

Funzione renale, sistema di trasporto degli acidi organici e legame con le proteine. Il triangolo che condiziona la risposta ai diuretici nella pratica clinica: un update essenziale

P.A. Conz

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Vittorio Emanuele III, Monselice (PD)

Renal function, organic acid transport and protein binding: The essential update concerning the use of diuretics in clinical practice

Organic anion transporters (OATs), which are expressed in proximal tubule cells, mediate diuretic secretion into tubular fluid. Increased plasma levels of organic anions and urate and metabolic acidosis, i.e. two characteristic features of chronic renal insufficiency, could be factors contributing to diuretic resistance. These limitations demand increasing doses of diuretics up to a maximum level, or the use of a loop diuretic with non-renal metabolism. Diuretic responsiveness in nephrotic syndrome is limited by strong Na⁺ reabsorption in the distal nephron. Strategies to improve loop diuretic responsiveness include diuretic dosage and the combination of a loop diuretic with a distal acting diuretic. Strategies to limit protein excretion include the use of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and appropriate salt intake limitation. (G Ital Nefrol 2005; 22: 209-16)

KEY WORDS: Diuretics, Organic acids

PAROLE CHIAVE: Diuretici, Acidi organici

Commento Editoriale

Questa è una lucida rassegna sull'importanza clinica del diuretico con un accenno, volutamente sintetico, anche al suo meccanismo di azione. Il diuretico è uno strumento terapeutico formidabile soprattutto nei pazienti con insufficienza renale cronica sia per il controllo dell'ipertensione arteriosa e dell'iperpotassiemia che per il trattamento degli edemi.

Farmacocinetica e Farmacodinamica: l'handling renale dei diuretici

Tutti i diuretici conosciuti inibiscono il riassorbimento di NaCl aumentandone l'escrezione.

I diuretici agiscono sul versante luminale del tubulo (tranne gli antagonisti dell'aldosterone che agiscono intracellularmente) e la loro selettività per i meccanismi renali di trasporto dipende dal fatto che nel liquido tubulare raggiungono una concentrazione molto più elevata di quella plasmatica.

Poiché i diuretici dell'ansa (furosemide, bumetamide, acido etacrinico e torasemide) circolano in gran parte legati alle proteine plasmatiche, questi farmaci vengono poco filtrati a livello glomerulare e pertanto raggiungono il loro sito d'azione (il tubulo) in maniera limitata attraverso la microcircolazione glomerulare. Il meccanismo principale attraverso il quale questi diuretici vengono a contatto con il versante luminale delle cellule tubulari è la secrezione prossimale. Infatti i diuretici sono acidi organici deboli e

