

Dysnatrémie : faut-il y prêter attention ?

Dysnatremia: Should we Take Into Account Mild to Severe Asymptomatic Dysnatremia at Bedside?

G. Claisse · M. Darmon

Reçu le 26 mai 2014 ; accepté le 25 août 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé Les dysnatrémies sont des désordres hydroélectrolytiques fréquents. Elles témoignent le plus souvent d'un trouble primitif de l'osmolarité extracellulaire. Enfin, elles peuvent être un motif d'hospitalisation en réanimation lorsqu'elles sont profondes ou d'installation rapide, ou une complication acquise pendant l'hospitalisation. Au-delà des complications neurologiques usuelles, un nombre croissant de travaux soulignent l'association entre dysnatrémies et pronostic défavorable. Cette association a été mise en évidence aussi bien en réanimation qu'en chirurgie, en médecine ou chez les brûlés. Enfin, elle concerne aussi bien les hyponatrémies que les hypernatrémies, et cela qu'elles soient acquises au cours du séjour ou présentes dès l'admission. Cette association est probablement expliquée en partie par des facteurs confondants : motif d'admission, sévérité du patient, impact des traitements reçus. La prévention ou le traitement des dysnatrémies pourraient de plus être un reflet de la qualité des soins et expliquer ainsi l'impact pronostique des dysnatrémies. Enfin, de possibles effets systémiques extraneurologiques des dysnatrémies ont été suggérés et pourraient participer à cette association pronostique. Ces données suggèrent de prêter une plus grande attention à ce désordre hydroélectrolytique et de mettre en place une prise en charge adaptée à chaque fois que possible, y compris en l'absence de symptomatologie neurologique.

Mots clés Hyponatrémie · Hypernatrémie · Œdème cérébral · Pronostic · Réanimation

Abstract Dysnatremia is common either on admission or during the stay in the intensive care unit (ICU). Natremia is

G. Claisse · M. Darmon (✉)
Service de réanimation polyvalente, hôpital Nord,
CHU de Saint-Étienne, avenue Albert Raymond,
F-42270 Saint-Priest-en-Jarez
e-mail : michael.darmon@chu-st-etienne.fr

M. Darmon
Faculté de médecine de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

related to free water metabolism and intracellular water content. Profound and acute dysnatremia may represent the major reason for ICU admission. Besides the usual neurological symptoms of severe dysnatremia, increasing evidences suggest that dysnatremia may be associated with adverse outcome. Several studies have demonstrated that mild-to-severe dysnatremia are associated with poor outcome in the critically-ill, post-operative, burnt and hospitalized patients with various comorbidities. Confounding factors including case-mix, underlying comorbidities, and medications may influence fatal outcome associated with dysnatraemia, which becomes the main reason for ICU admission. Dysnatraemia also represents a marker of quality of care and attention paid by the physicians in charge to salt and water homeostasis. Finally, deleterious effects of mild-to-severe dysnatraemia on organ function cannot be ruled out. The relationship between changes in serum sodium and hospital mortality suggests that more attention should be paid to this metabolic disturbance. Even mild asymptomatic abnormal serum sodium concentration should be treated adequately.

Keywords Hyponatremia · Hypernatremia · Cerebral edema · Prognosis · Intensive care unit

Introduction

Les dysnatrémies font partie des désordres hydroélectrolytiques les plus fréquents. Elles peuvent être un motif d'hospitalisation en réanimation lorsqu'elles sont profondes ou d'installation rapide, ou une complication acquise pendant l'hospitalisation, alourdissant le pronostic [1–4].

Préciser l'épidémiologie des dysnatrémies est difficile tant les définitions utilisées sont variables. La natrémie est habituellement finement régulée et ses valeurs physiologiques sont comprises entre 138 et 142 mmol/l [3]. Une natrémie inférieure ou égale à 135 mmol/l définit habituellement

l'hyponatrémie (Tableau 1) [4] ; sa prévalence en réanimation varie de 17 à 28 % selon les études [5,6]. La majorité est faite d'hyponatrémies dites légères (natrémie entre 130 et 135 mmol/l), avec une prévalence de 15 à 20 % [5-7]. Une natrémie supérieure ou égale à 155 mmol/l définit habituellement l'hypernatrémie (Tableau 1) [4]. Sa prévalence varie de 6 % à 9 %, essentiellement (85 %) sous forme d'hypernatrémies légères (145 à 150 mmol/l) [5-7].

