presenza di trend a crescere o decrescere in una variabile continua rilevata in gruppi elencati in modo ordinale (ad esempio, per grado di aderenza scarso, moderato o elevato alle linee guida) è stato utilizzato il test di Cuzick. Il grado di correlazione tra variabili è stato stimato determinando il coefficiente Rho di Spearman. Il test U di Mann-Whitney è stato impiegato per il confronto tra due gruppi di variabili continue. Il test esatto di Fisher o il test del Chi-quadrato di Pearson (o il test di Cochran-Armitage) sono stati impiegati per il confronto di variabili categoriche tra due o più gruppi, secondo quanto appropriato. La relazione tra una variabile dipendente dicotomica (specificatamente, grado scarso/elevato di aderenza alle linee guida; raggiungimento o meno del target terapeutico) e un set di variabili predittive è stata indagata mediante analisi di regressione logistica.

Un valore di $p < 0.05$ (due code) è stato considerato statisticamente significativo.

4. Risultati

4.1 Popolazione studiata

Sono stati analizzati tutti gli 87 pazienti reclutati nello studio. La **Tabella 1** riporta le caratteristiche delle due coorti studiate, retrospettiva e prospettica: aggiungiamo che 84 su 87 pazienti (97%) erano nativi italiani e nessuno aveva ipocorticosurrenalismo (valore di $p > 0.05$). Il confronto tra le due coorti è stato eseguito tramite test di Mann-Whitney, test esatto di Fisher e test del Chi-quadro di Pearson, secondo quanto appropriato. Per nessuna delle caratteristiche elencate emergeva una differenza statisticamente significativa.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata. Le variabili di tipo continuo sono presentate come mediane [range interquartile], quelle di tipo categorico come frequenze (%). Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; CDK = malattia renale cronica; DEA = Dipartimento di Emergenza e Accettazione.

Parametro	Totale (n=87)	Coorte retrospettiva (n=44)	Coorte prospettica (n=43)	P
Età, anni	82 [76, 87]	82 [71, 87]	83 [78, 87]	0.294
Sesso Femminile, N.	54 (62)	29 (66)	25 (58)	0.512
BMI, kg/mq*	27 [22, 29]	25 [21, 29]	27 [22, 31]	0.386
Degenza, giorni	8 [5, 11]	7 [5, 11]	8 [5, 13]	0.601
Modalità dimissione				
▪ Al domicilio	59 (68)	30 (68)	29 (67)	
▪ In struttura	14 (16)	8 (18)	6 (14)	
▪ Decesso	8 (9)	3 (7)	5 (12)	
▪ Altro	6 (7)	3 (7)	3 (7)	0.852
Sodio plasmatico all'ingresso	126 [122, 128]	125 [121, 127]	126 [123, 128]	0.179
Trattamento iniziato in DEA	67 (77)	37 (84)	30 (70)	0.132
Liquidi somministrati in DEA				
▪ NaCl 0.9N	36 (54)	9 (24)	6 (20)	
▪ NaCl 3%	15 (22)	6 (16)	10 (33)	
▪ Altro	16 (24)			0.262
Diuretici in DEA	8 (9)	3 (7)	5 (12)	0.484
Comorbilità				
▪ Cirrosi	3 (3)	1 (2)	2 (5)	0.616
▪ CKD	26 (30)	13 (30)	13 (30)	1.000
▪ Diabete	22 (25)	10 (23)	12 (28)	0.628
▪ Scopenso cardiaco	18 (21)	10 (23)	8 (19)	0.792
▪ BPCO	10 (11)	5 (11)	5 (10)	1.000
▪ Cancro	16 (18)	9 (20)	7 (16)	0.783
▪ Tireopatia	16 (18)	9 (20)	7 (16)	0.783

*dato disponibile in 33/87 casi, 38%.

La diagnosi di dimissione più comune è stata insufficienza respiratoria (Codice ICD-9 51881-51884), mentre l'iponatremia (Codice ICD-9 2761) è stata la diagnosi principale in dimissione in 14 su 87 pazienti (16%; 8/44 in coorte retrospettiva e 6/43 in coorte prospettica): in appendice è presentato il dettaglio delle diagnosi principali e secondarie alla dimissione (**Tabella S1 e Tabella S2**).

Circa il 40% dei pazienti nelle due coorti presentava due o più patologie concomitanti potenzialmente associate a iponatremia, come mostrato nella **Tabella 2**. Infine, solo il 32% di pazienti dei due gruppi non assumeva farmaci potenzialmente correlabili all'insorgenza di iponatremia (**Tabella 3**).

Tabella 2. Numero di patologie concomitanti potenzialmente correlabili a insorgenza di iponatremia.

Numero di patologie concomitanti	Frequenza (percentuale %)
0	27 (31.0)
1	26 (29.9)
2	19 (21.9)
3	13 (14.9)
4	2 (2.3)

Tabella 3. Frequenza di farmaci assunti associati a insorgenza di iponatremia.

Numero di farmaci assunti	Frequenza (percentuale %)
0	28 (32.2)
1	40 (46.0)
2	18 (20.7)
3	1 (1.1)

In virtù del fatto che le due coorti sono risultate molto simili tra di loro, l'analisi statistica dei dati raccolti riguardanti gli obiettivi dello studio è stata eseguita sul totale dei pazienti, non su ciascuna coorte in modo separato.

4.2 Grado di aderenza alle linee guida

Per la valutazione dell'applicazione delle linee guida attuali,²⁶ obiettivo primario dello studio, sono stati analizzati singolarmente i dati circa i sei snodi fondamentali individuati nel processo di inquadramento diagnostico, riportati nella **Tabella 4**: nessuno dei singoli parametri è stato rilevato in più del 50% dei casi.

Tabella 4. Soddisfazione degli snodi fondamentali nel processo diagnostico. Tra parentesi viene espressa la frequenza percentuale.

	1. Misurazione del peso corporeo?	2. Osmolarità plasmatica eseguita?	3. Osmolarità urinaria eseguita?
No	46 (52.9)	71 (81.6)	70 (80.5)
Sì	41 (47.1)	16 (18.4)	17 (19.5)
	4. Sodio urinario eseguito?	5. Giudizio sullo stato di volume esplicitato?	6. Controllo del sodio entro 12h dall'inizio delle infusioni?
No	71 (81.6)	45 (51.7)	61 (70.1)
Sì	16 (18.4)	42 (48.3)	26 (29.9)

Successivamente, sono stati suddivisi i pazienti in tre gruppi a seconda del grado di aderenza alle linee guida, ovvero a seconda del numero di snodi fondamentali soddisfatti durante le tempistiche appropriate; i dati, riportati nella **Tabella 5**, indicano come solamente nell'11.6% dei casi le linee guida sono state seguite con livello "elevato" di aderenza, e in solo 1 caso su 87 in modo integrale.

Tabella 5. Grado di aderenza alle linee guida. Tra parentesi sono indicate le frequenze percentuali.

	Numero di snodi rispettati	Frequenza (%)
Gruppo 0: scarsa aderenza alle linee guida.	0	15 (17.2)
	1	25 (28.7)
Gruppo 1: aderenza moderata alle linee guida.	2	25 (28.7)
	3	12 (13.8)
Gruppo 2: elevata aderenza alle linee guida.	4	4 (4.6)
	5	5 (5.8)
	6	1 (1.2)

Infine, sono stati considerati separatamente il numero di controlli di sodio eseguiti, in particolare il numero di misurazioni effettuate entro le 12 ore, entro le 24 ore o entro le 48 ore dall'ingresso in reparto del paziente, insieme al valore medio di sodio nei pazienti in cui sono stati eseguite 1, 2 o 3 valutazioni. Come si evince dalla **Tabella 6**, è dimostrabile la presenza di un trend a crescere del numero di determinazioni del sodio durante la degenza al decrescere del valore iniziale di sodio ($p = 0.001$ al test di Cuzick).