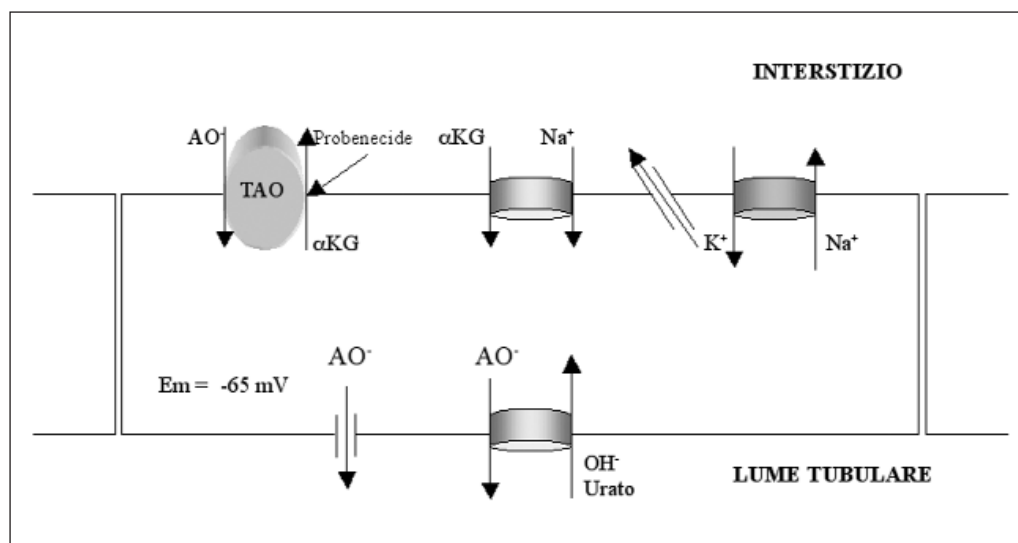


Fig. 1 - Modello cellulare di secrezione di anioni organici da parte della cellula tubulare prossimale. TAO = trasportatore di anioni organici αKG = α Ketoglutarato. L'αKT è inibito dal Probenecid. Da: Uwai Y. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 261-5 (modificata). Gli acidi organici vengono scambiati con l'acido α Ketoglutarato.

come tali condividono la captazione peritubulare con altri anioni organici deboli come il PAH. Una volta secreti a livello del tubulo prossimale dal sistema di trasporto degli acidi organici, essi si legano ai loro siti di legame localizzati nella membrana luminale del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle.

I geni che regolano la sintesi delle proteine specifiche espresse nel lume tubulare che sono i target dei diuretici dell'ansa e dei tiazidici sono stati identificati e clonati (1-2) e sono rispettivamente il Cotrasportatore Bumetanide Sensibile (CBS) o il Na/K/Cl Cotrasportatore e il Trasportatore Sensibile di Tiazidi (TST) o Cotrasportatore Na/Cl.

Gli acidi organici e i diuretici sono secreti attraverso la membrana cellulare (versante luminale) nel fluido tubulare da un TAO (Trasportatore Acidi Organici) a voltaggio guidato e da un controtrasportatore in scambio con acido urico e OH⁻ (Fig. 1).

È stato dimostrato (2) che l'acidosi metabolica depolarizza le membrane delle cellule tubulari prossimali sì da ridurre la secrezione di anioni organici AO⁻. Al contrario la secrezione diuretica è facilitata dall'alcalosi. L'aumento dei livelli plasmatici di anioni organici e di acido urico e l'acidosi metabolica – tutte alterazioni caratteristiche dell'IRC – costituiscono un insieme di fattori che contribuisce alla ben nota resistenza ai diuretici nell'insufficienza renale cronica.

I pazienti con insufficienza renale hanno un ridotto filtrato glomerulare e quindi un ridotto carico filtrato di NaCl e di fluidi. La riduzione del carico filtrato di NaCl è compensata da una parallela riduzione del riassorbimento frazionale di NaCl che consente il mantenimento dell'equilibrio idro-salino. È ben dimostrato che nel ratto con ridotta massa nefronica è presente una riduzione del riassorbimento di NaCl e fluidi a livello del tubulo prossima-

le. Il ridotto riassorbimento prossimale aumenta il “distal delivery” del sale e attiva meccanismi che incrementano il riassorbimento del sale nei segmenti tubulari al di là del tubulo prossimale (3). In modelli di studio di ridotta massa renale c'è una parallela riduzione nel tubulo prossimale dell'espressione delle proteine Na trasportanti e della Na-K ATPasi, accompagnata dall'aumento dell'espressione della Trasportatore CBS-1 (sensibile alla bumetanide) nelle cellule del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle e del TST (sensibile ai tiazidici) nelle cellule della prima parte del tubulo distale. CBS-1 e TST sono i bersagli rispettivamente dei diuretici dell'ansa e dei tiazidici (3). L'aumento del “distal delivery” è un fattore critico nel mantenimento dell'efficacia dei diuretici dell'ansa in pazienti con IRC di grado avanzato. I diuretici tiazidici, se usati da soli, risultano poco efficaci nei pazienti con IRC moderata-severa anche se alte dosi di tiazidico come il metolazone mantengono una certa efficacia anche nell'IRC di grado avanzato (4, 5). La modesta risposta ai tiazidici nei pazienti con IRC riflette il fatto che:

- 1) la parte iniziale del tubulo distale normalmente riassorbe circa il 3-5% del carico sodico filtrato per cui la forte riduzione del riassorbimento frazionale totale di Na induce in questa sede una modesta risposta all'azione diuretica
- 2) mentre il filtrato glomerulare è in genere poco influenzato dai diuretici dell'ansa (a meno che non ci sia marcata riduzione del volume ematico, ipotensione e insufficienza renale pre-renale), i diuretici tiazidici, dati da soli al paziente con IRC riducono il GFR in modo abbastanza consistente e soprattutto se somministrati in forti dosi.