Les dysnatrémies, même légères, sont associées à une aggravation du pronostic vital que leur retentissement neurologique ne suffit pas à expliquer [6,7]. Ceci suggère l'importance du dépistage, de la prévention et d'une prise en charge rigoureuse de ces dernières.

Rappels physiopathologiques

La natrémie reflète l'hydratation intracellulaire [1-3]. Si les hyponatrémies peuvent être iso- ou hypo-osmotiques, les hypernatrémies quant à elles sont systématiquement associées à une hyperosmolalité et une déshydratation extracellulaire [1-4].

Les dysnatrémies sont le reflet d'un trouble de l'osmolarité plasmatique rendant compte de perturbations de l'hydratation du secteur intracellulaire. Ces trois notions (natrémie, osmolarité plasmatique et hydratation intracellulaire) sont ainsi intimement liées. L'osmolarité plasmatique se définit comme le rapport des osmoles plasmatiques (donc extracellulaires) sur le volume d'eau plasmatique et peut être approchée, bien que de manière imparfaite, par une formule incluant les principaux déterminants usuels de l'osmolarité [$\omega_p = (\text{Na}) \times 2 + (\text{U}) + (\text{G})$] où ω_p est l'osmolarité plasmatique, (Na) la natrémie, (U) l'azotémie (concentration en urée) et (G) la glycémie. Le sodium représente la principale osmole active du secteur extracellulaire, raison pour laquelle la natrémie est souvent le reflet de l'osmolarité plasmatique. L'eau libre diffuse librement entre le secteur intracellulaire et le secteur extracellulaire selon un gradient osmotique transmembranaire. À l'état normal, les osmoles sont équilibrées entre les deux secteurs. L'excès de sodium extracellulaire entraîne donc un appel d'eau libre du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire, responsable d'une déshydratation intracellulaire. Inversement, le défaut relatif d'osmoles, c'est-à-dire le plus souvent de sodium, favorise un trans-

fert passif d'eau vers le secteur intracellulaire, responsable d'une hyperhydratation intracellulaire.

L'hyponatrémie, contrairement à l'hypernatrémie, peut cependant être associée à une osmolarité plasmatique basse (cas habituel), normale, voire élevée (présence extracellulaire d'osmoles, notamment hyperglycémie marquée) [1,3].

Les troubles de la natrémie dépendent essentiellement de l'eau libre, et plus précisément de variations relatives de l'eau libre par rapport au sodium. La régulation de l'eau libre repose sur deux mécanismes : la sensation de soif et l'accès libre à l'eau d'une part, la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) d'autre part [2,3]. Ceci explique que les maladies associées à une difficulté d'accès à l'eau (âge avancé, troubles neuropsychiatriques, perte d'autonomie) soient un facteur de risque important d'hypernatrémie [8-11]. La sécrétion de l'ADH est régulée par des osmorécepteurs permettant l'adaptation du volume d'eau libre à l'osmolarité plasmatique [1-3,12]. Néanmoins, l'ADH répond aussi à plusieurs autres stimuli et notamment à l'hypovolémie extracellulaire par le biais de barorécepteurs carotidiens ou par l'influence des catécholamines sur la sécrétion d'ADH [12]. Cette grande hétérogénéité dans les mécanismes influençant la régulation du métabolisme de l'eau explique, en partie, la multiplicité des situations pouvant se compliquer d'une hyponatrémie ou lui être associées.

Hyponatrémie

Présentation clinique et diagnostique étiologique

L'hyponatrémie est le plus souvent le reflet d'un excès d'eau libre par rapport au sodium, responsable d'une hyperhydratation intracellulaire. Les signes cliniques sont généralement discrets et principalement neurologiques, allant de la simple confusion au coma [1,3]. Ces signes sont la conséquence d'un œdème cérébral, résultant de l'hyperhydratation intracellulaire. Ils dépendent plus de la vitesse d'installation que de la profondeur de l'hyponatrémie [1,4]. Au-delà des signes neurologiques qui sont classiques, plusieurs auteurs ont suggéré des conséquences extraneurologiques de l'hyponatrémie, dont notamment une diminution de la compliance myocardique résultant d'un œdème myocardique [13].