Tabella 6. Numero di controlli di sodio eseguiti in relazione al valore di sodio plasmatico in ingresso.

Numero di controlli di sodio plasmatico eseguiti	Frequenza (percentuale %)	Valore di sodio plasmatico medio (mmol/L)
0	4 (4.6)	126
1	39 (44.8)	125.7
2	38 (43.7)	122.8
3	6 (6.9)	118.2

4.3 Fattori associati al grado di aderenza alle linee guida

È stata condotta un'analisi univariata di questi diversi parametri in funzione al grado di aderenza alla terapia. In particolare, sono stati considerati come parametri l'età, il sesso femminile, il valore di sodio all'ingresso, la durata della degenza in giorni, la modalità di dimissione, l'inizio del trattamento in Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA), la somministrazione di liquidi e/o la somministrazione di diuretici in DEA, la presenza di patologie concomitanti associate all'insorgenza di iponatremia, l'assunzione di farmaci associati all'insorgenza di iponatremia e il numero di controlli eseguiti nell'arco delle prime 48 ore. I risultati sono riportati nella **Tabella 7**: tra tutti i parametri, l'unico che possiede un valore di $p < 0.05$ è il valore di sodio plasmatico all'ingresso, con valore medio rispettivamente di 127 mmol/L nel gruppo a scarsa aderenza alle linee guida, 125 mmol/L nel gruppo a moderata aderenza alle linee guida, e 124 mmol/L nel gruppo ad elevata aderenza, con una correlazione inversa tra il valore di sodio plasmatico all'ingresso e l'applicazione effettiva dell'algoritmo diagnostico dell'iponatremia cronica (Spearman $Rho = -0.336$, $p = 0.002$).

Per analizzare la relazione tra scarsa aderenza alle linee guida e l'insieme di un set di variabili indipendenti è stato costruito un modello di analisi logistica multivariata, i cui risultati sono presentati in **Tabella 8**. I dati riportano come un numero maggiore di controlli di sodio plasmatico si associ, in modo indipendente dalle altre variabili considerate, ad un grado di scarsa aderenza alle linee guida minore (OR = 0.15; 95% CI 0.05-0.44), così come un numero maggiore di patologie associate (OR = 0.48; 95% CI 0.27-0.86): in altri termini, i pazienti con un numero maggiore di controlli di sodio eseguiti e i pazienti con maggior numero di patologie associate venivano gestiti per l'iponatremia in maggiore aderenza al dettame delle linee guida.

In appendice, è presentata analoga tabella riportante i risultati di un'analisi multivariata considerando invece i predittori di elevata aderenza alle linee guida (**Tabella S3**).

Sesso alla nascita e età non paiono avere influenzato il numero di controlli di sodio eseguiti (quindi non vi era discriminazione per sesso ed età quanto all'esecuzione di tali indagini): quest'analisi è riportata in (Tabella S4 e Tabella S5).

Tabella 7. Analisi univariata dei parametri in funzione dell'aderenza alle linee guida. Dati di BMI disponibili solamente del 38% dei pazienti, pertanto non considerato. Inoltre, i pazienti che hanno iniziato un trattamento in DEA erano 67 su 87. Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; CDK = malattia renale cronica; DEA = Dipartimento di Emergenza e Accettazione.

Totale (n=87)	Gruppo 0	Gruppo 1	Gruppo 2	P
Parametro	0-1 (n=40)	2-3 (n=37)	4-6 (n=10)	
Età, anni	82 [77, 87] mediana	83 [73, 86]	83 [76, 87]	0.900
Sesso Femminile (N=54)	26 (65)	24 (65)	4 (40)	0.257
Degenza, giorni	9 [5, 15]	7 [5, 9]	7 [4, 11]	0.224
Modalità dimissione				
▪ Al domicilio	28 (70)	26 (70)	5 (50)	0.389
▪ In struttura	5 (13)	6 (16)	3 (30)	
▪ Decesso	5 (13)	3 (8)	0 (0)	
▪ Altro	2 (5)	2 (5)	2 (20)	
Sodio plasmatico all'ingresso	127 [125, 129]	125 [119, 127]	124 [113, 125]	0.002
Trattamento iniziato in DEA (N= 67/87)	31 (78)	30 (81)	6 (60%)	0.474
Liquidi somministrati in DEA				
▪ NaCl 0.9N (N=36)	17 (55)	16 (53)	3 (50)	0.617
▪ NaCl 3% (N=15)	5 (16)	9 (30)	1 (17)	
▪ Altro (N= 16)	9 (29)	5 (17)	2 (33)	
Diuretici in DEA (N=8)	2 (5)	5 (14)	1 (10)	0.334
Patologie concomitanti				
▪ Cirrosi (N= 3)	0 (0)	3 (8)	0 (0)	0.368
▪ CKD (N=26)	10 (25)	14 (38)	2 (20)	0.738
▪ Diabete (N=22)	7 (18)	12 (32)	3 (30)	0.190
▪ Scopenso cardiaco (N=18)	6 (15)	10 (27)	2 (20)	0.387
▪ BPCO (N=10)	6 (15)	3 (8)	1 (10)	0.440
▪ Cancro (N=16)	9 (23)	5 (14)	2 (20)	0.543
▪ Tireopatia (N=16)	7 (18)	8 (22)	1 (10)	0.843
Tre o più patologie concomitanti, (N=36)	5 (13)	9 (24)	1 (10)	0.152

Tabella 8. Analisi logistica multivariata della variabile dipendente “aderenza scarsa alle linee guida”, come definita nel testo, in funzione di un set di variabili predittive. Chi quadrato rapporto di verosimiglianza = 33.8, $p < 0.001$, pseudo $R^2 = 0.282$.

Parametro	Odds Ratio	Intervallo di confidenza al 95%	p
Età	1.02	[0.97, 1.07]	0.381
Sesso	0.72	[0.24, 2.17]	0.560
Valore di sodio all’ingresso	1.14	[0.99, 1.30]	0.057
Durata della degenza	1.11	[0.99, 1.24]	0.065
Inizio del trattamento al DEA	2.29	[0.60, 8.80]	0.224
N. di patologie concomitanti	0.48	[0.27, 0.86]	0.014
N. di farmaci assunti	0.81	[0.39, 1.67]	0.568
Numero di controlli di sodio	0.15	[0.05, 0.44]	0.001

4.4 Andamento della sodiemia e raggiungimento del target

L’obiettivo secondario di questo studio consiste nel valutare se l’applicazione più o meno estesa di quanto indicato nelle linee guida abbia o meno un impatto sul raggiungimento dell’obiettivo terapeutico di correzione dell’iponatremia nei reparti di Medicina Interna. Per prima cosa, dalle **Figure 7, 8 e 9** si evince come la maggior parte dei pazienti abbia rispettato la corretta velocità di correzione di massimo 0.5 mmol/L di sodio ogni ora; nonostante questo, ci sono stati comunque dei casi di correzione troppo rapida (1 paziente nelle prime 12 ore), casi di correzione assente (3 pazienti nelle prime 12 ore) e casi di peggioramento del valore di sodio (5 pazienti nelle prime 12 ore).

