

# se la diuresi non risponde a nessun farmaco

Giovanni Colucci,  
Fedele Pavone,  
Paquale Iacovazzo,  
Enza Colucci

MEDICINA GENERALE  
MARTINA FRANCA

**Nella terapia dello scompenso cardiaco congestizio i diuretici sono una delle opzioni, tuttavia alcuni pazienti sono refrattari a questa terapia. E' necessario che il medico individui i casi a rischio e proponga valide alternative.**

**U**n paziente può essere giudicato resistente alla terapia con un diuretico dell'ansa, se questo, alle consuete dosi terapeutiche, non riduce al livello desiderato il volume dei fluidi extracellulari aumentato da forme gravi di nefropatia parenchimale o da altre condizioni che riducono il filtrato glomerulare, quali l'ipotesione e lo shock (NKF 2002).

Il collega segnala che Anna ha avuto qualche episodio di scompenso cardiaco congestizio, uno dei motivi per cui assumeva diuretici; in effetti, pur in mancanza di trial randomizzati controllati relativi alla sopravvivenza di pazienti scompensati trattati con diuretici, l'American College of Cardiology raccomanda questi farmaci nella disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro. Anche, la European Society of Cardiology raccomanda l'uso dei diuretici per il trattamento sintomatico dei pazienti scompensati, purché il filtrato glomerulare sia superiore a 30 mL/min. Per valori inferiori viene consigliato l'associazione diuretico dell'ansa-metolazone. Nelle classi intermedie di scompenso cardiaco congestizio viene indicato l'uso di diuretici an-

## IL CASO

### Nonna oversize

L'ottantasettenne Anna B. viene chiamata scherzosamente la «nonna king size» da uno dei nipoti avuti dai 6 figli, per via del suo IMC di 37,7 e della circonferenza vita di 112 cm. Qualche tempo fa mi chiama, eccezionalmente, a domicilio, disertando l'ambulatorio nel quale quasi settimanalmente mi fa visita per il controllo del suo ingente repertorio di malanni: ipertensione, scompenso cardiaco, bronchite cronica ostruttiva e insufficienza renale cronica moderata. Dice che già da varie settimane ha dolori alle gambe: non faccio fatica a crederle, quando le vedo gonfiate da un edema imponente con bolle che, rompendosi spontaneamente, producono ulcerazioni cutanee. Tale edema le impedisce di camminare e la costringe a rimanere perennemente seduta, con ulteriore peggioramento della sintomatologia.

tagonisti dell'aldosterone (spironolattone, eplerenone). La logica che guida la scelta del diuretico (tiazidico o dell'ansa) nel paziente con scompenso cardiaco tiene conto di due fattori: la conoscenza della farmacocinetica e della farmacodinamica e il filtrato glomerulare (FG): i diuretici dell'ansa (furosemide, bumetamide, acido etacrinico e torasemide) circolano in gran parte legati alle proteine plasmatiche, vengono poco filtrati a livello glomerulare e pertanto raggiungono il loro sito d'azione in maniera limitata attraverso la microcircolazione glomerulare. I diuretici tiazidici, dati da soli in un paziente che abbia un'insufficienza renale cronica, riducono il FG in modo consistente, soprattutto se somministrati in forte dosi. Molti autori sconsigliano la terapia con tiazidici in pazienti con filtrato  $\leq 30$  mL/min, altri pongono il limite a 50 mL/min. Il filtrato glomerulare, che in pratica è valutato

## Alternatives to diuretics in cardiac decompensation

Occhio Clinico 2007; 7: 16

**Key words** cardiac decompensation; resistance to diuretics

### Summary

Diuretics are one of the options for treating congestive cardiac decompensation. However, some patients are unresponsive to this treatment. A patient can be

considered as resistant to treatment with a loop diuretic if, when administered in the usual doses, it does not reduce to the desired level the volume of extracellular fluids increased by severe forms of parenchymal nephropathy or by other conditions that reduce glomerular filtrate, such as hypertension or shock. The doctor must identify cases at risk and suggest effective alternatives.