La démarche diagnostique devant une hyponatrémie est complexe. Un travail a étudié la performance d'un réanimateur expérimenté et celle d'un jeune médecin utilisant un algorithme, à diagnostiquer et traiter de manière adéquate une hyponatrémie pendant les 24 premières heures d'hospitalisation, par comparaison à la référence établie par un expert en fin d'hospitalisation [14]. La performance du réanimateur était médiocre par rapport à la référence, avec 32 % de diagnostics étiologiques concordants, et seulement 48 %

Tableau 1 Classification biologique des dysnatrémies [4,5]

	Hyponatrémie	Hypernatrémie
Légère	130-135	145-149
Modérée	125-129	150-154
Profonde	< 125	> 155

de traitements adaptés [14]. L'utilisation de l'algorithme décisionnel, incluant la mesure des osmolalités plasmatique et urinaire et l'évaluation du volume extracellulaire à l'aide de la natriurèse, obtenait une concordance diagnostique de 71 % et thérapeutique de 86 % [14]. Ces données suggèrent la grande difficulté à poser un diagnostic étiologique et proposer une prise en charge thérapeutique satisfaisante dans ce contexte. L'utilisation d'un algorithme décisionnel, tel que celui proposé par la dernière conférence de consensus (Fig. 1), doit être encouragée afin d'améliorer la prise en charge de ces patients [4,14]. Si la mesure de l'osmolalité plasmatique permet d'éliminer une hyponatrémie iso-osmotique, elle est rarement disponible, notamment en urgence. En l'absence de facteur de risque d'hyponatrémie iso-osmotique (molécule endogènes en excès : glucose, urée, triglycérides ; ou présence de molécules exogènes : mannitol, produits de contraste iodés hyperosmotiques, immunoglobulines polyvalentes), il est accepté de considérer une hyponatrémie comme hypo-osmotique même si la mesure de l'osmolalité plasmatique n'est pas disponible [4].

Principales causes

Peu d'études ont évalué finement les causes et mécanismes des hyponatrémies chez le patient de réanimation. De façon plus large, chez le patient hospitalisé, il y environ un tiers d'hyponatrémies de dilution liées à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, et un tiers d'hyponatrémies de déplétion associées à une hypovolémie extracellulaire [1,3,14]. Deux autres causes sont fréquentes : les hyponatrémies d'inflation associées à une hypervolémie extracellulaires (20 %), dont deux cas sur trois par insuffisance cardiaque congestive ; et les hyponatrémies associées aux diurétiques (7 %) [1,3,14].

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'une hyponatrémie dépend d'une part de sa gravité (profondeur et vitesse d'installation, Tableau 2), d'autre part du mécanisme en cause. La restriction hydrique