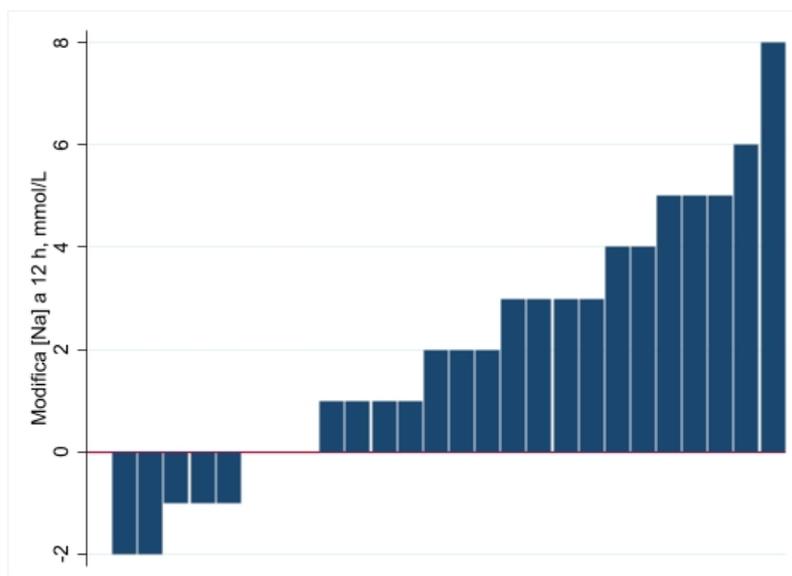


Figura 7. Cambiamento dei valori individuali di sodio plasmatico a 12 ore dall’ingresso in reparto.

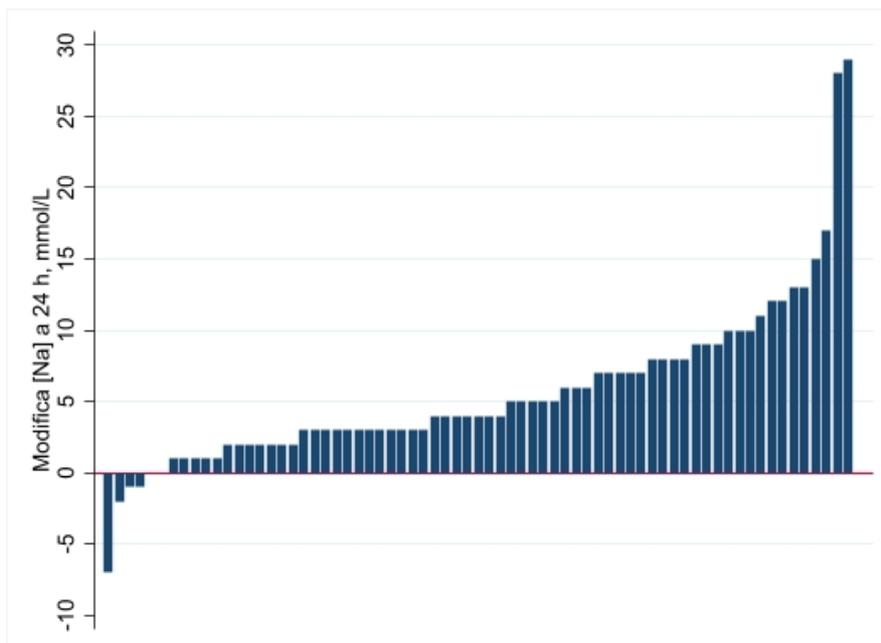


Figura 8. Cambiamento dei valori individuali di sodio plasmatico a 24 ore dall'ingresso in reparto.

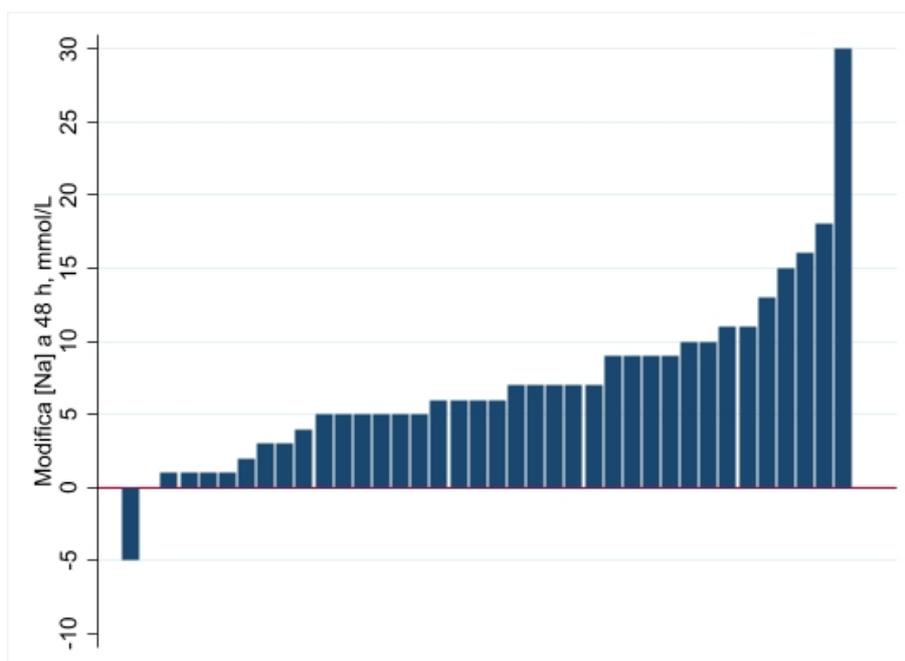


Figura 9. Cambiamento dei valori individuali di sodio plasmatico a 48 ore dall'ingresso in reparto.

Considerando quindi come target un valore di sodio maggiore o uguale a 130 mEq/L raggiunto entro le 24 o le 48 ore ed una velocità massima di correzione inferiore a 0.5 mEq/L per ora, i pazienti che hanno raggiunto il target sono 48 su 87, ovvero il 55%. Più precisamente, dei 39 pazienti considerati nel gruppo che non ha raggiunto il target, in realtà tre lo avrebbero raggiunto, se non fosse per il fatto la velocità di correzione ha superato il massimo consentito dalle linee guida, di fatto non rispettandole (**Figura 8, 9**).

Infine, utilizzando un test del Chi-quadro per trend (Cochran-Armitage) si è valutato se ci potesse essere una tendenza a maggior raggiungimento del target prefissato in funzione al grado di aderenza alle linee guida (**Tabella 9**): non pare essere questo il caso ($p = 0.886$).

Tabella 9. Raggiungimento del target di sodio prefissato in tre gruppi definiti dal grado di aderenza alle linee guida. Il target da raggiungere era un valore di sodio ≥ 130 mEq/L con una correzione non superiore a 0.5mEq/L per ora. La mancata osservanza di uno dei due aspetti implica l'inserimento del soggetto nel gruppo che non ha raggiunto il target. Abbreviazioni: LG = linee guida.

Target	Scarsa aderenza alle linee guida	Aderenza moderata alle linee guida	Aderenza elevata alle linee guida	Totale
Non raggiunto	18	16	5	39
Raggiunto	22	21	5	48
Totale	40	37	10	87

4.5 Fattori associati al raggiungimento del target

Al fine di valutare come un set di diversi parametri demografici, clinici o laboratoristici potesse impattare sul raggiungimento del target di sodio ≥ 130 mEq/L in 24 o 48 ore, sono state condotte un'analisi univariata e una multivariata. Nella prima, tra tutti i parametri solo uno è emerso come statisticamente significativo (valore di $p = 0.019$), ovvero il valore di sodio plasmatico all'ingresso: il gruppo che non ha raggiunto il target è caratterizzato da una mediana di 125 mEq/L di sodio, ed un range interquartile di [118-127]; invece, il gruppo che ha raggiunto il target ha una mediana di 126 mEq/L di sodio plasmatico all'ingresso, ed un range interquartile di [124-128] (**Tabella 10**).

