

# STIMA DELLA FUNZIONE RENALE

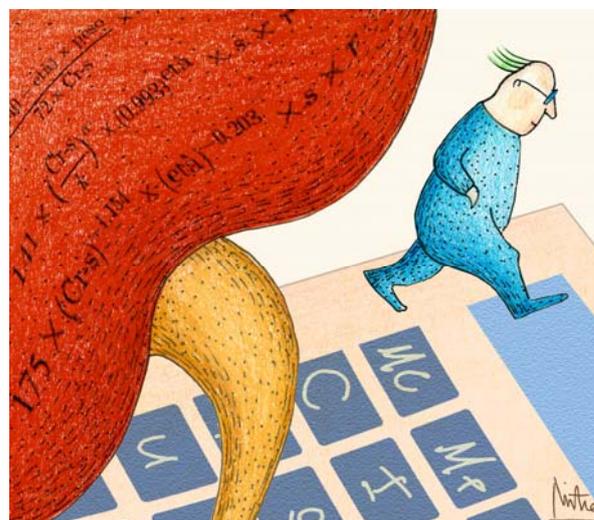
## Metodi a confronto

Il rene è un organo con funzioni multiple, escrettrici e secrettrici. Quando si parla di funzione renale ci si riferisce all'attività escrettrice glomerulare, misurata come Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG) o Glomerular Filtrate Rate (GFR), corrispondente al volume di plasma (espresso in mL) che dai glomeruli filtra nella capsula di Bowmann nell'unità di tempo (un minuto). Questo valore dipende fisiologicamente da numerose variabili, in particolare età, sesso e superficie corporea. Il valore normale del giovane adulto (20-40 anni), misurato utilizzando la clearance dell'inulina, è stabilito a  $124 \pm 25.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> nell'uomo e a  $119 \pm 12.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> nella donna.<sup>1</sup> Con il progredire dell'età vi è una riduzione continua della VFG pari a 0,8-1 mL/min/anno/1.73 m<sup>2</sup> a partire dalla terza decade, fino a raggiungere un valore medio di 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> all'età di 70 anni.<sup>2</sup>

### VALUTAZIONE DELLA VFG

Nella pratica clinica la misurazione della VFG attraverso la clearance della inulina, considerata il gold standard, è difficilmente realizzabile e quindi sono stati individuati altri metodi di valutazione, più praticabili, ma con diverso grado di precisione. I più utilizzati sono:

- **dosaggio della creatinina sierica:** è una **misura** indiretta della VFG, in quanto varia al variare della funzionalità renale. I suoi valori sono influenzati dalla massa muscolare, dal sesso e dall'età. Risulta inoltre poco affidabile in situazioni estreme, ad esempio, un iniziale lieve aumento della creatinina può corrispondere a una marcata riduzione della VFG (fino al 40%) per un aumento, a carattere compensatorio, della secrezione tubulare della creatinina stessa. Viceversa nelle fasi avanzate dell'insufficienza renale, quando anche il meccanismo compensatorio viene meno, a un grosso incremento della creatininemia può corrispondere una piccola ulteriore riduzione della VFG.
- **misurazione della clearance della creatinina:** dà maggiori informazioni rispetto alla creatininemia



(Cr-s), ma non risolve alcuni problemi di natura metodologica. Infatti la **misura** necessita sia della Cr-s sia della creatininuria (Cr-u) sulle urine delle 24 ore, applicando la seguente formula:

$$(Cr-u / Cr-s) \times (\text{volume urine 24 ore}/1440 \text{ min})$$

In genere la clearance misurata della creatinina sovrastima la VFG reale in quanto la creatinina escreta con le urine riflette la somma di quella escreta per filtrazione glomerulare più quella per secrezione tubulare (10%). Sovrastime maggiori della VFG si avranno per aumenti della secrezione tubulare o sottostime in caso di errata raccolta urinaria nelle 24 ore.<sup>3</sup>

- **stima della VFG:** per conciliare la semplicità di esecuzione con un livello di precisione accettabile, sono state prodotte equazioni di **stima** della VFG che partendo da pochi parametri (facilmente rilevabili) quali creatininemia, età, sesso, razza e peso corporeo, consentono una stima della funzione renale.

Questo pacchetto si focalizza su quest'ultimo punto e propone alcune riflessioni sulla precisione della stima della VFG e sulla sua utilità pratica.

### Nelle pagine successive...

Equazioni di stima della VFG	
• Dalle formule...	2-3
• ...alla pratica clinica	
Farmaci che modificano la funzione renale. Alcuni esempi	4-5
Valutare i dosaggi dei farmaci	6
Conclusioni e casi clinici	7
Bibliografia	8
Le equazioni. Algoritmo di monitoraggio	inserto

# Equazioni di stima della VFG

## Dalle formule...

Tali formule sono state sviluppate e validate in pazienti con creatininemia stabile (non si applicano infatti in caso di insufficienza renale acuta) tenendo conto delle principali variabili che la condizionano: età, sesso, razza, peso o superficie corporea.

