

## **L' uso dei Diuretici nella pratica clinica**

I diuretici sono farmaci in grado di inibire, completamente, o in parte, il riassorbimento del sodio (e, o meno, di uno dei suoi anioni di accompagnamento) lungo uno dei segmenti che compongono il nefrone umano. Tali farmaci inducono anche vasodilatazione periferica. Per tali caratteristiche sono utilizzati sia nel trattamento della ipertensione che nel trattamento della espansione patologica del volume extracellulare.

### Utilizzo Anti-Ipertensivo dei Diuretici:

L' effetto vasodilatante, tipico, in particolare, dei diuretici Tiazidici e dei Diuretici dell' Ansa ( per le differenti categorie dei diuretici vedi oltre) si esplica sui vasi periferici ed è indipendente dall' aumento della natriuresi indotto da questi farmaci: vale a dire che la diminuzione della pressione arteriosa non è secondario ad un calo del volume plasmatico (secondario all' aumento della natriuresi). Infatti, misurando il volume plasmatico a 48 -72 ore dall' avvio della terapia diuretica, in un soggetto affetto da ipertensione arteriosa essenziale, il volume plasmatico è identico a quello misurato pre-terapia, ma si riscontra contemporaneamente, un calo della pressione arteriosa. Ad ulteriore dimostrazione di ciò, sta il fatto che l' adozione di una dieta iposodica non sortisce un calo della pressione arteriosa in un soggetto affetto da ipertensione essenziale. L' unica eccezione (efficacia antiipertensiva dei diuretici in relazione anche al loro effetto di incremento della natriuresi) è costituita da quella "nicchia" di pazienti affetti dalla cosiddetta "Ipertensione Volume-Dipendente". In questi casi (epidemiologicamente molto meno frequenti: sono, però, l' 85% dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica o sono pazienti con disturbi endocrini che inducono una sodio-ritensione) l' aumento della natriuresi indotta dal diuretico contribuisce al controllo pressorio (attraverso una riduzione del volume plasmatico) e tale effetto si somma a quello vasodilatante periferico (vedi oltre: effetti della furosemide in corso di Insufficienza renale cronica).

### Utilizzo dei diuretici nel trattamento delle condizioni edematose:

Nelle condizioni edematose si ha una ritenzione idrosalina con incremento del volume extracellulare del paziente. In queste condizioni, al fine di restituire un corretto volume extracellulare al soggetto, si può ricorrere all' uso dei farmaci diuretici che, attraverso un incremento della diuresi, sortiscono tale effetto. L' Entità del Riassorbimento Sodico lungo il Nefrone dipende dalla Sezione di Tubulo considerata (vedi Figura 1). Nel Tubulo Proximale (TP) si riassorbe dal 60 al 70% del Carico Filtrato di Sodio. Nella Branca Ascendente dell'Ansa di Henle si riassorbe dal 20 al 25% del

Carico Filtrato di Sodio. Nel Segmento Diluente Corticale si riassorbe dal 3 al 5% del Carico Filtrato di Sodio, Nel Tubulo Distale si riassorbe dall' 1 al 5% del Carico Filtrato di Sodio.

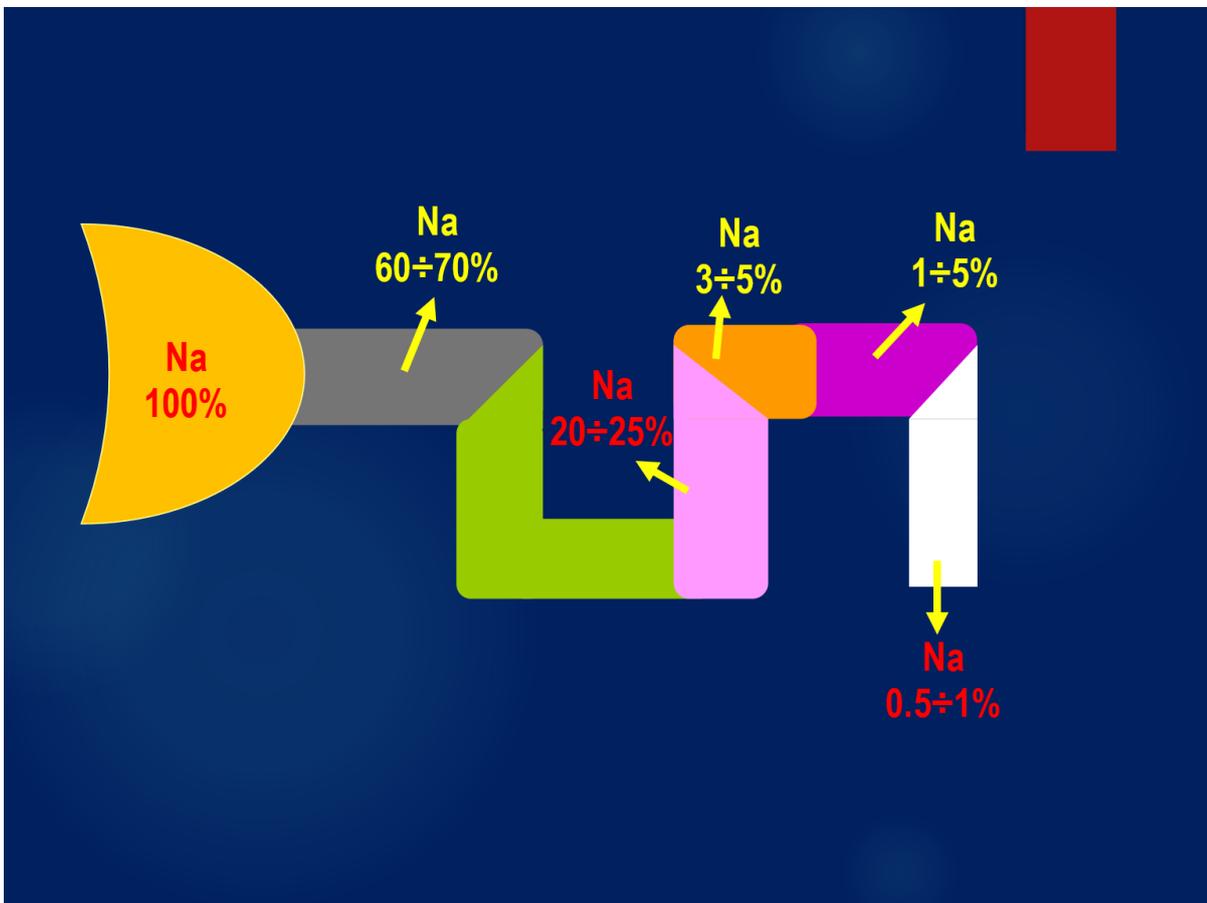


Figura 1: Entità del riassorbimento sodico nelle varie porzioni del nefrone

L'efficacia di un diuretico è quindi relata alla sede anatomica in cui la singola classe di diuretici agisce ( vedi Figura 2)

# Siti di Azione dei Diuretici



Figura: A ciascuna sezione del nefrone corrisponde una classe di diuretici che, in quel sito, inibisce il riassorbimento sodico.

## Tubulo prossimale:

In questo tratto del nefrone viene riassorbito il 60-70% del Sodio Filtrato. I diuretici che agiscono inibendo il Riassorbimento del Sodio a questo livello sarebbero i più potenti in assoluto e sono rappresentati dagli Inibitori dell'Anidrasi Carbonica e dai Diuretici Osmotici, ma entrambe queste classi di farmaci non possono essere somministrati cronicamente.

## INIBITORI dell' Anidrasi Carbonica: l' ACETAZOLAMIDE

L' acetazolamide è un inibitore dell'Anidrasi Carbonica che determina un calo del riassorbimento del bicarbonato di Na (circa il 90% del bicarbonato filtrato viene riassorbito dal tubulo prossimale): ne deriva, conseguentemente, anche non solo un

aumento della sodiuria, ma anche della bicarbonaturia, con abbassamento della Bicarbonatemia e conseguente Acidosi Metabolica cronica.

Inoltre, l'aumento della offerta di sodio che giunge al Tubulo Distale ne favorisce lo scambio con il potassio (K) e ciò può indurre Ipokkaliemia.

#### Controindicazioni ulteriori:

se c'è ipersensibilità ai sulfamidici, anche l' acetazolamide può indurre reazioni allergiche (cross-reattività).

#### Utilizzi di «Nicchia» dell' ACETAZOLAMIDE

- Trattamento volto ad accelerare l'acclimatizzazione ad alta quota ( si usa solo per 3 giorni e migliora gli scambi respiratori, probabilmente anche incrementando la ventilazione notturna attraverso l' acidosi metabolica che si instaura).

- Trattamento dell' ipertensione endo-oculare secondaria a glaucoma acuto

- Trattamento dell' alcalosi metabolica:

da 250 mg/die a 500 mg x2/die

#### Diuretici Osmotici: il MANNITOLE

Il mannitolo è una molecola che attraversa liberamente la barriera di filtrazione glomerulare, ma non è riassorbibile (non ci sono sistemi di trasporto specifici) dal TP, per cui per un effetto di osmolarità , trascina con sé non solo acqua , ma anche sodio (vedi oltre).

#### Perché Non si può usare cronicamente?

Tutti i Riassorbimenti del Tubulo Proximale possono avvenire solo se Non si determinano Gradienti di Concentrazione fra il Lume Tubulare ed il Sangue (le pompe, cioè, non sono in grado di lavorare contro gradiente di concentrazione), per cui qualunque sostanza venga riassorbita deve essere accompagnata da H<sub>2</sub>O (altrimenti si crea un gradiente di concentrazione fra lume tubulare ed interstizio/sangue dei vasi circostanti, gradiente che blocca tale riassorbimento).