Nella seconda analisi è stato costruito un modello di regressione logistica, volto ad indagare il significato predittivo indipendente delle variabili indipendenti in esso inserite. Specificatamente, è stato analizzato il gruppo che aveva raggiunto il target in relazione a parametri quali età, sesso alla nascita, valore di sodio plasmatico all'ingresso, durata della degenza in giorni, inizio del trattamento nel Dipartimento di Emergenza ed Accettazione, presenza di patologie associate all'insorgenza di iponatremia, assunzione di farmaci associati all'insorgenza di iponatremia e numero di controlli di sodio effettuati. Le due associazioni statisticamente significative che sono emerse riguardano il numero di controlli di sodio effettuati ed il valore di sodio all'ingresso in reparto. Per quanto riguarda il valore di sodio all'ingresso, i dati riportano che a maggior valore di sodio corrisponde una maggiore probabilità di raggiungimento del target di sodio (OR = 1.38; 95% CI 1.17-1.63). Per quanto concerne il numero di controlli di sodio eseguiti in reparto, anche in questo caso a maggior numero di controlli aumenta la probabilità di raggiungimento del target di sodio (OR= 6.35; 95% CI 2.14-18.81). I risultati di quest'analisi logistica sono riportati in dettaglio nella **Tabella 11**.

Tabella 10. Analisi univariata dei parametri in funzione della variabile “raggiungimento del target”, come definita nel testo e in Tabella 9. Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; CKD = malattia renale cronica; DEA = Dipartimento di Emergenza e Accettazione.

Totale (n=87)	Target non raggiunto	Target raggiunto	P
Età, anni	83 [71, 87]	82 [77, 87]	0.870
Sesso Femminile, (N=54)	24 (62)	30 (63)	1.000
Degenza, giorni	8 [5, 11]	8 [5, 11]	0.659
Modalità dimissione			
▪ Al domicilio (N=59)	26 (67)	33 (69)	0.179
▪ In struttura (N= 14)	6 (15)	8 (17)	
▪ Decesso (N=8)	6 (15)	2 (4)	
▪ Altro (N=6)	1 (3)	5 (10)	
Sodio plasmatico all'ingresso	125 [118, 127]	126 [124, 128]	0.019
Trattamento iniziato in DEA (N= 67/87)	28 (72)	39 (81)	0.318
Liquidi somministrati in DEA			
▪ NaCl 0.9N (N=36)	16 (57)	20 (51)	0.885
▪ NaCl 3% (N=15)	6 (21)	9 (23)	
▪ Altro (N= 16)	6 (21)	10 (26)	
Diuretici in DEA (N=8)	2 (5)	6 (13)	0.288
Patologie concomitanti			
▪ Cirrosi (N= 3)	1 (3)	2 (4)	1.000
▪ CKD (N=26)	12 (31)	14 (29)	1.000
▪ Diabete (N=22)	9 (23)	13 (27)	0.805
▪ Scompenso cardiaco (N=18)	8 (21)	10 (21)	1.000
▪ BPCO (N=10)	5 (13)	5 (10)	0.748
▪ Cancro (N=16)	10 (26)	6 (13)	0.165
▪ Tireopatia (N=16)	8 (21)	8 (17)	0.782
Tre o più patologie concomitanti (N=36).	8 (21)	7 (15)	0.572

Tabella 11. Analisi logistica multivariata della variabile dipendente “raggiungimento del target”, come definita nel testo e in Tabella 9, in funzione di un set di variabili predittive. Chi quadrato rapporto di verosimiglianza = 30.8, p <0.001, pseudo R² = 0.257.

Parametro	Odds Ratio	Intervallo di confidenza al 95%	p
Età	1.01	[0.97, 1.06]	0.603
Sesso	0.49	[1.17, 1.46]	0.201
Valore di sodio all'ingresso	1.38	[1.18, 1.63]	<0.001
Durata della degenza	1.03	[0.95, 1.12]	0.425
Inizio del trattamento al DEA	2.14	[0.59, 7.81]	0.249
N. di patologie concomitanti	0.72	[0.43, 1.20]	0.206
N. di farmaci assunti	0.98	[0.48, 2.00]	0.955
Numero di controlli di sodio	6.36	[2.15, 18.82]	0.001

5. Discussione

I risultati di questo studio indicano che i suggerimenti delle linee guida circa l'attuazione dell'algoritmo per l'inquadramento diagnostico e per la gestione del paziente con iponatremia iposmolare moderata o severa vengono scarsamente seguiti nei reparti di Medicina Interna e, tuttavia, non sembrerebbe che quando si realizzi un'elevata aderenza ai loro dettami ciò impatti in modo significativo sulla correzione del sodio.

Nonostante si considerino i dati acquisiti prospetticamente di qualità superiore rispetto a quelli acquisiti in maniera retrospettiva,⁵¹ l'omogeneità delle due corti ha permesso di considerare un unico insieme. Le caratteristiche dei pazienti reclutati sono compatibili con i diversi riferimenti epidemiologici della condizione, inclusa la presenza di diverse patologie concomitanti e l'assunzione di almeno un farmaco associato all'insorgenza di iponatremia.

Tuttavia, la dimensione campionaria è ridotta. Due motivi per cui è stato analizzato un gruppo meno numeroso di quanto preventivato risiedono nelle dinamiche di composizione delle due coorti: nel caso della coorte prospettica, l'ostacolo maggiore consisteva nel fatto che la patologia, causando alterazioni dell'orientamento del paziente, e avendo più in generale uno spettro sintomatologico che impatta maggiormente a livello neuro-cognitivo,²⁶ ha impedito ad una serie di pazienti di acconsentire consapevolmente alla partecipazione allo studio. Nel caso della coorte retrospettiva, invece, il reclutamento basato sulla ricerca dei pazienti a seconda della presenza del codice ICD-9 nelle Schede di Dimissione Ospedaliera si è rivelato essere poco sensibile, come provato da diversi studi che confermano la scarsa sensibilità nell'attribuzione del codice ICD-9 "2761" ai pazienti con iponatremia all'ingresso o sviluppata durante la degenza.^{52,53} Del resto, la patologia è propria del paziente anziano, i pazienti anziani tendenzialmente sono soggetti interessati da diverse comorbidità,⁵⁴ e l'iponatremia stessa è una patologia che insorge in presenza di altre condizioni morbose: tutti aspetti compatibili con l'utilizzo del codice ICD-9 "2761" come diagnosi principale solo in una minoranza dei pazienti.

Nonostante la dimensione campionaria, è comunque possibile trarre delle conclusioni, tra cui la più lampante è che le linee guida, per l'appunto, non vengono adeguatamente seguite. I singoli snodi non sono mai richiesti in più della metà dei pazienti, e ad una visione d'insieme appare come solo in poco più del 10% dei casi si provi ad impostare un iter diagnostico sulla base di quanto consigliato dalle linee guida. Dai dati emerge chiaramente che tanto più il valore di sodio è basso, quanti più controlli si richiedono: probabilmente perché nel caso di valori di sodio maggiori si riesce a raggiungere il target più rapidamente, oppure perché si ha la percezione che la sola integrazione del sodio mancante possa essere sufficiente, senza la necessità di monitoraggio seriato. Inoltre, tanti più controlli di sodio si eseguono, quanto più sembrerebbe essere maggiore l'aderenza alle linee guida. Detto che uno degli snodi scelti riguarda una misurazione di sodio dopo l'inizio del trattamento, sembra probabile che per valori di sodio più bassi si tenda ad impostare un ragionamento clinico più completo, alla luce di quelle che sono le linee guida stesse, ed è lecito presupporre che il rilevamento seriato si basi su una impostazione di terapia precisa associata ad un suo monitoraggio. Si potrebbe pensare che maggiore è il numero di patologie concomitanti in un paziente, tanto meno accuratamente si seguono le linee guida, per focalizzarsi sulle diverse comorbidità: sebbene la presenza di tre o più patologie associate non sia associata a differenze statisticamente significative nell'aderenza alle linee guida, appare evidente come, analizzando il gruppo a scarsa aderenza, la presenza di multiple patologie aumenta la

probabilità di adesione alle linee guida stesse. Tuttavia, un limite che emerge durante l'analisi di quelli che sono i fattori associati all'aderenza o meno alle linee guida è il fatto che la coorte di pazienti che è stata trattata con una maggiore attenzione alle stesse sia composta da soli 10 pazienti, e confrontata con due coorti che presentano circa una quarantina di pazienti l'una.