Le formule maggiormente utilizzate nell'adulto sono: l'equazione di Cockcroft-Gault (CG),<sup>4,5</sup> la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease),<sup>6,7</sup> e la recente CKD-EPI<sup>8,9</sup> (evoluzione della MDRD). Le tabelle 1 e 2 ne confrontano le principali caratteristiche mettendo in risalto vantaggi e limiti dal punto di vista metodologico e clinico. Si sottolinea che le formule forniscono una **stima** e non una **misura** della VFG.

**Tabella 1.** Equazioni a confronto dal punto di vista delle **caratteristiche metodologiche**.

Equazione	Cockcroft e Gault (1973)	MDRD (1999 - 2003)	CKD-EPI (2009)
<b>Sviluppo e validazione</b>	249 paz. maschi di età compresa tra 18 e 90 anni (media 57 aa), funzione renale valutata con 2 misurazioni di clearance della Cr-s*	1628 paz. affetti da MRC**, con età compresa tra 18 e 75 anni (media 51 aa), funzione renale valutata con radioisotopi	basata su una revisione di 25 studi (5504 paz.), età media 47 aa, funzione renale valutata con radioisotopi
<b>Fattori di correzione delle formule</b> <i>(vedi inserto)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sesso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sesso</li> <li>etnia (afro-americani)</li> </ul> <i>(a posteriori sono stati elaborati coefficienti anche per le popolazioni asiatiche)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sesso</li> <li>etnia (afro-americani)</li> <li>Cr-s* (in base al sesso)</li> <li>fattore k (in base al sesso)</li> </ul>
<b>Sensibilità</b> <sup>[10-12]</sup> (veri malati)	da 43% (stadio MRC 1) a 78% (stadio MRC 5)	da 63% (stadio MRC 1) a 79% (stadio MRC 5)	dati non ancora disponibili
<b>Specificità</b> <sup>[10-12]</sup> (veri sani)	da 84,5 % (stadio MRC 1) a 99,5% (stadio MRC 5)	da 86% (stadio MRC 1) a 99% (stadio MRC 5)	dati non ancora disponibili

\*Cr-s: Creatinina sierica in mg/dL \*\*MRC: Malattia Renale Cronica

**Tabella 2.** Equazioni a confronto dal punto di vista del **significato clinico**.

Equazione	Cockcroft e Gault	MDRD	CKD-EPI
<b>Vantaggi principali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facilmente calcolabile</li> <li>Utilizzata dalla FDA per la stima della funzione renale e adattamento della dose di farmaci potenzialmente nefrotossici (<i>scenario 1 e 2</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per il calcolo non necessita del peso corporeo</li> <li>Utilizzata da tutte le LG per classificare la MRC</li> <li>Maggiore probabilità di identificare i veri malati in caso di potenziale danno renale (alta sensibilità)</li> <li>Normalizzata per la BSA*, evita sovrastime in caso di obesità o sovraccarico volumetrico (ad es. scompenso)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stima della VFG più precisa grazie ai numerosi fattori di correzione</li> <li>Più precisa in soggetti con funzione renale normale o lievemente ridotta</li> </ul>
<b>Limiti principali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per il calcolo necessita del peso corporeo</li> <li>Non è normalizzata per la BSA* quindi rischia di <b>sovrastimare</b> la VFG negli obesi (<i>scenario 3</i>)</li> <li>È meno accurata negli anziani (<math>\geq 65</math> aa) e in presenza di danno renale grave (bassa sensibilità)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non è utilizzabile in soggetti con meno di 18 anni o più di 75</li> <li>Tende a <b>sottostimare</b> la VFG nei soggetti sani o con funzione renale lievemente ridotta quindi può generare "falsi malati" (bassa specificità per VFG 60-90 mL/min) (<i>scenario 4</i>)</li> </ul> <p>Entrambe le equazioni sono state validate con valori di Cr-s ottenuti con metodiche di laboratorio "standardizzate". Pertanto la stima risulta più attendibile quando si utilizzano valori di Cr-s ottenuti con sistemi standardizzati.<sup>11</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per il calcolo richiede formule matematiche complesse (vedi inserto)</li> </ul>

\* BSA (Body Surface Area): superficie corporea (valore medio per l'adulto = 1.73 m<sup>2</sup>)

## Equazioni di stima della VFG ...alla pratica clinica

La stima della VFG e il dosaggio della proteinuria sono i parametri che nella pratica clinica consentono di avanzare il sospetto di malattia renale cronica (MRC).