#### No all' uso cronico del MANNITOLE

- ▶ Una sostanza Osmoticamente Attiva nel Tubulo Prossimale (TP), poiché «lega» H<sub>2</sub>O, inibisce tutti gli altri Riassorbimenti dal TP stesso. Sodio, Aminoacidi, glucosio, fosfati etc, infatti, non potendo essere «seguiti» dall' H<sub>2</sub>O (legata al mannitolo) non possono essere trasportati fuori dal lume tubulare perché se ciò accadesse implicherebbe il crearsi di un gradiente di concentrazione: questo «bloccherebbe» tutti i sistemi di trasporto del TP con conseguente perdita urinaria non solo di sodio (effetto voluto), ma anche (improponibile cronicamente) di AminoAcidi, Fosfati, Glucosio, etc.

USO "ACUTO" del Mannitolo:

Esiste, comunque la possibilità di adoperare in corso di acuzie il Mannitolo. Quando?

Quando è necessario, in emergenza, «richiamare Acqua» dal Sistema Nervoso Centrale (SNC) in corso di

#### EDEMA CEREBRALE

Attenzione ! Il mannitolo in questo caso va infuso sempre in Bolo Rapido, altrimenti ha il tempo di attraversare la barriera ematoencefalica e finisce col "trattenere Acqua" all' «interno» del SNC

Ansa di Henle: in questa porzione del Nefrone viene riassorbito il 25% del carico di Na filtrato

- ▶ E', comunque, una quantità enorme, la cui perdita può essere utile solo per Tempi molto Limitati (in cui la quantità di sodio perduta corrisponda a quella desiderata).
- ▶ E' sempre possibile, però, che il GFR (e con esso il Carico Filtrato di Sodio) si sia Contratto a tal punto che perdere il 25% del carico filtrato corrisponda cronicamente esattamente alla quantità di Sodio che si desidera eliminare (come accade quando il filtrato glomerulare è sceso a circa 10 ml/min).

Premessa per agire:

- ▶ Tutti i diuretici dell' ansa ( di cui il più usato ed il più "studiato" è la Furosemide) per agire devono essere sia
- ▶ **Filtrati a livello Glomerulare** che

## ► Secreti a livello Tubulare

se vi è un calo del GFR per Danno Renale Acuto ( DRA) o Interferenza di Farmaci o sostanze che competono con la secrezione tubulare (Salicilati, le Cefalosporine, gli Uricosurici, gli Acidi Organici nell' uremia e nell' insufficienza epatica) ne viene almeno parzialmente persa l' efficacia.

Agendo a livello del sito dove si creano le premesse per concentrare e diluire le urine (vedi Figura 3) i diuretici dell' ansa interferiscono con i meccanismi di concentrazione e diluizione urinaria.

Più diluizione che Concentrazione...

- Dei due, il Fronte che rimane più protetto è quello della diluizione urinaria: infatti la ridotta osmolarità midollare indotta dal farmaco fa sì che, la quota di acqua libera da soluti che tornerebbe indietro ("retrodiffusione dell'acqua libera" ) dal dotto collettore (verso l'interstizio midollare), anche in assenza di ADH (attirata dall' iperosmolarità della midolla), non trovi più un gradiente che ne induca il riassorbimento. E così la capacità di diluire le urine permane.

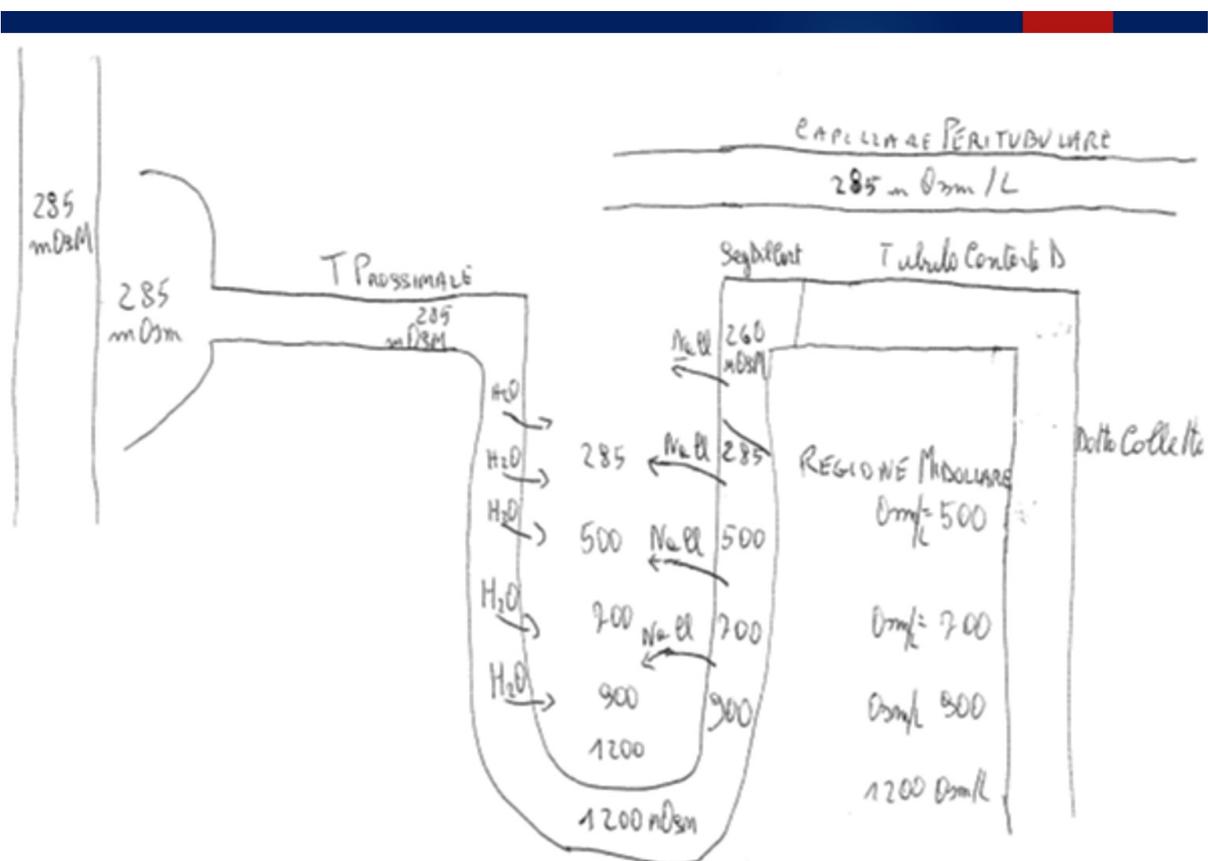


Figura 3: meccanismi alla base della Concentrazione e Diluizione urinaria

Anche in assenza di ADH, infatti, circa il 15% del GFR «fugge» dai dotti Collettori verso il Sangue, attratto irresistibilmente dalla Ipertonicità Midollare

Il Washout Farmacologico (Furosemide-Indotto) che abolisce l' ipertonicità midollare, elimina la Driving Force che induce la retrodiffusione dell'Acqua Libera ( libera da soluti) e ciò induce Ipernatremia (se il paziente non ha il Senso della Sete o Non ha Libero Accesso all' H<sub>2</sub>O).

Il fatto che, dei due fronti, viene compromessa di più la Concentrazione che la Diluizione Urinaria motiva l' utilizzo della Furosemide nel trattamento di Iposodiemie Severe.

Anche la CalciUria Aumenta...

- ▶ per Inibizione del Riassorbimento Calcico che avviene a livello della branca ascendente dell' ansa di Henle.

Anche l' Uricemia aumenta...

- ▶ La Secrezione dei Diuretici dell' ANSA compete con quella dell'Acido Urico: pertanto causano IperUricemia

### **Segmento Iniziale del Tubulo Distale: il SEGMENTO DILUENTE CORTICALE: Dove Agiscono i Tiazidici...**

In questo segmento viene riassorbito dal 3 al 5 % del Sodio filtrato: qui agiscono i Diuretici Tiazidici:

Clortalidone, Idroclorotiazide, Metolazone

che giungono nel lume tubulare per Filtrazione Glomerulare e ancor più per Secrezione a livello del TP

Efficaci ( dal punto di vista dell' entità della natriuresi indotta) fino a livelli di Filtrato non inferiore a 40 ml/min:

Al di Sotto di un GFR di 40 mL/min, infatti, il numero dei nefroni funzionanti in cui inibire il riassorbimento sodico si è ridotto al punto tale che se si vuole ottenere un effetto diuretico quantitativamente significativo è bene ricorrere ai più potenti Diuretici dell' Ansa. Ovviamente ciò non si riferisce alla efficacia antipertensiva di questi farmaci che persiste inalterata anche per livelli di GFR <40 mL/min, ma è ovvio che se coesistono le 2 indicazioni (calo della pressione e rimozione di sovraccarico idrosalino, al di sotto di 40 mL/min) si dovrà ricorrere all' uso della furosemide

## Perchè IpoNatremia ?

- ▶ Inibiscono il riassorbimento sodico nel segmento tubulare in cui le urine (tornate ad essere iso-osmolari col plasma alla fine della Branca Ascendente dell' Ansa di Henle) vengono rese ipotoniche (e pertanto ricche di Acqua rispetto a al Plasma).
- ▶ Tale blocco impedisce la diluizione urinaria e determina ritenzione di acqua con conseguente iponatremia,

La mancata formazione di Acqua Libera da soluti ( non eliminata e, quindi, ritenuta) determina la tendenza all' IpoNatremia indotta da questa classe di diuretici.

