

## DIURETICI PER L'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA. ESISTE UN FONDAMENTO PER SOMMINISTRARLI?

### R. Lombardi

Direttore del Dipartimento di Medicina Critica, IMPANSA  
Docente Onorario del Centro di Nefrologia  
Facoltà di Medicina  
Università della Repubblica, Montevideo - Uruguay

### R. LOMBARDI

Nato a Montevideo, Uruguay nell'anno 1944.

Laureato all'Università della Repubblica, Montevideo nell'anno 1973, dove dirige il Dipartimento di Medicina Critica all'Istituto Medico di Prevenzione, IMPANSA.

È Docente Onorario del Centro di Nefrologia. Facoltà di Medicina, Università della Repubblica, Montevideo, Uruguay.

È Co-Direttore del Comitato d'Insufficienza Renale Acuta della Società Latino-Americana di Nefrologia e Ipertensione (SLANH).

Principale interesse nel campo della ricerca: Nefrologia Critica.



### Diuretics for acute kidney injury. Is there a rationale for their administration?

*Acute kidney injury (AKI) is a frequent and severe disorder that is observed in a variety of clinical settings. Early recognition of this syndrome is of critical importance in order to prevent progression to more severe forms, which are associated with a higher risk of complications and death. Efforts to prevent AKI have been made through a variety of interventions and drugs. However, no benefit has been demonstrated to date except for volume expansion and avoidance of nephrotoxic drugs. Diuretics have been extensively studied because of their main pharmacokinetic actions: reduction of renal vascular resistance and inhibition of active transport in the thick ascending limb, which reduces the energy requirement and eventually protects cells under ischemic conditions. Loop diuretics such as furosemide have been extensively tested to prevent AKI as well as to treat established AKI. Although experimental trials demonstrated that the administration of furosemide prevents the onset of AKI, no clinical trial has been able to reproduce this beneficial effect in humans. Moreover, there is evidence of impairment of renal function associated with its use. Like loop diuretics, mannitol induces diuresis in patients at risk of AKI but does not reduce its incidence. Recently, studies have demonstrated that natriuretic peptides such as h-ANP and nesiritide were associated with a reduction of the incidence of AKI in cardiac surgery patients. These promising results need to be confirmed in larger studies. (G Ital Nefrol 2008; 25: 529-36)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Diuretics,  
Furosemide,  
Renal failure  
Acute, Mannitol,  
Natriuretic  
peptides,  
Prevention

### PAROLE CHIAVE:

Diuretici,  
Furosemide,  
Insufficienza  
renale acuta,  
Mannitolo,  
Peptidi  
natriuretici,  
Prevenzione

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Raúl Lombardi  
Direttore del Dipartimento di  
Medicina Critica, IMPANSA  
L.A. de Herrera 2274  
11.600 Montevideo, Uruguay  
e-mail: rlombard@mednet.org.uy

### INTRODUZIONE

L'insufficienza renale acuta (IRA) si associa ad una elevata mortalità (1-4), per cui la prevenzione è la misura più efficace per migliorare la sua evoluzione. Identificare il paziente a rischio e la correzione dei fat-

tori patogeni etici, sono le strategie che hanno evidenziato i risultati migliori (5). Oltre a queste misure, per la prevenzione e per la cura, quando viene diagnosticata l'IRA sono state provati diversi farmaci fra i quali sono usati più frequentemente i diuretici per la loro funzione sulla circolazione renale e quella tubulare.

## DIURETICI DELL'ANSA

Sono ampiamente somministrati, specialmente nelle Unità di Terapia Intensiva, sia nella prevenzione dell'IRA nella fase iniziale, come nella cura dell'IRA conclamata (6-8). Un'inchiesta multinazionale realizzata con una batteria di 18 domande a intensivisti e nefrologi di 16 paesi, ha rivelato, tra altri dati, che la furosemide era il diuretico più usato (67.1%), specialmente per la cura dell'edema polmonare (86.3%), ma anche su pazienti con IRA. La maggior parte degli intervistati crede che i diuretici non possono ridurre la mortalità dei pazienti con IRA (74.3%) o favorire il recupero della funzione renale (68.2%), così come la necessità (50.8%) o la durata della sostituzione renale (57.8%) (9).

I diuretici dell'ansa esercitano la loro azione mediante l'inibizione del cotrasportatore  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  al livello della branca ascendente dell'ansa di Henle (RAH), promuovendo l'eliminazione di  $\text{NaCl}$  e acqua. Inoltre aumentano la frazione espulsa di  $\text{KCl}$  (10, 11). A basse dosi, aumentano l'espulsione di acqua libera, per cui possono essere usati nella cura dell'iponatremia da diluizione. L'inibizione della pompa di  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  nella RAH, inoltre si associa ad un aumento nell'escrezione di  $\text{Mg}^{++}$  e  $\text{Ca}^{++}$  (11). Questo risultato è utile nella cura dell'ipercalemia.