L'utilizzo della **stima** della VFG, calcolata con la formula MDRD, è stata proposta già dal 2002 nelle linee guida (LG) americane del K/DOQI,<sup>13</sup> consentendo di classificare i pazienti con MRC in 5 livelli o stadi (*vedi tabella 3*). Per quanto riguarda la valutazione della proteinuria, studi recenti hanno dimostrato che le sensibilità e specificità diagnostiche migliori vengono dal dosaggio dell'albuminuria, in particolare dal rapporto fra albuminuria e creatininuria (ACR).<sup>14,15</sup> Nella popolazione generale e in particolare nei pazienti diabetici, l'ACR, calcolato da un campione di urine fresche del mattino, si è dimostrato più pratico

rispetto al dosaggio della proteinuria delle 24 ore perché evita errori da raccolta incompleta delle urine e mostra una buona correlazione con la proteinuria delle 24. In alternativa si può utilizzare anche il rapporto fra proteinuria e creatininuria (PCR) su un campione di urine del mattino.<sup>15</sup>

È importante comunque che nel giorno che precede l'esame il paziente non si sottoponga a esercizio fisico intenso e non assuma una dieta iperproteica.

In generale è considerato patologico un ACR  $\geq 300$  mg/g (pari a circa 300 mg/die di albuminuria), mentre nei diabetici il valore di ACR meritevole di approfondimento e monitoraggio è molto più basso ( $\geq 25$  mg/g nell'uomo e  $\geq 35$  mg/g nella donna; tali valori definiscono la *microalbuminuria patologica*).<sup>15,16</sup>

**Tabella 3.** Stadiazione dei pazienti con MRC secondo la LG US K/DOQI (2002)<sup>13</sup>

Stadio della MRC	VFG stimato con MDRD (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Altri riscontri
1	Iniziale	$\geq 90$
2	Lieve	89-60
3	Moderata	59-30
4	Grave	29-15
5	Terminale	<15

\* Secondo la LG K/DOQI sono segni di danno renale valori persistenti di albuminuria, proteinuria, microematuria (non di origine urologica) oppure un danno parenchimale renale evidenziato con indagine istologica o con tecniche di imaging.

### Stadio 3 della MRC

La LG NICE<sup>15</sup> nel 2008 ha suddiviso lo stadio 3 in due livelli:

- livello 3 A (45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- livello 3 B (30-44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

In base a un'analisi epidemiologica si può infatti affermare che:

- in pazienti > 70 anni, con VFG stabilmente a livello 3A e senza segni clinici di danno renale, la probabilità di sviluppare una complicanza legata alla MRC è bassa;
- nel livello 3B, al contrario, il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari è più elevato, in particolare se l'ACR è aumentato.<sup>16</sup>



### Aspetti critici della stadiazione secondo la linea guida K/DOQI

- In soggetti con VFG stimata tra 60 e 90 mL/min, senza danno renale accertato, tutte le formule di stima sembrano essere scarsamente predittive di MRC (*vedi pag. 2*), per la cui definizione vanno ricercati altri segni di danno renale (ad es. una proteinuria).<sup>17,18</sup>
- Le maggiori criticità interpretative si osservano per valori di VFG stimato compreso tra 30

e 59 mL/min; in tale intervallo, in assenza di lesioni renali documentate, la LG NICE raccomanda di ripetere la creatininemia e la stima della VFG almeno altre due volte nei successivi tre mesi, monitorando l'evoluzione dei valori.<sup>15</sup>

- Solo con VFG stimato < 30 mL/min la probabilità di individuare un danno funzionale renale è realmente elevata.<sup>19,20</sup>

# Farmaci che modificano la funzione renale

## Alcuni esempi

Taluni farmaci possono influenzare la funzione renale modificando l'attività di filtrazione, secrezione o riassorbimento.

Tali meccanismi possono provocare:

- la comparsa di una **insufficienza renale (IR) funzionale**, per lo più reversibile alla sospensione del trattamento, come, ad esempio, quella legata al meccanismo d'azione dei diuretici, di alcuni antiipertensivi e frequentemente ai FANS;<sup>21</sup>
- la comparsa o il peggioramento di una **IR organica**, per lo più permanente, come conseguenza dei danni parenchimali provocati, ad esempio da alcuni antibiotici e da numerosi antitumorali o immunosoppressori;

- la comparsa di una **IR secondaria**, con reversibilità variabile, legata al sovraccarico renale di sostanze liberate dalla reazione avversa primaria (ad es. mioglobinuria secondaria a rhabdomiolisi da statine o iperuricemia da citolisi massiva da antitumorali) o accumulate per eccesso di attività di un farmaco (ad es. ipercalcemia da vitamina D).<sup>21</sup>

Il monitoraggio della creatinemia e/o della stima della VFG sono le modalità di efficacia dimostrata per prevenire o limitare i danni renali da farmaci con effetto nefrotossico, soprattutto in caso di trattamenti prolungati.