Ricordo che già un anno fa era stata ricoverata in nefrologia per un edema degli arti inferiori accompagnato da oliguria. La visita: come al solito sento il murmure vescicolare ridotto con alcuni crepitii alle basi e il soffio udibile sul focolaio aortico. In regione malleolare bilaterale c'è una discromia cutanea per insufficienza venosa cronica, ma attualmente non ha segni di flebite. In attesa degli esami ematici aumento il dosaggio della furosemide a 3 compresse il dì, lasciando invariato il resto della terapia con ACE inibitori, calcio antagonisti, metformina e beta 2-agonisti più cortisonici per via inalatoria. Richiedo gli esami di laboratorio di routine renale ed epatica e dopo una settimana la rivedo, sempre a casa, perché il quadro clinico non è migliorato, anche se gli esami non hanno valori preoccupanti. Questa refrattarietà dell'edema ai diuretici dell'ansa mi induce a ricoverare Anna, nonostante la sua riluttanza; mi chiedo cosa avrei dovuto fare per evitarlo.

dalla clearance della creatinina (la capacità del rene di depurare il sangue dalla creatinina), può essere calcolato attraverso le seguenti formule:

### FORMULA DI COCKROFT GAULT

$$\frac{(140 - \text{età}) \times (\text{peso in Kg})}{72 \times \text{creatininemia}} \times (0,85 \text{ se donna})$$

oppure

### FORMULA MDRD (SIN 2003)

186,3 x (creatininemia) - 1,154 x (età) - 0,203  
Nella donna il risultato va moltiplicato per 0,742.  
Nell'uomo di etnia nera il risultato va moltiplicato per 1,212.  
Nella donna di etnia nera il risultato va moltiplicato per 0,742 e per 1,212.

La prima è più facilmente eseguibile sia a letto del malato sia in ambulatorio. Queste formule

permettono di evitare la determinazione della clearance della creatinina, per la quale è necessaria la raccolta delle urine delle 24 ore di difficile attuazione da parte del paziente anziano. La malattia renale cronica di Anna ha già posto i nefroni in una condizione di stress diuretico a causa dell'aumentato carico osmotico glomerulare e gli anioni organici accumulati competono con i diuretici per gli stessi meccanismi tubulari. Dall'altro lato l'insufficienza cardiaca, per via della riduzione del flusso renale dovuto alla bassa portata, può aver modificato la risposta ai farmaci, alterando la cinetica di trasporto dei diuretici ai loro siti tubulari. Come risultato di questi elementi patogenetici, la resistenza ai diuretici è da considerare un indicatore prognostico negativo nel paziente scompensato (Packer 1995). Dal punto di vista della soluzione terapeutica, i pazienti con grave insufficienza cardiaca e con insufficienza renale hanno bisogno di maggiori dosi di diuretico. →

BOX 1

## Chi manipola gli equilibri idrosalinici

I diuretici dell'ansa hanno l'attività farmacologica più potente, dose dipendente: i dosaggi massimi sono in grado di inibire il riassorbimento di quasi tutto il sodio, il potassio e il cloro filtrati a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle. Sono l'unica opzione terapeutica nell'insufficienza renale cronica con valori di clearance della creatinina inferiori a 30 mL/min; alte dosi di furosemide endovena in questa condizione possono, però, causare lesioni irreversibili dell'organo del Corti. Va sempre controllata l'insorgenza di iperazotemia, iponatriemia, ipocaliemia, ipomagnesemia e alcalosi metabolica; inoltre, nei trattamenti a lungo termine, poiché il calcio segue passivamente il sodio, l'iper calciuria può formare calcoli nelle vie urinarie.

I diuretici tiazidici sono tra i farmaci di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa in pazienti con normale funzione renale o nelle sindromi edemigene di entità modesta. Essi inibiscono il riassorbimento di sodio e cloro nel tubulo distale: trattandosi del 5 per cento del sodio filtrato, la loro attività diuretica è inferiore a quella dei diuretici dell'ansa. anch'essi portano a riduzione della calciuria e, talvolta, a ipercalcemia. Sono rapidamente assorbiti dal tratto gastroenterico e l'attività diuretica è massima 3 - 4 ore dopo l'assunzione. I più comuni effetti secondari sono ipocaliemia, ipomagnesemia, iperuricemia, iponatriemia, iperglicemia e ipercolesterolemia. Rari: dermatite da fotosensibilità; vasculite necrotizzante allergica. I diuretici risparmiatori di potassio spironolattone e canrenone competono con l'aldosterone che regola il riassorbimento di sodio e la perdita di potassio, mentre amiloride e triamterene bloccano direttamente i canali del sodio; è razionale la loro associazione con tiazidici o diuretici dell'ansa nelle sindromi edemigene croniche. L'effetto natriuretico è modesto, ma diventa significativa l'ipercaliemia se la clearance della creatinina è inferiore a 30 mL/min o se sono somministrati ACE inibitori, che riducono l'eliminazione renale di potassio, o supplementi di potassio (Suki 1999).