A parte queste azioni sulla funzione tubolare, i diuretici dell'ansa riducono la resistenza vascolare intrarenale per effetto vasodilatatore diretto. Questa azione è dovuta all'asse renina-angiotensina-aldosterone e per le prostaglandine vasodilatatrici ( $\text{PgE}_2$ ) (12), che ha come conseguenza, un aumento del flusso sanguigno renale ed una redistribuzione del flusso intrarenale.

Queste azioni hanno conseguenze favorevoli, come la riduzione del consumo dell' $\text{O}_2$ ; l'aumento della filtrazione glomerulare; l'alleggerimento dell'ostruzione e dell'ipertensione intratubolare e la riduzione della diffusione passiva di ultrafiltrato verso l'interstizio. Gli *endpoints* che sono stati studiati per valutare il possibile effetto favorevole dei diuretici sono stati: 1) diminuzione della mortalità; 2) trasformazione dell'IRA oligurica in non-oligurica che permette un migliore governo del bilancio idrosalino, prevenzione del sovraccarico idrico e diminuzione della necessità di assistenza respiratoria meccanica; 3) calo della richiesta di emodialisi, che diminuisce il rischio di "biotrauma", cioè, di nuove lesioni di necrosi tubulare acuta (NTA) indotte per ipotensione intradialitica; 4) maggiore recupero della funzione renale.

La furosemide, un derivato dell'acido antranilico, è il diuretico dell'ansa di uso più frequente ed il più studiato. Altri diuretici dell'ansa che sono stati studiati sono la torasemide e la bumetanide.

## PREVENZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

Studi sperimentali hanno dimostrato un effetto protettivo della furosemide, somministrata prima dell'insulto renale (13), attraverso un aumento del flusso sanguigno renale e la riduzione del consumo di  $\text{O}_2$  per inibizione del cotrasportatore  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  a livello della RAH. Tuttavia, studi clinici bene condotti, non sono riusciti a confermare questi risultati.

Lo studio che riporta le evidenze maggiori a favore della furosemide, è stato effettuato in Austria da Lassnig et al. (14). È uno studio randomizzato e controllato, su una popolazione di 123 pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, i quali sono stati assegnati a 3 gruppi: dopamina, furosemide e placebo. La dopamina e la furosemide sono state somministrate già dall'induzione anestetica a dosi di  $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  rispettivamente, durante l'intervento chirurgico fino alla dimissione dall'Unità di Terapia Intensiva o fine 48 ore di evoluzione. Gli Autori hanno trovato un aumento della creatinina serica nel gruppo furosemide nelle prime 6 ore del post-operatorio, diventato significativo dopo 12 ore dall'intervento. Questo aumento è stato preceduto da un incremento della FENa e seguito da una elevazione della diuresi. L'effetto sfavorevole della furosemide è stato maggiore nei pazienti che hanno ricevuto un bolo nel post-operatorio per una diminuzione della diuresi. Il gruppo dopamina non ha mostrato variazioni della creatinemia, rispetto al gruppo placebo. Gli Autori concludono che la furosemide non solo non ha avuto un effetto protettore in questo gruppo di pazienti, ma al contrario, si è riscontrato un effetto opposto a quello cercato.

Solomon et al. (15), in un gruppo di 78 pazienti con malattia renale cronica con creatinina sierica  $\geq 1.6 \text{ mg}/\text{dL}$  sottoposti a coronarografia, ha studiato il probabile effetto protettore della soluzione 0.45%, manitol e furosemide. I pazienti sono stati assegnati a 3 gruppi con la tecnica della randomizzazione. L'infusione iniziata 12 ore prima del procedimento è continuata per un identico periodo. In accordo alla randomizzazione, i pazienti hanno ricevuto 25 g nei 60 minuti precedenti allo studio o solo soluzione salina.

Contrariamente all'aspettativa, il 26% dei pazienti hanno registrato un aumento della creatinemia dopo l'angiografia coronaria. L'aumento è stato maggiore nei casi in cui hanno ricevuto furosemide (40%), mezzano in quelli che ha ricevuto mannito (28%) e minore nel gruppo che hanno ricevuto salina 0.45% (11%), ragion per cui gli Autori sono arrivati alla conclusione che l'idratazione con soluzione salina allo 0.45% ha un effetto protettore superiore alla furosemide o il mannito.

Un altro studio (16) realizzato su un piccolo gruppo di 18 pazienti con IRA sottoposti a studi radiologici con contrasto, e randomizzati per ricevere furosemide

(dose media 110 mg/dL) 30 minuti prima dello studio o fluidi (dose media 3 litri) prima del medesimo, ha dimostrato che i pazienti che hanno ricevuto furosemide, hanno avuto un aumento della creatinemia DA  $145 \pm 13 \mu\text{mol/L}$  a  $182 \pm 16 \mu\text{mol/L}$ , mentre il gruppo che ha ricevuto soltanto la soluzione salina, non ha subito modifiche nella creatinina serica.