Di seguito sono riportati alcuni esempi di farmaci che possono provocare una IR funzionale.

### INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (ISRA)

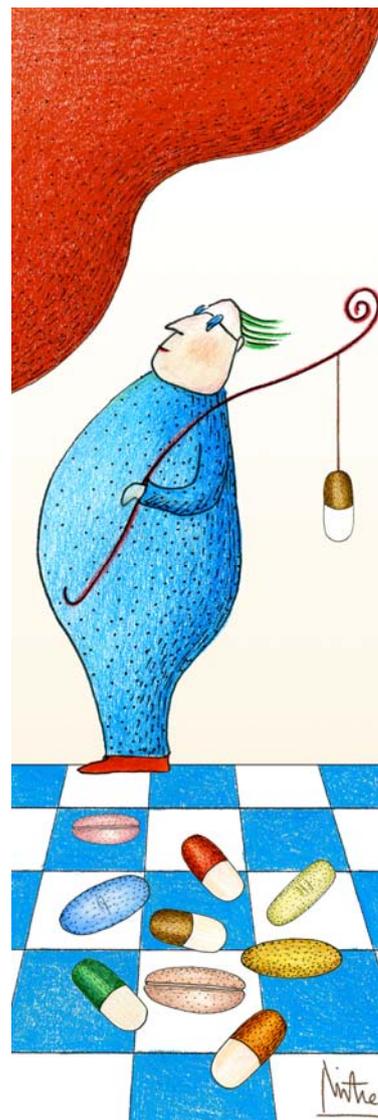
ACE inibitori (ACE-I) e sartani inducono una riduzione della pressione endo-glomerulare e della filtrazione con conseguente innalzamento della Cr-s (fino al 30% dei valori basali nelle prime due settimane di trattamento) e riduzione della VFG.<sup>22</sup>

Ciò è più evidente quando la VFG di partenza è ridotta, come succede frequentemente nel diabete, nell'insufficienza cardiaca, nella cirrosi epatica scompensata e nell'ipotensione.<sup>23</sup>

In realtà questi effetti, apparentemente negativi sul piano funzionale, possono tradursi in un significativo miglioramento clinico dei pazienti trattati con ACE-I e sartani, poiché diminuiscono sia la proteinuria che l'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale. Ciò è stato evidenziato da numerosi studi verso placebo<sup>24</sup> o altri trattamenti antiipertensivi,<sup>25</sup> inclusi in metanalisi su migliaia di pazienti ipertesi, diabetici e non.

Dati sull'impatto renale di trattamenti prolungati (circa 5 anni) con un ACE-I o un sartano o l'associazione tra i due provengono dallo studio Ontarget.<sup>26</sup> Lo studio ha confrontato trattamenti a base di ramipril, telmisartan o la loro associazione su oltre 25.000 pazienti, di cui il 36% diabetici, con patologia cardiovascolare. In corso di trattamento con ramipril, la VFG si è ridotta significativamente di meno sia rispetto a telmisartan che alla combinazione dei due. L'esito composito dello studio (raddoppio della Cr-s + inizio dialisi + mortalità totale) è invece significativamente peggiore con l'associazione, anche se la mortalità totale, valutata da sola, non mostra differenze.<sup>26</sup> Va sottolineato che i pazienti arruolati nello studio non erano affetti da insufficienza cardiaca e pochi avevano proteinuria, condizioni in cui l'associazione tra ACE-I e sartani ha dimostrato un beneficio clinico.<sup>27-29</sup>

I dati disponibili depongono per un impiego prudente dell'associazione e per un attento controllo della funzione renale e degli elettroliti sierici  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , in particolare nella fase iniziale del trattamento con ISRA, da soli o in associazione. A tal fine sono stati proposti algoritmi di monitoraggio della funzione renale in corso di trattamento con ACE-I, come quello di Bakris e Weir<sup>23</sup> (vedi inserto). Secondo diversi autori tale schema è applicabile anche ai trattamenti con sartani.<sup>25,30</sup>



# Farmaci che modificano la funzione renale

## Alcuni esempi

### DIURETICI

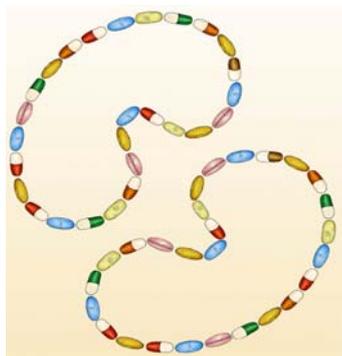
I diuretici, sia tiazidici che dell'ansa, soprattutto a dosaggi elevati, quando generano delle severe ipovolemie possono dar luogo ad una IR funzionale legata alla ipoperfusione renale.<sup>21,30</sup> Quindi in corso di terapia diuretica protratta la funzionalità renale e la concentrazione di elettroliti sierici devono essere monitorate.<sup>31</sup>