### Ritenzione di Calcio

- ▶ Dove inibiscono il trasporto sodico (segmento diluente corticale) facilitano quello del calcio: pertanto causano lieve IperCalcemia ed IpoCalciUria

### IperUricemia

- ▶ La Secrezione dei Tiazidici Compete con quella dell' acido urico, pertanto causano Iper Uricemia

## Seconda Porzione del Tubulo Distale:

In questo segmento viene riassorbito dall' 1 al 5 % del Sodio Filtrato: qui agiscono farmaci il cui meccanismo d'azione si basa sulla competizione per il recettore dell'aldosterone o sul contrastare gli effetti dell ' aldosterone (di cui "legano" la permeasi di membrana). Tali farmaci sono tanto più efficaci quanto più elevati sono i livelli plasmatici dell' aldosterone e la loro efficacia è dose dipendente.

- ▶ Competizione per il Recettore: Spironolattone, Eplerenone, Canreonato di Potaassio

## **Spironolattone ed Eplerenone**

Tempo di Latenza di Azione 48-72 ore. L' Eplerenone è meglio tollerato in quanto la sua specificità per il recettore dell' aldosterone è maggiore (rispetto allo Spironolattone) ed attiva meno i recettori degli Estrogeni e del Progesterone, per cui vi è una minore incidenza dei tipici effetti collaterali degli spironolattoni (ginecomastia, disturbi mestruali, impotenza e calo della libido).

► **il CanReonato di Potassio:**

Tempo di Latenza di Azione 2-4 ore, durata di azione 8 ore

**Triamterene ed Amiloride** legano la Permeasi "giusta"

- Legano chimicamente la "permeasi" della membrana apicale (la cui sintesi è indotta dall' aldosterone) che facilita il trasporto sodico. Sono tanto più efficaci quanto più elevati sono i livelli plasmatici dell' aldosterone e la loro efficacia è dose dipendente, ma in realtà, in Italia si vende solo l' Amiloride e solo in associazione con l' Idroclorotiazide.

**Spironolattone, Eplerenone, CanReonato di K<sup>+</sup>, Amiloride e Triamterene** "giocando" su quantità di sodio urinato che pari a circa 200 mEq/die, in un paziente con funzione renale nella norma consentono di eliminare un carico sodico che eccede quello quotidiano dietetico (che mediamente è inferiore a 200 mEq/die e sarà ancora minore se al paziente viene somministrata una dieta iposodica).

**Associazione**

**Diuretico Ansa + AntiAldosteronici**

- Gli anti aldosteronici spesso vengono associati ai diuretici dell' ansa per evitare che l' effetto di questi (che determina un aumento del carico distale di sodio) sia in parte "attutito" da un sovrariassorbimento sodico lungo la seconda parte del nefrone distale: tale associazione ha un razionale ancora più stringente se si considera che in condizioni di terapia diuretica il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAS) è fortemente attivato. Nel Tubulo distale agisce una permeasi che, stimolata dall' Aldosterone, trasporta solo Sodio (non l' Anione Accoppiato al sodio che, non riassorbito, rimane spaiato nel lume e "richiede" un catione che mantenga l' elettroneutralità del lume tubulare):
- L' effetto netto finale è che per ogni Na<sup>+</sup> riassorbito, nel lume viene secreto un K<sup>+</sup> o un H<sup>+</sup>.
- Il Sodio va via e c'è chi si sente Solo...  
Pertanto, un tipico Effetto Collaterale dei Diuretici Anti-Aldosteronici è la Ritenzione di Protoni e di Potassio, che diviene clinicamente significativo in corso di Insufficienza Renale (in quest'ultima condizione viene meno l' effetto protettivo che l' Aldosterone offre nel Controllo della Potassiemia e dell' Acidosi Metabolica).

## FARMACOLOGIA CLINICA:

### L' Assorbimento Intestinale dei Diuretici è del 100%:

Può ridursi per:

- a) Edema della Mucosa Intestinale (Insufficienza Cardiaca, Sindrome Nefrosica, Cirrosi Epatica)
- b) per Modificazioni del pH Intestinale (Alterazioni Flora Batterica Residente).

### La Biodisponibilità

Il **metabolismo epatico** del carico di diuretici che giunge col sangue portale è **scarso**: considerando l' entità dell' assorbimento per os, la disponibilità (quota di farmaco che raggiunge il circolo sistemico per agire) è più che sufficiente

### Volume di distribuzione

Dato l' elevato Legame Proteico, i Diuretici si distribuiscono nel plasma e nel liquido extracellulare, **poco nelle cellule e nel tessuto adiposo: Non vi è, pertanto, un Rischio di Accumulo**

I diuretici raggiungono il versante luminale della membrana citoplasmatica della cellula tubulare. (premessa necessaria per esplicitare la propria azione) attraverso **un processo di filtrazione e soprattutto per secrezione tubulare prossimale** (visto che l' elevato legame proteico non li rende liberamente filtrabili): agiscono solo se presenti in concentrazioni terapeutiche nel lume tubulare. **La secrezione tubulare** avviene in competizione col trasporto di altre sostanze (FANS, uricosurici, acido urico, penicilline, cefalosporine) che possono modularne gli effetti o risultarne a propria volta influenzate.

### L' Emivita

La Furosemide ha un' emivita per via EV di 1,5-2 ore e per OS di circa 6 ore: questo significa che, al di fuori di condizioni di emergenza (Edema Polmonare Acuto: in cui peraltro si sfrutta più l'effetto vasodilatatore che quello natriuretico del farmaco) è molto più razionale, se vogliamo far perdere liquidi al nostro paziente, adoperare la somministrazione orale con una distribuzione del farmaco che, per dosaggi elevati, dovrà essere frazionata in almeno 4 somministrazioni nelle 24 ore.

Se invece è sufficiente una mono-somministrazione quotidiana,

conviene far assumere il farmaco **prima del riposo notturno**: infatti la posizione antigravitaria (mentre il diuretico sta depletando di acqua e sali il sangue che irrorava il rene) favorisce il riassorbimento degli edemi, vale a dire il passaggio di liquidi dall' interstizio sede dell' edema) ai vasi.. Tale riassorbimento garantirà meglio una reintegrazione dell' H<sub>2</sub>O plasmatica che il diuretico sta "portando via" dalla circolazione ematica che percola il rene.

**E' infatti indispensabile che man mano che il diuretico sottrae acqua dal plasma a livello renale, tale deplezione di volume venga reintegrata da un passaggio di acqua dall'interstizio sede dell' edema ai vasi.** Reintegrare (grazie al riassorbimento degli edemi) continuamente l'acqua plasmatica che il rene sta eliminando (spostandola dal compartimento vascolare alle vie urinarie) ha il significato non solo di non ridurre l' efficacia al diuretico (il calo dell' acqua plasmatica abbasserebbe fatalmente il GFR e con esso il carico filtrato di sodio), ma anche di non attivare la reazione delle forze di controregolazione sodio-ritentive che per opporsi al calo della volemia contrasterebbero l' azione del diuretico.

E' vero che una mono-somministrazione serale indurrà o incrementerà la Nicturia, ma questo aumento della diuresi notturna durerà solo fino a che gli edemi si saranno «asciugati». Allorchè l' interstizio non avrà più H<sub>2</sub>O da

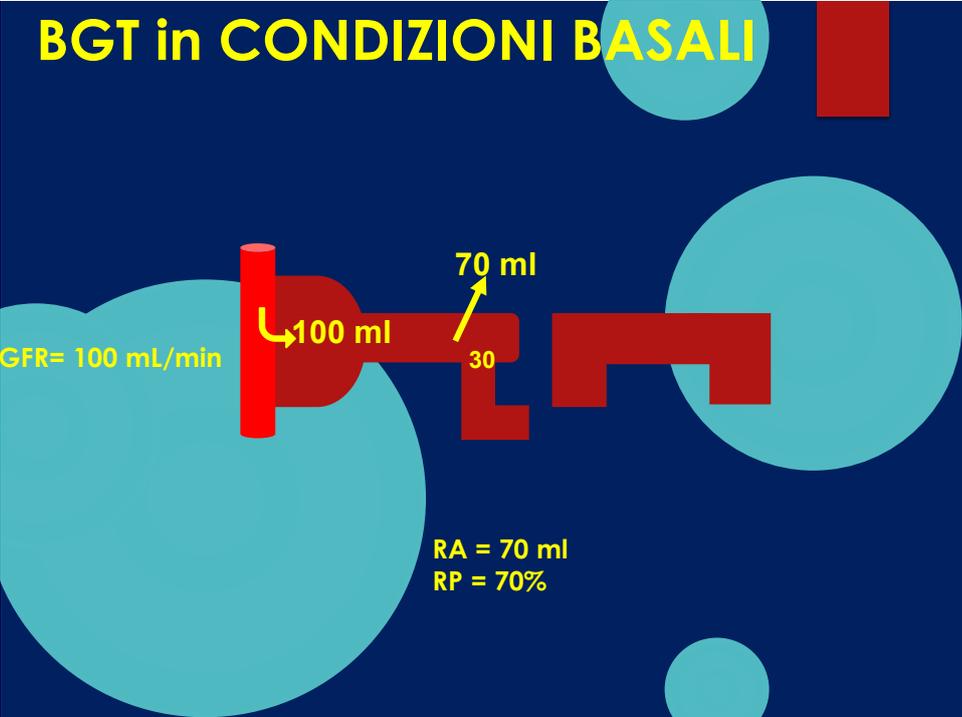
«restituire ai vasi, l' incremento della diuresi ( e quindi la nicturia) si arresta perchè avverrebbe a spese di un calo del Volume Plasmatico (VP): una Mission Impossible per qualsiasi diuretico

### **Le Forze di ControRegolazione**

Sono 5 forze che garantiscono la stabilità del Volume plasmatico e che, quindi, fanno sì che il diuretico riesca a "spostare" acqua dal corpo alle vie urinarie, solo fino a quando tale spostamento di acqua non avvenga a spese del volume plasmatico