Andando però oltre ai fattori correlati e focalizzandosi sul dato per cui le linee guida in sé non vengono adeguatamente seguite, un motivo potrebbe proprio essere la complessità delle linee guida stesse. Per quanto possano sembrare logiche e basate su dati facilmente ottenibili, l'applicazione estesa di queste linee guida richiede un efficiente laboratorio analisi che possa rispondere tempestivamente alla richiesta del clinico, così come richiede l'acquisizione di dati come il peso corporeo, che in pazienti difficili da mobilizzare come quelli ricoverati in reparti di Medicina interna è notoriamente assai complicato ottenere.⁴⁷ Una soluzione potrebbe essere l'introduzione di protocolli di richieste laboratoristiche *ad hoc* per i pazienti iponatremici all'ingresso in reparto, o addirittura a livello del Dipartimento di Emergenza e Accettazione, per incentivare i medici a richiedere, oltre ai classici esami ematochimici e delle urine, anche i tre parametri chiave quali osmolalità plasmatica, osmolalità urinaria e sodio urinario. Inoltre, l'utilizzo di strumenti alternativi alla bilancia convenzionale potrebbe consentire di pesare i pazienti difficili da mobilizzare; un'ulteriore alternativa sarebbe quella di stimare il peso da altri parametri antropometrici.⁵⁵

In ogni caso, a prescindere da quale sia il motivo, che i medici si attengano o meno alle linee guida non sembrerebbe essere rilevante ai fini della correzione dei valori di sodio plasmatici, almeno stando ai dati raccolti. Infatti, la percentuale di pazienti che raggiungono il target di sodio a 24 o 48 ore è più della metà a prescindere dal grado di aderenza alle linee guida: in tutti i diversi gruppi il numero di pazienti che raggiungono il target oscilla tra il 50% ed il 56%. A questo proposito, i dati indicano – comprensibilmente – che tanto meno severa è l'iponatremia, tanto maggiore è la probabilità di correggerla, in virtù del minor divario da colmare. Inoltre, si riconferma l'impatto del monitoraggio seriato della sodiemia ai fini del raggiungimento del target di sodio, sempre perché tanto più si controlla l'andamento della correzione, quanto maggiore è la possibilità di modificare l'andamento della terapia qualora necessario per raggiungere l'obiettivo. In realtà, il fatto che l'attenersi alle linee guida non sia fondamentale al raggiungimento del target prefissato è compatibile proprio con le stesse linee guida: molte delle indicazioni suggerite si basano su ragionamenti teorici, o addirittura sul buon senso del clinico a seconda del paziente che ha davanti, e non sono presenti evidenze scientifiche incontestabili a supporto dell'impostazione della terapia in un modo piuttosto che in un altro. Sembra quasi che il raggiungimento del target di sodio corretto prescinda da tutti quelli che possono essere gli accorgimenti adottati seguendo le indicazioni del gruppo di Spasovski et al.:²⁶ la stessa attribuzione alla maggior parte delle evidenze riportate di gradi "D" implica che anche qualora fossero seguite alla lettera non ci sarebbe certezza di efficacia.

A questo punto, il passaggio logico successivo dovrebbe essere chiedersi perché seguire così accuratamente delle linee guida che non possono garantire il conseguimento dell'obiettivo: è forse questo il motivo per cui ad oggi, nei reparti di Medicina Interna, i medici impostano correzioni senza seguire adeguatamente le linee guida in più dell'80% dei casi, e comunque raggiungono abbastanza spesso l'obiettivo.

Certo è che le linee guida possono fornire – ed effettivamente forniscono – uno schema mentale per inquadrare con più facilità il paziente. Infatti, uno dei limiti dello studio risiede proprio nel fatto che anche aver seguito i passaggi corretti previsti dalle linee guida non vuol dire necessariamente averle

applicate: pur richiedendo tutti i diversi valori plasmatici ed urinari necessari per svolgere diagnosi differenziale, non vuol dire che la mera richiesta si accompagni ad un utilizzo del dato da parte del clinico. Quindi, pazienti catalogati nel gruppo ad elevata aderenza delle linee guida potrebbero non aver raggiunto la correzione adeguata perché quel dato non è stato poi utilizzato. Vale anche l'esempio contrario: non aver richiesto tutti i parametri non impedisce di aver avuto elementi sufficienti per eseguire una diagnosi e garantire comunque una corretta impostazione del trattamento, con conseguente raggiungimento del target.

La problematica dell'applicazione corretta delle linee guida non è propria solamente dell'iponatremia: premettendo che apparentemente circa il 30-40% dei pazienti non beneficiano di programmi di cura basati esclusivamente sulle evidenze scientifiche,⁵⁶ un gruppo di medici dell'Università di Genova ha presentato una *review* sul perché sia complicato seguire le linee guida,⁵⁷ e tra i vari motivi elencati uno sembrerebbe incastrarsi perfettamente con le premesse di questo studio: se il medico è sicuro che seguire le linee guida non impatti significativamente sugli *outcome* clinici, è molto probabile che non le segua; nel caso specifico delle linee guida dell'iponatremia, il fatto che 43 evidenze scientifiche riportate su 59 siano di bassa qualità probabilmente disincentiva il medico a seguirle.

La natura complessa della patologia e la scarsità di informazioni reperibili per quella che è una condizione morbosa interessante il 22% dei pazienti ospedalizzati certamente non ha facilitato la stesura delle linee guida, così come la pratica clinica. Sicuramente, un dato importante che emerge da questo studio è il beneficio apportato dal monitoraggio seriato del sodio: questa pratica, enfatizzata dalle linee guida, possiede rilevanza statisticamente significativa sia per quel che riguarda una maggiore aderenza alle linee guida che per quanto concerne il raggiungimento del target terapeutico.

L'importanza di quest'ultimo aspetto è sottolineata anche dal fatto che, sebbene non sia un dato statisticamente significativo, il numero di decessi nella coorte che non ha raggiunto il target terapeutico è quasi quattro volte maggiore rispetto al numero di decessi tra i pazienti che invece lo hanno raggiunto. Questo dato, che rappresenta comunque un segnale, potrebbe essere maggiormente approfondito, per valutare quanto sia fondamentale il raggiungimento dell'obiettivo rispetto all'aderenza alle linee guida.

In futuro, si potrebbero pianificare studi osservazionali prospettici con coorti maggiori di pazienti, possibilmente multicentrici, in modo tale da confrontare diversi specialisti e diversi laboratori – non è garantito, infatti, che diversi laboratori analisi ospedalieri abbiano le attrezzature adeguate all'esecuzione delle valutazioni richieste dalle linee guida. Una volta fatta chiarezza, si potrebbero quindi individuare quelli che sono i punti fondamentali delle linee guida (come, in questo caso, il monitoraggio seriato della sodiemia), e quelli che invece sono gli aspetti sui quali si può concedere maggiore autonomia al medico nella gestione del paziente stesso.