Inoltre è stato studiato il possibile effetto protettore della furosemide in altri contesti clinici, con risultati simili. In pazienti sottoposti a chirurgia cardiotoracica o vascolare, Hager et al. (17) hanno riscontrato che il livello della funzione renale determinato con la *clearance* di creatinina era simile nei pazienti che hanno ricevuto rispetto a quelli che non hanno ricevuto furosemida. Altri studi non randomizzati, hanno dato risultati simili (18).

Di fronte all'evidenza disponibile, si può concludere che i diuretici dell'ansa non sono efficaci nella prevenzione dell'insufficienza renale e che il loro utilizzo non deve essere raccomandato.

Tuttavia, si deve riflettere su ciò. La valutazione dell'effetto protettivo di farmaci nell'IRA, richiede la conoscenza esatta del momento dell'aggressione renale, per applicare le misure preventive precedente all'IRA ma ciò è poco usuale nella pratica clinica. I "modelli" che più si adattano a questa necessità, come la chirurgia di alto rischio (chirurgia cardiaca, chirurgia vascolare maggiore), hanno fattori patogenetici multipli che rendono difficile l'interpretazione dell'effetto dei farmaci. D'altronde, è utile poter contare su studi che utilizzano indicatori precoci dell'insufficienza renale, poiché la creatinemia si eleva solo 24 o 48 ore dopo l'insulto renale (19-22).

Ad ogni modo, questi farmaci non sono esenti da effetti indesiderati. Ottenere una risposta diuretica, che non sia adeguatamente compensata con apporto di volume, può causare una ipovolemia che aggrava l'insufficienza renale. L'aumento del carico di NaCl nel tubulo distale, può mantenere la caduta del filtrato glomerulare attraverso lo stimolo del *feedback* tubuloglomerulare. In ogni caso, diversi Autori hanno accertato un deterioramento della funzione renale dopo l'uso di furosemide (14-16). In uno studio effettuato dall'Autore su pazienti ricoverati e operati cardiaci, si è riscontrato che la dose di furosemide somministrata nell'intraoperatorio, era un fattore di rischio indipendente dello sviluppo dell'IRA post-operatoria (23). L'ototossicità è una complicazione ben conosciuta della furosemide, che compare con più frequenza quanto maggiore è la dose.

## TERAPIA DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

I primi lavori che hanno studiato l'azione della furosemide nella cura dell'IRA conclamata sono degli anni

'70, fra i quali risaltano quelli realizzati da Cantarovich et al. (24) che hanno proposto l'uso di megadosi di furosemide. Nel 1973 (25) hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo, prolungato nel tempo (1966-1972), nel quale sono stati inclusi pazienti con almeno 2 emodialisi e che erano divisi in due gruppi secondo il periodo (1966-1969; 1969-1972). In questi periodi hanno ricevuto due schemi di dosaggi differenti: dosi fisse di 600 mg/die vs dosi crescenti di 100 mg/die fino a 3200 mg/die. I casi sono stati confrontati con controlli selezionati casualmente. Gli end-point dello studio erano: 1) conversione di anuria a diuresi  $>400 \text{ mL/die}$ ; 2) durata del periodo di anuria; 3) tempo per arrivare a una diuresi di 2000 mL/die; 4) numero di emodialisi; 5) mortalità. La terapia con furosemide non ha modificato il numero di emodialisi né di mortalità, ottenendo risultati positivi negli altri obiettivi proposti. Nel 1976, Kleinknecht et al. (26) hanno studiato l'effetto della furosemide in 66 pazienti con IRA accertata, ai quali è stato somministrato in maniera randomizzata, furosemida o placebo; non fu osservato alcun beneficio con l'uso dei diuretici.

Più recentemente, Shilliday et al. (27) hanno studiato l'effetto di due diuretici dell'ansa: furosemide e torasemide, nell'evoluzione dell'IRA. Sebbene il modello clinico sia complesso, dato che tutti i pazienti hanno ricevuto, ai farmaci in studio, infusione continua di dopamina e mannitol, i gruppi trattati con furosemide, torasemide o placebo, non hanno evidenziato differenze nella durata dell'IRA, né nella richiesta di dialisi né maggiore mortalità. L'unica differenza riscontrata fu nella frequenza di conversione delle forme oliguriche in non-oliguriche, che erano maggiori nei gruppi curati con furosemide e con torasemide. Questi pazienti ebbero subito una minore mortalità, rispetto a pazienti senza risposta diuretica. Tuttavia, gli Autori suggeriscono che questa differenza sia più collegata alla severità dei pazienti che all'effetto diretto dei diuretici, poiché in questi casi, APACHE II era minore e la *clearance* di creatinina basale maggiore.

Nel 2004, dopo più di 30 anni dalla sua prima pubblicazione, Cantarovich (28) ha pubblicato i risultati del più grande studio controllato, realizzato in pazienti con insufficienza renale conclamata. Si tratta di uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, realizzato in 13 unità di cura intensiva e in 10 dipartimenti di nefrologia in Francia.