- ▶ **Bilancio Glomerulo-Tubulare (BGT)**
- ▶ **-Attivazione del RAS** diretta o mediata dalle catecolamine con notevole aumento dell' aldosterone (quest' ultima si può contrastare somministrando un farmaco antialdosteronico).
- ▶ **-Inibizione dell' ANF**
- ▶ **-Sete**
- ▶ **-Attivazione dell' ADH**

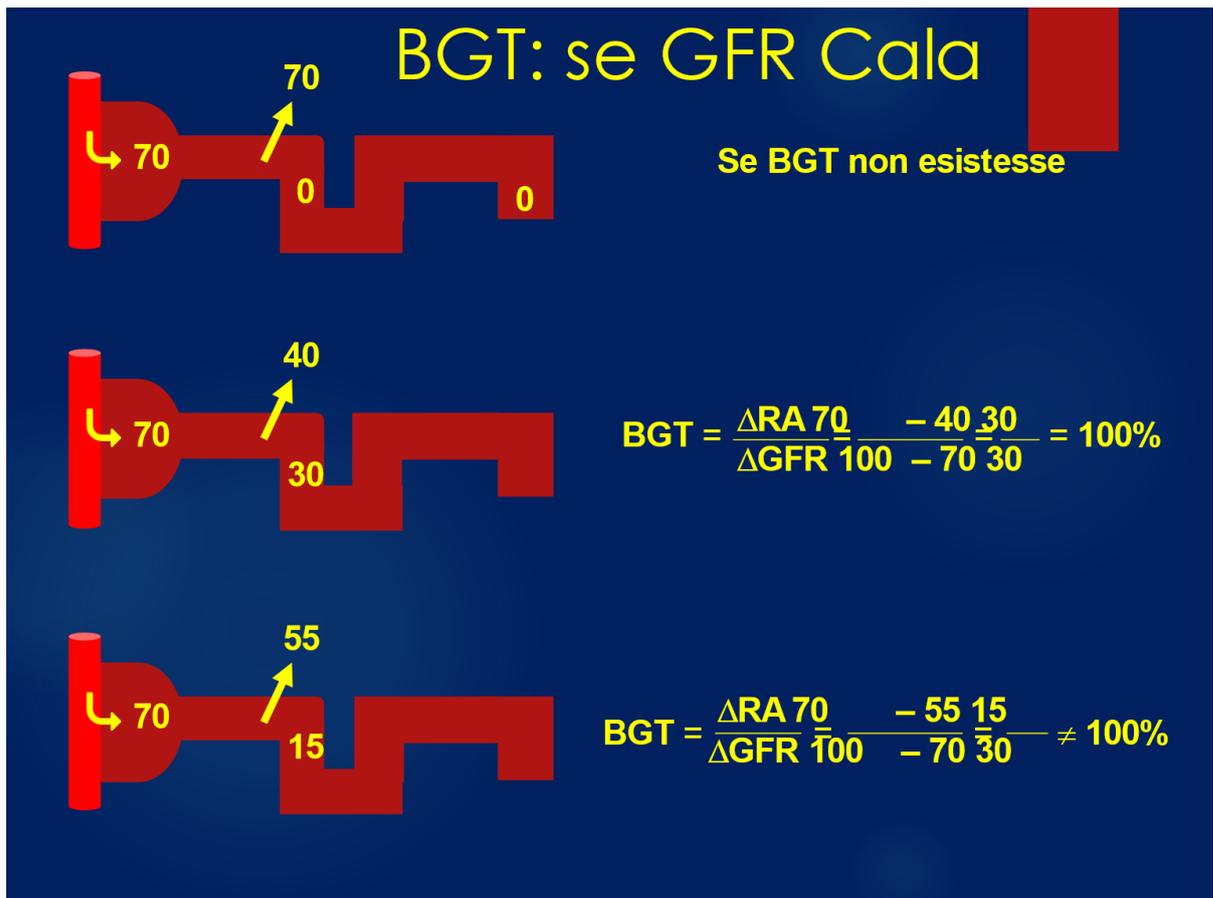
Figura 4a: Bilancio Glomerulo-Tubulare (BGT)



### **Figura 4a: Bilancio Glomerulo-Tubulare (BGT)**

In condizioni basali il tubulo prossimale riassume il 70% del carico filtrato di sodio (vedi figura 4a). Se (ad esempio causa del diuretico) dovesse calare il VP, ciò indurrebbe una calo del GFR (da vasocostrizione dell'arteriola afferente del nefrone)

ed un calo non proporzionato (di entità assoluta minore di quanto è calato il filtrato: vedi terza parte della figura 4b) del riassorbimento tubulare prossimale con conseguente contrazione della diuresi.



**Figura 4b:** Variazioni del riassorbimento tubulare prossimale se cala il GFR: Nessuna variazione (parte alte della figura), Calo del riassorbimento tubulare prossimale della stessa entità del calo del GFR (parte centrale della figura), Calo del riassorbimento prossimale di entità minore di quanto sia calato il GFR (parte inferiore della figura). Nel rene umano si verifica quanto descritto nella parte bassa della figura: questo “aggiustamento” del riassorbimento tubulare prossimale, che consegue alle variazioni del GFR, prende il nome di Bilancio Glomerulo-Tubulare (BGT).

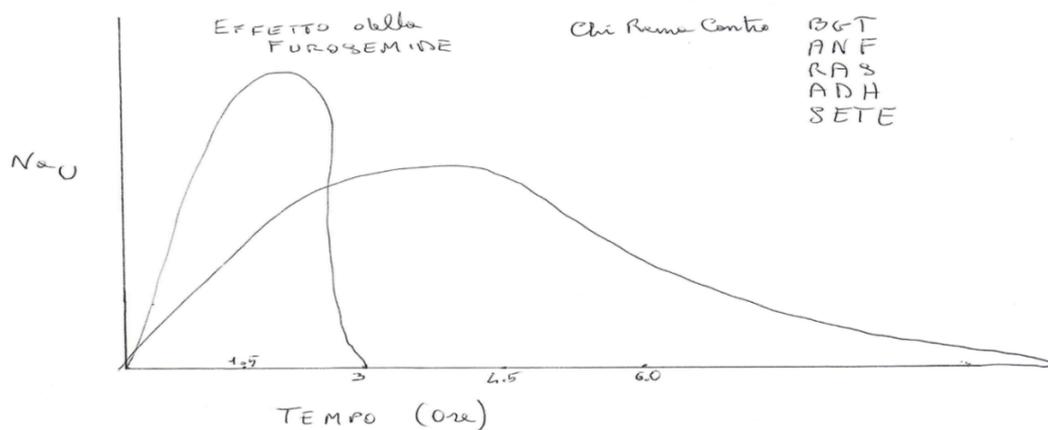
Effetto delle Forze di ControRegolazione: i 5 Paladini ....

L' attivazione del BGT e della altre 4 forze di controregolazione, garantiscono un Volume Plasmatico (VP) stabile a coloro che sono in terapia diuretica cronica. Infatti, una volta «smaltiti» eventuali edemi , si arresta l' aumento della diuresi e della natriuresi ,il VP rimane stabile ( si era già normalizzato a partire da 2-3 giorni dall' inizio della terapia diuretica), con la diuresi e la natriuresi che tornano ai livelli pre-terapia: da questo momento in avanti, cioè, del diuretico persiste solo l' effetto antiipertensivo, effetto che è mediato da un calo del tono vascolare (vasodilatazione)

Vantaggi della Via Orale:

In corso di sindromi edemigene, la somministrazione per os (avendo un effetto meno intenso e brusco, vedi Figura 5), limita l'attivazione della controregolazione e per questo, la dose cumulativa di Acqua e Sali urinata, è maggiore di quella che si ottiene con un analogo dosaggio somministrato in bolo per via endovenosa: pertanto, ad eccezione di situazioni di emergenze emodinamiche da sovraccarico, va sempre preferita (la via endovenosa va in ogni preferita se si ritiene che l'assorbimento intestinale sia compromesso : in questo caso va «simulata» la somministrazione orale: va effettuata una infusione continua con un dosaggio «spalmato» nelle 24 ore).

Figura 5: Differenza fra la somministrazione di Furosemide per via Orale rispetto a quella per via Eendovenosa.



### EMUNTORI EXTRARENALI dei DIURETICI:

Fermo restando che L' emuntorio principale è il rene, solo una piccola quota viene «allontanata» per via epatica (la clearance epatica della furosemide è normalmente del 10%).

Quando l'emuntorio renale è alterato :

- insufficienza renale,

- inibizione farmacologica del sistema di secrezione tubulare

L' emuntorio epatico può vicariare quello renale anche se con efficacia molto minore

D' altro canto, se l' emuntorio epatico può vicariare quello renale, dosi eccessivamente elevate di Furosemide non servono perché subentrerà l' azione emuntoria dell' "organo di riserva" ( e non ci sarà rischio di accumulo)-

Corollario: somministrando la furosemide in corso CRF a dosaggi "ragionevolmente più elevati" (tali cioè da non attivare significativamente l' emuntorio epatico), l'emivita del farmaco si allunga consentendo al farmaco stesso di esplicare un' azione prolungata ed uniforme a differenza di quella brusca ed effimera che si ha normalmente

### **Interferenze Farmacologiche**

- ▶ Se un farmaco riduce la secrezione tubulare del diuretico competendo per i sistemi di trasporto tubulare (vedi salicilati con la furosemide) questo riduce la concentrazione endotubulare del diuretico, ne riduce l'effetto massimo ed il picco viene ritardato. **Tuttavia l' azione cumulativa** aumenta perché il competere con la secrezione tubulare del farmaco ne favorisce una maggiore permanenza in circolo e così la durata dell' effetto è maggiore.

### **Potenza Diuretica**

- ▶ La Potenza Diuretica ( % del filtrato il cui riassorbimento ciascun diuretico è in grado di inibire) rimane inalterata al calare del filtrato: ciò che varia è la quantità assoluta di sodio che viene eliminata con le urine quando il GFR si riduce.
- ▶ Per mantenere elevate le quote di sodio eliminate in presenza di un calo del GFR si può aumentare l' azione cumulativa del farmaco prolungando (grazie ad un aumento delle dosi) la durata dell' effetto massimo.