Quando usati in combinazione con un diuretico dell'ansa (che incrementa il delivery di NaCl) i tiazidici sono in grado di promuovere la natriuresi in pazienti con insuffi-

cienza renale di grado moderato (6). Ciò avviene in quanto i tiazidici impediscono che il sodio che non è stato riassorbito nella parte spessa dell'ansa di Hanle, e che pertanto giunge in quantità maggiori al tubulo distale, venga poi "riassorbito" nel tubulo distale stesso.

Tuttavia questi benefici spesso avvengono a prezzo di una riduzione del filtrato glomerulare, di ipopotassiemia e di altri disordini elettrolitici. Per queste ragioni è preferibile usare dosi scalari di diuretici dell'ansa fino al raggiungimento della dose massimale e di riservare la terapia combinata, diuretico dell'ansa-tiazidico, ai pazienti altamente resistenti (7).

Circa il 50% della dose somministrata di furosemide è eliminata per metabolismo renale come glucuronide, mentre la quota restante è eliminata come diuretico attivo. Solamente la frazione non metabolizzata e secreta nel lume tubulare è in grado di inibire il riassorbimento di NaCl nel tratto ascendente spesso dell'ansa (7). A differenza della furosemide, la torasemide e le bumetanide sono metabolizzate nel fegato (8). La biodisponibilità della torasemide è significativamente più alta di quella della furosemide e la sua durata d'azione, approssimativamente di sei ore, è da 2 a 3 volte maggiore rispetto a quella della bumetanide e della furosemide. Nei pazienti con IRC l'eliminazione di furosemide, è ritardata, il che ne prolunga la durata d'azione (9). Un altro fattore che limita l'attività dei diuretici nei pazienti con insufficienza renale è la riduzione del flusso ematico renale che diminuisce la quota della dose somministrata che raggiunge i siti d'azione renale di questi farmaci. Mentre la bumetanide e la torasemide sono metabolizzati nel fegato, la furosemide trova nel rene sia la sua sede d'azione, sia la sede maggiore del suo metabolismo (10). Pertanto, una riduzione del flusso renale nei pazienti con insufficienza renale riduce sia l'attività diuretica della furosemide sia il suo metabolismo. La ridotta risposta diuretica induce il medico ad incrementare la dose somministrata e questa in combinazione al ridotto metabolismo, aumenta la concentrazione plasmatica del farmaco. L'accumulo di furosemide ha ben noti effetti collaterali nell'orecchio interno e in altri organi (11). L'accumulo della torasemide è meno spiccato in quanto il metabolismo di questo farmaco, così come quello della bumetanide, avviene a livello epatico (12).

Test di verifica

1) I diuretici e gli acidi organici sono secreti attraverso la membrana cellulare nel fluido tubulare:

- Per gradiente di concentrazione
- Per gradiente elettrico
- Da un trasportatore di acidi organici
- Da un trasportatore di acidi organici e da un controtrasportatore acido Urico/ OH⁻

e. Nessuna delle precedenti.

2) Circa il 50% della dose somministrata di furosemide è eliminata per:

- Metabolismo renale come glucuronide
- Per metabolismo epatico
- Per metabolismo epatico e renale
- Per metabolismo renale in forma immodificata
- Tutte le precedenti

3) La secrezione degli acidi organici è ridotta da:

- Alcalosi metabolica
- Acidosi metabolica
- Iperuricemia
- b + c
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Uso clinico dei diuretici nell'IRC

I diuretici vengono usati nell'insufficienza renale cronica per raggiungere 3 obiettivi: a) eliminare lo stato di edema, b) trattare l'ipertensione, c) correggere l'iperpotassiemia.