Furono inclusi 338 pazienti nei quali non erano presenti fattori di rischio prenatale ed ai quali fu somministrata una dose iniziale di furosemide di 15 mg/kg. Dato che la creatinina sierica aumentava, i pazienti furono a caso divisi in due gruppi: furosemide 25 mg/kg/die (fino ad un massimo di 2 g/die) o placebo. Dopo la randomizzazione, i pazienti sono entrati in un

programma di dialisi in forma immediata o dopo un periodo di 48 ore, secondo l'urgenza nella richiesta della sostituzione renale. Nei pazienti nei quali è stato osservato un miglioramento della funzione renale, la dose di furosemide è stata progressivamente diminuita. L'endpoint primario dello studio era la mortalità a 30 giorni nei pazienti che non dimostrarono un recupero della funzione renale o a 7 giorni dalla sospensione del supporto renale nei casi che hanno ottenuto un recupero della funzione. Gli altri end-point dello studio erano: durata del tempo per raggiungere una creatininemia minore di 2.26 mg/dL, tempo per raggiungere una diuresi di 2 litri/die. Gli Autori non hanno dimostrato un effetto favorevole della furosemide sulla mortalità, così come sugli altri obiettivi, eccetto il tempo per raggiungere una diuresi di 2 L/die.

Altri studi di rilievo che hanno analizzato il possibile effetto favorevole dei diuretici nei pazienti con IRA, sono quelli pubblicati recentemente da Mehta et al. (29) ed Uchino et al. (30). Entrambi sono studi di coorte, multicentrici, che non sono stati progettati specificamente con quell'obiettivo, fatto che limita il valore dei loro risultati.

Mehta et al. (29) utilizzando i dati dello studio PICARD, condotti in 4 ospedali universitari della California fra il 1989 e il 1995, sostengono l'ipotesi che l'uso dei diuretici in pazienti critici con IRA può associarsi ad un aumento della mortalità, tempo di permanenza in ospedale e mancato recupero della funzione renale. Gli Autori hanno analizzato l'effetto dell'impiego dei diuretici nei gruppi dei pazienti non randomizzati utilizzando un'analisi di propensione per migliorare la qualità dell'analisi statistica. Lo score di propensione può essere considerato come la possibilità o no di essere trattati con diuretici, in funzione dell'insieme delle covariabili inseriti nel modello. I pazienti erano categorizzati secondo l'uso dei diuretici al momento della consultazione del nefrologo nell'Unità di Terapia Intensiva. Lo studio ha incluso 552 pazienti, di cui 326 (59%) hanno ricevuto diuretici. Per mezzo di analisi di regressione logistica, gli Autori hanno indagato il rapporto dell'uso di diuretici con la mortalità ospedaliera, il non ricupero della funzione renale e la combinazione di entrambi, che sono risultati maggiori nei pazienti trattati (del 68%, 79% e 77%, rispettivamente). Il disegno dello studio ha impedito agli Autori di stabilire se questi effetti sfavorevoli siano dovuti alla tossicità diretta dei diuretici o ad altri fattori non bene determinati.

Risultati opposti sono stati ottenuti da Uchino et al. (30) utilizzando il data-base dello studio BEST Kidney (*Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney*) costituita da 1758 pazienti con IRA severa, in cura in 54 Unità di Terapia Intensiva di 23 paesi. Gli

Autori inoltre hanno utilizzato una metodologia statistica basata su uno score di propensione e diversi modelli di regressione logistica per migliorare la qualità dell'analisi, essendo questo uno studio non stabilito precedentemente con gli obiettivi indicati. La percentuale dei pazienti in cura con diuretici è stata superiore a quella dello studio di Mehta (70%): alla maggior parte era stata somministrata furosemide.

Sebbene la mortalità non prevista fosse maggiore nei pazienti ai quali erano stati somministrati diuretici, quando si sono controllate altre variabili con modelli di propensione e correzione di colinearità, questa differenza non fu osservata, per cui gli Autori conclusero che l'uso dei diuretici non si associava ad una mortalità maggiore.

Recentemente, Ho et al. (31) hanno pubblicato una metanalisi in cui hanno incluso 9 trial controllati, randomizzati (14, 15, 17, 24, 26-28, 32, 33), che sommano 849 pazienti con IRA o con rischio di IRA, su un totale di 23 studi potenzialmente eleggibili. In 3 dei suddetti studi la furosemide è stata utilizzata per prevenire l'IRA ed in 6 studi per il trattamento di IRA conclamata. Non sono state dimostrate differenze nella mortalità ospedaliera, né nella richiesta di emodialisi, né nel numero di dialisi o persistenza di oliguria. Questi risultati non variavano quando i pazienti erano stratificati secondo l'uso della furosemide: prevenzione o cura dell'IRA conclamata.