## EFFETTI COLLATERALI dei DIURETICI

### **Alterazione del potere di concentrazione e diluizione urinaria**

Diuretici dell'Ansa: **riducono elettivamente il potere di concentrazione urinaria** in relazione al washout midollare determinato dalla loro azione. Infatti, inibendo il riassorbimento sodico lungo la branca ascendente dell' ansa di Henle, viene ad **annullarsi l'iperosmolarità midollare:** pertanto anche in

presenza di ADH, vengono meno quegli squilibri osmotici che favoriscono l' escrezione di una urina ipertonica. Viceversa la capacità a diluire le urine è in gran parte conservata

Per capire questo fenomeno è bene fare un passo indietro.

Va considerato che è un eccesso di semplificazione dire che i dotti collettori in assenza di ormone antidiuretico sono del tutto impermeabili all' acqua: infatti anche in assenza di stimoli che inducano un aumento dell' ADH, le urine emesse risultano essere meno ipotoniche di quanto quelle stesse fossero alla fine del tubulo contorto distale. Infatti l' ipertonicità della regione midollare determina una certa **back-diffusion di acqua** dai dotti collettori alla midolla stessa (**se non ci fosse questo fenomeno le urine sarebbero più diluite di una quota di acqua paragonabile al 15% del filtrato**).

Ecco quindi che in una condizione in cui l'ipertonicità della midolla è abolita (grazie all' azione del diuretico dell' ansa), scompare la back diffusion di acqua ADH-indipendente: pertanto se il paziente deve smaltire un carico idrico, in corso di terapia diuretica con furosemide, ci riuscirà grazie all' abolizione di quella "back diffusion" (abolizione determinata dal washout midollare causato dalla furosemide) a cui è stata sottratta la driving force.

Diuretici che agiscono sul

#### Segmento Diluente Corticale

- ▶ In questo tratto finale della branca ascendente si continua ad astrarre Sodio dal fluido tubulare e le urine che erano tornate isotoniche (condizione che si raggiunge alla fine della regione midollare), diventano addirittura ipotoniche (condizione che si raggiunge nel tratto corticale iniziale: il Segmento Diluente Corticale).
- ▶ Poiché l'osmolarità midollare è intatta, il potere di concentrazione urinaria non viene modificato con questi diuretici. Viceversa poiché lungo questo sito (segmento diluente corticale) il riassorbimento sodico garantisce la formazione di urine ipotoniche rispetto al plasma, ecco che il blocco farmacologico di questo segmento inibisce la capacità di diluizione urinaria.

I Tiazidici incrementano anche la retrodiffusione di Acqua Libera Midollare. Come ?

- ▶ Attivando l' adenilato ciclasi che genera AMP-ciclico (e con esso attiva i recettori V2, la cui attivazione favorisce la back-diffusion di Acqua Libera\*)

\*Acqua "Libera" intesa come acqua libera da soluti.

- Tale attivazione è mediata dall' All che si ha in corso di terapia diuretica (che è vero si verifica anche con i diuretici dell' Ansa, ma questi ultimi, abolendo l' ipertonicità della midolla, aboliscono la Driving Force che causa la Retrodiffusione dell'Acqua Libera).

### **Calo della Potassiemia e (possibile) Alcalosi con Tiazidici e Furosemide**

La "tendenza" ad un calo della volemia fa sì che in corso di terapia diuretica si abbia un' attivazione del RAS: poichè a questo concomita (per diminuito riassorbimento a monte) un aumento dell' offerta di sodio lungo il tratto aldosterono-sensibile del tubulo distale, ci sono le premesse per un aumentato riassorbimento di sodio in questo tratto tubulare, riassorbimento che avviene in scambio con potassio ed idrogeno-ioni. Ne deriva ipopotassiemia e possibile alcalosi metabolica (si ricorda che ad ogni H<sup>+</sup> spedito nel lume tubulare, corrisponde un bicarbonato che viene «inviato» al plasma).

#### **Perché «Possibile» Alcalosi**

Normalmente l' aumentata ammoniogenesi indotta dall' incremento della secrezione distale di H<sup>+</sup>

Non determina alcalosi perché all' aumento della bicarbonatemia segue un aumento del carico filtrato dei Bics con superamento del Trasporto massimo (Tm) prossimale: in pratica l' eccesso di bicarbonato filtrato viene solo parzialmente riassorbito. In pratica l' eccesso viene "perso" con la diuresi, per cui si formano urine alcaline e la bicarbonatemia rimane normale.

Ameno che...

La dose di Diuretico (specie con Furosemide) non sia così alta da indurre un calo del VP (vengono, cioè soverchiate/sconfitte le 5 forze dalla controregolazione) con conseguente Aumento del Tm dei Bicarbonati.

### **Aumento della Potassiemia ed Acidosi con i Farmaci Anti-Aldosteronici**

**Spirolattoni, Epirenone, Canreonato di K:** poichè contrastano gli effetti dell' Aldosterone, rendono prono il paziente allo sviluppo di Acidosi Matabolica ed di IperPotassiemia in quanto, all' inibito riassorbimento di Na<sup>+</sup> lungo il tratto aldosterono-sensibile del tubulo contorto distale consegue una ridotta secrezione endotubulare di H<sup>+</sup> ed K<sup>+</sup>.

#### **Quando preoccuparsi ?**

- L'Acidosi Metabolica diviene clinicamente significativa in corso di altre cause di acidosi cronica (ad es. **IRC**): in questo caso basterà monitorare l' equilibrio

acido-base e, se del caso, incrementare la dose di Bicarbonato (ridurrà anche l' entità della IperPotassiemia)

- ▶ **L' IperPotassiemia** diviene clinicamente significativa in corso di **IRC** o di disturbi tubulari della eliminazione del potassio (**Ipoaldosteronismo Iporeninamico**: frequente nel diabetico, in cui l'azione dei già ridotti livelli plasmatici di aldosterone viene ulteriormente vanificata da Ace-inibitori, Sartani, Anti-Aldosteronici)).

**Come non rinunciare ? : Impegnativo, ma Non impossibile...**

- ▶ **L' Aldosterone è un Fattore di Rischio CardioVascolare (Fibrosi Miocardica): per non rinunciare a diuretici antialdosteronici si può ricorrere ai chelanti del potassio utilizzabili cronicamente: Patiromer e Sodio Zirconio Ciclosilicato associando uno stretto monitoraggio della potassiemia**

La Ritensione di Potassio è sempre uno Svantaggio ?

- ▶ Questo effetto collaterale può essere vantaggiosamente sfruttato proprio in una Terapia di Combinazione con quei diuretici (Tiazidici e Diuretici dell' Ansa) che, viceversa, determinano ipopotassiemia: una sinergia che consentirà di aumentare sinergicamente l' effetto diuretico ( i siti di azione delle due classi di farmaci sono diversi) e di evitare squilibri della potassiemia.

**Squilibri della Calcemia con Diuretici dell' Ansa: IpoCalcemia-IperCalciuria:**

La Furosemide inibisce il riassorbimento di Ca lungo la branca ascendente dell' ansa di Henle: in terapie protratte pertanto può determinare IpoCalcemia.

Tale effetto viene sfruttato in acuto nelle ipercalcemie (ad esempio di origine neoplastica) associando il farmaco con infusione di soluzione fisiologica: quella che sembrerebbe concettualmente una contraddizione trova viceversa un suo razionale nell' esigenza di aumentare la calciuria in associazione ad un elevato flusso/diluizione urinario che favorisca un' adeguata diluizione del calcio lungo le vie urinarie stesse ed impedisca fenomeni di nefrocalcinosi.

**Squilibri della Calcemia**

## con i Diuretici Tiazidici: IperCalcemia-IpoCalciuria

i Tiazidici aumentano il riassorbimento tubulare del calcio proprio in quei siti in cui inibiscono il riassorbimento sodico: ciò evoca una lieve ipercalcemia priva di significato clinico, ma li candida anche ad essere specificamente indicati nel trattamento delle "ipercalcemie renali idiopatiche" o iatrogeniche

### Ipersensibilità ai diuretici

- ▶ Come tutti i farmaci possono dare fenomeni di ipersensibilità che vanno da forme cutanee, alle pneumoniti interstiziali da tiazidici, alle nefriti tubulo-interstiziali acute (vedi IRA da NIA) da tiazidici e furosemide.
- ▶ Sintomi: Insufficienza renale con febbre, eosinofilia, eosinofilia, poliuria, ombre renali ingrandite, proteinuria tubulare (non > 2 gr/die), eventuali segni di difetto tubulare (aminoaciduria, glicosuria, acidosi tubulare).
- ▶ Terapia: sospensione del farmaco con (nei casi di maggior impegno) eventuale aggiunta di cortisonici.

### Alterazioni Ormonali: L' uso protratto di Spironolattone può indurre:

- Ginecomastia
- Disfunzione Erettile
- Amenorrea

Tali effetti sono meno pronunciati con l' Eplerenone

### Dislipidemie: Tiazidici e Furosemide

Possono evocare aumento dei Trigliceridi e del Colesterolo totale (con riduzione del colesterolo HDL), pertanto sono dotati di un potenziale Effetto Aterogenico e questo impone un attento controllo dell' assetto lipidico in corso di terapie croniche.

### IperGlicemia: Tiazidici e Furosemide

Possono indurre (o aggravare una Preesistente) Iperglicemia: Non è in genere di particolare significato clinico (nei pazienti diabetici basterà aumentare la dose degli ipoglicemizzanti): eventualmente si può passare ad altri diuretici che non hanno questi effetti.