I pazienti con insufficienza renale hanno un'espansione del volume extracellulare anche in assenza di evidenza di edema (13). Con il progredire dell'insufficienza renale aumenta la componente sale-dipendente dell'ipertensione e pertanto, la restrizione di sale e i diuretici rappresentano uno dei cardini della terapia antipertensiva nella maggior parte dei pazienti con IRC (14). In riferimento alla dose diuretica da somministrare, a causa della loro alta biodisponibilità e del loro metabolismo non renale, le dosi orali e i.v. di bumetanide e torasemide sono equivalenti. L'incremento della dose di furosemide oltre la dose massimale aumenta il rischio di ototossicità (Tab. I).

La Tabella II riassume i fattori che limitano la risposta dei diuretici nell'IRC.

La correzione dell'acidosi metabolica e la prevenzione dell'accumulo di anioni organici e di urato attraverso una appropriata restrizione dietetica possono essere i metodi razionali per facilitare la secrezione diuretica a livello del tubulo prossimale. L'individuazione delle interazioni farmacologiche (probenecide, FANS, antibiotici ecc.) può contribuire a migliorare la risposta diuretica (15). Va segnalato che in modelli animali la torasemide ha un'azione aldosterone-antagonista (16). Come si è già accennato, una strategia terapeutica nei pazienti diuretico-resistenti è la combinazione di un diuretico dell'ansa con un tiazidico. Per ricordare le potenziali utilità e i rischi di questa associazione è utile rivisitare un lavoro oramai classico di Wollam degli anni Ottanta (6).

Un gruppo di pazienti con insufficienza renale moderata

venne sottoposto a terapia con dosi crescenti di furosemide. Raddoppiando la dose di furosemide si otteneva solo un moderato calo ponderale e una modesta riduzione della pressione arteriosa, un fenomeno che suggeriva resistenza a questo diuretico. L'aggiunta di 70 mg/die di idroclorotiazide normalizzava la PA e consentiva una sostanziale perdita di peso corporeo. Tuttavia, il prezzo di questo benefico effetto era un sensibile aumento della creatinemia e l'insorgenza di ipopotassiemia.

Pertanto la terapia combinata tiazidico-diuretico dell'ansa, per quanto efficace, richiede una stretta sorveglianza e appropriati controlli per evitare spiacevoli effetti collaterali.

li. Va sottolineato che per fortuna l'uso di queste associazioni è solo di rado necessario in quanto la maggior parte dei pazienti può essere efficacemente gestita con dosaggi più bassi di diuretico dell'ansa, associato ad altre, efficaci sostanze quali gli ACE inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina, i Ca-antagonisti o i simpaticolitici.

Al pari della furosemide, la torasemide è un diuretico dell'ansa utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e per l'edema in corso di insufficienza renale e/o di insufficienza cardiaca. Lo studio TORIC (**TOR**asemide **I**n **C**ongestive Heart Failure) ha comparato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della torasemide con la furosemide e altri diu-

TABELLA I - DOSI MASSIMALI (MG) DEI DIURETICI DELL'ANSA

	Furosemide		Bumetanide		Torasemide	
	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.
GFR 50-20 mL/min	120	250	3	3	50	50
GFR < 20 mL/min	250	500	10	10	100	100
S. nefrosica con normale GFR	120		3		50	

Da: Therapy in Nephrology and Hypertension. Brady HR and Wilcox CS, eds. Philadelphia: W.B. Saunders 1998; pp. 665-74 (modificata).

TABELLA II - MECCANISMI DELLA LIMITATA RISPOSTA AI DIURETICI DELL'ANSA IN PAZIENTI CON IRC

Limitazione di risposta	Meccanismo	Possibile soluzione
Ridotta quota di diuretico che raggiunge il rene	Ridotto flusso ematico renale	Ripristinare il flusso
Ridotto riassorbimento frazionale di NaCl		Scegliere un diuretico dell'ansa come diuretico iniziale
Ridotta secrezione diuretica tubulo prossimale	Competizione con urato e anioni organici per	Correggere il milieu uremico e l'iperuricemia
	Acidosi	Correggere l'acidosi
	Competizione con altri farmaci	Evitare associazione con probenecide, FANS, antibiotici β lattamici e sulfamidici, acido valproico, methotrexate, cimetidina, e agenti antivirali
Ridotta clearance renale con clearance metabolica mantenuta (solo furosemide)		Considerare l'uso di bumetanide o torasemide per prevenire l'accumulo e ototossicità da alti livelli plasmatici
Facilitato riassorbimento di NaCl nei segmenti distali		Usare tiazidico assieme a diuretico dell'ansa nei pazienti resistenti