Ricapitolando, anche se è dalla fine degli anni '80 (34) si continua a sostenere che non c'è sufficiente evidenza per giustificare l'uso di diuretici nella prevenzione o cura della IRA accertata, questi farmaci continuano ad essere di uso corrente. Come si è visto, esiste una forte letteratura che sostiene la raccomandazione del non uso dei diuretici, mentre pochi studi sostengono il contrario (35, 36). Tuttavia, deve segnalarsi che finora non sono stati realizzati studi adeguatamente progettati e di sufficiente potere statistico per valutare l'effetto isolato dei diuretici nella IRA. In molti studi, sono stati usati contemporaneamente altri farmaci (dopamina, mannitolo); in altri, il piano di studio o il numero dei casi non erano adeguati. Secondo il livello d'evidenza attuale, l'uso di diuretici dell'ansa per la prevenzione o cura dell'IRA non è indicato.

Riguardo alla forma di somministrazione, esiste un argomento teorico rispetto a un maggiore beneficio dell'uso in perfusione continua, per evitare le eventuali scariche brusche di diuresi post-bolo, ma non esistono lavori in pazienti con IRA che ne dimostrino la reale superiorità neppure in altri tipi di pazienti con insufficienza renale cronica moderata, insufficienza cardiaca congestiva, post-operatorio di chirurgia cardiaca in bambini ed adulti (37).

## MANNITOLE

Il mannitolo potrebbe esercitare effetti favorevoli nella prevenzione e trattamento dell'IRA intrinseca, attraverso differenti azioni fisiologiche: aumento del flusso sanguigno renale, aumento del filtrato glomerulare per diminuzione della pressione oncotica glomerulare, pulizia tubulare per effetto osmotico, rimozione di radicali liberi, diminuzione dell'edema endoteliale, diminuzione dell'aggregazione eritrocitaria per emodiluzione (38-42).

Diversi modelli clinici sono stati utilizzati per testare questa ipotesi: post-operatorio dell'aorta addominale, chirurgia cardiaca e chirurgia biliare, studi radiologici con contrasto e rhabdomiolisi. I risultati di questi studi, che nella grande maggioranza mancano di rigore metodologico hanno visto l'impiego contemporaneo al mannitolo di altri farmaci, non hanno dimostrato un effetto protettivo sul rene ischemico (43, 44).

Una singola pubblicazione ha segnalato ad un recupero più veloce della funzione renale ed una minore necessità di dialisi, utilizzando il "cocktail" con mannitolo, furosemide e dopamina, in un gruppo relativamente ridotto di pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca (35). Al contrario, in uno studio realizzato in pazienti sottoposti a mezzi di contrasto, l'uso del mannitolo si è associato al deterioramento della funzione renale (15).

Alcuni Autori hanno insistito sulla utilità del mannitolo, insieme ad altri provvedimenti, per la prevenzione dell'IRA associata alla sindrome da schiacciamento (45). Tuttavia, non ci sono studi di sufficiente potere statistico che sostengano questa ipotesi. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati dell'esperienza acquisita con le vittime del terremoto di Bingol, Turchia, avvenuto nel maggio 2003 (46). Sono stati analizzati 16 pazienti con sindrome di schiacciamento. In tutti i casi, la cura è stata costituita dalla precoce somministrazione di soluzione salina con bicarbonato, a cui si è aggiunto mannitol nei pazienti con diuresi maggiore di 20 mL/h. Quattro pazienti hanno richiesto emodialisi e tutti i pazienti hanno recuperato. Sebbene i risultati con questa strategia siano stati positivi, non è possibile valutare l'effetto isolato del mannitolo, con riferimento alle altre misure adottate simultaneamente. In un altro studio pubblicato recentemente (47), in cui si sono analizzati retrospettivamente 2083 pazienti con trauma grave, si è dimostrato che l'uso di una soluzione di bicarbonato e mannitolo, non ha ridotto la frequenza dell'IRA, né la necessità di dialisi, né la mortalità rispetto a quelli che non hanno ricevuto bicarbonato e mannitolo. Homsy et al. (48), in una serie di 24 casi di rhabdomiolisi, hanno dimostrato che l'uso di mannitolo paragonato alla soluzione salina, non ha avuto alcun effetto vantaggioso.

D'altra parte, l'uso di mannitolo non è esente da

rischi. Può generare sovraccarico di volume, particolarmente nei pazienti oligurici. 200 g di mannitolo possono determinare un'espansione fino a 2 litri del volume extracellulare (27). Inoltre, sono stati osservati casi d'IRA secondaria all'uso di mannitolo, particolarmente nei pazienti con malattia renale cronica (49-51).

In conclusione, non esiste evidenza sufficiente per raccomandare l'uso di mannitolo nella prevenzione o cura dell'IRA ed al contrario, il suo uso è rischioso perché può causare espansione intravascolare o aggravare l'IRA.