In conclusione, questo studio riporta una inadeguata aderenza alle linee guida dell'iponatremia, alla quale non corrisponde un peggioramento dell'efficacia del trattamento ricevuto dai pazienti: non emergono differenze statisticamente significative nel raggiungimento del target di sodio maggiore o uguale a 130 mEq/L in 24 o 48 ore tra i pazienti che venivano trattati secondo o meno le linee guida. Come discusso, la complessità della patologia, associata alla bassa qualità dell'evidenza fornita dalle linee guida, rendono complicata l'applicazione delle stesse: approfondire la loro efficacia con ulteriori studi potrebbe rivelarsi utile per migliorare la qualità del trattamento.

Bibliografia

1. Adrogué, H. J. & Madias, N. E. Hyponatremia. *N Engl J Med* **342**, 1581–9 (2000).
2. Espay, A. J. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid–base balance. *Handb Clin Neurol* **119**, 365–382 (2014).
3. Upadhyay, A., Jaber, B. L. & Madias, N. E. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* **29**, 227–38 (2009).
4. Hao, J. *et al.* The prevalence and mortality of hyponatremia is seriously underestimated in Chinese general medical patients: an observational retrospective study. *BMC Nephrol* **18**, 328 (2017).
5. Baran, D. & Hutchinson, T. A. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol* **22**, 72–6 (1984).
6. Kleinschmidt-DeMasters, B. K. & Norenberg, M. D. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science* **211**, 1068–70 (1981).
7. Mount, D. B. Fluid and Electrolyte Disturbances. in *Harrison's Principles of Internal Medicine* (eds. Loscalzo, J. *et al.*) vol. I (McGraw-Hill, 2022).
8. Zilberberg, M. D. *et al.* Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin* **24**, 1601–8 (2008).
9. DeVita, M. V, Gardenswartz, M. H., Konecky, A. & Zabetakis, P. M. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol* **34**, 163–6 (1990).
10. Hsu, Y. J., Chiu, J. S., Lu, K. C., Chau, T. & Lin, S. H. Biochemical and etiological characteristics of acute hyponatremia in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine* **29**, 369–374 (2005).
11. Lee, C. T., Guo, H. R. & Chen, J. B. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med* **18**, 264–8 (2000).
12. Zhang, X. & Li, X. Y. Prevalence of hyponatremia among older inpatients in a general hospital. *Eur Geriatr Med* **11**, 685–692 (2020).
13. Gankam Kengne, F., Andres, C., Sattar, L., Melot, C. & Decaux, G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM: An International Journal of Medicine* **101**, 583–588 (2008).
14. Renneboog, B., Musch, W., Vandemergel, X., Manto, M. U. & Decaux, G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *American Journal of Medicine* **119**, 71.e1-71.e8 (2006).
15. Terzian, C., Frye, E. B. & Piotrowski, Z. H. Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. *J Gen Intern Med* **9**, 89–91 (1994).
16. Miller, M., Morley, J. E. & Rubenstein, L. Z. Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* **43**, 1410–3 (1995).

17. Liamis, G., Milionis, H. & Elisaf, M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* **52**, 144–53 (2008).
18. Clayton, J. A., Rodgers, S., Blakey, J., Avery, A. & Hall, I. P. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol* **61**, 87–95 (2006).
19. Wilkinson, T. J., Begg, E. J., Winter, A. C. & Sainsbury, R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* **47**, 211–217 (1999).
20. Rossi, J. *et al.* Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute cardiac care* **9**, 82–6 (2007).
21. Gheorghiadu, M. *et al.* Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* **167**, 1998–2005 (2007).
22. Lee, D. S. *et al.* Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* **290**, 2581–7 (2003).
23. Porcel, A. *et al.* Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* **162**, 323–8 (2002).
24. Angeli, P., Wong, F., Watson, H., Ginès, P. & CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* **44**, 1535–42 (2006).
25. Reddy, P. & Mooradian, A. D. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* **63**, 1494–1508 (2009).
26. Spasovski, G. *et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* **170**, G1-47 (2014).
27. Buffington, M. A. & Abreo, K. Hyponatremia: A Review. *J Intensive Care Med* **31**, 223–36 (2016).
28. Pursell, R. A., Lynd, L. D. & Koga, Y. The Use of the Osmole Gap as a Screening Test for the Presence of Exogenous Substances. *Toxicol Rev* **23**, 189–202 (2004).
29. Rasouli, M. Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. *Clin Biochem* **49**, 936–41 (2016).
30. Mount, D. B. The Brain in Hyponatremia: Both Culprit and Victim. *Semin Nephrol* **29**, 196–215 (2009).
31. Danziger, J. & Zeidel, M. L. Osmotic homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **10**, 852–862 (2015).
32. Ellison, D. H. & Berl, T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* **356**, 2064–72 (2007).

33. Skøtt, O. & Jensen, B. L. Cellular and intrarenal control of renin secretion. *Clin Sci (Lond)* **84**, 1–10 (1993).
34. Reid, I. A. The renin-angiotensin system and body function. *Arch Intern Med* **145**, 1475–9 (1985).
35. Desmond, J. Serum osmolality and plasma electrolytes in patients who develop dilutional hyponatremia during transurethral resection. *Can J Surg* **13**, 116–21 (1970).
36. Liamis, G., Liberopoulos, E., Barkas, F. & Elisaf, M. Spurious Electrolyte Disorders: A Diagnostic Challenge for Clinicians. *Am J Nephrol* **38**, 50–57 (2013).
37. Turchin, A., Seifter, J. L. & Seely, E. W. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med* **349**, 1465–9 (2003).
38. Arieff, A. I. & Carroll, H. J. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* **51**, 73–94 (1972).
39. Friedman, E., Shadel, M., Halkin, H. & Farfel, Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* **110**, 24–30 (1989).
40. Berendes, E. *et al.* Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* **349**, 245–9 (1997).
41. Faustini-Fustini, M. & Anagni, M. Beyond semantics: defining hyponatremia in secondary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* **29**, 267–9 (2006).
42. Warner, M. H., Holding, S. & Kilpatrick, E. S. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* **64**, 598–599 (2006).
43. Decaux, G. Is Asymptomatic Hyponatremia Really Asymptomatic? *American Journal of Medicine* **119**, (2006).
44. Verbalis, J. G. *et al.* Hyponatremia-induced osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* **25**, 554–563 (2010).
45. Ayus, J. C., Negri, A. L., Kalantar-Zadeh, K. & Moritz, M. L. Is chronic hyponatremia a novel risk factor for hip fracture in the elderly? *Nephrology Dialysis Transplantation* **27**, 3725–3731 (2012).
46. Verbalis, J. G. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience* **168**, 862–70 (2010).
47. Flentje, K. M., Knight, C. L., Stromfeldt, I., Chakrabarti, A. & Friedman, N. D. Recording patient bodyweight in hospitals: are we doing well enough? *Intern Med J* **48**, 124–128 (2018).
48. Rondon-Berrios, H., Agaba, E. I. & Tzamaloukas, A. H. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int Urol Nephrol* **46**, 2153–2165 (2014).