Da: Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13 (3): 798-805 (modificata).

retici in uno studio aperto di sorveglianza post-marketing (17). In questo studio la torasemide è risultata un farmaco sicuro e ben tollerato nei pazienti con malattia cardiaca cronica ed è stata segnalata una più bassa mortalità tra i pazienti cardiopatici trattati con torasemide rispetto a quelli trattati con furosemide o altri diuretici.

In termini di farmacoeconomia è stato inoltre segnalato che, nonostante abbia un costo maggiore della furosemide, la torasemide ha un profilo costo-beneficio favorevole in quanto riduce il numero dei ricoveri ospedalieri (18). È stato ipotizzato che l'uso su base cronica dei diuretici può rallentare la progressione della perdita della funzione renale. Tuttavia questa ipotesi non ha superato la verifica sperimentale (19).

Test di verifica

1) I pazienti con insufficienza renale cronica hanno un'espansione del VEC:

- Anche in assenza di edema
- Solo in presenza di edema
- In presenza di ipertensione
- In presenza di sindrome nefrosica
- Solo raramente.

2) Nel caso di risposta limitata alla furosemide secondariamente a ridotta clearance renale è opportuno:

- Aumentare la dose del farmaco
- Ricorrere all'uso di tiazidici
- Associare la furosemide al tiazidico
- Considerare l'uso di torasemide o di bumetamide
- Qualsiasi scelta terapeutica è corretta.

3) Lo Studio TORIC ha segnalato:

- Stessa mortalità tra cardiopatici trattati con furosemide o torasemide
- Stessa mortalità indifferentemente dall'uso di altri diuretici
- Minore mortalità nei cardiopatici trattati con furosemide
- Maggiore mortalità nei cardiopatici trattati con torasemide
- Minore mortalità nei cardiopatici trattati con torasemide.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Uso clinico dei diuretici nella Sindrome nefrosica

La secrezione renale di furosemide è fortemente dipendente dalla concentrazione plasmatica di albumina (20). La somministrazione contemporanea nel coniglio ipoalbumi-

nemico di furosemide con un'alta dose di warfarin, per un meccanismo di competizione rompe il legame albumina-furosemide e aumenta il metabolismo del farmaco determinando una riduzione della risposta natriuretica (21). Il ruolo essenziale del legame furosemide-albumina per la risposta diuretica è ulteriormente sottolineata dal fatto che nei ratti trattati con warfarin la somministrazione simultanea di furosemide e albumina potenzia la risposta diuretica (22). Quindi, la concentrazione dell'albumina plasmatica e il legame proteico della furosemide sono fondamentali per la secrezione del diuretico in forma attiva per promuoverne l'azione. In sintesi l'ipoalbuminemia comporta (10-22):

- Riduzione dell'apporto di furosemide nella sua forma attiva al suo punto d'azione nel lume tubulare
- Facilitazione della sua inattivazione metabolica.

I diuretici dell'ansa sono legati per il 95-99% con l'albumina serica. Si può pertanto ipotizzare (23) che nella sindrome nefrosica l'albumina possa legare il diuretico nel lume tubulare alterando la sua interazione con i siti specifici di legame (Cotrasportatore Na/K/Cl).