## FATTORE NATRIURETICO ATRIALE

Il fattore natriuretico atriale (ANP) forma una famiglia di peptidi sintetizzati da 3 geni differenti e accumulati come 3 differenti pro-ormoni: (aa) ANP, brain NP (BNP) e C-type NP (CNP). I peptidi natriuretici sono sintetizzati nei miociti atriali, polmone, rene, cervello e surreni. La urodilatina è un pro-ormone di ANP che si differenzia per essere sintetizzato esclusivamente nel rene. Il pro-ormone ANP contiene 4 peptidi ormonali con effetti natriuretici, diuretici, kaliuretici e ipertensori. Promuovono l'aumento del filtrato glomerulare attraverso la vasodilatazione dell'arteriola afferente, vaso-costrizione dell'arteriola efferente ed il rilassamento delle cellule mesangiali. Per la loro funzione regolatrice della omeostasi dell'acqua e del sodio, assomigliano in tal senso ai diuretici (52).

Queste osservazioni hanno portato allo studio di un loro possibile effetto nella prevenzione e cura dell'IRA, basati sui promettenti risultati di studi sperimentali. Gli studi clinici hanno dimostrato risultati contraddittori. Alcuni iniziali lavori, hanno dato risultati positivi (53, 54). Al contrario, nel 1997 Allgren et al. (55), in uno studio randomizzato, doppio-cieco, controllato e multicentrico utilizzando la perfusione di annaritide in un gruppo di pazienti con IRA, non hanno trovato differenze nel tasso di sopravvivenza libera da dialisi.

Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti con oliguria, anaritide, si sono ottenuti risultati vantaggiosi, al contrario di quanto a quello osservato nei pazienti non oligurici. Tre anni più tardi partendo dai risultati dello studio precedente, Lewis et al. (56) hanno portato a termine uno studio randomizzato, controllato e in doppio-cieco in 50 centri degli Stati Uniti e Canada, in cui sono stati arruolati 222 pazienti con IRA oligurica. Non hanno trovato nessuna differenza fra la sopravvivenza libera di dialisi al 21° giorno, né nella mortalità né nei livelli di creatinemia al 7° giorno. Il gruppo curato con annaritide ha avuto un declino maggiore della pressione arteriosa, ragione per cui gli Autori hanno ipotizzato che in assenza di tale effetto i risultati avrebbero potuto essere diversi. Swärd et al. (57), in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca hanno riscon-

trato che la perfusione di h-ANP a 50 ng/kg/min si associava all'aumento della *clearance* di creatinina, il 3° giorno aveva diminuito il rischio di dialisi e la migliorata sopravvivenza libera di dialisi. Due lavori recenti, anche realizzati in chirurgia cardiaca hanno dimostrato risultati promettenti con l'uso del nesiritide (ANP umano tipo B). Beaver et al. (58), hanno dimostrato che l'uso di nesiritide si è associato ad una minore necessità di dialisi e ad una minore mortalità ma solo nei pazienti con creatininemia basale minore di 1 mg/dL. Mentzer et al. (59) hanno constatato che l'uso di nesiritide ha migliorato la funzione renale in casi post-operatorio e possibilmente hanno migliorato la sopravvivenza, in pazienti selezionati da una frazione di eiezione pre-operatoria  $\leq 40\%$ .

In sintesi, gli studi clinici con ANP hanno dimostrato risultati contraddittori. Bisogna fare presente, che i test clinici non possono essere paragonati tra loro e che gli studi hanno vizi metodologici. Tuttavia, i *trial* più recenti hanno fornito risultati incoraggianti; sono perciò necessari studi ben progettati con un numero maggiore di pazienti per definire questa controversia.

#### TEST DI VERIFICA

**1) Il principale effetto renale della furosemide è:**

- a. Inibizione prossimale del riassorbimento di NaCl
- b. Aumento dell'escrezione di acqua
- c. Inibizione del riassorbimento di NaCl nel tratto spesso dell'ansa di Henle
- d. Vasodilatazione dell'arteriola afferente
- e. Nessuno di questi.

**2) Possibili effetti favorevoli di furosemide e torasemide sono:**

- a. Riduzione del consumo tubulare di ossigeno
- b. Riduzione delle resistenze vascolari intrarenali
- c. *Washout* tubulare
- d. Tutti i precedenti
- e. Nessuno.

**3) È dimostrato che la furosemide:**

- a. Previene l'insufficienza renale cronica
- b. Riduce la necessità di dialisi
- c. Riduce la mortalità intraospedaliera
- d. Riduce la durata dei ricoveri
- e. Potrebbe determinare il danno renale.

**4) Indicare quale delle seguenti è la misura più efficace nella prevenzione della nefropatia da contrasto:**

- a. Furosemide
- b. Furosemide più mannitolo
- c. Soluzione fisiologica
- d. Soluzione fisiologica più furosemide
- e. Nessuna delle precedenti.