### IperUrimia: Tiazidici e Furosemide

Possono indurre IperUricemia: perchè competono per la propria secrezione tubulare con l'acido urico: normalmente tale evento non è clinicamente

rilevante a meno che il paziente non sia di per sè un Iperuricemico o non sia in Insufficienza Renale Cronica: Rischio di Crisi Gottosa. Eventualmente se quella diuretica fosse una terapia irrinunciabile si può tenere sotto controllo l' uricemia somministrando allopurinolo (300 mg/die per 1-2 settimane da portare poi a 100 mg/die).

### **Calo del GFR con i Diuretici:**

- a) La terapia è stata condotta con dosi, vie di somministrazione e tempi appropriati, ma si è superato il peso "secco" (vedi oltre) del paziente, per cui siamo di fronte ad una **riduzione complessiva del VEC** che si è riflessa anche sul Volume Plasmatico (VP) del paziente con conseguente calo del GFR.
- b) La terapia diuretica è stata condotta con dosi, vie di somministrazione e tempi **non** appropriati: ciò ha determinato un calo del GFR secondario ad una **deplezione del VP** (pur rimanendo il VEC complessivamente patologicamente aumentato).

**Aumento della Azotemia** (non proporzionale al calo del GFR): Nelle due condizioni precedenti (a) e b), oltre all' aumento della creatinemia vi è sempre un aumento proporzionale dell' azotemia. E' noto che l' Azoto Ureico (BUN) aumenta solo per cali del GFR al di sotto di 60 ml/min), ma in corso di Terapia Diuretica Il BUN aumenta anche per cali più modesti (GFR che può essere anche >60 mL/min) ma lo fa in modo **sproporzionatamente** elevato: la creatinina aumenta, ma l' azotemia aumenta proporzionalmente di più di quanto ci si potrebbe aspettare in relazione all' entità del calo del GFR.

Ciò accade perché la tendenza alla deplezione del VP infatti, induce un **sovriassorbimento tubulare** di urea (che ne eleva i livelli plasmatici) non solo, ma sempre **la deplezione di VP promuove una liberazione tissutale aumentata di aminoacidi** il cui catabolismo (da parte del fegato) promuove un ulteriore aumento dell' urea plasmatica (quest'ultima ricordiamo che rappresenta la principale fonte dell' azoto non proteico del plasma).

### **MONITORAGGIO CLINICO DELLA TERAPIA DIURETICA**

I parametri clinici utilizzati per valutare gli effetti di una terapia diuretica sono principalmente:

- ▶ **Peso del paziente** (da preferire): dopo i primi 2-3 giorni in cui è "lecito" calare anche fino a un Kg/die (le variazioni rapide di peso sono variazioni del

contenuto corporeo di volume extracellulare) è bene non calare più di 500 gr/die

- ▶ **Variazioni Pressorie in OrtoStatismo** (parametro meno affidabile perché risente anche di altri fattori).

Se il paziente sviluppa ortostatismo (ipotensione ortostatica nel passaggio dalla posizione distesa a quella eretta), ciò può essere indice di una deplezione del VP (terapia diuretica a dosi eccessive che hanno “superato” la controregolazione): ma tale criterio può avere fattori confondenti perché l’ortostatismo può verificarsi, ad esempio, anche se il paziente è in terapia con Beta bloccanti o è diabetico.

### **I Diuretici in corso di IRC**

- ▶ *Col ridursi della funzione renale in corso di IRC si ha una perdita progressiva del numero dei nefroni funzionanti, a ciò consegue:*

1) il filtrato per singolo nefrone aumenta sin quasi a raddoppiare

2) il riassorbimento del carico filtrato di Sodio ( che, normalmente è intorno al 99%) cala, in termini percentuali, sino a valori compresi fra l' 80 ed il 90%: in pratica ci sono meno nefroni funzionanti, ma poiché ciascuno di essi aumenta la natriuresi, la quantità complessiva di sodio, eliminato per via urinaria pareggia quella ingerita con gli alimenti: in questa maniera, anche il paziente affetto da insufficienza renale cronica, mantiene il bilancio sodico esterno: se con la dieta introduce 10 grs di NaCl, per via urinaria elimina 10 gr di NaCl ( $\pm$  il 10%).

La variazione del riassorbimento tubulare % del sodio si esprime tramite l’ inverso del riassorbimento e prende il nome di Frazione Escreta del Sodio Filtrato ( $FE_{Na}$ , vedi Figura 6).

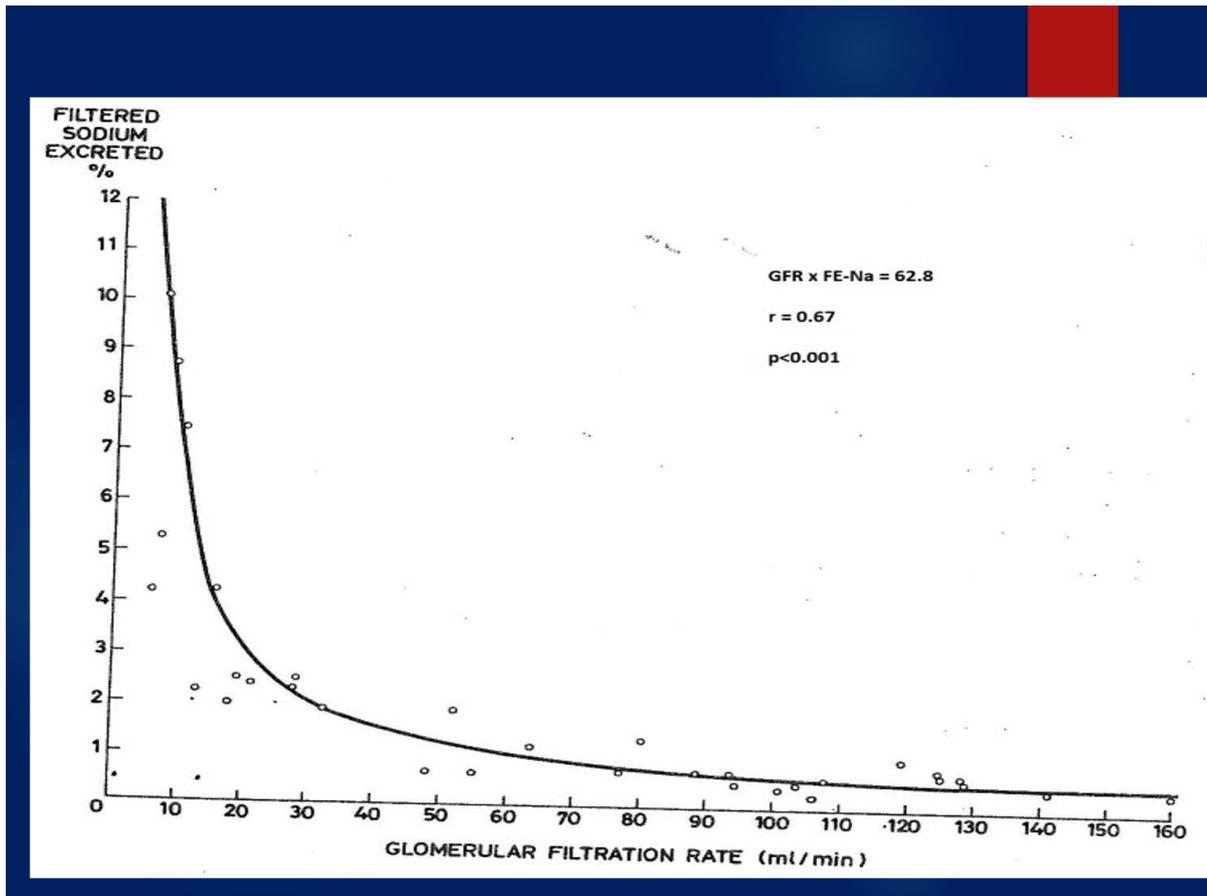


FIGURA 6: variazione della Frazione Escrta del Sodio Filtrato al variare del GFR

In Conclusione...

1) Man mano che l' insufficienza renale cronica (IRC) progredisce, ciascun nefrone ancora funzionante riassorbe sempre meno sodio. Questo spiega anche la poliuria del paziente in IRC che, anche quando il GFR è compreso fra 10 e 20 ml/min, arriva a urinare più di 2 litri/die.

2) Quando il Numero dei Nefroni Residui si riduce ulteriormente (GFR Totale fra 5 e 10 ml/min), anche se la Diuresi e la Natriuresi per ciascun singolo nefrone ancora filtrante è aumentata, vi è un calo della diuresi complessiva a circa un litro al giorno («**PseudoNormalUria**»)

3) Quando il numero dei nefroni residui è sceso ad un valore in corrispondenza del quale il GFR in toto è inferiore a 5 ml/min, compare Oliguria anche se ciascun nefrone residuo è massivamente poliurico e natriuretico: purtroppo i nefroni residui sono ormai così pochi che non viene escreta una diuresi sufficiente e il bilancio sodico (a meno di drastica riduzione della introduzione) è definitivamente compromesso: a questo punto il trattamento sostitutivo della funzione renale non si può procrastinare.

Conseguenze Attese

- ▶ a) man mano che il GFR cala, il rene tende a perdere di duttilità ( c' è una sodiuria "fissa") e diviene sempre meno capace di regolare il bilancio idrosalino.
- ▶ b) con diete ricche in sodio il paziente tende a ritenere sodio, il volume extracellulare e quello plasmatico si espandono, il peso corporeo aumenta: la portata cardiaca, il precarico e la pressione arteriosa aumentano. Tutte queste variabili in un soggetto in normofunzione renale si modificano molto poco in caso di un carico salino: nel renale cronico, invece, queste variabili, in caso di carico salino, hanno oscillazioni molto più ampie
- ▶ c) Se il paziente cronico viene posto ad una dieta iposodica troppo spinta (avendo una saliuresi obbligata) si disidrata e riduce ulteriormente il GFR: il soggetto normale perde pochissimo peso corporeo in quanto riesce quasi ad azzerare la natriuresi.
- ▶ d) per questi motivi i cronici renali diventano sempre meno tolleranti al sale e tendono a diventare sempre più espansi ed ipertesi se non si riduce l' apporto sodico
- ▶ e) Questa tendenza potrebbe essere contrastata con un adattamento progressivo dell' introito dietetico di sodio: sarebbe però molto difficile anche perchè l' apporto sodico andrebbe continuamente modificato e perchè le diete troppo «insipide» risultano mal tollerate.