D'altra parte studi sul ratto ipoalbuminemico hanno evidenziato che in questo modello sperimentale viene ad essere aumentato il volume di distribuzione (Vd) della furosemide (24) che così si estende dal compartimento plasmatico ai liquidi interstiziali extraplasmatici. Questo fenomeno finisce col ridurre l'apporto al rene dal farmaco e in ultima analisi, l'effetto diuretico. Da queste considerazioni sperimentali si possono estrapolare quattro meccanismi farmacocinetici che potrebbero compromettere la risposta diuretica nei pazienti con sindrome nefrosica:

- Aumento del Vd e ridotto apporto della furosemide al rene
- Ridotta captazione peritubulare
- Facilitata trasformazione metabolica della furosemide in glucuronide inattivo
- Ridotti livelli di furosemide libera nel fluido tubulare.

Nella sindrome nefrosica alcuni pazienti, specialmente quelli con GN a lesioni minime, in età pediatrica manifestano un edema innescato dalla riduzione della pressione oncologica plasmatica (underfill edema e cioè edema associato ad ipovolemia). Tuttavia la maggior parte dei pazienti con sindrome nefrosica presenta "overfill edema" e cioè edema secondario a ritenzione di NaCl e di fluidi nei dotti collettori (25). È stato dimostrato che l'infusione contemporanea di albumina e furosemide aumenta, seppure modestamente, la risposta diuretica nel paziente ipoalbuminemico con sindrome nefrosica. Ciò è stato attribuito alla riduzione del Vd della furosemide e quindi a un incremento dell'apporto del farmaco al rene (26). L'interazione tra il farmaco e l'albumina serica è dinamico ed estremamente rapido. La furosemide raggiunge il capillare peritubulare legata all'albumina serica per più del 98% sì che il suo update tubulare e la sua clearance renale coincidono con il flusso plasmatico renale. Anche se nei pazienti con sindrome nefrosica e resistenza al diuretico, l'infusione contemporanea

TABELLA III

Limitazione di risposta	Meccanismo	Possibile soluzione
Ridotto apporto diuretico al rene	Aumentato Vd e ridotto apporto diuretico renale da ridotta concentrazione dell'albumina serica	Infusione di furosemide in associazione con albumina
Ridotta secrezione tubulare di diuretico attivo	Limitata secrezione prossimale da ipoalbuminemia	Ridurre la proteinuria con ACE inibitori o sartani e con restrizione proteica
Aumentato metabolismo renale di furosemide	Ipoalbuminemia causa di aumentato uptake tubulare e di inattivazione via glucuronidazione	Considerare l'uso di bumetanide o torasemide che hanno metabolismo epatico
Ridotto blocco di riassorbimento tubulare di NaCl	Legame del farmaco libero con l'albumina filtrata	Ridurre la proteinuria con ACE inibitori o sartani
Facilitazione adattativa del riassorbimento nei segmenti nefronici distali	Adattamento funzionale dei dotti collettori distali dell'ansa	Considerare uso di tiazidico in associazione a diuretico
Facilitato riassorbimento nei dotti collettori	Resistenza al fattore natriuretico striale	Incrementare la dose diuretica

Da: Wilcox CS New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (3): 798-805 (modificata).

nea di furosemide e albumina consente un certo aumento della risposta diuretica (in genere moderato), il rapporto costo/beneficio suggerisce che questa pratica non debba essere utilizzata routinariamente (27, 28). La Tabella III schematizza i meccanismi che limitano la risposta ai diuretici nella sindrome nefrosica e i possibili interventi terapeutici. L'intervento prioritario nel paziente con sindrome nefrosica e resistenza al diuretico è l'individuazione di una strategia terapeutica atta a limitare la perdita di proteine. La terapia steroidea e l'uso di farmaci immunosoppressori opportunamente scelti spesso inducono la remissione o la guarigione della malattia. D'altra parte, l'uso di ACE inibitori e sartani può contribuire a ridurre la proteinuria così limitando altre complicazioni secondarie della sindrome nefrosica quali la coagulopatia, la dislipidemia e la progressiva perdita della funzione renale. Queste misure sono da preferirsi all'uso di infusioni di cospicui volumi di albumina umana. Quest'ultima strategia terapeutica oltre ad essere particolarmente costosa è risultata essere inefficace nell'aumentare la concentrazione dell'albumina serica, e nel migliorare la risposta diuretica sia per la rapida diffusione dell'albumina nel tessuto interstiziale, sia per la sua rapida escrezione urinaria (29, 30).