Effetti additivi sulla riduzione della VFG e l'innalzamento della Cr-s possono verificarsi dall'associazione di diuretici, FANS, ACE-I e/o sartani ("triple whammy").<sup>32</sup>

### Diuretici e insufficienza renale

I diuretici alla dose opportuna rispetto al grado di insufficienza renale, associati a una moderata restrizione di sodio nella dieta aiutano a massimizzare gli effetti nefroprotettivi di ACE-I e sartani, a controllare la pressione arteriosa e la progressione della MRC.<sup>32</sup> Con il peggiorare della funzione renale, i diuretici assumono un ruolo sempre più importante nel controllo del bilancio dei liquidi e dell'iperkaliemia; tuttavia la riduzione della VFG limita l'effetto dei diuretici tiazidici (clortalidone, indapamide, metolazone, fenquizone, idroclorotiazide) che devono essere sostituiti dai diuretici dell'ansa (furosemide, torasemide, piretanide, acido etacrinico) che dovranno essere utilizzati a dosi crescenti in rapporto al grado di insufficienza renale.<sup>31,34</sup>

In caso di indagini radiologiche con mezzo di contrasto iodato è raccomandata la sospensione transitoria di qualunque diuretico 24-48 ore prima dell'accertamento, (sempre che lo permetta il quadro clinico del paziente) per ridurre il rischio di aggravare il danno tossico da mezzo di contrasto iodato che viene favorito da uno stato di disidratazione.<sup>35</sup>



### FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

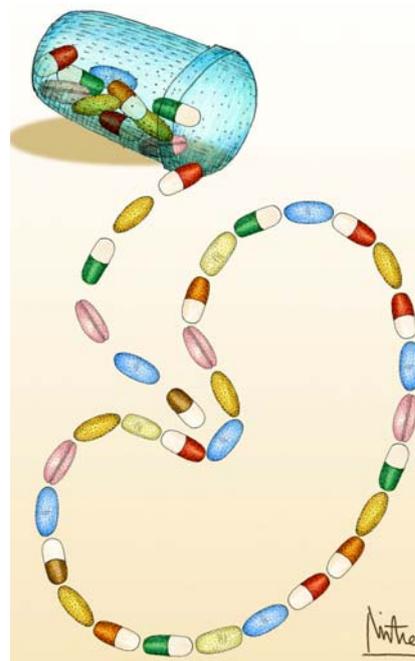
I FANS, sia inibitori di COX1 che COX2, riducono la perfusione renale interferendo così con la produzione di prostaglandine, e ciò può peggiorare la funzione renale, indurre un innalzamento dei valori pressori e aggravare lo scompenso cardiaco, soprattutto in pazienti con funzione renale già compromessa.<sup>21,36,37</sup>

L'effetto dei FANS sulla VFG è particolarmente rilevante in situazioni di disidratazione e ipovolemia:

- negli anziani (in cui patologie dolorose artro-muscolari spesso coesistono con patologie cardiovascolari e con disfunzione renale di vario grado);<sup>36,38</sup>
- in caso di trattamenti prolungati e a dosaggi elevati;<sup>21,30</sup>
- in pazienti che assumono anche diuretici, ACE-I e/o sartani ("triple whammy").<sup>32</sup>

L'iperpotassiemia è uno dei principali effetti dell'interazione dei FANS e VFG; è segnalata nel 10-46% dei pazienti trattati, in relazione alle situazioni cliniche concomitanti.<sup>36-39</sup>

E' stato descritto anche un possibile danno tubulare da FANS: per alcuni di essi è stata documentata la comparsa di una nefropatia interstiziale con insufficienza renale acuta.<sup>30</sup>