Da tutto ciò emerge il razionale per una Terapia Diuretica

- ▶ Si induce un ulteriore "difetto" nel riassorbimento sodico che contrasti la progressiva tendenza alla ritenzione e consenta un contenuto sodico sufficientemente non ridotto nella dieta da rendere quest' ultima più palatabile e con un apporto di Acqua più libero. Ne conseguirà un miglior controllo del volume extracellulare, della pressione arteriosa, della potassiemia e dell' Equilibrio acido-Base (EAB).

### ▶ **La Terapia Diuretica e la PA in corso di Insufficienza Renale Cronica (IRC)**

#### **Controllo Pressorio:**

L' ipertensione del "paziente cronico renale" è nell' 85% dei casi "volume-dipendente" : la forma ideale per il trattamento diuretico. Vale a dire che in questo tipo di paziente i diuretici hanno effetto antiipertensivo non solo in quanto vasodilatatori periferici, ma anche perché riducono VP.

In corso di IRC il VP cala perché le Forze di Contro-Regolazione non “scattano” (in quanto si va da un VP aumentato ad un VP Normale , e le forze di controregolazione si attivano solo se il VP scende al disotto dei valori normali).

Il paziente va portato al suo peso secco, quello cioè caratteristico della sua struttura corporea se non vi fosse una ritenzione idrosalina. Empiricamente si centrerà l'obiettivo raggiungendo i target pressori della IRC (140/90 mmHg) eventualmente, in associazione con altri farmaci).

La Scelta del Diuretico:

### I Diuretici Risparmiatori di Potassio

Imporranno l'uso contemporaneo di chelanti del potassio ingerito con gli alimenti (rischio di iperpotassiemia).

Ma non si dovrebbe rinunciare ad essi perché, contrastando l'Aldosterone, si riduce il Rischio Cardio-Vascolare (notoriamente elevato) del paziente uremico

I Diuretici Tiazidici ed i Risparmiatori di Potassio quando il filtrato è sceso al di sotto di 40 ml/min,

- a) si «rivolgerebbero» ad un sito tubulare in cui al quota del riassorbimento sodico non supera il 5 % ( e quindi inibendola anche totalmente tale 5% sarebbe il massimo risultato ottenibile)
- b) si «rivolgerebbero» ad un numero di nefroni funzionanti via via più esiguo.
- c) Ecco perché, frequentemente, gli unici diuretici proponibili in questa condizione sono quelli dell' Ansa con la possibilità di ricorrere ai dosaggi più elevati del farmaco per prolungarne l' effetto massimo ed aumentarne così l'azione cumulativa: fino a 250 mg ogni 4-6 ore.
- d) Nei pazienti in terapia con furosemide, per contrastare condizioni di edema non adeguatamente responsive al diuretico dell' ansa, l' eventuale associazione additiva di un altro diuretico è proponibile : si può somministrare un tiazidico (il tiazidico di scelta, in questi casi è il Metolazone ) se il paziente tende all' iperpotassiemia o un antialdosteronico se il paziente tende all' ipopotassiemia.
- e) In caso di terapia di combinazione, se si associano furosemide e spironolattone, qualora si intenda sospendere la terapia diuretica, per evitare

squilibri della potassiemia ( in relazione alla differente durata di azione dei due farmaci) è opportuno sospendere 48 ore prima lo spirinolattone.

- f) Ma c'è anche il razionale per associare alla furosemide gli antialdosteronici a scopo CardioProtettivo (vedi sezione sugli effetti collaterali dei diuretici antialdosteronici).

### **Inconvenienti della terapia diuretica in corso di IRC:**

▶ 1) **Pericolo di Disidratazione con**

- a) riduzione del VP e calo del GFR (certificato dall' instaurarsi un' alcalosi metabolica)
- b) improvvisa accelerazione della sintomatologia uremica (per l' aumento selettivo, fra gli altri, dell' azotemia.

▶ 2) **Riduzione della pressione arteriosa** aldisotto dei valori desiderati con conseguente eccessiva riduzione del GFR.

▶ 3) **Aumentata perdita urinaria di Calcio** con i Diuretici dell' ansa in un paziente già prono, di per sé, al ridotto assorbimento intestinale di Calcio.

▶ 4) **Iperuricemia**: l'effetto del diuretico può aggiungersi ad una tendenza presente già di per sé nel cronico renale: se necessario, per non rinunciare a questo tipo di farmaci, inserire in terapia un ipouricemizzante (allopurinolo o il febuxostat).

### **L' Eterno Dilemma: Furosemide e Danno renale Acuto (DRA)**

Quando ha senso utilizzare la Furosemide in corso di DRA ?

I Diuretici possono essere usati per alleviare l' IperVolemia nei pazienti con DRA che Non siano Anurici:

Cause di IperVolemia:

- Necessità di Infondere liquidi al paziente per somministrare Farmaci
- Sindrome Cardio-Renale

### **Sindrome Cardio-Renale**

Perché in corso di Scompenso Cardiaco Severo si può instaurare un Danno Renale Acuto ?

La Ritenzione di Liquidi in Addome determina Compressione delle Vene Renali: rimuovendo liquidi dal paziente con la Furosemide si riduce questa compressione peri-vascolare e migliora il GFR.

Via di Somministrazione della FUROSEMIDE nel DRA

La somministrazione deve avvenire per via EndoVenosa, poiché l'assorbimento per via orale è variabile in questi pazienti in cui spesso coesistono:

- a) Ridotta Perfusione e Motilità intestinale
- b) Presenza Edema Mucoso Intestinale (frequente in corso di sovraccarico idrosalino).

Ulteriori Caratteristiche del paziente a cui è indicata la somministrazione di Furosemide: Danno renale Acuto in Stadio 1 o 2 secondo le linee guida intenzionali KDIGO (vedi oltre)\*

#### A che Dose Iniziare : Il Furosemide Stress Test

Dose da infondere 1mg/kg ev in pazienti naïve e 1,5 mg/kg nei non naïve (pazienti, cioè, che già assumevano furosemide prima dell' evento acuto).

- ▶ Se non vi è un aumento della diuresi entro due ore, allora somministrare il doppio della dose iniziale (massimo di 200 mg in una singola dose)
- ▶ Risposta Positiva: Diuresi >200 ml in 2 ore
  
- ▶ La mancanza di risposta a una dose di 200 mg, può suggerire la necessità di Dialisi

Una Risposta **Negativa** è predittiva di :

- a) Progressione a Stadio 3 di AKI,
- b) Necessità di Dialisi
- c) Aumentata Mortalità

Se c'è risposta Come Continuare ?

- ▶ L' Infusione Continua è superiore per alleviare l'Ipervolemia

Tuttavia, c'è da tenere presente che, anche tra quei pazienti che rispondono al diuretico, la produzione di urina può essere troppo scarsa per evitare di peggiorare l'ipervolemia (in particolare se l'assunzione di liquidi obbligata è elevata) e non va procrastinato l'avvio della Dialisi, poiché la Dialisi e l'Ultrafiltrazione offrono il metodo più efficiente di rimozione del volume nei pazienti con DRA da qualsiasi causa.

Al di fuori delle condizioni di IperVolemia, L' utilità della Furosemide nel DRA è una LEGGENDA METROPOLITANA...

z

- ▶ La Furosemide, infatti,
- Non ha Ridotto la Necessità di DIALISI
- Non ha un Impatto sull' Andamento del DRA

**\*Appendice:** Stadiazione del Danno Renale Acuto secondo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes):

Tenere presente che I criteri classificativi KDIGO per la stadiazione del DRA possono essere applicati solo dopo che è stato ottimizzato lo stato del Volume plasmatico e sono state escluse Cause Ostruttive del DRA stesso

- Pertanto: Prima di Diagnosticare e Classificare DRA
  - a) Valutare e Ottimizzare lo stato del VP
  - b) Escludere Cause Ostruttive
- **Stadio 1** : Incremento della creatininemia da 1.5 a 1.9 volte il Valore Basale, o **aumento della creatininemia**  $\geq 0.3$  mg/dL o diuresi  $< 0.5$  mL/kg/h da 6 a 12 hours.
- **Stadio 2**: Incremento della Creatininemia da 2.0 a 2.9 volte il Valore Basale, o Diuresi  $< 0.5$  mL/kg/h per  $\geq 12$  h.
- **Stadio 3**: Incremento della Creatininemia da 3.0 volte il Valore Basale, o Creatinine  $\geq 4.0$  mg/dL ( o diuresi  $< 0.3$  mL/kg/h per  $\geq 24$  ore o Anuria  $\geq 12$  hours, o avvio Dialisi, o, in pazienti  $< 18$  years, calo di eGFR a  $< 35$  mL/m/1.73 m<sup>2</sup>)

I Limiti delle linee guida KDIGO per la stadiazione del DRA:

- 1) Questa Stadiazione del DRA non Distingue fra le multiple etiologie che possono causare DRA
- 2) L' Uso della Diuresi può essere usato come Criterio Unico per la Diagnosi di DRA (criterio non definitivamente validato)
- 3) La Difficoltà di avere disponibile un dosaggio recente della Creatininemia Basale

## Caso Clinico 1

- ▶ Paziente di Sesso Femminile, 66 anni

### Anamnesi relata:

- Insufficienza Cardiaca complicata da edemi declivi in terapia diuretica (25 mg x2/die)
- Insufficienza Renale Cronica Moderata:  
Creatininemia =1.15 mg%,  
e-GFR/1.73 m<sup>2</sup> = 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

-

### Anamnesi Patologica Prossima:

- ▶ In Maggio 2021 esegue visita Cardiologica con riscontro di incremento ponderale di 3 kg + edemi declivi
- ▶ Terapia suggerita:
  - Incremento della furosemide a 75 mgx2/die

Gli effetti Possibili:

- ▶ Aldilà dello Smaltimento del Sovraccarico Idrosalino (con beneficio per il cuore), il calo dei liquidi intra-addominali dovrebbe anche indurre una Minore Pressione “intorno” alle Vene Renali con conseguente miglioramento anche del GFR

## Evoluzione

- ▶ La paziente torna a controllo ambulatoriale dopo un mese:
- ▶ gli Edemi si sono notevolmente Ridotti, ma la Creatininemia è aumentata a 1.45 mg%  
(e-GFR = 38.4 vs 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

).