Conclusioni

I diuretici sono tra i farmaci più frequentemente prescritti e godono di una reputazione clinica di sicurezza e efficacia. Furosemide, bumetanide e torasemide hanno

meccanismi che inibiscono il riassorbimento di Na⁺ a livello del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle. Questi diuretici si differenziano per il modo con cui vengono metabolizzati (31): bumetanide e torasemide sono metabolizzate nel fegato attraverso la via del citocromo P450, la furosemide viene glicuronata nel rene stesso. In relazione all'efficacia torasemide e bumetanide si equivalgono e hanno una potenza d'azione forse superiore alla furosemide. Da più di 30 anni numerosi studi clinici hanno evidenziato molti effetti collaterali secondari alla terapia diuretica (32). Questi comprendono l'ipovolemia associata ad ipotensione ortostatica, ipopotassiemia, e anomalie metaboliche quali iperglicemia e iperuricemia. La conoscenza dei più comuni effetti negativi indotti dai diuretici contribuisce a prevenirli nei pazienti a rischio adottando particolari cautele e un'attenta supervisione clinica.

Recenti evidenze sperimentali e cliniche hanno ulteriormente chiarito i meccanismi che contribuiscono alla resistenza diuretica in modelli animali o in pazienti con IRC o con sindrome nefrosica. Le misure generali per far fronte alla resistenza diuretica includono l'appropriata restrizione dell'introito di liquidi e di sale in associazione a dosi scalari di diuretici dell'ansa fino al raggiungimento della dose massimale (33, 34). Il ricorso all'uso di un secondo diuretico con azione nei segmenti più distali del nefrone può realizzare un sostanziale synergismo ma a rischio di effetti collaterali importanti. Misure atte a ridurre la proteinuria nei pazienti con sindrome nefrosica sono infine le più logiche e più efficaci rispetto a quelle che prevedono la somministrazione di albumina.

Test di verifica

1) I diuretici dell'ansa sono legati all'albumina sierica:

- Per il 50%
- Per il 95-99%
- Per il 30%
- In rapporto concentrazione plasmatica di albumina
- Non è chiaro.

2) La risposta diuretica nel nefrosico può essere compromessa da:

- Aumento del Vd e ridotto apporto della furosemide al rene
- Facilitata trasformazione metabolica della furosemide in glucuronide
- a + b
- Nessuna delle precedenti
- I meccanismi non sono ancora chiariti.

3) Bumetanide e torasemide hanno:

- Metabolizzazione epatica via citocromo P450
- Metabolizzazione epatica via glucuronazione
- Metabolizzazione renale ed epatica
- Metabolizzazione epatica solo nel caso di IRC
- Meccanismo non noto.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

I diuretici sono secreti nel fluido tubulare da specifici Trasportatori di Anioni Organici (TAO). L'aumento dei livelli plasmatici di anioni organici e di acido urico e l'acidosi metabolica, caratteristiche alterazioni presenti nei pazienti con insufficienza renale cronica, sono fattori che contribuiscono alla resistenza diuretica. Per affrontare il problema è necessario aumentare la dose del diuretico fino a quella massima o ricorrere all'uso di diuretici dell'ansa che non abbiano un metabolismo renale.

La risposta diuretica in corso di sindrome nefrosica è limitata dal forte riassorbimento di sodio a livello del nefrone terminale. Strategie atte a migliorare la risposta ai diuretici dell'ansa sono l'aumento della dose diuretica, la combinazione di un diuretico dell'ansa con uno ad azione sul tubulo distale e la terapia anti-proteinurica. Quest'ultima prevede l'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o di antagonisti del recettore dell'angiotensina e di una appropriata restrizione dietetica dell'apporto di sale.