49. MacMillan, T. E. *et al.* Osmotic Demyelination Syndrome in Patients Hospitalized with Hyponatremia. *NEJM Evidence* **2**, (2023).
50. Guyatt, G. *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* **64**, 383–394 (2011).
51. Song, J. W. & Chung, K. C. Observational studies: Cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg* **126**, 2234–2242 (2010).
52. Movig, K. L. L., Leufkens, H. G. M., Lenderink, A. W. & Egberts, A. C. G. Validity of hospital discharge International Classification of Diseases (ICD) codes for identifying patients with hyponatremia. *J Clin Epidemiol* **56**, 530–5 (2003).
53. Shea, A. M., Curtis, L. H., Szczech, L. A. & Schulman, K. A. Sensitivity of International Classification of Diseases codes for hyponatremia among commercially insured outpatients in the United States. *BMC Nephrol* **9**, 5 (2008).
54. Wolff, J. L., Starfield, B. & Anderson, G. Prevalence, Expenditures, and Complications of Multiple Chronic Conditions in the Elderly. *Arch Intern Med* **162**, 2269 (2002).
55. Guerra, R. S. *et al.* Prediction equations for estimating body weight in older adults. *J Hum Nutr Diet* **34**, 841–848 (2021).
56. Grol, R. & Grimshaw, J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* **362**, 1225–30 (2003).
57. Baiardini, I., Braidò, F., Bonini, M., Compalati, E. & Canonica, G. W. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **9**, 228–33 (2009).

Appendice

Tabella S9. Dettaglio diagnosi principale alla dimissione.

Codice ICD-9	Patologia corrispondente	Coorte Retrospettiva	Coorte Prospettica	Totale
389	Setticemia non specificata	2	1	3
414	Infezione da Escherichia coli (E. coli) in manifestazioni morbose classificate altrove e di sede non specificata	1	0	1
481	Polmonite pneumococcica (polmonite da Streptococco pneumoniae)	1	0	1
486	Polmonite, agente non specificato	1	0	1
586	Insufficienza renale, non specificata	1	0	1
1622	Tumori maligni del bronco principale	0	1	1
1910	Tumori maligni del cervello, eccetto lobi e ventricoli	0	1	1
1976	Tumori maligni secondari di retroperitoneo e peritoneo	0	1	1
2252	Tumori benigni delle meningi cerebrali	0	1	1
2391	Tumori di natura non specificata dell'apparato respiratorio	1	0	1
2536	Altri disordini della neuroipofisi	1	0	1
2761	Ipoosmolarità e/o iponatriemia	8	6	14
2768	Ipopotassemia	1	0	1
3811	Setticemia da Stafilococco aureo	1	1	2
3842	Setticemia da Escherichia coli (E. coli)	2	5	7
3849	Disturbi non specificati della membrana timpanica	1	2	3
4280	Insufficienza cardiaca congestizia non specificata (scompenso cardiaco congestizio non specificato)	0	1	1
4590	Emorragia, non specificata	1	0	1

4829	Polmonite batterica, non specificata	0	1	1
5070	Polmonite da inalazione di cibo o vomito	0	1	1
5568	Altra colite ulcerosa	0	1	1
5579	Insufficienza vascolare dell'intestino, non specificata	1	0	1
5712	Cirrosi epatica alcolica	0	1	1
5849	Insufficienza renale acuta, non specificata	2	4	6
5990	Infezione del sistema urinario, sito non specificato	1	0	1
7835	Polidipsia	1	0	1
27651	Disidratazione	0	1	1
44284	Aneurisma di altre arterie viscerali	0	1	1
48241	Polmonite dovuta a stafilococco aureo	1	0	1
48282	Polmonite da Escherichia coli [E. coli]	1	0	1
51881	Insufficienza respiratoria	10	12	22
51884	Insufficienza respiratoria acuta e cronica	1	1	2
56039	Altro intasamento dell'intestino	1	0	1
68600	Pioderma, non specificato	2	0	2
80841	Frattura chiusa dell'ileo	1	0	1
Totale		44	43	87

Tabella S10. Dettaglio diagnosi secondarie alla dimissione.

Codice ICD.9	Patologia corrispondente	Coorte Retrospettiva	Coorte Prospettica	Totale
30	Gastroenterite da Salmonella	0	1	1
92	Diarrea infettiva	0	1	1
93	Diarrea di presunta origine infettiva	1	0	1
185	Tumori maligni della prostata	0	1	1
311	Disturbo depressivo, non classificato altrove	1	0	1
413	Infezione da bacillo di friedlander in manifestazioni morbose classificate altrove e di sede non specificata	0	1	1
414	Infezione da escherichia coli (e. Coli) in manifestazioni morbose classificate altrove e di sede non specificata	2	1	3
485	Broncopolmonite, non specificata	0	2	2
486	Polmonite, agente non specificato	5	0	5
585	Insufficienza renale cronica	0	1	1
586	Insufficienza renale, non specificata	0	2	2
591	Idronefrosi	0	1	1
843	Infezione intestinale da Campylobacter	0	1	1
845	Malaria mista	0	1	1
1120	Candidiasi della bocca	2	0	2
1140	Coccidioidomicosi primaria (polmonare)	1	0	1
1541	Tumori maligni del retto	1	0	1
1749	Tumori maligni della mammella (della donna), non specificata	1	0	1
1977	Tumori maligni secondari del fegato, specificati come metastatici	1	0	1
2394	Tumori di natura non specificata della vescica	1	0	1
2449	Ipotiroidismo non specificato	1	0	1

2518	Altri disturbi della secrezione insulare	0	1	1
2536	Altri disordini della neuroipofisi	0	1	1
2701	Fenilchetonuria	1	0	1
2761	Ipoosmolarità e/o iponatriemia	31	21	52
2766	Replezione di volumi	0	1	1
2767	Iperpotassemia	1	1	2
2768	Ipopotassemia	6	9	15
2794	Malattia autoimmune non classificata altrove	0	1	1
2800	Anemia da carenza di ferro secondaria a perdita ematica (cronica)	1	1	2
2809	Anemia da carenza di ferro, non specificata	0	2	2
2811	Altra anemia da carenza di vitamina B12	1	1	2
2819	Anemia da carenza non specificata	1	0	1
2830	Anemie emolitiche autoimmuni	0	1	1
2900	Demenza senile, non complicata	1	1	2
2930	Delirium da manifestazioni classificate altrove	1	1	2
2981	Psicosi, tipo agitato	1	0	1
2990	Autismo infantile	0	1	1
3181	Ritardo mentale grave	1	0	1
3321	Parkinsonismo secondario	1	0	1
3481	Danno encefalico da anossia	0	1	1
3518	Sindromi miasteniche in malattie classificate altrove	1	0	1
3811	Setticemia da Stafilococco aureo	1	0	1
3842	Setticemia da Escherichia coli (E. coli)	1	0	1
3960	Stenosi della valvola mitrale e della valvola aortica	1	1	2

4104	Infezione streptococcica in manifestazioni morbose classificate altrove e di sede non specificata, Streptococco, gruppo D	1	0	1
4149	Cardiopatía ischemica cronica non specificata	0	1	1
4189	Altre infezioni batteriche specificate in manifestazioni morbose classificate altrove e di sede non specificata, altri batteri specificati	1	0	1
4275	Arresto cardiaco	1	1	2
4280	Insufficienza cardiaca congestizia non specificata (scompenso cardiaco congestizio non specificato)	8	8	16
4281	Insufficienza del cuore sinistro (scompenso cardiaco sinistro)	0	1	1
4331	Malattia da sars-cov-2 (covid-19) asintomatica, virus identificato	1	1	2
4359	Ischemia cerebrale transitoria non specificata	0	1	1
4371	Altre vasculopatie ischemiche cerebrali generalizzate	1	0	1
4660	Bronchite acuta - Escl.: altra infezione delle vie respiratorie in COVID-19, virus non identificato (519.72)	1	1	2
4801	Polmonite da virus respiratorio sinciziale	0	1	1
4829	Polmonite batterica, non specificata	2	1	3
4846	Polmonite in aspergillosi	1	0	1
4940	Bronchiectasie senza riacutizzazione	0	1	1
5110	Pleurite senza menzione di versamento o di tubercolosi attiva - Escl.: altra infezione delle vie respiratorie in COVID-19, virus non identificato (519.72)	0	1	1
5119	Versamento pleurico non specificato - Escl.: altra infezione delle vie respiratorie in COVID-19, virus non identificato (519.72)	1	0	1
5601	Ileo paralitico	0	1	1