## Stima della funzione renale

# Valutare i dosaggi dei farmaci

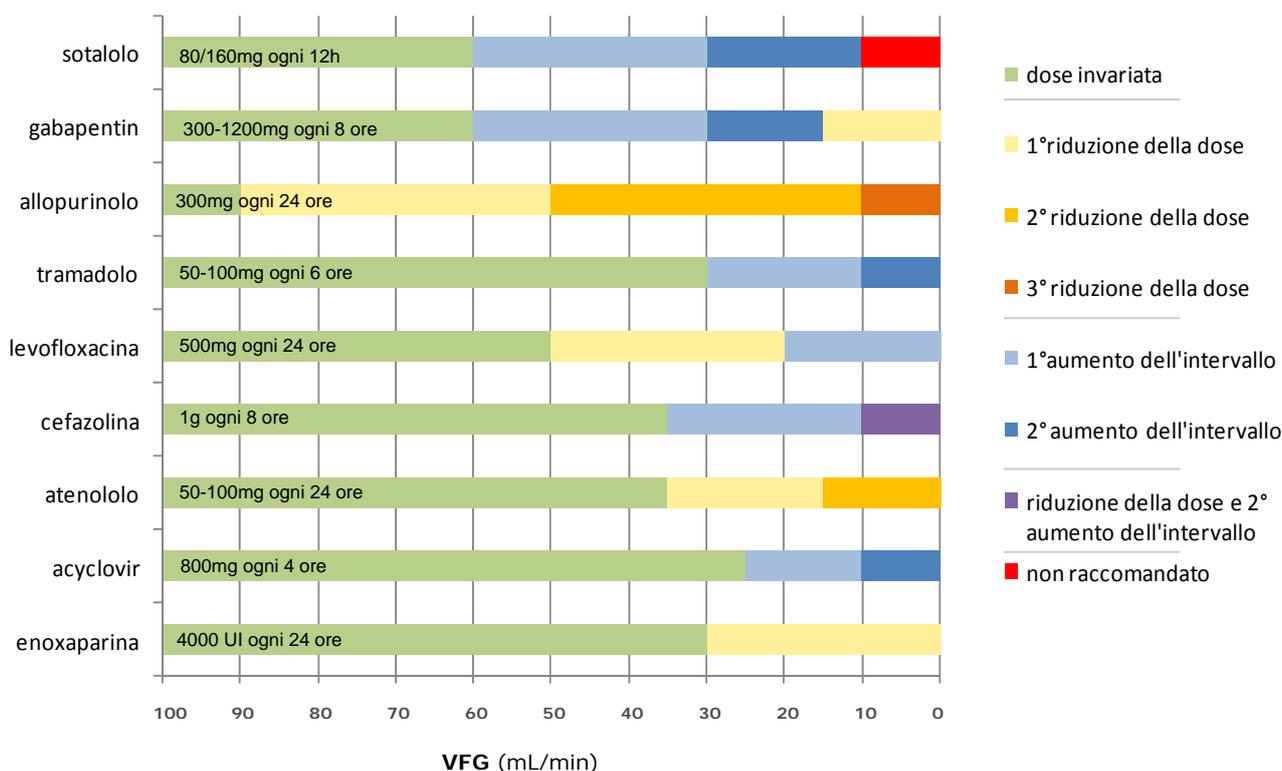
La stima della VFG può essere utilizzata sia per valutare l'entità della funzione renale che per stabilire i dosaggi di farmaci a prevalente eliminazione renale. In questo caso non è necessario utilizzare il dato puntuale più prossimo al valore reale, ma è sufficiente individuare l'intervallo di VFG che condiziona l'adeguamento della dose del farmaco.

Uno studio del 2009 condotto su 5504 pazienti affetti da MRC di diversa gravità,<sup>40</sup> ha dimostrato la concordanza tra i valori di VFG stimati sia con la formula CG che con la MDRD e quelli misurati con radioisotopi (88% per MDRD e 85% per CG). In seguito a questi risultati, la recente revisione delle LG FDA,<sup>41</sup> raccomanda indifferentemente l'utilizzo dell'equazione MDRD o CG per la stima

della VFG per stabilire i dosaggi dei farmaci a eliminazione renale. In particolare gli autori della LG sottolineano che **la stima della VFG è necessaria soprattutto per i farmaci che vengono eliminati per via renale inalterati per almeno un terzo della dose.**

Praticamente in caso di MRC la posologia giornaliera di mantenimento di un farmaco può essere definita attraverso tre modalità:

- riducendo il dosaggio unitario senza aumentare l'intervallo tra le dosi,
- aumentando l'intervallo tra le somministrazioni senza modificare la dose,
- modificando sia la dose che l'intervallo di somministrazione.



**Figura 1.** La figura riporta esempi di modulazione dei dosaggi di alcuni farmaci eliminati per via renale e in particolare viene indicato il valore di VFG al di sotto del quale la dose del farmaco deve essere ridotta e il numero di aggiustamenti posologici richiesti. Per ogni farmaco è indicato il dosaggio iniziale di riferimento considerato.<sup>40</sup>

Ad esempio per l'enoxaparina è previsto un unico aggiustamento posologico per valori di VFG < 30 mL/min, mentre la dose dell'allopurinolo deve essere ridotta gradualmente già per valori di VFG < 90 mL/min.