Indirizzo degli Autori:

Prof. P.A. Conz

Divisione di Nefrologia e Dialisi

Ospedale Vittorio Emanuele III

35043 Monselice (PD)

e-mail: Piero.Conz@ulss17.it

Bibliografia

- Sweet DH, Bush KT, Nigam SK. The organic anion transporter family: From physiology to ontogeny and the clinic. *Am J Physiol* 2001; 236: F197-205.
- Uwai Y, Saito H, Hashimoto Y, Inui KI. Interaction and transport of thiazide diuretics, loop diuretics, and acetazolamide via rat renal organic anion transporter rOAT-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 261-5.
- Buerkert J, Martin D, Prasad J, Chambless S, Klahr S. Response of deep nephrons and the terminal collecting duct to a reduction in renal mass. *Am J Physiol* 1979; 236: F454-64.
- Dargie HJ, Allison ME, Kennedy AC, Gray MJ. High dosage metolazone in chronic renal failure. *Br Med J* 1972; 4: 196-8.
- Lowenthal DT, Dickerman D. The use of diuretics in varying degrees of renal impairment: An overview. *Clin Exp Hypertens* 1983; A5: 297-307.
- Wollam GL, Tarazi RC, Bravo EL, Dustan HP. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am J Med* 1982; 72: 929-38.
- Brater DC. Disposition and response to bumetanide and furosemide. *Am J Cardiol* 1986; 57: A20-5.
- Brater DC, Leifelder JH. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 187-92.
- Swan SK, Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics and their use in chronic renal insufficiency. *J Nephrol* 1993; 6: 118-23.
- Pichette V, du Souich P. Role of the kidney in the metabolism of furosemide: Its inhibition by probenecide. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 345-9.
- Humes HD. Insights into ototoxicity. Analogies to nephrotoxicity. *Ann NY Acad Sci* 1999; 884: 15-8.
- Blose JS, Adams Jr KF, Patterson JH. Torasemide: A pyridine-sulfonylurea loop diuretic. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 396-402.
- Mitch WF, Wilcox DS. Disorders of body fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. *Am J Med* 1982; 72: 536-50.
- Koomans HA, Roos J, Boer P, Geyskes GG, Dorhout Mess EJ. Salt sensitive of blood pressure in chronic renal failure: Evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertens* 1982; 4: 190-7.
- Krick W, Wolff NA, Burckhardt G. Voltage-driven p. aminohippurate, chloride, and urate transport in porcine renal brush-border membrane vesicles. *Pflugers Arch* 2000; 441: 125-32.
- Uchida T, Tamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M. Anti aldosterogenic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 145-50.
- Cosin J, Diez J. TORIC investigators Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507-13.
- Young M, Plosker GL. Torasemide: A pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (6): 679-703.

19. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 1128-33.
20. Besseghir K, Mosig D, Roch-Ramel F. Facilitation by serum albumin of renal tubular secretion of organic ions. *Am J Physiol* 1989; 256: F475-84.
21. Pichette V, Geadach D, du Souich P. The influence of moderate hypoalbuminaemia on the renal metabolism and dynamics of furosemide in the rabbit. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 885-90.
22. Pichette V, Geadach D, du Souich P. Role of plasma protein binding on renal metabolism and dynamics of furosemide in the rabbit. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 81-5.
23. Kiechner KA, Voelker JR, Brater DC. Intratubular albumin blunts the response to furosemide. A mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 1097-101.
24. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 798-805.
25. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, et al. Role of intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983; 71: 91-103.
26. Inhoue M, Okajima K, Itoh K, et al. Mechanism for furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 1987; 32: 198-203.
27. Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1100-5.
28. Kaojarern S, Day B, Brater DC. The time course of delivery of furosemide into urine: An independent determinant of overall response. *Kidney Int* 1982; 22: 69-74.
29. Mees EJD. Does it make sense to administer albumin to the patient with nephrotic oedema? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1224-6.
30. Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: Is it potentiated by intravenous albumin? *Br Med* 1995; 310: 162-3.
31. Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs* 1991; 41 (suppl 3): S14-22.
32. Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol* 1999; 19 (6): 557-68.
33. Vasavada N, Saha C, Agarwal R. A double blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64, 2: 632-40.
34. Rudy DW, Gehr TW, Matzke GR, Kramer WG, Sica DA, Brater DC. The pharmacodynamics of intravenous and oral torasemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56 (1): 39-47.