5710	Steatosi epatica alcolica	1	0	1
5724	Sindrome epatorenale	0	1	1
5832	Nefrite e nefropatia, non specificate come acute o croniche, con lesioni di glomerulonefrite membranoproliferativa	0	1	1
5849	Insufficienza renale acuta, non specificata	2	6	8
5853	Malattia renale cronica, stadio III (moderata)	1	1	2
5854	Malattia renale cronica, stadio IV (grave)	1	0	1
5859	Malattia renale cronica, non specificata	0	1	1
5990	Infezione del sistema urinario, sito non specificato	5	5	10
5997	Ematuria	0	1	1
7032	Epatite virale B cronica senza menzione di coma epatico, senza menzione di epatite delta	1	0	1
7109	Malattie diffuse del connettivo, non specificate	0	1	1
7242	Lombalgia	1	0	1
7802	Sincope e collasso	1	1	2
7806	Febbre	2	1	3
7835	Polidipsia	1	0	1
7847	Epistassi	1	0	1
7863	Emottisi	1	0	1
7872	Disfagia	0	1	1
7895	Ascite	0	1	1
7994	Cachessia	0	1	1
8020	Frattura chiusa delle ossa nasali	1	0	1
8054	Frattura chiusa delle vertebre lombari senza menzione di lesione del midollo	1	0	1
8082	Frattura chiusa del pube	1	0	1
9744	Avvelenamento da altri diuretici	1	0	1

20300	Mieloma multiplo, senza menzione di remissione	1	0	1
25000	Diabete mellito, tipo II o non specificato, non definito se scompensato, senza menzione di complicazioni	2	3	5
25001	Diabete mellito, tipo I (diabete giovanile), non definito se scompensato, senza menzione di complicazioni	0	1	1
25002	Diabete mellito, tipo II o non specificato, scompensato, senza menzione di complicazioni	2	2	4
25012	Diabete con chetoacidosi, tipo II o non specificato, scompensato	0	1	1
25070	Diabete tipo II o non specificato, non definito se scompensato, con complicazioni circolatorie periferiche	0	1	1
27651	Disidratazione	1	4	5
28521	Anemia in malattia cronica renale	0	1	1
28529	Anemia da altre malattie croniche	2	3	5
28803	Neutropenia indotta da farmaci	1	0	1
29040	Demenza vascolare, non complicata	1	0	1
30581	Abuso di antidepressivi, continuo	1	0	1
34500	Epilessia generalizzata non convulsiva, senza menzione di epilessia non trattabile	1	0	1
34540	Epilessia parziale, con menzione di alterazione della coscienza, senza menzione di epilessia non trattabile	0	1	1
34590	Epilessia, non specificata, senza menzione di epilessia non trattabile	0	1	1
38010	Otite esterna infettiva, non specificata	1	0	1
41401	Aterosclerosi coronarica di arteria coronarica nativa	1	0	1
42731	Fibrillazione atriale	2	2	4
43882	Disfagia	2	1	3

45111	Flebite e tromboflebite della vena femorale (profonda) (superficiale)	1	0	1
45933	Ipertensione venosa cronica con ulcera e infiammazione	1	0	1
49121	Bronchite cronica ostruttiva, con esacerbazione (acuta)	1	1	2
51881	Insufficienza respiratoria	4	7	11
51883	Insufficienza respiratoria cronica	0	1	1
51909	Complicazione di tracheostomia	1	0	1
53541	Altra gastrite specificata con emorragia	0	1	1
56211	Diverticolite del colon (senza menzione di emorragia)	1	0	1
56401	Costipazione con transito rallentato	1	0	1
56721	Peritonite (acuta) diffusa	0	1	1
57511	Colecistite cronica	0	1	1
72981	Edema degli arti	1	0	1
73739	Altre cifoscoliosi e scoliosi	1	0	1
78009	Altre alterazioni della coscienza	1	0	1
78552	Shock settico	0	1	1
78820	Ritenzione non specificata di urina	4	2	6
78839	Altra incontinenza urinaria	1	0	1
80709	Frattura chiusa di più costole, numero non specificato	1	0	1
99591	Sepsi	6	3	9
99592	Sepsi severa	1	6	7
99664	Infezione e reazione infiammatoria da catetere urinario a permanenza	1	0	1
V0262	Portatore di epatite C	0	1	1
V1005	Anamnesi personale di tumore maligno dell'intestino crasso	0	1	1

V1011	Anamnesi personale di tumore maligno di bronchi e polmoni	2	0	2
V1046	Anamnesi personale di tumore maligno della prostata	1	0	1
V1052	Anamnesi personale di tumore maligno del rene	0	1	1
V1061	Anamnesi personale di leucemia linfoide	0	1	1
V1582	Anamnesi personale di uso di tabacco	0	1	1
V433	Valvola cardiaca sostituita con altri mezzi	0	1	1
V4501	Stimolatore cardiaco in situ	0	1	1
V4502	Defibrillatore cardiaco automatico impiantabile in situ	1	0	1
V4581	Altre patologie successive a interventi chirurgici o procedure, stato postchirurgico di bypass aortocoronarico	0	1	1
V4582	Altre patologie successive a interventi chirurgici o procedure, presenza di angioplastica coronarica percutanea transluminale	5	2	7
V4984	Condizione di allettamento	1	4	5
V5861	Uso a lungo termine (in corso) di anticoagulanti	2	1	23

Tabella S3. Analisi logistica multivariata della variabile dipendente “aderenza elevata alle linee guida”, come definita nel testo, in funzione di un set di variabili predittive. Chi quadrato rapporto di verosimiglianza = 13.4, $p > 0.1005$, pseudo $R^2 = 0.2150$.

Parametro	Odds Ratio	Intervallo di confidenza al 95%	p
Età	1.00	[0.94, 1.08]	0.931
Sesso	5.06	[0.86, 29.82]	0.073
Valore di sodio all'ingresso	0.87	[0.74, 1.02]	0.096
Durata della degenza	0.96	[0.82, 1.12]	0.591
Inizio del trattamento al DEA	0.14	[0.02, 0.86]	0.033
N. di patologie concomitanti	0.90	[0.46, 1.77]	0.763
N. di farmaci assunti	1.27	[0.43, 3.73]	0.660
Numero di controlli di sodio	2.26	[0.59, 8.65]	0.235

Tabella S4. Analisi dell'associazione tra sesso alla nascita dei pazienti e numero di controlli di sodio eseguiti. Le frequenze percentuali sono riportate tra parentesi.

Numero di controlli di sodio	Sesso femminile	Sesso maschile	P
0	3 (5.6)	1 (3.0)	0.45
1	27 (50)	12 (36.4)	
2	20 (37)	18 (54.6)	
3	4 (7.4)	2 (6.0)	

Tabella S5. Analisi dell'associazione tra età media dei pazienti e numero di controlli di sodio eseguiti.

Numero di controlli di sodio	Età media	P
0	82.8	0.68
1	79.7	
2	78.6	
3	82.3	