## Stima della funzione renale

# Conclusioni e casi clinici

Le equazioni per il calcolo della VFG **forniscono una stima e non una misura** della funzione renale e sono quindi soggette a un margine di errore variabile a seconda dei soggetti e delle situazioni cliniche:

- la formula di **Cockcroft e Gault** è facilmente calcolabile, ma rischia di sovrastimare la VFG negli obesi ed è meno accurata negli anziani e nei pazienti con danno renale grave;
- la formula **MDRD** è calcolabile abbastanza agevol-

mente, introduce alcuni fattori di correzione, tende però a sottostimare la VFG nei soggetti sani o con funzione renale lievemente ridotta, con il rischio di identificare dei "falsi malati";

- la formula **CKD-EPI** richiede l'applicazione di una formula matematica complessa, ma poiché applica numerosi fattori di correzione sembra essere più precisa della MDRD, da cui deriva. Sono in corso test di validazione su specifiche popolazioni.

### Quali criticità nell'applicazione clinica?

**SCENARIO 1** - Donna bianca di 64 anni, ipertesa e diabetica, in trattamento dietetico e con enalapril 10 mg/die. Peso: 75 kg. Altezza: 160 cm. PA: 145/90 mmHg. A un controllo recente: Cr-s 1,4 mg/dL; K<sup>+</sup> 5,0 mEq/L; proteinuria: <300 mg/L.

VFG stimata:

CG: 48 mL/min

MDRD: 40 mL/min

CKD-EPI: 46 mL/min

**QUESITI:** Come si possono controllare meglio i valori pressori?

Quali controlli ematochimici sono necessari e con quale frequenza?

#### COMMENTO

In corso di terapia con ACE-I è possibile osservare un peggioramento della VFG accettabile fino al 40% dei valori basali. Non è necessario sospendere l'ACE-I, ma si può provare ad aumentarne la dose sotto stretto controllo della funzione renale (*vedi inserto*).

Visto il permanere della proteinuria si potrebbe considerare una terapia di associazione tra un ACE-I e un sartano.

Per i controlli ematochimici, *vedi inserto*.

**SCENARIO 2** - Uomo bianco di 74 anni, diabetico, affetto da BPCO riacutizzata febbrile e scompenso cardiaco, allettato. Prima dell'attuale episodio:

peso 55 kg; Cr-s 1,3 mg/dL; K<sup>+</sup> 4,2 mEq/L;

urine normali.

VFG stimata:

CG: 39 mL/min

MDRD: 57 mL/min

**QUESITO:** Volendo prescrivere levofloxacina ed enoxaparina, quali dosaggi sarà corretto utilizzare in questo paziente?

#### COMMENTO

L'enoxaparina, da utilizzare a 4000 UI/die per la profilassi del TEV in pazienti medici acuti,<sup>42</sup> non deve essere modificata se VFG >30 mL/min.

La levofloxacina deve essere dimezzata se VFG <50 mL/min: in questo caso, essendo la stima diversa con le due equazioni, sarà il clinico a decidere il dosaggio più opportuno e la sua durata in relazione al quadro clinico.



**SCENARIO 3** - Uomo bianco di 54 anni, iperteso non trattato, peso 95 kg (BMI 31.1); Cr-s 1,25 mg/dL

VFG stimata:

CG: 91 mL/min

MDRD: 60 mL/min

CKD-EPI: 65 mL/min

**QUESITI:** VFG normale (se valutata con CG) rispetto all'età? MRC Stadio 3?

#### COMMENTO

L'equazione CG tende a sovrastimare la VFG nei soggetti obesi. L'equazione MDRD tende a sottostimarla nei soggetti sani o con funzione renale lievemente ridotta.

In questo caso la stima è difficile e bisogna ricorrere:

- alla misura della clearance della creatinina per definire la VFG,
- alla valutazione dell'albuminuria, o meglio del rapporto ACR (*vedi pag. 3*) per la diagnosi clinica.

**SCENARIO 4** - Donna bianca di 62 anni, diabetica, peso 66 kg (BMI 25,7);

Cr-s 1,1 mg/dL

VFG stimata:

CG: 70,4 mL/min

MDRD: 56 mL/min

CKD-EPI: 61 mL/min

**QUESITI:** MRC in atto? Se sì, stadio 2 o 3?

#### COMMENTO

L'equazione CG è meno accurata nei soggetti anziani e in presenza di danno renale più grave.

L'equazione MDRD ha un'elevata affidabilità in presenza di potenziale danno renale (es. diabete).

In questo caso la stima è incerta e bisogna ricorrere:

- alla misurazione della Clearance della creatinina per definire la reale VFG,
- alla valutazione dell'albuminuria o al rapporto ACR (*vedi pag. 3*) per definire la diagnosi clinica.

Il danno renale, nelle donne diabetiche, è già definito per microalbuminuria  $\geq 35$  mg/die.