**5) Indicare quale delle seguenti è la misura più efficace nella prevenzione della insufficienza renale cronica nella *crush syndrome*:**

- a. Somministrazione precoce di volumi elevati di soluzione fisiologica
- b. Soluzione fisiologica più bicarbonato
- c. Soluzione fisiologica più mannitolo
- d. Soluzione fisiologica più mannitolo più furosemide
- e. Non c'è alcuna forte evidenza a sostegno di alcuna di esse.

**6) Secondo l'opinione corrente la furosemide dovrebbe essere somministrata:**

- a. In bolo
- b. In perfusione continua
- c. È indifferente la modalità.

**7) Il mannitolo potrebbe prevenire l'insufficienza renale acuta:**

- a. Riducendo la pressione oncologica glomerulare
- b. Rimuovendo i radicali liberi
- c. Aumentando il flusso ematico renale
- d. Riducendo l'edema interstiziale.
- e. Con tutte le precedenti azioni.

**8) Il peptide natriuretico aumenta il filtrato glomerulare:**

- a. Vasodilatando l'arteriola afferente
- b. Vasocostringendo l'arteriola efferente
- c. Rilassando le cellule mesangiali
- d. Con tutte le precedenti azioni
- e. Con nessuna delle precedenti azioni.

**9) Indicare quale delle seguenti misure è preferibile nella prevenzione dell'insufficienza renale acuta:**

- a. Espansione volemica
- b. Espansione volemica e astensione da farmaci nefrotossici
- c. Espansione volemica più furosemide
- d. Espansione volemica più mannitolo
- e. Espansione volemica più mannitolo più furosemide.

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

#### RIASSUNTO

*L'insufficienza renale acuta (IRA) è una malattia frequente e severa che può verificarsi in una varietà di situazioni cliniche. La diagnosi precoce di questa sindrome è*

di grande importanza per evitare lo sviluppo di forme più severe che sono associate ad un elevato rischio di complicazioni o morte. Numerose ricerche sono state condotte per prevenire l'IRA con una varietà di interventi e farmaci. Purtroppo, non si è dimostrato nessun vantaggio, eccetto per la espansione del volume, e l'evitare l'uso di farmaci nefrotossici. Lo studio dei diuretici sono stati particolarmente accurati dato le maggiori azioni farmacocinetiche, risultati su: la diminuzione della resistenza vascolare renale, e la inibizione del passaggio attivo per il grosso ramo ascendente d'Henle. Questi effetti, diminuiscono l'energia richiesta e, eventualmente proteggono le cellule sottoposte a condizioni ischemiche. Diuretici dell'ansa, come la furosemide sono stati estesamente testati per prevenire, e per il trattamento dell'IRA conclamata. Malgrado i risultati sperimentali che dimostrano la

prevenzione dell'IRA da parte della furosemide, nessun studio clinico ha riprodotto gli effetti vantaggiosi. Purtroppo, ci sono evidenze di deterioramento delle funzioni renali collegate alla sua somministrazione. Come i diuretici dell'ansa, il mannitolo induce diuresi nei pazienti a rischio d'IRA, ma non riduce la sua incidenza. Di recente, alcuni studi hanno dimostrato che peptidi natriuretici come il h-ANP, e la neseritide come IRA nei pazienti sottoposti a interventi cardiaci. Questi incoraggianti risultati devono essere verificati con altri studi.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Levy EM, Viscoli CM, Horowitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-94.
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8.
3. Liaño F, Pascual J. Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998; 18: 541-50.
4. Lombardi R, Zampedri L, Rodriguez I, Alegre S, Ursu M, Di Fabio M. Prognosis in acute renal failure of septic origin: a multivariate analysis. *Ren Fail* 1998; 20: 725-32.
5. Kellum JA, Leblanc M, Gibney RT, Tumlin J, Lieberthal W, Ronco C. Primary prevention of acute renal failure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 537-41.
6. Kellum JA. Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S67-70.
7. Kellum JA. The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Crit Care* 1997; 1: 53-9.
8. Gambaro G, Bertaglia G, Puma G, D'Angelo A. Diuretics and dopamine for the prevention of acute renal failure: a critical reappraisal. *J Nephrol* 2002; 15: 213-9.
9. Bagshaw SM, Delaney A, Jones D, Ronco C, Bellomo R. Diuretics in the management of acute kidney injury: a multinational survey. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 236-49.
10. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 1984; 26: 375-83.
11. Greger R, Lohrmann E, Schlatter E. Action of diuretics at the cellular level. *Clin Nephrol* 1992; 38 (Suppl. 1): S64-8.
12. Mackay IG, Muir AL, Watson ML. Contribution of prostaglandins to the systemic and renal vascular response to frusemide in normal man. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 513-9.
13. Heyman SN, Brezis M, Greenfeld Z, Rosen S. Protective role of furosemide and saline in radiocontrast-induced acute renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 377-85.
14. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Prestrel E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 97-104.
15. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
16. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62: 413-5.
17. Hager B, Betschart M, Krapf R. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 666-73.
18. Lucas CE, Zito JG, Carter KM, Cortez A, Stebner FC. Questionable value of furosemide in preventing renal failure. *Surgery* 1977; 82: 341-20.
19. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.
20. Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 476-82.
21. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-43.
22. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203. Epub 2006 May 17.
23. Lombardi R, Ferreira A, Servetto C. Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide. *Ren Fail* 2003; 25: 775-86.
24. Cantarovich F, Fernández JC, Locatelli A, Pérez-Loredo J. Frusemide in high doses in the treatment of acute renal failure. *Postgrad Med J* 1971; 47 (Suppl.): 13-7.
25. Cantarovich F, Galli C, Benedetti L, et al. High dose frusemide in established acute renal failure. *Br Med J* 1973; 4: 449-50.
26. Kleinknecht D, Ganeval D, Gonzalez-Duque LA, Fermanian J. Furosemide in acute oliguric renal failure. *A*