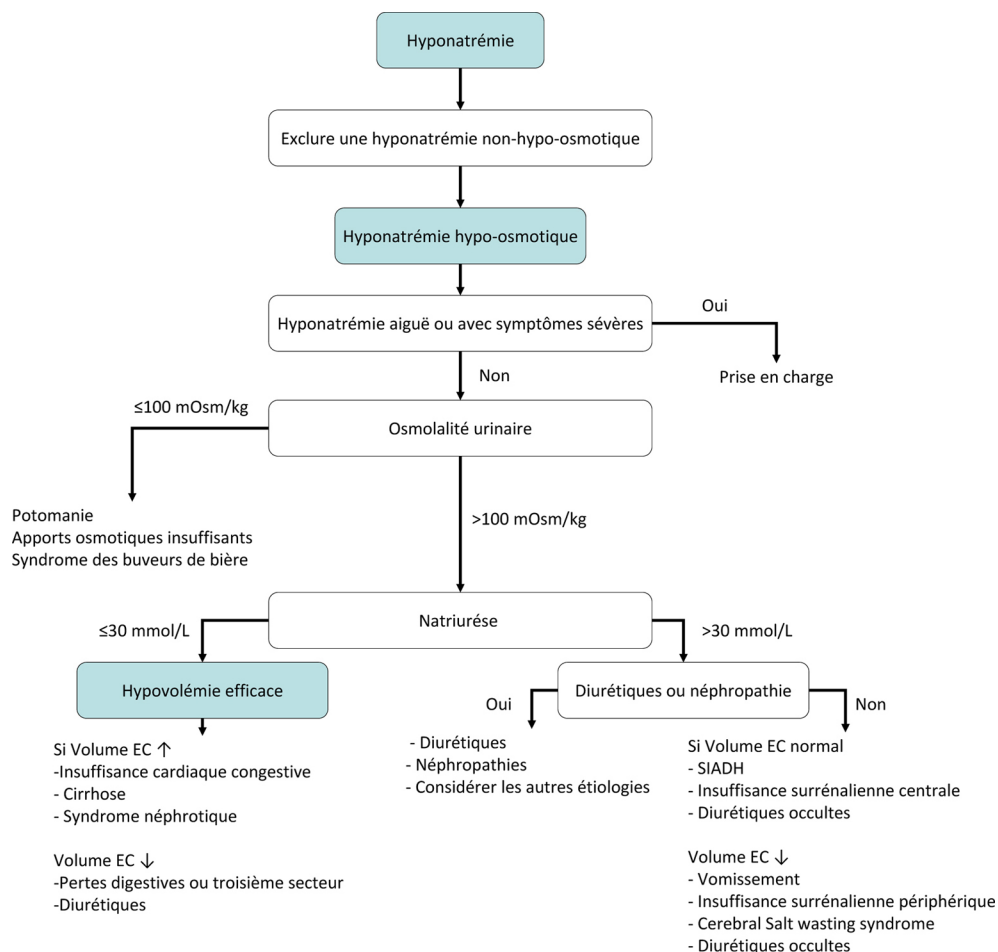


Fig. 1 Arbre diagnostique proposé par la conférence de consensus de 2014 et adapté de G. Spasovski et al. [4]. EC : extracellulaire ; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Tableau 2 Classification des hyponatrémies selon la vitesse d'installation et la symptomatologie [4]

Type d'hyponatrémie	
Aiguë	< 48 heures
Chronique	≥ 48 heures
Symptomatologie	
Modérée	Nausées, vomissements Confusion Céphalées
Sévère	Détresse respiratoire Dysfonction cardiaque Somnolence profonde Crises convulsives Coma (<i>Glasgow Coma Scale</i> < 8)

s'impose dans tous les cas, à l'exception de certaines hyponatrémies avec hypovolémie extracellulaire [3,4].

L'apport de soluté salé isotonique corrige les hyponatrémies associées à une hypovolémie extracellulaire. En cas de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), leur utilisation peut par contre être associée à une rétention significative d'eau libre.

La restriction des apports hydrosodés associée aux diurétiques est indiquée dans les hyponatrémies avec hyperhydratation extracellulaire.

En cas de SIADH, l'apport de solutés à pouvoir osmotique tel l'urée, a été testé avec succès en réanimation [15], sans être recommandé à ce jour.

Dans les troubles mixtes de l'hydratation, la correction du secteur extracellulaire, en cause dans la genèse ou l'entretien de l'hyponatrémie, permet le plus souvent de corriger le trouble de l'hydratation intracellulaire [1,3].

Les solutés salés hypertoniques sont indiqués dans le traitement immédiat des hyponatrémies profondes symptomatiques [4].

Les hyponatrémies symptomatiques sont une urgence médicale et doivent être prises en charge en service de soins intensifs. Dans ce contexte de gravité, il est recommandé, indépendamment du caractère aigu ou chronique de l'hyponatrémie, d'utiliser du soluté salé hypertonique et de cibler une augmentation de 5 mmol/l de la natrémie au cours de la première heure [4]. En cas d'amélioration clinique, il est recommandé de cesser les apports en soluté salé hypertonique, et de viser une correction de 10 mmol/l au cours des premières 24 heures puis de 8 mmol/l/j par la suite [4]. En l'absence d'amélioration, il est proposé de poursuivre les solutés salés hypertoniques, sans toutefois corriger la natrémie au-delà de 10 mmol/l [4]. Le concept est de corriger rapidement les conséquences neurologiques immédiates de l'hyponatrémie tout en cherchant à réduire la survenue d'une myélinolyse. Des études maintenant anciennes ont suggéré

que cette complication était à la fois fréquente et liée à une correction trop rapide de la natrémie [16]. Ainsi, la totalité des séquelles neurologiques observées dans l'étude de Sterns et al. survenait chez des patients ayant une correction supérieure à 12 mmol/l/j ou supérieure à 18 mmol/l et par 48 heures [16]. Certaines formules ont été proposées pour prédire la vitesse de correction, mais leur performance est limitée [17–19]. L'utilisation de soluté salé hypertonique a été associée à des risques de sur-correction dépassant les objectifs habituels [18,19]. Il convient donc de réaliser une surveillance rapprochée du ionogramme sanguin chez tout patient présentant une hyponatrémie sévère ou symptomatique traitée par soluté salé hypertonique, de façon à respecter strictement l'objectif thérapeutique (corriger l'hyponatrémie jusqu'à sortir de la zone à risque d'œdème cérébral) et à ralentir ensuite la vitesse de correction de la natrémie [4]. En cas de correction trop rapide, l'arrêt des apports de soluté salé est à réaliser en priorité. L'adjonction de soluté hypotonique pour revenir dans les zones cibles, ou l'utilisation de DDAVP, ont été proposés par certains experts et validés récemment dans une étude de preuve de concept [20]. Cette dernière mesure thérapeutique ne devrait cependant être réservée qu'aux situations le plus extrêmes. Cette nécessité de surveillance rapprochée et d'adaptation thérapeutique instantanée justifie l'admission en réanimation ou en soins intensifs de toute hyponatrémie sévère.

Hypernatrémie

Présentation

La sensation de soif est le premier signe de l'hypernatrémie. Sa persistance et son aggravation sont donc liées à une impossibilité d'accès à l'eau, ou à une incapacité à ressentir ou exprimer la soif (âge, troubles neurologique ou psychiatrique) [2,3]. Les autres signes sont neurologiques, dépendant comme pour l'hyponatrémie de la vitesse d'installation et de la profondeur de l'hypernatrémie [2, 3]. La fièvre est un signe classique mais ni sensible ni spécifique [21]. Tout comme l'hyponatrémie, l'hypernatrémie a été associée à un retentissement systémique avec diminution de la contractilité myocardique [22,23], apparition d'une résistance à l'insuline [24] et survenue d'atélectasies.

Principales causes en réanimation

À la différence de l'hyponatrémie où l'osmolarité plasmatique peut être variable, toutes les hypernatrémies sont associées à une hyperosmolarité et à un déficit en eau libre. En réanimation, 40 à 60 % des patients hypernatrémiques ont une balance hydrosodée positive avec apport de grandes quantités de solutions salées [21,25]. L'autre moitié des

patients présente une baisse du volume intracellulaire avec des pertes insensibles liées à la fièvre, aux pertes digestives ou rénales (diurèse osmotique liées à une hyperglycémie ou à des perfusions de mannitol) [21, 25]. Le diabète insipide semble être une cause marginale d'hyponatrémie en réanimation en dehors de certaines situations très spécifiques (traumatisme crânien ou neurochirurgie).

Prise en charge thérapeutique

Comme pour les hyponatrémies, la prise en charge dépend de la gravité du tableau clinique. Les hypernatrémies symptomatiques ou d'installation rapide doivent être prises en charge en unité de soins intensifs. En cas de troubles associés de l'hydratation extracellulaire, bien que l'objectif principal soit de rétablir une volémie normale, le déficit en eau est systématique et doit être corrigé. Le déficit hydrique est habituellement sous-estimé et il est nécessaire de calculer ce dernier afin d'adapter les apports en eau aux besoins [21,26]. Comme pour les hyponatrémies, la performance des formules ayant pour objet de prédire l'évolution de la natrémie est limitée et il est nécessaire de réaliser une surveillance rapprochée [17].