# BIBLIOGRAFIA

1. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia 11ed. On line: [http://books.mcgraw-hill.com/medical/goodmanandgilman/11th\\_edition.php](http://books.mcgraw-hill.com/medical/goodmanandgilman/11th_edition.php) (ultimo accesso 15.12.2010)
2. Fehrman-Ekholm I et al. Renal function in the elderly (> 70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38:73-77
3. Stevens LA et al. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-83
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
5. Lori J et al. Establishment of Creatinine Clearance reference Values for Older Women. *Clin Chem* 1994; 40/12:2276-81
6. Levey AS et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
7. Levey AS et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47
8. Levey AS et al. A new Equation to estimate Glomerular Filtration Rate *Ann Intern Med* 2009;150:604-12
9. Estimating GFR Using the CKD epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: more accurate GFR estimates, Lower CKD Prevalence estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Diseases* 2010;55(4):622-27
10. Froissart M et al. Predictive performance of The modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for estimate renal Function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73
11. Levey AS et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-55
12. Soares AA et al. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(9)1023-32
13. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.
14. Crowe E et al. Guidelines. Early identification and management of Chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:812-6
15. Nice - Chronic Kidney Disease - National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care, 2008. On line: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf> (ultimo accesso 15.12.2010)
16. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81
17. Botev R, Mallié JP. Reporting the eGFR and Its Implication for CKD Diagnosis. *J Am Soc Nephrol* 2008;3:1606-7
18. Glasscock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: Doubts and dangers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1563-8
19. Vassalotti JA et al. Testing for Chronic kidney disease: a position statement from the national Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;50:169-80
20. Poggio E et al. A critical evaluation of chronic kidney disease-should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a 'disease'? *Nephrol Dialysis Transplant* 2009;24:698-700
21. Renal failure caused by drugs. *Prescrire Int* 2010;19(105):18-21
22. Palmer BI. Renal dysfunction complicating the treatment of Hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:1256-61
23. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-Converting enzyme Inhibitor. Associated Elevations in serum Creatinine. Is This a Cause for Concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-93
24. Strippoli GFM et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329:828-38
25. Casas JP et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33
26. Mann JFE et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53
27. Pfeffer MA et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
28. McMurray JJ et al. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibition: the CHARM-added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
29. Kunz R et al. Meta-analysis: effects of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48
30. Pannu N et al. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36(4):S216-23
31. Brater DC. Diuretic Therapy. *N Engl J Med* 1998;6:387-95
32. Merlin CT. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs- the triple whammy. *MJA* 2000;172:184-5
33. Murphy SW. Management of heart failure and coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis* 2003;16(2):165-72
34. Sica DA, Gehr WB. Diuretic use in stage 5 chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2003;12:483-90
35. Combe C. Strategies to slow the progression of chronic kidney disease *Presse Med* 2007;36(12 Pt 2):1849-55
36. Welton A et al. Nephrotoxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs : Physiologic Foundations and Clinical Implications. *Am J Med* 1999;106(5B):13S-24S
37. Welton A. Renal aspects of Treatment with conventional Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Versus Cyclooxygenase-2-specific Inhibitors. *Am J Med* 2001;110(3A):33S-42S
38. Merlin CT. Analgesic-Associated Kidney Disease. *The CARI Guidelines - Caring for Australasians with Renal Impairment* 2006. On line: [http://www.cari.org.au/CKD\\_Prevent\\_List\\_Published/Analgesic\\_associated\\_kidney\\_disease.pdf](http://www.cari.org.au/CKD_Prevent_List_Published/Analgesic_associated_kidney_disease.pdf) (ultimo accesso 15.12.2010)
39. Hariforoosh S et al. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Exp Op Drug Saf* 2009;8(6):669-81
40. Stevens LA et al on behalf of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Comparison of Drug Dosing Recommendations Based on Measured GFR and Kidney Function Estimating Equations. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(1):33-42
41. FDA: Guidance for Industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - Study design, data analysis and impact on dosing and labeling. Draft guidance, marzo 2010. On line: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM204959.pdf> (ultimo accesso 15.12.2010)
42. Formoso et al. Prevenzione del trombo-embolismo venoso in pazienti non chirurgici. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2009;3:1-12

## Pacchetti Informativi sui Farmaci n.3/2010

Periodico di Informazione medica a cura del CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena  
viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettrici: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Claudio Voci

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiata Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (FC)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 23/12/2010. Tiratura 9700 copie.  
Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo [www.ceveas.it](http://www.ceveas.it)  
Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006. ISSN 1972-3245



Questa pubblicazione va citata come:

**Capelli O, Riccomi S, Formoso G, Negro A\*, Mandreoli M\*\*, Santoro A\*\*, Magrini N, Marata AM.** Stima della funzione renale. Metodi a confronto. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2010; 3: 1-8

\*Ambulatorio per l'Ipertensione, ASMN Reggio Emilia

\*\* U.O.C. di Nefrologia, Dialisi, Ipertensione. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna