

DOCUMENTO CONGIUNTO DEL TAVOLO MMG/NEFROLOGIA ASL TO3 PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN AMBITO NEFROLOGICO

Dott.ssa Cosola Alda (Area Ricerca e Formazione) – **Dott.ssa Paola Fasano** (Direttore Distretto Collegno) – **Dott.ssa Iadarola Anna Maria** (Nefrologia Ospedale di Rivoli) – **Dott. Marciello Antonio** (Nefrologia Ospedale Pinerolo) – **dott. Meacci Mario** (Area Ricerca e Formazione) – **Dott.ssa Piccoli Giorgina** (Nefrologia Ospedale San Luigi) – **Dott.ssa Pociati Barbara** (Programmazione e Gestione Controllo) - **Dott.ssa Rista Pierangela** (Medico Medicina Generale ASL TO3) - **dott. Marco Saltarelli** (Nefrologia Ospedale Rivoli) – **Dott.ssa Daniela Zanella** (Laboratorio Analisi Ospedale Pinerolo)

Tutor: **Dott.ssa Miozzo Simonetta** (Medico Medicina Generale ASL TO3)

Progettista e Coordinatore esterno: **Dott.ssa Milano Maria** (Medico Medicina Generale ASL TO3)

PREMESSA

La Regione Piemonte con il DGR 16-1829 del 07/04/2011 sull'Appropriatezza prescrittiva degli esami ematochimici dava indicazione alle ASL di inserire il protocollo suggerito tra le procedure interne delle ASL. Indicava inoltre di attivare, in accordo con le Organizzazioni rappresentative della Medicina Generale e della Pediatria, percorsi di formazione per rendere efficace l'utilizzo dei protocolli suindicati.

L'ASL TO 3 decideva di inserire i protocolli imponendoli quali Progetto obiettivo obbligatorio per il 2012 per la Medicina Generale.

All'interno della Commissione Formazione per la Medicina Generale veniva progettato un percorso di formazione sul campo per i Medici di Medicina Generale per rendere accettabile e realizzabile detto Progetto Obiettivo. Il presupposto era che una prescrizione più consapevole e aggiornata da parte dei Medici di Medicina Generale, il coinvolgimento nel percorso anche dei medici specialisti, spesso induttori di prescrizioni anche inappropriate, avrebbe consentito di ottenere risultati migliori da un punto di vista sia di appropriatezza sia di riduzione dei costi con il grande valore aggiunto di attivare una comunicazione meno conflittuale e più collaborativa tra Medici di Medicina Generale, Specialisti e Asl.

Nel 2012 i 430 Medici di Medicina Generale (MMG) dell'ASL TO3 hanno condiviso la conoscenza delle normative e delle indicazioni regionali rispetto agli esami a rischio di inappropriatezza, hanno analizzato i report prodotti dall'ASL sulle prescrizioni individuali e di gruppo. Il processo formativo è stato sottoposto a valutazione di processo, di impatto e di risultato (outcome), secondo il modello Procede - Preceed di L. Green e W. Kreuter. Dei MMG partecipanti, il 98% ha raggiunto il risultato minimo definito. In realtà il risultato del progetto finale è stato superiore all'atteso per due ordini di motivi: uno economico (il decremento delle prescrizioni inappropriate superiore al 30% è stato valorizzato in 3 milioni di euro) ed uno professionale, con l'apertura di una profonda riflessione nei MMG sul tema dell'appropriatezza e più in generale dei margini di miglioramento dell'attività professionale. Sono state inoltre evidenziate alcune aree indicate come maggiormente induttrici di prescrizione di esami ematochimici a rischio di inappropriatezza: la ginecologia, la nefrologia, la reumatologia e l'oncologia. Per queste aree è stata richiesta l'attivazione di tavoli tecnici tra Medici di Medicina Generale, medici Specialistici, Dirigenza dell'ASL e Metodologi della formazione per la costruzione di Percorsi Diagnostici condivisi concretizzati in protocolli da adottare. Il documento avrebbe l'intento di proporre l'utilizzo di alcuni esami di laboratorio utili all'inquadramento diagnostico ed al monitoraggio delle patologie in esame, tenendo conto della necessità di ottimizzare le risorse in una logica di appropriatezza prescrittiva. Si sottolinea che non si intende fornire schemi di valore assoluto ma indicazioni di massima applicabili con competenza clinica nei quadri di presentazione comune, fermo restando che nelle situazioni complesse, atipiche e inusuali il ragionamento clinico deve portare a cercare soluzioni appropriate al caso in oggetto.

Maria Milano

Indice

1. **Introduzione**
2. **Definizione di malattia renale**
3. **Stadiazione**
4. **Definizione del metodo di calcolo del GFR**
5. **Categorie a rischio di sviluppo malattia renale**
6. **Esami da richiedere e loro significato**
7. **Tempi di ripetizione esami**
8. **Farmaci a maggior rischio di nefrotossicità**
9. **Nefropatia da mezzo di contrasto**
10. **Indicazione alla consulenza nefrologica**
11. **Rivalutazione del paziente nefropatici**
12. **Appendice : *PRECAUZIONI D'USO DEI FARMACI NEI PAZIENTI A RISCHIO***
13. **Bibliografia**

Introduzione

Questo documento è il frutto delle riflessioni tra MMG, Nefrologi, Direttore di Distretto, Medici di Laboratorio e Metodologi della Formazione nell'ambito della Malattia Renale Cronica.

Il gruppo di lavoro nasce dalla specifica richiesta, da parte dei MMG a seguito del PFC 2012, di condividere con gli specialisti dubbi e perplessità sull'appropriatezza prescrittiva di alcuni esami ematochimici frequentemente utilizzati per la diagnosi e il monitoraggio della Malattia Renale Cronica .

Il gruppo si è in particolar modo occupato della fase iniziale del danno renale e della sua identificazione nei soggetti asintomatici appartenenti a categorie a rischio di svilupparlo. Tali soggetti rappresentano buona parte dei pazienti che afferiscono all'ambulatorio del medico di medicina generale e dovrebbero poter beneficiare di una precoce diagnosi e monitoraggio dell'evoluzione del danno renale. Altresì un più appropriato approccio alla malattia renale cronica avrebbe una ricaduta positiva sull'utilizzo delle risorse .

Le indicazioni contenute, che non hanno carattere esaustivo, derivano dalla lettura aggiornata di linee guida, lavori e documenti di consenso internazionali da cui sono stati estrapolati gli aspetti più importanti e frequenti nella medicina generale.

Lo scopo del documento, quindi, vuole essere quello di :

- dare delle linee di indirizzo, comuni nell'ASL TO3, per la precoce identificazione del danno renale e suo monitoraggio attraverso pochi e semplici esami (a tal scopo sono stati inseriti indicazioni sul significato degli esami proposti)
- dare indicazioni specifiche sulla prescrizione di farmaci che possono peggiorare la funzione renale
- migliorare l'appropriatezza di invio del paziente a consulenza specialistica

infine di *fungere* da facilitatore nelle relazione tra MMG e Specialisti.

Tutto il gruppo di lavoro tiene a precisare che i comportamenti prescrittivi suggeriti si riferiscono a situazioni generali poco complesse e che la conoscenza del singolo paziente, la complessità del quadro, i dati clinici in possesso e l'esperienza del medico curante devono guidare le scelte prescrittive.

Simonetta Miozzo

MALATTIA RENALE CRONICA

E' definita come **un'anormalità della struttura o della funzione renale persistente almeno per tre mesi con implicazioni per la salute ed è classificata in base alla causa, al livello di filtrato glomerulare (GFR) ed ai livelli di albuminuria** (KDIGO 2013 - Kidney International Supplements (2013) 3, 5-14; doi:10.1038/kisup.2012.77)

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Tabella 1

INDICAZIONE DELLA STADIAZIONE DELLA MALATTIA RENALE IN FUNZIONE DEL VALORE DEL FILTRATO

STADI DELLA MALATTIA RENALE CRONICA SULLA BASE DEL GFR

GLOMERULAR FILTRATION RATE- National Kidney Foundation-KDOQI

STADIO 1 : normo-funzione renale

- Anomalie urinarie isolate con normale GFR ≥ 90

STADIO 2 : riduzione lieve della funzione renale

- Anomalie urinarie con lieve riduzione del GFR 60 - 89

STADIO 3 : riduzione moderata della funzione renale

- Moderata riduzione del GFR 30 - 59

STADIO 4 : riduzione grave della funzione renale

- Severa riduzione del GFR 15 - 29

STADIO 5 : insufficienza renale terminale

- Insufficienza renale grave (Uremia) <15 (dialisi)

DEFINIZIONE DEL METODO DI CALCOLO DEL FILTRATO GLOMERULARE

Il tasso di filtrazione glomerulare viene misurato come clearance renale di una particolare sostanza o marker del sangue. La clearance di una sostanza è il rapporto fra la quota di sostanza rimossa dal sangue e la sua concentrazione media nel plasma nell'intervallo di tempo preso in considerazione.

La clearance è espressa in moli o in peso della sostanza moltiplicato per il volume e per il tempo e può essere definita come il volume di plasma depurato di una certa sostanza nell'unità di tempo.

In determinate condizioni la misurazione della concentrazione di una sostanza nelle urine e nel plasma permette di ottenere un accurato valore di filtrato glomerulare (GFR).

Linee Guida sul calcolo del filtrato glomerulare

Identificazione, prevenzione e gestione della Malattia Renale Cronica nell'adulto

a cura di: Sistema Nazionale Linee Guida- Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di Nefrologia, Ministero della Salute

Gennaio 2012

Conclusioni

Emerge una buona performance della formula MDRD, ma con una tendenza alla sottostima per valori di GFR >60 ml/min/1.73m² SC e alla sovrastima dei valori < 15 ml/min/1.73m² SC e un peggioramento della performance per soggetti con valori estremi di BMI.

Un'analisi basata su 12000 soggetti inclusi in 26 studi trasversali e un'ulteriore studio basato sulla coorte ARIC hanno mostrato che l'equazione CKD-EPI è superiore alla formula MDRD. Tali risultati indicano che CKD-EPI è da preferire alla MDRD, particolarmente nel range di Filtrato Glomerulare >60 ml/min/1,73 m² SC.

Raccomandazioni

♣ La creatininemia è un indicatore poco sensibile delle variazioni del GFR. Quando è richiesto il dosaggio della creatininemia, i laboratori clinici dovrebbero riportare accanto al suo risultato anche una stima del GFR (eGFR) utilizzando una equazione predittiva.*

* L'eGFR può essere meno affidabile in determinate situazioni (es. insufficienza renale acuta, gravidanza, stati edematosi, ipertrofia o ipotrofia muscolare marcata, soggetti amputati, soggetti malnutriti, anziani) e non è stato ben validato in determinati gruppi etnici (es. asiatici e cinesi).

Nei pazienti anziani la creatininemia può risultare normale in presenza di disfunzione renale.

♣ Un indicatore valido è la clearance della creatinina misurata su urine delle 24 ore, ma spesso risulta imprecisa per un'inaccurata raccolta delle urine (pazienti anziani o con problemi urologici, prostatici o psichiatrici).

♣ Utilizzare l'equazione MDRD semplificata o la CKD-EPI, basate su dosaggio della creatinina tracciabile con spettrometria di massa a diluizione isotopica (IDMS) per stimare il GFR (entrambe le equazioni risultano attendibili per valori di GFR fra 20 e 60 mL/min/1,73m² SC; per valori di GFR>60 mL/min/1,73m² SC sarebbe invece da preferire la CKD-EPI), utilizzando i test per la creatinina con calibrazione tracciabile con un materiale di riferimento standardizzato. I test ideali da impiegare sono i test per la creatinina specifici e privi di bias in confronto agli IDMS (es. test enzimatici). Laddove siano impiegati test non specifici (es. test Jaffé), utilizzare i fattori di aggiustamento test-specifici più appropriati, per minimizzare le variazioni tra laboratori (es. quelli forniti da schemi nazionali di valutazione della qualità esterna).

Per valori di GFR <20 ml/min/1,73m² SC entrambe le formule tendono a sovrastimare il filtrato glomerulare

♣ Quando indicato, applicare il fattore di correzione per etnia (moltiplicare l'eGFR per 1,21 per l'etnia afro-caraibica).**

** Nella pratica questi fattori di correzione devono essere applicati anche ai soggetti di etnia africana.

♣ Interpretare con cautela valori di eGFR≥60 ml/min/1,73m² SC, se stimati con la formula MDRD, ricordando che e GFR è tanto meno accurato quanto maggiore è il valore di GFR.

♣ Laddove sia richiesta la misurazione altamente accurata del GFR (es. durante il monitoraggio della chemioterapia e nella valutazione della funzionalità renale in potenziali donatori viventi), adottare un gold standard (inulina, 51Cr-EDTA, 125I-iotalamato o ioexolo, o almeno due misure separate della clearance della creatinina, con raccolta urine delle 24h).

♣ Ai valori estremi di massa muscolare (es. atleti di body building, amputati, ipotrofia muscolare) e nei paziente anziani interpretare l'eGFR con cautela (masse muscolari ridotte causano

una sovrastima, mentre masse muscolari eccessive causano una sottostima).

CATEGORIE A RISCHIO DI SVILUPPO DI MALATTIA RENALE E ALLE QUALI È UTILE EFFETTUARE UNA VALUTAZIONE PERIODICA DELLA FUNZIONALITÀ RENALE AL FINE DI IDENTIFICARE PRECOCI VIRAGGI VERSO LA MALATTIA RENALE CONCLAMATA

- Ipertensione arteriosa/m. cardiovascolari
- Diabete
- Utilizzo di farmaci potenzialmente nefrotossici (FANS e altri)
- Familiarità (IRC stadio 5 o m. renale ereditaria)
- Patologie autoimmuni
- Patologie urologiche
- Pregressa IRA/pregressa nefropatia

Esami da richiedere in questi soggetti:

- esame urine
- creatininemia con calcolo VGF
- microalbuminuria in ipertesi e diabetici
- elettroliti (Na, K, Ca, Cl, Mg) in ipertesi
 - conferiscono indicazioni in merito a:
 - alterazioni del bilancio volmico
 - patologie endocrinologiche
 - terapia (tipologia di farmaco/dose/associazione)

ESAME DELLE URINE E DEL SEDIMENTO URINARIO

L'esame delle urine e del sedimento urinario è di grande valore per la diagnosi delle malattie renali, in particolare può aiutare a diagnosticare la presenza di una malattia renale prima che si instauri un'insufficienza funzionale.

Le determinazioni ordinarie nell'esame delle urine sono:

Peso specifico (P.S.). Informazioni sulla capacità di concentrazione/diluizione delle urine. Un P.S. >1020 in assenza di glicosuria, proteinuria ed eliminazione di mezzi di contrasto iodato è indice di normale potere di concentrazione delle urine. La capacità di concentrazione delle urine viene persa in presenza di determinate malattie renali anche con filtrato glomerulare normale (es. diabete insipido nefrogeno).
pH. In condizioni fisiologiche è acido, tuttavia il range è variabile tra 4.5 e 8.5 ed è strettamente connesso con la dieta. Varia durante la giornata in rapporto ai pasti e all'attività fisica (diminuisce). Nelle infezioni delle vie urinarie da batteri ureasi-positivi (E. Coli, Proteus) le urine sono alcaline. Le urine alcaline tendono a dissolvere i cilindri e ad aumentare la precipitazione di cristalli di calcio, mentre quelle acide fanno aumentare la precipitazione di cristalli di urato.

Emoglobina. Si associa alla ematuria (presenza di sangue nelle urine). In caso sia presente con sedimento urinario negativo per eritrociti, si tratta di emoglobinuria da emolisi eritrocitaria intravascolare o mioglobinuria.

Leucociti. Lo stick rivela la presenza di leucociti attraverso una reazione che evidenzia la esterasi leucocitaria.

Nitriti. Rivela la presenza di soli batteri che riducono i nitrati a nitriti. È negativo quando sono presenti gli Pseudomonas che riducono i nitrati ad azoto gassoso.

Il sedimento urinario, oltre ad avere un ruolo diagnostico, consente di valutare l'evoluzione di una malattia glomerulare. L'esame microscopico del sedimento urinario è utile quando viene effettuato accuratamente ed in tempi brevi post-raccolta del campione di urine.

Nello studio del sedimento urinario si possono rilevare:

Emazie. Possono essere morfologicamente normali o morfologicamente alterate (dismorfiche) in relazione al passaggio attraverso la parete dei capillari glomerulari, espressione di una patologia a tale livello. Il riscontro di emazie contenute nei cilindri è sempre espressione di provenienza parenchimale renale.

Leucociti. Normalmente sono polimorfonucleati ed esprimono la presenza di processi infiammatori localizzati in qualsiasi distretto che vada dal rene all'uretra; quando i leucociti sono contenuti nei cilindri rappresentano segni di sofferenza parenchimale. Il riscontro di granulociti eosinofili (messi in evidenza con colorazioni particolari) è frequente nelle nefriti interstiziali da ipersensibilità farmacologica.

Cellule tubulari e di sfaldamento. Normalmente rotonde od ovoidali, possono confondersi con le cellule di sfaldamento dello strato profondo dell'urotelio che sono usualmente più grandi, mentre le cellule di sfaldamento degli strati superficiali sono molto più grosse.

Cilindri. Si formano all'interno del sistema tubulare per conglomerazione delle cellule che ivi si liberano con una matrice proteica. Sono espressione di danno parenchimale renale. Alcuni sono patognomonici: i cilindri leucocitari sono indice di pielonefrite acuta mentre i cilindri ematici evidenziano una sindrome nefritica acuta. Cilindri ialini: costituito esclusivamente dalla matrice proteica; sono i cilindri di più frequente riscontro; non significativi dal punto di vista patologico; spesso rinvenuti dopo esercizio fisico.

Cristalli. È necessario che siano cercati su urine fresche per essere certi che siano di origine renale poiché possono formarsi dopo la minzione per cause chimico-fisiche. La loro presenza è spesso in relazione al tipo di alimentazione adottata e non necessariamente danno informazioni sull'eventuale natura di calcoli renali. La presenza di abbondante cristalluria può giustificare una microematuria.

Batteri. La presenza di batteri nel sedimento è indice di infezione delle vie urinarie solo se le urine sono state raccolte e contenute sterilmente, mentre la presenza di batteri e leucociti (più cellule di sfaldamento delle vie urinarie) sono sempre indice di infezione.

Esterasi Leucocitaria. Rileva la presenza di esterasi, un enzima rilasciato dai leucociti che ha la funzione di degradare le proteine che fanno da supporto alla matrice connettivale. La positività per l'esterasi leucocitaria correla con la presenza di leucociti nei fluidi corporei. L'associazione del test per l'esterasi leucocitaria con il test dei nitriti urinari fornisce uno screening eccellente per identificare la presenza di una infezione delle vie urinarie.

VALUTAZIONE DELLA PROTEINURIA

In condizioni fisiologiche l'eliminazione urinaria di proteine è molto bassa. L'aumento persistente dell'escrezione urinaria di proteine è segno di malattia renale cronica. L'escrezione di specifici tipi di proteine dipende dal tipo di malattia renale. La perdita di albumina è presente nelle nefropatie glomerulari quali nefropatia diabetica, glomerulonefriti, nefropatia ipertensiva. La perdita di globuline a basso peso molecolare (α 1-microglobulina, β 2-microglobulina, proteina legante il retinolo ed alcuni enzimi) è presente nelle malattie tubulo-interstiziali.

- Proteinuria= aumentata escrezione urinaria di proteine totali.
- Albuminuria= aumentata escrezione urinaria di albumina.
- Microalbuminuria= aumentata escrezione urinaria di albumina rispetto ai valori normali, ma quantitativamente al di sotto del livello minimo di sensibilità dei test utilizzati per identificare l'aumentata escrezione urinaria di proteine totali.

Nella pratica clinica lo screening per rilevare la presenza di proteinuria può essere fatto utilizzando gli appositi dipstick con reagenti colorimetrici che identificano la presenza di proteine a concentrazioni maggiori di 10-20 mg/dL. Il principio su cui si basa lo screening è appunto quello colorimetrico: il reagente cambia di colore all'aumentare del pH quando si lega alle cariche negative delle proteine quali l'albumina e la gran parte delle globuline.

Vanno comunque tenute presenti alcune limitazioni dei dipstick test come riportato in Tabella 2. Le più importanti sono:

- a) il test non è sensibile quando vi è un'escrezione di basse concentrazioni di albumina (che si osservano negli individui con microalbuminuria) e pertanto lo screening della microalbuminuria va effettuata con metodiche specifiche;
- b) il test non è sensibile nel rilevare la presenza nelle urine di proteine cationiche (quali le catene leggere) perciò questo va tenuto presente nel sospetto clinico di discrasie plasmacellulari;
- c) un pH urinario particolarmente alcalino (>8) può interferire con il reagente dando una falsa positività.

Tabella 2. Le cause più comuni che influenzano i risultati nell'esame routinario delle urine.

	Falsamente positivo	Falsamente negativo
Bilancio idrico	La disidratazione aumenta la concentrazione delle proteine nelle urine	L'eccessiva idratazione riduce la concentrazione di proteine nelle urine
Ematuria	Aumenta la quantità di proteine nelle urine	
Esercizio fisico	Aumenta l'escrezione urinaria, di proteine, soprattutto di albumina	
Infezione	Aumenta l'escrezione urinaria, di proteine, derivanti dai microrganismi e dalle reazioni cellulari conseguenti all'infezione	
Proteine urinarie diverse dall'albumina		Queste proteine solitamente non reagiscono altrettanto bene quanto l'albumina nei test routinari impiegati dagli stick
pH urinario >8 (es. da farmaci)	Interferenza col reagente colorimetrico	

Sono disponibili in commercio dipstick specifici per identificare l'albumina. L'esame delle urine andrebbe effettuato su un campione emesso nel primo mattino al fine di evitare l'interferenza con la proteinuria ortostatica, condizione parafisiologica benigna, frequente soprattutto nei giovani e nei soggetti che praticano intensa attività fisica.

In caso di positività per proteinuria di un campione emesso nell'arco della giornata in un momento casuale, il test deve essere ripetuto su un campione urinario prodotto dopo il risveglio per escludere una proteinuria ortostatica.

In caso di ulteriore positività, bisogna ricorrere ad un test di conferma mediante il dosaggio quantitativo della proteinuria.

Se la presenza di proteinuria viene confermata da due o più test quantitativi nell'arco di due settimane, l'individuo viene considerato affetto da proteinuria persistente e indirizzato per gli accertamenti inerenti la presenza e la stadiazione della malattia renale cronica.

La presenza di proteine nelle urine viene fornita sempre come concentrazione, tuttavia essa è fortemente influenzata dal volume urinario e pertanto non rispecchia l'effettiva gravità della proteinuria.

Ad esempio un'escrezione di 500 mg di proteine nelle 24 ore corrisponde a una concentrazione variabile da 100 mg/dL (2+ su dipstick) se il volume urinario è 500 mL/24h a 20 mg/dL (tracce su dipstick) se il volume urinario è 2500 mL/24h.

Ne consegue che per quantificare l'entità della perdita di proteine con le urine è necessario riferirsi alla proteinuria sulle urine delle 24 ore oppure, se la raccolta urinaria nelle 24 ore è problematica, si può calcolare il rapporto proteinuria (mg/dL)/creatininuria (g/L) sul singolo campione minzionale ("spot").

La Tabella 3 riassume i valori normali ed i valori patologici nell'escrezione urinaria di proteine.

Tabella 3. I valori normali e patologici nell'escrezione urinaria di proteine:

	Metodo di raccolta	Valore normale	Microalbuminuria	Proteinuria clinica
Proteine Totali	Spot dipstick	< 30 mg/dL	-	> 30 mg/dL
	24 ore	< 300 mg	-	> 300 mg
	Spot Proteinuria(mg/dL) Creatininuria (g/L)	< 200 mg/g	-	> 200 mg/g
Albumina	Spot dipstick per microalbuminuria	< 3 mg/dL	> 3 mg/dL	
	24 ore	< 30 mg	30-300 mg	> 300 mg
	Spot Albuminuria(mg/dL) Creatininuria (g/L)	< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g

SIGNIFICATO CLINICO DELLA PROTEINURIA

La proteinuria persistente assume i seguenti significati:

- marker di presenza di malattia renale cronica;
- marker di severità della nefropatia e rischio di progressione della malattia (tanto maggiore è la quantità di proteinuria tanto più è severa la nefropatia di base). È stato dimostrato che la proteinuria è nefrotossica ed accelera la perdita di funzione renale qualunque sia la causa che l'ha generata;
- marker di risposta alla terapia.

La proteinuria rappresenta perciò sia un indicatore di malattia sia un target terapeutico. I grossi trial clinici degli ultimi 10 anni hanno mostrato che la riduzione della proteinuria, sia essa spontanea o indotta dalla terapia, si associa a una significativa riduzione del rischio di progressione delle malattie renali.

La valutazione della proteinuria è un parametro fondamentale per il follow-up clinico delle nefropatie per le quali va sempre utilizzato un metodo di dosaggio quantitativo.

La terapia da adottare in presenza di proteinuria si basa sulle seguenti misure:

- terapia della nefropatia di base (quando possibile);
- dieta iposodica se presente sovraccarico idrico (3-5 g di NaCl) e dieta ipocalorica se presente sovrappeso/obesità, diabete, dislipidemia;
- stretto controllo della pressione arteriosa: la riduzione dei valori di pressione arteriosa è associata alla riduzione della proteinuria;
- utilizzo di farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori, sartanici) perché esplicano un'azione selettiva antiproteinurica dose-dipendente;
- utilizzo di statine: oltre alla correzione metabolica della dislipidemia, studi recenti hanno mostrato che alcune molecole (es. atorvastatina) eserciterebbero un effetto anti-proteinurico.

SIGNIFICATO CLINICO DELLA PRESENZA DI MICROALBUMINURIA

La microalbuminuria è un marcatore di danno renale precoce nella nefropatia diabetica incipiente e nell'ipertensione arteriosa. È stato dimostrato che la microalbuminuria rappresenta un fattore predittivo indipendente di rischio cardiovascolare.

La microalbuminuria rappresenta l'espressione renale di una patologia generalizzata dell'endotelio, caratterizzata da un'aumentata permeabilità endoteliale. Il dosaggio della microalbuminuria deve rappresentare uno degli esami utili per l'individuazione precoce del danno d'organo subclinico nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa e diabete mellito.

Indipendentemente dalle diverse procedure utilizzate per raccogliere i campioni di urina (raccolta giornaliera, notturna, campione spot dell'urina del mattino), la misurazione della microalbuminuria è soggetta ad un'elevata variabilità biologica. Tra le interferenze con l'escrezione urinaria di albumina sono note quelle legate al sesso e all'attività fisica diurna.

Ecco perché nella gran parte dei centri si preferisce ricorrere al dosaggio su raccolta urinaria "overnight" o su campione emesso nel primo mattino. E' inoltre raccomandato effettuare il dosaggio in tre circostanze distinte.

PERIODISMO CON CUI RICHIEDERE GLI ESAMI INDICATI

una volta l'anno oppure a giudizio clinico in base ad eventi intercorrenti che possono influire sullo sviluppo di un'eventuale nefropatia.

**ELENCO DEI FARMACI A MAGGIOR RISCHIO DI TOSSICITÀ RENALE,
PRESCRITTI IN MEDICINA GENERALE, SOTTOLINEANDO L'IMPORTANZA DELL'ETÀ
DEL PAZIENTE, LA CONCOMITANZA CON COMORBILITÀ E ALTRE TERAPIE, LA DURATA
DEL TRATTAMENTO**

- FANS
- ACE, ARB, DIURETICI
- LITIO
- ANTIBIOTICI con documentata nefrotossicità
- FITOTERAPICI
- IMMUNOSOPPRESSORI

- I farmaci rappresentano una delle possibili cause di insufficienza renale.
- L'insufficienza renale rende la terapia farmacologica particolarmente problematica
- I pazienti con IRC generalmente necessitano di politerapia

L'insufficienza renale indotta dai farmaci è prevedibile, evitabile e spesso reversibile dopo la sospensione del farmaco.

Tipi di danno renale indotto da farmaci

- **Insufficienza renale acuta funzionale** -> quando il tessuto renale è intatto (Diuretici, FANS, Sartani e ACE-inibitori). L'insufficienza renale acuta spesso è reversibile ma può progredire ad insufficienza renale cronica. Potenzialmente può essere anche mortale.
- **Insufficienza renale acuta organica** -> quando il tessuto renale è danneggiato (Antibiotici -inclusi gli aminoglicosidi, antivirali, farmaci citotossici, immunosoppressori e mezzi di contrasto). Dopo la sospensione del farmaco l'insufficienza renale organica è irreversibile oppure lentamente e solo in parte reversibile.
- **L'insufficienza renale è cronica** quando dura più di tre mesi. L'insufficienza renale cronica è irreversibile e progressiva.

I farmaci possono causare danno a livello:

- | | |
|-------------------------|---------------------------------|
| - glomerulare | - diretto |
| | - immunomediato |
| - tubulo-interstiziale: | - da tossicità diretta |
| | - da meccanismo immunoallergico |
| | - da vasocostrizione |

Lo stesso farmaco (es. FANS) può agire con meccanismi differenti.

Esiste un intervallo temporale tra assunzione e manifestazioni renali.

Danno glomerulare

Manifestazione renale:

- *insufficienza renale a rapida progressione,*
- *sindrome nefritica* (micro/macro ematuria, cilindruria, proteinuria moderata)

Microangiopatia trombotica:

Ticlopidina 1:1550-5000 casi
Clopidrogel 1:300000 casi
più rari: Mitomicina, Gemcitabina,
inibitori VEGF

Vasculiti ANCA positive: Propiltiouracile (rara)

- *Glomerulopatie manifestantisi con sindrome nefrosica:*

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA: D-Penicillamina

Sali d'oro

LESIONI MINIME:

FANS

Litio

Interferone

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE: Pamidronato

Sirolimus

Steroidi anabolizzanti

Danno Tubulare diretto - Necrosi Tubulare Acuta dose dipendente

Sintomatologia renale:

- *Insufficienza renale acuta con o senza oliguria*

FANS

Mezzo di contrasto iodato_***

Antibiotici/antimicotici (aminoglicosidici, vancomicina, amfotericina B)

Antivirali

Antineoplastici (cisplatino, metotrexate, ciclofosfamide, ifosfamide, nitosouree)

Bifosfonati (zolendronato)

*** Nefropatia da Mezzo di Contrasto Iodato (CIN)

Incremento della creatininemia del 25% entro 72 ore dalla somministrazione di mezzo di contrasto.

- Prevalentemente se MdC è iniettato in **arterie** (arteriografie, coronarografia)
- Solo in pazienti a rischio:
 - non diabetici con VFG <45 mL/min
 - diabetici, proteinurici con VFG <60 mL/min
 - gammopatia monoclonale e VFG <60 mL/min
- **INCIDENZA MINORE CON SOMMINISTRAZIONE ENDOVENA (10% vs 25% nei pazienti a rischio)**

Misure preventive CIN pazienti con GFR <60 ml/min o Cr >1.5 mg/dL^{ooo}

- Evitare uso di metodiche che necessitano di MdC
- Sospendere farmaci nefrotossici da 48 ore prima (furosemide il giorno dell'esame, biguanidi reintrodotte solo dopo 48 ore, se Cr stabile)
- Esame almeno sette giorni dopo chemioterapia (specie se a base di derivati del platino)
- Utilizzo di MdC iodati a bassa osmolarità o iso-osmolari, nella quantità minore possibile
- Non ripetere MdC nelle successive 72 ore
- Espansione del volume circolante: NaCl 0.9% o NaHCO₃ e.v. da 12 ore prima a 12 ore dopo l'esame (esistono protocolli abbreviati con infusione da 1 ora prima a 6 ore dopo), per os nei pazienti ambulatoriali a rischio basso-moderato dalla sera prima fino a 24 ore dopo l'esame
- N-Acetilcisteina: 600-1200mg/12 ore per os, il giorno dell'esame e il precedente (Vantaggi non chiari, ma basso costo e alta tolleranza, NO e.v. per rischio reazioni anafilattoidi)
- Non è provata l'efficacia di Teofillina/Aminofillina - Statine - Ac. Ascorbico - PGEI
- **Controllo Cr dopo 48-72 ore dalla somministrazione di MdC Iodato**

FIBROSI SISTEMICA NEFROGENICA e RM con MdC paramagnetico Gadolinio

- Interessamento fibrotico della pelle e connettivo
- Simile alla sclerodermia
- Il decorso può essere rapido e fulminante

Evitare uso di Gadolinio nei pazienti

- con GFR <30 ml/min,
- nei candidati a trapianto renale
- nei soggetti in dialisi

Nefrite Tubulo-Interstiziale Acuta da MECCANISMO IMMUNOALLERGICO

(Dose-indipendente - basta una sola dose)

Manifestazioni renali:

- *Segni di disfunzione tubulare prossimale*
(acidosi tubulare, glicosuria, aminoaciduria, uricosuria, fosfaturia)
- *Segni di disfunzione tubulare distale*
(deficit di acidificazione, isostenuria, ridotta escrezione di potassio)
- *Spesso presenti manifestazioni extrarenali:*
orticaria
febbre
artralgie
edemi
Talvolta dolore lombare (distensione della capsula renale per edema interstiziale)

Laboratorio: ematuria (micro/macro nel 30% dei casi)
proteinuria moderata,
proteinuria nefrosica (meccanismo umorale anticorpale)
leucocituria sterile
eosinofilia
insufficienza renale acuta
oliguria (incostante)

Biopsia renale: Infiltrati infiammatori (linfo-monociti, granulociti) nell'interstizio
Necrosi e atrofia tubulare

La terapia si basa su steroidi, terapia sintomatica e rimozione del farmaco.

ANTIBIOTICI: BETA LATTAMICI, penicilline, rifampicina,
cotrimoxazolo, chinolonici, sulfamidici,
vancomicina, macrolidi, tetraciclina,
aminoglicosidici, etambutolo, isoniazide.

FANS: CoX-1 e COX-2 inibitori
ANTICONVULSIVANTI: dintoina, barbiturici, valproato, carbamazepina
DIURETICI: tiazidici , furosemide, triamterene
ANTIVIRALI: tenofovir, acyclovir
ALTRI: allopurinolo, cimetidina,
inibitori della pompa protonica, interferone alfa

Nefropatia Tubulo-Interstiziale Cronica

Manifestazione renale:

- *Insufficienza renale cronica*
- *Ipertensione, cefalea*
- *Segni dell' interessamento tubulare prossimale e distale,*
- *Alterazioni midollari con deficit del potere di concentrazione e poliuria,*
- *Proteinuria tubulare a basso peso molecolare (β_2 -microglobulina)*

Nelle fasi successive della cronicizzazione si ha riduzione del filtrato glomerulare, anemia.

Analgesici fenacetina e associazioni con codeina, caffeina, acetaminofene, aspirina

FANS

Litio

Immunosoppressori (Ciclosporina e Tacrolimus)

Nefropatia Tubulo-Interstiziale Cronica da analgesici

La nefropatia da analgesici è frequente ed è legata all'assunzione protratta di acido acetilsalicilico e fenacetina.

Il danno tubulo-interstiziale è proporzionale alla dose e alla durata dell'esposizione al farmaco.

L'acido acetilsalicilico e i metaboliti della fenacetina si concentrano nel tessuto interstiziale midollare con danni legati a

- produzione di radicali ossidanti (fenacetina)
- ischemia (per inibizione della sintesi di prostaglandine vasodilatatrici)
- interferenza con il metabolismo del glutatione che inattiva i metaboliti della fenacetina.

Nefropatia Tubulo-Interstiziale Cronica altri quadri

Il litio può provocare un diabete insipido nefrogeno per tossicità sui tubuli collettori. Può provocare anche fibrosi interstiziale diffusa.

La ciclosporina determina fibrosi interstiziale localizzata o diffusa, per l' azione di vasocostrizione a livello delle arteriole glomerulari (soprattutto a livello della efferente).

Altri tipi di danno

- **Rabdomiolisi** (statine, fibrati, overdose di teofillina);
- **Sindrome da lisi tumorale** (agenti citotossici);
- **Emolisi di grado severo** (gemcitabina e chinino)
- **Formazione di cristalli** (farmaci che aumentano il calcio come il calcio e la vitamina D, agenti uricosurici e indinavir)
- **Meccanismo di ipersensibilità**: le lesioni renali organiche non sembrano collegate alla dose o a fattori di rischio; queste reazioni sono più difficili da prevedere e sono spesso associate anche a segni generali come febbre e rush. La diagnosi precoce permette di sospendere rapidamente il farmaco implicato, con l'obiettivo di migliorare l'esito.
- Aumentata frequenza **episodi di intolleranza** (ipercatabolismo da tetracicline, sanguinamento da acido acetilsalicilico, sovraccarico metabolico)
- **Sindromi renali indotte da farmaci fitoterapici** (vedi tabella). Particolare attenzione a Acido aristolocico, contenuto nella ARISTOLOCHIA (cinese Han Fan Ji) confusa con la Stephania (cinese: Guang Fang ji) contenuta in preparati dimagranti. Provoca fibrosi interstiziale → dialisi. Segnalate anche neoplasie uroteliali

Hypertension	<ul style="list-style-type: none">● <i>Glycyrrhiza</i> species (Chinese herbal teas, gancao, Boui-ougi-tou)²⁰⁻²⁷● <i>Ephedra</i> species (ma huang)^{30,31,33}
Acute tubular necrosis	<ul style="list-style-type: none">● Traditional African medicine: toxic plants (<i>Securida longe pedunculata</i>, <i>Euphoria matabelensis</i>, <i>Callilepis laureola</i>, <i>Cape aloes</i>)^{6-16,110} or adulteration by dichromate⁴⁵● Chinese medicine: <i>Taxus celebica</i>¹⁸● Marocco: <i>Takaout roumia</i> (paraphenylenediamine)⁴⁸⁻⁵³
Acute interstitial nephritis	<ul style="list-style-type: none">● Peruvian medicine (<i>Uno degatta</i>)⁴³● Tung Shueh pills (adulterated by mefenamic acid)⁴⁶
Fanconi's syndrome	<ul style="list-style-type: none">● Chinese herbs containing AAs (<i>Akebia</i> species, <i>Boui</i>, <i>Mokutsu</i>)^{63,66,69-72}● Chinese herbs adulterated by cadmium⁴⁴
Papillary necrosis	<ul style="list-style-type: none">● Chinese herbs adulterated by phenylbutazone⁴⁷
Chronic interstitial renal fibrosis	<ul style="list-style-type: none">● Chinese herbs or Kampo containing AAs (<i>Aristolochia</i> species, <i>Akebia</i> species, <i>Mu-tong</i>, <i>Boui</i>, <i>Mokutsu</i>)^{54-65,67,68}
Urinary retention	<ul style="list-style-type: none">● <i>Datura</i> species, <i>Rhododendron molle</i> (atropine, scopolamine)³⁵
Kidney stones	<ul style="list-style-type: none">● <i>Ma huang</i> (ephedrine)³²● Cranberry juice (oxalate)⁴²
□ Urinary tract carcinoma	<ul style="list-style-type: none">● Chinese herbs containing AAs⁷⁷⁻⁸⁷

RICAPITOLANDO PER CLASSI DI FARMACI:

FARMACI ONCOLOGICI

- I sali di platino (cisplatino e, in misura minore, carboplatino e oxaliplatino) sono associati a tossicità renale dose-dipendente.
- Ad alte dosi l'ifosfamide spesso causa danno renale irreversibile, in alcuni casi anche dopo la prima somministrazione.
- Il metotrexato ad alte dosi può causare insufficienza renale acuta attraverso la formazione di cristalli e l'ostruzione intrarenale.
- Il raltitrexed qualche volta può causare anche insufficienza renale acuta.
- L'aldesleuchina, una citochina, può provocare stravasamento capillare, con conseguente ipotensione, inadeguata perfusione renale e una insufficienza renale acuta funzionale transitoria.

Altri farmaci usati in oncologia associati ad un rischio inferiore di insufficienza renale includono: asparaginasi; bevacizumab; bortezomib; gemcitabina, imatinib, perimetrexed, temsirolimus; palifermin (per mucosite orale) e BCG endovesicale (per tumori superficiali della vescica).

FARMACI CARDIOLOGICI

- ACE-inibitori, sartani e aliskiren possono causare insufficienza renale acuta funzionale, riducendo la perfusione renale nelle situazioni in cui la perfusione glomerulare dipende dal sistema renina-angiotensina (in casi di ipovolemia, disidratazione, insufficienza cardiaca o stenosi dell'arteria renale).
- I diuretici aumentano la natriuresi, con rischio di ipovolemia. La disidratazione e la combinazione di più farmaci antipertensivi o con i FANS aumentano il rischio dell'insufficienza renale. L'insufficienza renale dovuta ai diuretici può talvolta comportare altri meccanismi, come l'ipersensibilità (con i diuretici tiazidici) e l'ostruzione renale dovuta a calcoli contenenti triamterene o il suo metabolita.
- Il fluindione può causare nefropatia tubulo-interstiziale, probabilmente di natura immunoallergica, talvolta associata con altri disturbi come la trombocitopenia.
- Diltiazem può occasionalmente causare insufficienza renale acuta organica

FANS E ANALGESICI

- I FANS, compresa l'aspirina e gli inibitori della COX-2, possono causare insufficienza renale funzionale dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine, soprattutto nelle situazioni in cui la perfusione glomerulare dipende dall'effetto vasodilatatore delle prostaglandine (ipovolemia, disidratazione, insufficienza cardiaca, stenosi dell'arteria renale).
- Alcuni FANS e floctafenina possono causare insufficienza renale acuta organica
- Gli analgesici non-oppioidi, quando assunti regolarmente per lunghi periodi o ad alte dosi, possono causare nefropatia cronica. E' stata riportata con alcuni FANS.

ANTIINFETTIVI

- Aminoglicosidi (gentamicina) -> insufficienza renale acuta organica.
I fattori di rischio includono la dose e la durata del trattamento, l'età avanzata, l'insufficienza renale, la disidratazione e la combinazione con altri farmaci nefrotossici.
- Vancomicina, teicoplanina, cefalotina e le polimixine effetti nefrotossici.
- Amfotericina B -> insufficienza renale organica
di solito si risolve dopo la sospensione del trattamento, ma qualche volta può progredire a insufficienza renale cronica.

- Aciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir e valaciclovir -> antitiviali nefrotossici
- Foscarnet -> insufficienza renale acuta, che generalmente è reversibile, ma a volte richiede un'emodialisi transitoria.
- Pentamidina, un agente antiparassitario, è anche nefrotossico.

Altri antinfettivi che occasionalmente causano danno renale:

- antibiotici come ciprofloxacina, daptomicina, etambutolo, rifampicina, sulfadiazina, sulfametossazolo/trimetoprim, tetraciline, macrolidi (azitromicina e claritromicina)
- antimicotici come caspofungin, micafungin e voriconazolo
- antivirali come famciclovir, ganciclovir, indinavir e interferone-alfa.
- L'insufficienza renale reversibile è stata riportata nei pazienti trattati con alte dosi di malation, un pediculicida.

GASTROENTEROLOGICI

- Derivati dell'acido aminosalicilico (mesalazina)-> insufficienza renale, compresa la nefrite interstiziale, soprattutto se assunti per via orale. Il tempo di insorgenza varia da 3 mesi a 4 anni. Alcuni pazienti non migliorano dopo la sospensione del farmaco e, in rari casi, può progredire a insufficienza renale terminale.

Rischio raro e imprevedibile di tossicità renale:

- Inibitori di pompa protonica (omeprazolo) -> nefrite interstiziale acuta
- Antagonisti-H2 come (cimetidina) -> la nefrite interstiziale che in genere si risolve però dopo la sospensione del trattamento. I pazienti che sviluppano disturbi renali durante il trattamento con gli antagonisti-H2 talvolta tollerano un altro farmaco della stessa classe.

PSICHIATRICI/NEUROLOGICI

- Litio -> insufficienza renale in caso di overdose oppure, occasionalmente, durante un trattamento di lunga durata
- Oxcarbazepina può provocare reazioni di ipersensibilità che qualche volta possono portare all'insufficienza renale
- Gabapentin e pregabalin -> insufficienza renale
- Clozapina rappresenta una causa rara di nefrite interstiziale acuta, che si risolve dopo la sospensione del trattamento.
- Derivati della segala cornuta possono provocare fibrosi retroperitoneale e restringimento ureterale che porta ad insufficienza renale. *IMMUNOSOPPRESSORI*
- Ciclosporina e tacrolimus -> insufficienza renale organica, dose-dipendente, generalmente reversibile
- Sirolimus ed everolimus aggravano la tossicità renale della ciclosporina
- Acido micofenolico -> rischio di necrosi tubulare.
- Immunoglobuline anti-linfociti, leflunomide e muromonab CD3 sono altre cause potenziali di insufficienza renale che, in rari casi, può progredire ad insufficienza renale terminale.

ALTRI FARMACI

- Deferasirox, deferoxamina,
- Chelanti del ferro,
- Bifosfonati,
- Fitoterapici (*Aristolochia*),
- Destrano e alotano,
- Sitagliptin (aumenta in misura dose-dipendente la creatinina serica)
- Exenatide,
- Penicillamina,

- Acetazolamide,
- Immunoglobuline per via endovenosa,
- Mannitolo
- Silicone.

INDICAZIONI ALLA CONSULENZA NEFROLOGICA

1. Primo riscontro di anomalie urinarie isolate

- a. microematuria in n° 3 controlli senza certezza di patologia urologica (calcolosi, anomalie anatomiche delle vie urinarie, neoplasie)
- b. proteinuria in n° 3 controlli (anche in tracce)

2. Primo riscontro di riduzione del filtrato glomerulare al di sotto dei 60 ml/m' in assenza di altre alterazioni patologiche associate

In merito al punto 1 a. o b. inviare il paziente al consulente nefrologo munito dei seguenti esami:

- esame urine con sedimento, urocoltura, proteinuria 24 ore, clearances creatinica, citologici urinari su 3 campioni (solo in caso di microematuria), coagulazione (se ritenuta necessaria in base agli elementi clinico-anamnestici), Rx apparato urinario, ETG renovesicale

In merito al punto 2 inviare il paziente al consulente nefrologo munito dei seguenti esami:

- esame urine con sedimento, proteinuria 24 ore, clearances creatinica, elettroliti sierici (Na, K, Ca, Cl, P, Mg), PTH, emocromo, ETG renovesicale

PERIODISMO INDICATIVO CON CUI RIVALUTARE IL PAZIENTE CON MALATTIA RENALE CRONICA

STADIO 1 : normo-funzione renale

- Anomalie urinarie isolate con normale GFR ≥ 90

STADIO 2 : riduzione lieve della funzione renale

- Anomalie urinarie con lieve riduzione del GFR 60 - 89

STADIO 3 : riduzione moderata della funzione renale

- Moderata riduzione del GFR 30 - 59

STADIO 4 : riduzione grave della funzione renale

- Severa riduzione del GFR 15 - 29

STADIO 5 : insufficienza renale terminale

- Insufficienza renale grave (Uremia) <15 (dialisi)

Stadio 1: prevede un GFR $>$ di 90, consiglia di ripetere il test annualmente e non necessita di invio del paziente allo specialista. Le azioni terapeutiche sono il trattamento della comorbidità, il rallentamento della progressione e la riduzione del rischio per eventuali complicanze cardiovascolari.

Stadio 2: prevede un GFR compresa tra 60 e 89, consiglia di ripetere il test annualmente e non necessita l'invio del paziente allo specialista per GFR, salvo altri motivi. Le azioni terapeutiche sono la valutazione della progressione e la riduzione dei rischi associati.

Stadio 3: prevede un GFR compresa tra 30 e 59, indica la ripetizione del test ogni 6 mesi e l'invio del paziente dallo specialista per la valutazione ed il trattamento delle complicanze nel caso in cui diminuisse progressivamente il GFR causato da presenza di microematuria, proteinuria, anemia di ndd, alterazioni di potassio, calcio e fosfati ed ipertensione arteriosa non controllata.

Stadio 4: prevede un GFR compresa tra 15 e 29, indica la ripetizione del test ogni tre mesi con l'invio in urgenza del paziente dallo specialista per prepararlo alla terapia sostitutiva.

Stadio 5: prevede un GFR inferiore a 15, indica la ripetizione ogni tre mesi del test con l'invio immediato del paziente dallo specialista per la terapia sostitutiva (se presente uremia) per ipertensione maligna e iperkaliemia con valore maggiore a 7mEq/L, invio urgente per proteinuria con edema e sindrome nefrosica.

NOTA BENE: tali indicazioni generiche non si possono applicare indistintamente ad ogni singolo paziente che deve essere valutato nella sua specificità in base alle patologie associate eventualmente presenti rendendo pertanto differente la tipologia e la frequenza dei controlli.

Nessuna Linea Guida esistente può sostituire il buon senso clinico del medico.

APPENDICE - PRECAUZIONI D'USO DEI FARMACI NEI PAZIENTI A RISCHIO

Pazienti a rischio:

- Disturbi renali preesistenti,
- Età avanzata,
- Disidratazione,
- Diabete,
- Combinazioni di farmaci nefrotossici

Effetti collaterali dei farmaci nell'Insufficienza Renale Cronica:

- | | |
|-------------------------------|--|
| • Aminoglicosidici, vancocina | Peggioramento funzionale
Ototoxicità |
| • Chinolonici | Peggioramento funzionale
Rotture tendinee |
| • FANS | Tossicità gastrica
Peggioramento funzionale |
| • ACE inibitori/sartani | Peggioramento funzionale
Iperkaliemia |
| • Antialdosteronici | Iperkaliemia |
| • Metformina | Acidosi lattica |
| • Statine | Rabdomiolisi |
| • Bifosfonati | Osteopatia a basso turnover |

Aggiustamento dei dosaggi:

- L'insufficienza renale cronica (IRC) è in grado di influenzare l'eliminazione renale dei farmaci e altri parametri farmacocinetici, comportando errori di dosaggio con possibile insorgenza di eventi avversi e/o di inefficacia terapeutica.
- I dosaggi dei farmaci escreti attraverso il rene dovrebbero dunque essere aggiustati
 - riducendo la dose
 - allungando gli intervalli tra le dosi

basandosi sulla clearance della creatinina o sul tasso di filtrazione glomerulare calcolato.

- La soglia di funzionalità renale che richiede una modifica dello schema posologico è legata al tipo di metabolismo cui è soggetto il medicamento (solo renale o epatico e renale) e alla sua tossicità.
- Per molti farmaci che non causano o causano solo effetti collaterali lievi dose-dipendenti non sono necessarie riduzioni accurate del regime posologico, ma può essere sufficiente utilizzare un semplice schema per la riduzione della dose.
- Per i farmaci più tossici con margine di sicurezza ristretto si dovrebbe scegliere un regime posologico che tenga conto della velocità di filtrazione glomerulare.
- Quando efficacia e tossicità dipendono strettamente dalla concentrazione plasmatica, i regimi raccomandati devono essere intesi solo come una guida per il trattamento iniziale; il trattamento successivo deve essere corretto tenendo conto della risposta clinica e della concentrazione plasmatica.

Attenzione:

- La riduzione della funzione renale compatibile con l'età, in assenza di alterazioni urinarie/morfologiche, **NON E' UNA NEFROPATIA**, è fisiologica,
 - tuttavia determina:
- Ridotta riserva funzionale e quindi ridotta capacità di adattamento
- E' un rischio cardiovascolare
- E' un elevato rischio per la farmacocinetica

Difficoltà:

- L'insufficienza renale cronica (IRC) è in grado di influenzare l'eliminazione renale dei farmaci e altri parametri farmacocinetici, comportando errori di dosaggio con possibile insorgenza di eventi avversi e/o di inefficacia terapeutica.
- I pazienti con IRC assumono molti farmaci, con aumento del rischio di interazioni farmacologiche.
- Riduzione dell'assorbimento (gastroparesi, nausea, vomito e anoressia; saliva alcalina; chelanti del fosforo)
- Il volume di distribuzione potrebbe aumentare per i farmaci idrosolubili nei pazienti con edema o ascite e diminuire nelle situazioni di deplezione di volume o di perdita muscolare.
- Il legame con le proteine viene alterato da variazioni di equilibrio acido-base, da malnutrizione e infiammazione
- Il metabolismo può essere alterato in modo imprevedibile (per es. minori reazioni di idrolisi) e i metaboliti tossici eliminati per via renale possono accumularsi (vedi Morfina)
- Escrezione renale dipende dal grado di IRC ed è determinata dall'entità della filtrazione, della secrezione tubulare e del riassorbimento

Ancora più complesso in dialisi:

La clearance dialitica può dipendere da

- Peso molecolare del farmaco e dal suo legame con le proteine
- Entità dell'emofiltrazione
- Diversa capacità da parte delle membrane di adsorbire i farmaci
- Tipo di metodica (**emodialisi, dialisi peritoneale**)

Tipi di aggiustamento:

- Dosi da carico in genere non necessitano di aggiustamenti in pazienti con IRC.
- La riduzione della dose implica il ridurre ciascuna dose, mantenendo un normale intervallo tra le dosi.
- Questo approccio mantiene più costante le concentrazioni del farmaco, ma è associato con un più alto rischio di tossicità se l'intervallo tra le dosi è inadeguato a consentire la corretta eliminazione del farmaco.
- L'allungamento dell'intervallo tra le dosi (dosi normali sono mantenute con il metodo di estendere gli intervalli per dare il tempo all'organismo di eliminare il farmaco prima della nuova dose) è associato ad un più basso rischio di tossicità, ma a un più alto rischio di concentrazioni subterapeutiche di farmaco, specialmente verso la fine dell'intervallo tra le dosi.

DIURETICI

- Diuretici tiazidici non sono raccomandati se i livelli di creatinina sierica sono superiori a 2,5 mg/dL (220 µmol/L) o se la clearance della creatinina è inferiore a 30 mL/min.
- I diuretici dell'ansa sono più spesso usati per trattare l'ipertensione non complicata in pazienti con IRC.
- Sebbene l'aggiunta di antagonisti dell'aldosterone (es. spironolattone, eplerenone) abbia dimostrato di ridurre la mortalità in pazienti con scompenso cardiaco grave, i diuretici risparmiatori di potassio e gli antagonisti dell'aldosterone dovrebbero essere evitati in pazienti con IRC grave a causa dell'incremento dei livelli di kaliemia che accompagna in genere la disfunzione renale.

ACE_INIBITORI/SARTANI

- Gli ACE-inibitori ed i sartani rappresentano la prima scelta come agenti antipertensivi per i pazienti con diabete mellito di tipo 1 o 2 e proteinuria o malattia renale di recente insorgenza.
 - riducono la pressione arteriosa e la proteinuria
 - rallentano la progressione della malattia renale
 - provvedono a fornire, sul lungo termine, una protezione cardiovascolare.
- Determinano la dilatazione della arteriola afferente -> calo acuto del GFR \geq 15% del valore basale con aumento proporzionale della creatinina sierica nella prima settimana di terapia (specie in pazienti con scompenso cardiaco congestizio, in pazienti in terapia concomitante con diuretici o FANS e in pazienti che ricevono alte dosi).
- Nella maggior parte dei pazienti possono essere continuati con sicurezza se l'aumento di creatinina sierica è inferiore al 30%
- In genere i livelli tendono a tornare ai valori basali in 4-6 settimane.
- E' pratica comune sospendere l' ACE-inibitore ed il sartano quando i livelli di creatinina aumentano di più del 30% o se il potassio sierico è \geq 5,6 mEq/L.
- Per i loro effetti protettivi su cuore e reni nel lungo termine, a nessun paziente andrebbe negato un periodo di prova con un ACE-inibitore o un sartano, ma i dosaggi dovrebbero essere attentamente valutati e seguiti con un monitoraggio settimanale della funzionalità renale e del potassio finché i valori non ritornano ai livelli basali.

BETA BLOCCANTI

I beta bloccanti idrofili (es. atenololo, bisoprololo, nadololo, acebutololo) sono eliminati per via renale e sono necessari degli aggiustamenti di dose in pazienti con IRC.