Conséquences pronostiques des dysnatrémies

Au-delà des complications neurologiques usuelles, plusieurs travaux anciens avaient souligné l'association entre dysnatrémie sévère et mortalité chez le patient hospitalisé [8] et chez le patient de réanimation [27]. Ces données ont été confirmées récemment chez les patients de réanimation [5–7,28–33], de chirurgie [34–36], brûlés [37] ou de médecine [38,39]. Ces études ont confirmé l'impact pronostique délétère aussi bien des hyponatrémies que des hypernatrémies, qu'elles soient acquises au cours du séjour ou présentes dès l'admission. Cette association pronostique a, de plus, été retrouvée y compris pour des dysnatrémies considérées comme minimales [5–7], l'impact pronostique des dysnatrémies se répartissant selon une courbe en U centrée sur les valeurs normales (Fig. 2) [5–7]. Pour les dysnatrémies présentes à l'admission en réanimation, leur correction dans les trois premiers jours était associée à un meilleur pronostic [29]. La vitesse de correction semblait également associée au pronostic [29].

L'impact pronostique des dysnatrémies ne peut cependant être expliqué par leurs conséquences neurologiques. La plupart des patients présente en effet une dysnatrémie légère à modérée le plus souvent asymptomatique. Un travail récent chez près de 210 000 patients hospitalisés a montré une mortalité plus élevée chez les patients présentant une hyponatrémie (6,1 % vs 2,3 %), mais seulement trois décès (0,1 % des hyponatrémies) semblant attribuables à l'hyponatrémie elle-

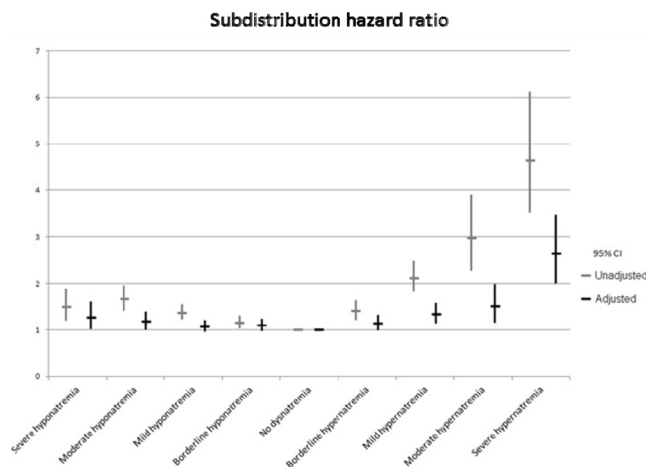


Fig. 2 Influence des dysnatrémies sur le pronostic en fonction de leur sévérité. Reproduit de Darmon et al. avec autorisation [6]. Relation entre la natrémie à l'admission à l'hôpital et la mortalité à J30. La distribution des rapports de risque instantané (intervalle de confiance à 95 %) est représentée avant (gris clair) et après (gris foncé) ajustement sur les variables confondantes.

même [40]. Tous les autres décès étaient attribués au contexte pathologique aigu (sepsis ou insuffisance rénale aiguë) ou chronique [40].

Quatre facteurs non exclusifs peuvent expliquer cette association pronostique : (i) Tout d'abord, la dysnatrémie est témoin de la gravité immédiate du patient, de son terrain, et du motif d'admission [3,11,27]. Ainsi, l'existence d'une cardiopathie chronique, d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique, d'une affection pulmonaire ou neurologique expliquant l'admission en réanimation, et fréquemment associée à un SIADH, d'une maladie psychiatrique sous-jacente ou d'un trouble cognitif avancé limitant l'accès à l'eau, sont à la fois des facteurs de risque de dysnatrémie et des facteurs pronostiques en eux-mêmes [9,21,25] ; (ii) ensuite, l'utilisation de certains traitements, tels les apports massifs en solutés hypertoniques ou riche en chlore, ou telle l'épuration extrarénale, est associée avec la prise en charge de la dysnatrémie ou de sa cause et avec le pronostic des patients [21,25,41]. Aucune des études précédemment citées n'a pu évaluer l'impact pronostique des dysnatrémies en prenant en compte la totalité des facteurs confondants potentiels ; (iii) de même, les dysnatrémies, notamment acquises en réanimation, y reflètent probablement la qualité des soins. Plusieurs études ont souligné l'impact de pratiques cliniques inadaptées dans la survenue de dysnatrémie chez les patients hospitalisés [21,25,42] : caractère insuffisant de la surveillance du poids ou du bilan entrée-sortie [42], présence de facteurs associés à un excès évitable de pertes insensibles excessives, pertes en eau libre compensées par des solutés salés ou insuffisamment compensées [21,25,26]. L'ensemble de ces éléments suggèrent que la dysnatrémie acquise

pourrait être un marqueur de la qualité des soins et constituer un événement indésirable partiellement évitable [43] ; (iv) enfin, bien que les données physiologiques dans ce domaine soient discutables, plusieurs arguments suggèrent l'existence de conséquences systémiques des dysnatrémies : retentissement sur les fonctions diastolique et systolique, l'hématose ou l'équilibre glycémique pouvant participer à la survenue de défaillance multiviscérale [22–24]. En l'absence de données de haut niveau de preuve, il ne s'agit toutefois que d'une hypothèse.

Compte tenu de l'impact pronostique des dysnatrémies, de l'effet apparemment positif d'une correction précoce sur le devenir des patients, de la concordance des différentes études réalisées, il serait pertinent de réaliser une étude randomisée, qui pourrait s'intéresser à l'impact de recommandations groupées sur la prévention et la prise en charge des dysnatrémies sur le devenir des patients. À défaut de démontrer la causalité de la relation entre dysnatrémie et pronostic, une étude de ce type pourrait évaluer l'impact d'une attention accrue dans ce domaine et d'une prise en charge standardisée sur le devenir des patients.

Conclusion

Les dysnatrémies concernent un quart à un tiers des patients de réanimation. Les hyponatrémies sont liées au motif d'admission en réanimation, à la sévérité et aux comorbidités. L'absence d'accès libre à l'eau et les erreurs de gestion des apports hydrosodés sont les principaux mécanismes des hypernatrémies qui sont donc le plus souvent iatrogènes.

L'ensemble des données récentes doit nous amener à modifier notre regard sur ce trouble métabolique. Certes il peut être pourvoyeur de complications neurologiques. Cependant les dysnatrémies notamment légères ou modérées ne sont que rarement associées à des complications neurologiques symptomatiques. En revanche, les études récentes montrent de manière concordante que les dysnatrémies sont associées à une augmentation de la mortalité. Cette association est probablement expliquée par (i) le rôle propre du motif d'admission, de la sévérité du patient, et de l'affection causale ; (ii) l'impact pronostique des traitements administrés, qu'ils combattent la dysnatrémie d'admission ou qu'ils la favorisent (dysnatrémie secondaire) ; (iii) la qualité des soins, notamment quant à la gestion de l'équilibre hydrosodé, dont les dysnatrémies ne seraient qu'un reflet ; et (iv) par un possible effet systémique extraneurologique des dysnatrémies.

Plusieurs questions restent en suspens et mériteraient d'être abordées par des études ultérieures. Ainsi, l'apport d'un algorithme diagnostique peut-il permettre d'améliorer en condition réelle la pertinence de nos diagnostics et l'adéquation des traitements proposés en cas d'hyponatrémie ?

Une vigilance accrue dirigée vers ce trouble de l'hydratation peut-elle permettre de réduire la prévalence des dysnatrémies acquises voire d'améliorer le pronostic des patients ? Enfin, l'influence des dysnatrémies sur le métabolisme glucidique ou la fonction myocardique mériterait d'être confirmée, de même que l'impact pronostique des dysnatrémies dans des conditions spécifiques telle la neuro-agression.

Liens d'intérêts : M. Darmon déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport avec le manuscrit. Ses conflits d'intérêts non liés : orateur/modérateur pour Hospal, BMS, MSD, Astellas. Bourses de recherche ou aide à la recherche pour Astute Medical, MSD. G. Claisse déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- Adrogue HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 342:1581–9
- Adrogue HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 342:1493–9
- Kumar S, Berl T (1998) Sodium. *Lancet* 352:220–8
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al (2014) Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 40:320–331.
- Funk G-C, Lindner G, Druml W, et al (2010) Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 36:304–11
- Darmon M, Diconne E, Souweine B, et al (2013) Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care* 17:R12
- Sakr Y, Rother S, Ferreira AMP, et al (2013) Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Crit Care Med* 41:133–42
- Polderman KH, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG (1999) Hyponatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? *Crit Care Med* 27:1105–8
- Bruce JM, Harrington CJ, Foster S, Westervelt HJ (2009) Common blood laboratory values are associated with cognition among older inpatients referred for neuropsychological testing. *Clin Neuropsychol* 23:909–25
- Solomon LR, Lye M (1990) Hyponatremia in the elderly patient. *Gerontology* 36:171–9
- Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL (1988) Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med* 318:397–403
- Baylis PH (1987) Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 253:R671–678
- Carter YM, Jia CX, Soto PF, et al (1998) Diastolic properties, myocardial water content, and histologic condition of the rat left ventricle: effect of varied osmolality of a coronary perfusate. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 17:140–9
- Fenske W, Maier SKG, Blechschmidt A, et al (2010) Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med* 123:652–7
- Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A (2010) Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care* 14:R184

16. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP (1994) Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 4:1522-30
17. Lindner G, Schwarz C, Kneidinger N, et al (2008) Can we really predict the change in serum sodium levels? An analysis of currently proposed formulae in hypernatraemic patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 23:3501-8
18. Berl T (2007) The Adroque-Madias formula revisited. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:1098-9
19. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, et al (2007) Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:1110-7
20. Rafat C, Schortgen F, Gaudry S, et al (2014) Use of desmopressin acetate in severe hyponatremia in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:229-37
21. Hoorn EJ, Betjes MGH, Weigel J, Zietse R (2008) Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. *Nephrol Dial Transplant* 23:1562-8
22. Kozeny GA, Murdock DK, Euler DE, et al (1985) In vivo effects of acute changes in osmolality and sodium concentration on myocardial contractility. *Am Heart J* 109:290-6
23. Lenz K, Gössinger H, Laggner A, et al (1986) Influence of hypernatremic-hyperosmolar state on hemodynamics of patients with normal and depressed myocardial function. *Crit Care Med* 14:913-4
24. Bratusch-Marrain PR, DeFronzo RA (1983) Impairment of insulin-mediated glucose metabolism by hyperosmolality in man. *Diabetes* 32:1028-34
25. Lindner G, Kneidinger N, Holzinger U, et al (2009) Tonicity balance in patients with hypernatremia acquired in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 54:674-9
26. Bataille S, Baralla C, Torro D, et al (2014) Undercorrection of hypernatremia is frequent and associated with mortality. *BMC Nephrol* 15:37
27. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957-63
28. Darmon M, Timsit J-F, Francois A, et al (2010) Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 25:2510-5
29. Darmon M, Pichon M, Schwebel C, et al (2014) Influence of Early Dysnatraemia Correction on Survival of Critically Ill Patients. *Shock* 41:394-9
30. Lindner G, Funk G-C, Schwarz C, et al (2007) Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 50:952-7
31. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, et al (2008) The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care* 12:R162
32. Waite MD, Fuhrman SA, Badawi O, et al (2013) Intensive care unit-acquired hypernatremia is an independent predictor of increased mortality and length of stay. *J Crit Care* 28:405-12
33. Güçyetmez B, Cimet Ayyıldız A, Ogan A, et al (2014) Dysnatremia on intensive care unit admission is a stronger risk factor when associated with organ dysfunction. *Minerva Anestesiol* (in press)
34. Leung AA, McAlister FA, Rogers SO Jr, et al (2012) Preoperative hyponatremia and perioperative complications. *Arch Intern Med* 172:1474-81
35. Leung AA, McAlister FA, Finlayson SR, Bates DW (2013) Preoperative hypernatremia predicts increased perioperative morbidity and mortality. *Am J Med* 126:877-86
36. Lindner G, Funk GC, Lassnigg A, et al (2010) Intensive care-acquired hypernatremia after major cardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Intensive Care Med* 36:1718-23
37. Namdar T, Siemers F, Stollwerck PL, et al (2010) Increased mortality in hypernatremic burned patients. *Ger Med Sci* 8:1-6
38. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler G-M, et al (2012) Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med* 125:1125
39. Salahudeen AK, Doshi SM, Shah P (2013) The frequency, cost, and clinical outcomes of hypernatremia in patients hospitalized to a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 21:1871-8
40. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD (2011) Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 6:960-5
41. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al (2010) Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 6:107-15
42. Herrod PJJ, Awad S, Redfern A, et al (2010) Hypo- and hypernatraemia in surgical patients: is there room for improvement? *World J Surg* 34:495-9
43. Lindner G (2013) Hypernatremia in the intensive care unit--an iatrogenic complication? *J Crit Care* 28:214-5