- controlled trial. *Nephron* 1976; 17: 51-8.
27. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2592-6.
  28. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 402-9.
  29. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM; PICARD Study Group. Diuretics, mortality and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547-53.
  30. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1669-77.
  31. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006; 333: 420. Epub 2006 Jul 21.
  32. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose frusemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol* 1981; 15: 90-6.
  33. Letter: High-dose frusemide in renal failure. *Br Med J* 1974; 2: 278-9.
  34. Schrier RW, Abraham WT, Hensen J. Strategies in management of acute renal failure in the Intensive Therapy Unit. In: Bihari D, Nield G. *Acute renal failure in the Intensive Therapy Unit*. Oxford. Springer-Verlag, 1990; 193-214.
  35. Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V. Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 501-6.
  36. Graziani G, Cantaluppi A, Cansati S, et al. Dopamine and frusemide in oliguric acute renal failure. *Nephron* 1984; 37: 39-42.
  37. Singh NC, Kissoon N, al Mofada S, Bennet M, Bohn DJ. Comparison of continuous versus intermittent furosemide administration in postoperative pediatric cardiac patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 17-21.
  38. Myers BD. Nature of postischaemic renal injury following aortic or cardiac surgery. In: Bihari D, Neild G. *Acute Renal Failure in the Intensive Therapy Unit*. Oxford. Springer-Verlag, Berlin 1990; 167-80.
  39. Morris CR, Alexander EA, Burns FJ, Levinsky NG. Restoration and maintenance of glomerular filtration by mannitol during hypoperfusion of the kidney. *J Clin Invest* 1972; 51: 1555-64.
  40. Shilliday I, Allison ME. Diuretics in acute renal failure. *Ren Fail* 1994; 16: 13-7.
  41. Burke TJ, Cronin RE, Duchin KL, Peterson LN, Schrier RW. Ischemia and tubule obstruction during acute renal failure in dogs: mannitol in protection. *Am J Physiol* 1980; 238: F305-14.
  42. Cronin RE, de Torrente A, Miller PD, Bulger RE, Burke TJ, Schrier RW. Pathogenic mechanisms in early norepinephrine-induced acute renal failure: functional and histological correlates of protection. *Kidney Int* 1978; 14: 115-25.
  43. Gubern JM, Sancho JJ, Simó J, Sitges-Serra A. A randomized trial on the effect of mannitol on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Surgery* 1988; 103: 39-44.
  44. Carcoana OV, Mathew JP, Davis E, et al. Mannitol and dopamine in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2003; 97: 1222-9.
  45. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 1997; 52: 886-94.
  46. Gunal AI, Celiker H, Dogukan A, et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1862-7.
  47. Brown CV, Rhee P, Chan I, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004; 56: 1191-6.
  48. Homsí E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1997; 19: 283-8.
  49. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 153-9.
  50. Sakemi T, Ikeda Y, Ohtsuka N, Ohtsuka Y, Tomiyoshi Y, Baba N. Acute renal failure associated with mannitol infusion and reversal with ultrafiltration and hemodialysis. *Nephron* 1996; 73: 733-4.
  51. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD Jr. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1028-33.
  52. Vesely DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F167-77.
  53. Shaw SG, Weidmann P, Zimmerman A. Urodilatin, not nitroprusside, combined with dopamine reverses ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1992; 42: 1153-9.
  54. Meyer M, Pfarr E, Schirmer G, et al. Therapeutic use of the natriuretic peptide ularitide in acute renal failure. *Ren Fail* 1999; 21: 85-100.
  55. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 828-34.
  56. Lewis J, Salem MM, Chertow GM, et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 767-74.
  57. Swärd K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2004; 32: 1310-5.
  58. Beaver TM, Winterstein AG, Shuster JJ, et al. Effectiveness of nesiritide on dialysis or all-cause mortality in patients undergoing cardiothoracic surgery. *Clin Cardiol* 2006; 29: 18-24.
  59. Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN, et al; NAPA Investigators. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 716-26. Epub 2006 Dec 11.