- Atenololo, 50 mg al giorno (10 mg a giorni alterni per via endovenosa) se la clearance della creatinina è 15-35 ml/minuto; 25 mg al giorno (10 mg ogni 4 giorni per via endovenosa) se la clearance della creatinina è inferiore a 15 ml/minuto
- nebivololo, iniziare con 2,5 mg; non usare se IRC grave
- celiprololo, ridurre la dose se la clearance della creatinina è inferiore a 40 ml/minuto; evitare l'uso di celiprololo se la clearance della creatinina è inferiore a 15 ml/minuto;
- sotalolo, dimezzare la dose se la clearance della creatinina è 30-60 ml/minuto; usare un quarto della dose abituale di sotalolo se la clearance della creatinina è 10-30 ml/minuto

- Metoprololo tartrato, metoprololo succinato, propranololo e labetalolo sono metabolizzati dal fegato e non richiedono aggiustamenti di dose

IPOGLICEMIZZANTI

- La metformina viene escreta per il 90-100% per via renale quindi il suo uso non è raccomandato quando il livello di creatinina sierica è più alto di 1,5 mg/dL nell'uomo o di 1,4 mg/dL nella donna, in pazienti con più di 80 anni o in pazienti con insufficienza cardiaca cronica. La maggiore preoccupazione circa l'uso della metformina in pazienti con IRC è che altre condizioni di ipossiemia (come infarto miocardico acuto, infezioni gravi, malattie respiratorie ed epatiche) aumentino il rischio di acidosi lattica. I medici dovrebbero quindi cercare di utilizzare in maniera quanto più appropriata possibile questo farmaco, tenendo conto di queste controindicazioni. Secondo una revisione della Cochrane, l'acidosi lattica si verifica in circa 20.000 pazienti con diabete di tipo 2. Piuttosto che evitare completamente la metformina in pazienti con IRC, sarebbe ragionevole iniziare con dosaggi bassi ed aumentarli gradualmente, tenendo i pazienti sotto stretto controllo, in base alla loro risposta e tollerabilità. Una pratica più frequente è quella di sospendere temporaneamente la terapia con metformina in pazienti a rischio più alto di acidosi lattica, come ad esempio quelli con sepsi.
- Le sulfaniluree (es. clorpropamide, gliburide) dovrebbero essere evitate in pazienti con IRC di stadio 3-5. L'emivita della clorpropamide è significativamente aumentata in questi pazienti, il che può causare una grave ipoglicemia. La gliburide ha un metabolita attivo che è escreto attraverso il rene e il cui accumulo può causare un'ipoglicemia prolungata in pazienti con IRC. La glipizide, invece, non ha metaboliti attivi ed è sicura in questi pazienti.

ANTIMICROBICI

- Molti farmaci antimicrobici sono escreti attraverso il rene e richiedono aggiustamenti in pazienti con IRC.
- Eccessivi livelli sierici di penicillina G iniettabile e di carbenicillina possono essere associati con tossicità neuromuscolare, mioclono, convulsioni o coma.
- L'imipenem/cilastatina si può accumulare in pazienti con IRC, causando convulsioni se le dosi non vengono ridotte. Ai pazienti con IRC in fase avanzata si dovrebbe prescrivere un diverso carbapenemico, come il meropenem.
- Le tetracicline, a eccezione della doxiciclina, hanno un effetto antianabolico in grado di peggiorare significativamente lo stato uremico in pazienti con malattia grave.
- La nitrofurantoina ha un metabolita tossico che si può accumulare in pazienti con IRC, causando nevrite periferica.
- Gli aminoglicosidi dovrebbero essere evitati in pazienti con IRC quando possibile. Se usati, le dosi iniziali dovrebbero basarsi su di una accurata stima del GFR. La funzionalità renale e le concentrazioni di farmaco dovrebbero essere monitorate e i dosaggi aggiustati di conseguenza.

ANALGESICI

- I pazienti con stadio 5 di malattia renale hanno più probabilità di sviluppare eventi avversi da uso di farmaci oppioidi. I metaboliti di meperidina, destropropossifene, morfina, tramadolo e codeina possono accumularsi in pazienti con IRC, causando effetti avversi neurologici e respiratori. Questi farmaci non sono raccomandati in pazienti con IRC allo stadio 4 o 5.
- La riduzione del dosaggio di morfina e codeina del 50-75% è raccomandata in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 mL/ min. Il tramadolo a rilascio prolungato dovrebbe essere evitato in pazienti con IRC. L'intervallo tra le dosi del tramadolo (a rilascio normale) dovrebbe essere portato a 12 ore in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min¹.
- Il paracetamolo può essere tranquillamente usato in pazienti con calo della funzione renale.

FANS

- FANS possono causare IRA, sindrome nefrosica, IRC con o senza glomerulopatia, nefrite interstiziale e necrosi papillare. Il loro uso è collegato a un aumento del rischio di IRA di 3 volte più elevato rispetto al non uso.
- I FANS possono anche ridurre l'escrezione renale di potassio, con possibile insorgenza di iperkaliemia, e di sodio, con possibile insorgenza di edema periferico, aumento della pressione arteriosa e scompenso cardiaco.
- I FANS possono ridurre l'efficacia del trattamento antipertensivo, specialmente di β -bloccanti, ACE-inibitori e sartani.
- Inibitori della COX2: più rari eventi avversi gastrointestinali, ma effetti avversi renali simili a quelli dei FANS tradizionali.
- I FANS a breve durata d'azione sono in genere sicuri se il paziente è ben idratato, ha una buona funzione renale e non è affetto da scompenso cardiaco, diabete o ipertensione.
- L'uso a lungo termine ed alti dosaggi giornalieri di inibitori della COX2 e di altri FANS dovrebbero, se possibile, essere evitati.
- I pazienti ad alto rischio di malattia renale indotta da FANS dovrebbero controllare la creatininemia ogni 2-4 settimane per diverso tempo dall'inizio della terapia

ALTRI FARMACI

- Sebbene le terapie a base di piante medicinali siano comunemente usate, alcune possono comportare dei rischi in pazienti con IRC.
- L'iperico ed il ginkgo accelerano il metabolismo di molti farmaci, riducendone l'effetto farmacologico. Il ginkgo, inoltre, può aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono aspirina, ibuprofene o warfarin.
- Alcuni prodotti erboristici (es. alfalfa, dandelion, succo di noni) contengono quantità imprecise di potassio, che possono causare iperkaliemia.
- Alcuni prodotti possono contenere metalli pesanti nefrotossici o componenti vasocostrittori efedra-simili che possono causare ipertensione.
- I rimedi erboristici cinesi che contengono acido aristolocico (comunemente usato nelle diete dimagranti) sono nefrotossici e possono causare un'IRC di stadio 5

CONCLUSIONI

- Nella prescrizione a un paziente anziano è sempre ragionevole assumere la presenza di un'insufficienza renale lieve
- Mantenimento dell'assunzione normale di liquidi
- Aggiustamento della dose in base alla clearance della creatinina,
- Evitare l'uso combinato di farmaci nefrotossici
- Monitoraggio regolare di laboratorio della funzionalità renale (specialmente la creatinina serica e la clearance della creatinina -> la frequenza ottimale del monitoraggio non è stata stabilita per tutti i farmaci)
- La prescrizione di farmaci dovrebbe essere limitata al minimo indispensabile in tutti i pazienti con grave patologia renale

BIBLIOGRAFIA - SITOGRAFIA

1. KDIGO 2013 - Kidney International Supplements (2013) 3, 5-14; doi:10.1038/kisup.2012.77
2. NKF KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates; 2006 National Kidney Foundation, Inc.
3. Linee Guida sul calcolo del filtrato glomerulare; identificazione, prevenzione e gestione della Malattia Renale Cronica nell'adulto; a cura di: Sistema Nazionale Linee Guida- Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di Nefrologia, Ministero della Salute; Gennaio 2012
4. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate Andrew S. Levey, MD; Lesley A. Stevens, MD, MS; Christopher H. Schmid, PhD; Yaping (Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSCE; John W. Kusek, PhD; Paul Eggers, PhD; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *Annals of Internal Medicine* 2009;Vol. 150, n° 9: 604-613; www.annals.org
5. Zoccali C, Plebani M, Cappelletti P, Soffiati G. La stadiazione della Malattia Renale Cronica: Importanza della calibrazione della creatinina per un efficace identificazione dei pazienti affetti da insufficienza renale lieve e moderata. *SIN -SIBioC* 2008; http://www.sin-italy.org/Comunicazioni/comunicazioni/2008/2008_12_15b.asp
6. Zoccali C, Cancarini G. La prevenzione della malattia renale cronica: un problema centrale della missione della nefrologia. *SIN* 2010; http://www.sin-italy.org/Governo_Clinico/CKD/prevenzione_malattia_renale.pdf
7. Falanga R, Casagrande ML. Valutazione della proteinuria e della velocità di filtrazione glomerulare. *MD Medicinae Doctor* 2010;7:14-7.
8. Schieppati A., Remuzzi G. Proteinuria and its consequences in renal disease. *Acta Paediatr* 2003;92:9-13.
9. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and albuminuria/proteinuria *J Nephrol* 2010;23(02):125-132.
10. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3217-32.
11. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003;42:617-22.
12. Pasquinelli F, Ciampi G. Esame delle urine. *Diagnostica e tecniche di laboratorio. Pasquinelli* 1 (2);34:1493-1546.
13. Sapan CV, Lundblad RL, Price NC. Colorimetric protein assay techniques. *Biotechnol Appl Biochem* 1999;29:99-108.
14. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1034-9.
15. Karalliede J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004;17:986-93.