**TESTARE E CONTRASTARE LA RESISTENZA**

Una singola somministrazione di diuretico determina un bilancio idrosodico negativo, che viene subito annullato da un'esaltata attività tubulare di riassorbimento, per attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone (RAA): ipertono simpatico, aumento della noradrenalina plasmatica e dell'ormone antidiuretico (ADH) e stimolo del centro ipotalamico della sete ripristinano l'assetto omeostatico iniziale. Se il diuretico viene somministrato continuativamente, l'assetto omeostatico è il risultato dell'equilibrio tra l'attività farmacologica e i meccanismi fisiologici di compenso. Va controllata la natriuria delle 24 ore: elevati introiti di cloruro di sodio con la dieta antagonizzano anche i diuretici più potenti, mentre modiche restrizioni sodiche al contrario possono ribaltare una diagnosi di resistenza ai diuretici. Preliminare a che questa venga posta è la risposta ad alcune domande:

- ◆ l'edema è da ritenzione idrosalina o da ostruzione venosa o linfatica?
- ◆ la paziente assume troppo sodio con la dieta?
- ◆ l'adesione alla terapia è corretta?

A volte è necessario modificare la posologia: la stessa dose, ma refratta in più assunzioni, migliora l'antidiuresi reattiva. Se si sospetta un malassorbimento intestinale del diuretico, va incrementato il dosaggio del farmaco o sostituita, per esempio, la furosemide con la torasemide più facilmente assorbibile (Suki 1999) o utilizzata la via endovenosa. Si deve controllare che la paziente non stia assumendo FANS, che bloccano la sintesi di prostaglandine renali. Si ricordi, poi, che i gravi edemi determinano una riduzione del volume arterioso tale da enfatizzare

gli stimoli neuro ormonali al riassorbimento sodico, anche con dosi elevate di diuretico. A rigor di termini, solo quest'ultima situazione configura la vera resistenza ai diuretici.

**CHE FARE?**

Comunque sia prodotta, la resistenza ai diuretici può essere controllata eliminandone, quando è possibile, le cause. A volte basta il solo suggerimento della postura in decubito orizzontale: nel caso di grave insufficienza cardiaca o di cirrosi epatica la posizione eretta esalta la ritenzione di sodio. Nei cirrotici e nei nefrosici, ma non nei cardiopatici, l'immersione in acqua tiepida fino al collo aumenta la perfusione renale, potenziando il diuretico.

La somministrazione contemporanea di due o più diuretici attivi su tratti diversi del nefrone, infine, consente di contrastare i meccanismi di rebound alla natriuresi; in particolare, l'associazione tra diuretici dell'ansa e tiazidici può dare una natriuresi massiva e rapida anche in presenza di situazioni di vera refrattarietà (Ellison 1991). Le possibili ipovolemia e ipocaliemia collaterali ne consigliano, però, l'uso solo in ospedale. Ai pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e a quelli con insufficienza renale grave a diuresi conservata già con diuretici a dosi massimali, può essere utile la dialisi.

Anna poteva essere messa, innanzi tutto, in ristrettezza di liquidi e di sodio, controllando quotidianamente la diuresi, il peso e la circonferenza delle caviglie. Si poteva aggiungere a un diuretico dell'ansa, il metolazone per os.

Si è, infine, visto che anche l'aggiunta di un ACE inibitore può aiutare a vincere la resistenza ai diuretici. ◆

**BIBLIOGRAFIA**

- ◆ National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 266.
- ◆ Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia atto secondo. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2003: 24.
- ◆ Packer M. The PRAISE trail (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation): background and main results. American College of Cardiology. New Orleans: Annual Meeting, March, 1995.
- ◆ Suki WD. Diuretics resistance. *Mineral Electrolyte Metab* 1999; 25: 28.
- ◆ Ellison DH. The physiologic basis of diuretics synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886.

**Congresso nazionale SIMG**

La sfida possibile

22-24 novembre 2007

Firenze, Centro internazionale congressi

Al centro del XXIV congresso della Società italiana di medicina generale il tema del Governo clinico. In particolare saranno proposti modelli organizzativi e strumenti pratici che possono garantire alla professione medica dignità e ruolo all'interno del sistema sanitario.

**Informazioni**

www.simg.it - info@simg.it

**Giornate italiane mediche dell'ambiente****Inquinamento atmosferico urbano e danni alla salute**

29-30 novembre 2007 e 1 dicembre 2007

Arezzo, Hotel Minerva, Via Fiorentina

Aver registrato le evidenti ricadute del danno ambientale sulla salute pubblica ha posto la classe medica di fronte alla responsabilità di orientare il proprio ruolo professionale a favore di uno sviluppo ambientale sostenibile. Questo il senso dell'evento organizzato dalla Associazione italiana medici per l'ambiente dedicato alla Environment Based Medicine e giunto alla sua seconda edizione.

**Informazioni**

Centro convegni hotel Minerva, Via fiorentina 4, Arezzo  
tel 0575 37 03 90 - fax 0575 30 24 15  
www.hotel-minerva.it - info@hotel-minerva.it