Quesito:

L' Incremento della Creatininemia è legato ad una inesorabile progressione «spontanea» della Malattia Renale ?, o una Dose Eccessiva di Diuretico ha indotto Riduzione della Volemia Efficace, con conseguente IpoPerfusione Renale e Calo del GFR ?

La soluzione: Eseguire un Emogas Venoso

Se la dose di Furosemide è eccessiva al punto da «battere» la Contro-Regolazione e indurre Calo della Volemia Efficace

L'EmoGas evidenzierà: un' Alcalosi Metabolica ( da aumento della bicarbonatemia Secondaria all' Elevarsi del Tm dei Bicarbonati).

- ▶ Domanda: perché i pazienti in trattamento con furosemide, normalmente non sviluppano un' Alcalosi Metabolica ?
- ▶ L' aumento della bicarbonatemia fa aumentare il Carico Filtrato a livello renale dei Bicarbonati, ma, Normalmente il carico filtrato dei bicarbonati è vicino al proprio Trasporto Massimo, per cui, in questi casi, l' eccesso di bicarbonati filtrati non viene riassorbito: i bicarbonati in eccesso vengono dunque eliminati con la diuresi (l' urina diviene "relativamente" alcalina o francamente alcalina).
- ▶ Ma una dose eccessiva di diuretico ha indotto Deplezione del Volume Plasmatico e ciò ha Aumentato il Tm Proximale dei Bicarbonati e, con esso Tutti i Bicarbonati Filtrati vengono Riassorbiti e l'Incremento della Bicarbonatemia induce Alcalosi Metabolica e, le urine, saranno Acide.
- ▶ Soluzione: Dopo 1 Giorno di Sospensione della Furosemide,

ne viene ripresa la somministrazione a 25 mg x3/die (vs incremento a 75 mg x2/die. La paziente rimane "asciutta", ma non c'è addirittura calo del volume plasmatico e, pertanto l'Emogas Venoso eseguito, Non evidenzia più Alcalosi Metabolica: la Creatininemia ritorna a 1,05 mg% (vs 1.15 mg% Basale).

## **Caso Clinico 2**

Paziente di sesso maschile di 53 anni con "storia" di Scompenso Cardiaco in Terapia (anche) con 25 mg/die di Furosemide

### ▶ APP:

- Incremento Ponderale di 8 Kg rispetto al peso "secco"

GFR da 97 a 85 mL/1.73 m<sup>2</sup>

- Creatininemia da 0.9 a 1.01 mg%

Terapia Impostata (Paz Ospedalizzato): Boli quotidiani di Furosemide da 100 mg ev.

- ▶ 1° giorno Calo Ponderale di 2 kg
- ▶ 2° giorno Calo Ponderale di 1.2 kg,
- ▶ 3° giorno Calo ponderale di 1 kg,

- ▶ il 4° giorno Calo Ponderale di 300 gr
- ▶ dal 5° giorno Zero perdita di Peso (dopo aver “perso” 4.2 Kg in totale nei primi 3 giorni): il paziente viene definito non più responsivo al diuretico” e la creatininemia è aumentata a 1.25 mg% (da un valore, all’ “ingresso” di 1.01 mg%)
- ▶ Che Fare ?
  - Avviare Ultrafiltrazione Isolata ?
  - C’è un’“Altra Strada” meno invasiva ?
 Dopo 3 giorni di sospensione della terapia diuretica con aumento di peso complessivo 1.2 kg (rispetto al valore minimo raggiunto al 4° giorno), si riparte con la somministrazione di Furosemide: 100 mg/die in infusione continua...

Risultati in Itinere:

- ▶ Giorno 1: Calo ponderale di 700 g
- ▶ Giorno 2: Calo ponderale di 700 g
- ▶ Giorno 3: Calo ponderale di 700 g
- ▶ Giorno 4-9: Calo ponderale di 500 g
- ▶ + 8 Kg - 4.2 Kg (boli)= 3,8 Kg + 1,2 Kg (no Furo)= + 5 Kg

-5.1 kg (Furo in infusione continua) = -0.1 Kg vs Basale

Giorno 9: Creatininemia 0.95 mg% vs 0.9 mg% = «rientrata»

Il paziente viene dimesso

Peso «secco» raggiunto (-0.1Kg)

Funzione Renale ritornata ai livelli pre- Incremento Ponderale

Terapia Diuretica a Domicilio:

Furosemide 25 mg x2/die

+ raccomandazione di

Monitoraggio Quotidiano del Peso Corporeo per eventuale Modulazione della Furosemide

CASO CLINICO 3

- ▶ La Storia: Paziente maschio di 51 anni, riferisce da circa 6 mesi incremento della diuresi ( fino a 4 litri/ die).

Si configura, quindi, una PoliUria di NDD

Definizione di Poliuria (in assenza di carichi idrici esogeni) =Diuresi > 3 L/die nell'Adulto e > 2 L/m<sup>2</sup> nel Paziente Pediatrico.

Premessa:

- ▶ La Capacità di «Smaltire» un Carico Idrico = 20% del Filtrato Glomerulare
- ▶ Se GFR = 100 mL/min

20% di 100 mL/min = 20 mL/min. 20mLx1440 (sono i minuti in 24 ore) = 28.88 L/die.

Pertanto, un paziente in normo-funzione renale è in grado di smaltire in 24 ore un carico idrico di circa 30 Litri.

In anamnesi:

Non insufficienza Renale Cronica (eGFR = 95mL/min/1.73 m<sup>2</sup>),

No altre patologie conosciute che potessero indurre Poliuria  
( Diabete Mellito Scompensato, Diabete Insipido)

Lievemente Iperteso.

Nessuna terapia in atto.

Aumentata appetibilità per i Cibi Salati.

- ▶ Gli Esami Ematochimici Confermano una Funzione Renale nella norma
- ▶ Sodiemia e Potassiemia nella norma (140 e 3.5 mEq/L)
- ▶ Hb glicata nella norma
- ▶ Peso specifico su campione urinario al mattino oscillanti fra 1020 e 1025
- ▶ Frazione Escreta del Sodio Filtrato (valutata con esami eseguiti su campione estemporaneo al mattino) nella norma\*.

\* calcolo della FE-Na su campioni estemporanei

$$FE - Na = \frac{sodiuria(mEq/L) \cdot creatininemia(mg\%)}{sodiemia(mEq/L) \cdot creatininuria(mg\%)}$$

Diagnosi Differenziale:

- ▶ Diabete Mellito ?

No (Hb glicata nella norma)

- ▶ Diabete Insipido ?

No ( le urine del mattino sono adeguatamente concentrate e la sodiemia è nella norma)

- ▶ Poliuria Secondaria ad una Nefrite Tubulo-interstiziale con perdita di Sali ?

No, Non c'è Aumento della Frazione Escreta del Sodio Filtrato

- ▶ Sindrome di Bartter e/o di Gitelman:

-C'è Attività Reninica Plasmatica Aumentata -Aldosterone Plasmatico ed Urinario Lievemente Aumentati.

- Non c'è IpoKaliemia (3,5 mEq/L)

- Non c'è Ipotensione

-Non c'è Aumento della Frazione Escreta del Sodio Filtrato agli esami eseguiti al mattino, Per sicurezza viene eseguito anche il relativo Test Genetico con Esito Negativo.

Il Buio, ma...

- ▶ Una più Accurata Anamnesi mette in luce che l' aumento della diuresi si verificava nelle ore serali e fin circa le 2 del mattino (la nicturia in atto non era secondaria a scompenso cardiaco : BNP nei limiti della norma).

- ▶ Ulteriori esami evidenziano:

- ▶ Uricemia lievemente incrementata (7.4 mg%),

- ▶ Sodiuria di 287 mmol/die ( corrispondente ad un apporto sodico si circa 17 gr/die, ma il paziente riferiva di gradire una dieta con alto contenuto sodico).

La Luce Non si Accende, finchè... la Rivelazione !

La moglie del paziente, confessa che, stufo di essere lasciata sola tutte le sere dal marito che usciva per incontrare i suoi amici (almeno lui così le diceva) ha iniziato, tutte le sere, a sbriciolare una compressa di furosemide da 25 mg nella minestra della cena (cena che veniva consumata fra le 19.30 e le 20.00).

I conti finalmente tornavano...

Data l'emivita della furosemide, negli esami del mattino, molti parametri risultavano nella norma: era nella norma la Frazione Escreta del Sodio Filtrato, dosata su campione estemporaneo, cosiccome il peso specifico urinario, di 1025 , faceva "scompare" una tendenza ad eliminare urine diluite (come sarebbe accaduto in corso di diabete insipido o di uso di dosi più massicce di furosemide che ne avrebbero favorito la più prolungata persistenza degli effetti).