

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Fisiopatologia della resistenza ai diuretici e sue implicazioni nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico

#### INTRODUZIONE

La resistenza ai diuretici è **definita** come fallimento della terapia per alleviare il sovraccarico di volume, l'edema o la congestione, nonostante l'aumento a livello massimale delle dosi di un diuretico dell'ansa (furosemide 80 mg per una volta o più volte al giorno nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare ridotta o scompenso cardiaco).

I **meccanismi farmaco-cinetici** includono la bassa/variabile biodisponibilità della furosemide e la breve durata d'azione di tutti i diuretici dell'ansa, che lascia tempo al rene di ripristinare le perdite di  $\text{Na}^+$  tra una dose e l'altra. I **meccanismi fisiopatologici** di resistenza ai diuretici comprendono un'assunzione giornaliera di sale eccessivamente elevata che supera l'escrezione acuta indotta dal diuretico, l'iponatremia o l'alcalosi metabolica ipokaliemica e ipocloremica e l'attivazione riflessa dei nervi renali.

I **meccanismi a livello del nefrone** includono:

1. la tolleranza tubulare, che può svilupparsi anche durante il tempo in cui i tubuli renali sono esposti a una singola dose di diuretico;
2. un maggior riassorbimento nel tubulo prossimale, che limita il rilascio all'ansa;
3. un aumento adattativo del riassorbimento nel tubulo distale a valle e nei dotti collettori, che compensa il blocco in corso di riassorbimento di  $\text{Na}^+$  nell'ansa di Henle.

Questi meccanismi sono alla base del rationale per nuove strategie, compreso l'uso simultaneo di diuretici che agiscono su diversi segmenti del nefrone e anche il blocco sequenziale del nefrone con più diuretici e acquaretici combinati in pazienti scompensati gravemente resistenti.

La scarsa risposta ai diuretici è associata a una riduzione della sopravvivenza e a un aumento del rischio di nuovi ricoveri e/o complicanze renali da insufficienza cardiaca cronica (CHF). Tuttavia, è difficile da diagnosticare in modo inequivocabile.

Il **riconoscimento** della resistenza ai diuretici è ostacolato da metriche imprecise: i diuretici per via endovenosa nei pazienti ospedalizzati con CHF scompensato possono ridurre il peso corporeo anche di oltre 10 kg, ma i segni di ipervolemia e congestione persistono in oltre il 50% dei casi. In pratica, quindi, il liquido interstiziale, compresi l'edema polmonare e periferico, si riduce selettivamente ma il volume del sangue è ben difeso. Infatti, oltre l'85% del fluido rimosso dai diuretici proviene da siti extra-vascolari, che includono l'edema polmonare e gli edemi periferici. Le misurazioni dell'escrezione giornaliera di  $\text{Na}^+$  possono riflettere l'assunzione giornaliera di  $\text{Na}^+$  ma non possono diagnosticare la resistenza ai diuretici. Attualmente, quindi, rimane sfuggente una definizione di resistenza ai diuretici che sia pratica e quantitativa.

#### DIURETICI DELL'ANSA E DOSAGGI

La risposta natriuretica dipende dall'assunzione di sale, dalla dose del diuretico, dalla funzionalità renale e dalla pressione atriale destra.

La diuresi indotta da furosemide normalmente dura circa 4 ore. La bumetanide agisce per un periodo più corto e la torasemide per un periodo un po' più lungo.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Approssimativamente il rapporto di conversione della dose è 1:20:40:50 per bumetanide: torasemide: furosemide: acido etacrinico.

Il limite posologico giornaliero di furosemide oltre il quale la natriuresi non aumenta ulteriormente è di 80 mg una o due volte al giorno, che può arrivare a 160 e 240 mg/die in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) rispettivamente in stadio 3 e 4 o sindrome nefrosica, e a 80 e 160 mg/die in pazienti con cirrosi epatica o CHF con filtrazione renale (GFR) conservata.

Nei pazienti con IRC in stadio terminale possono essere necessari 500 mg/die di furosemide. Le dosi più elevate di furosemide richieste per i pazienti con IRC sono conseguenza di molti fattori, tra cui il ridotto arrivo del diuretico ai reni per diminuzione del flusso sanguigno renale (RBF), l'aumento del volume di distribuzione del diuretico legato alle proteine a causa dell'ipalbuminemia, la ridotta secrezione del diuretico nel tubulo prossimale (TP) a causa della competizione per i trasportatori di anioni organici da parte di urati e altri anioni organici trattenuti nel plasma dei pazienti con IRC, e il ridotto carico di  $\text{Na}^+$  filtrato dal glomerulo a causa della ridotta GFR. Tuttavia, nella IRC è ben mantenuta la risposta al diuretico che arriva all'ansa di Henle. In pratica, **la dose di diuretico dell'ansa dovrebbe generalmente essere aumentata in proporzione alla riduzione dell'eGFR.**

I pazienti con CHF possono avere un assorbimento ridotto dei diuretici dell'ansa e una risposta tubulare compromessa, che impongono un aumento delle dosi, spesso da somministrare due volte al giorno.

Problemi particolari della furosemide comprendono la bassa biodisponibilità (variabile tra 10–80%), ulteriormente ridotta negli anziani e nei pazienti con CHF o IRC. In teoria, questi pazienti dovrebbero essere indirizzati alla somministrazione endovenosa o alla sostituzione della furosemide con torasemide o bumetanide, che hanno biodisponibilità più elevate e più costanti. Tuttavia, le infusioni endovenose prolungate sorprendentemente non sono vantaggiose rispetto alla somministrazione endovenosa in bolo o orale (vedere più avanti) e la variabilità della risposta alla torasemide è aumentata da variazioni nelle espressioni geniche per i trasportatori degli anioni organici e per altri geni.

### MECCANISMI GENERALI DI RESISTENZA DIURETICA E REATTIVITÀ TUBULARE

La perdita di peso corporeo e la natriuresi normalmente si attenuano durante la terapia diuretica (fenomeno di frenata).

La natriuresi che si determina durante l'assunzione elevata di sale aumenta nelle prime 6 ore, ma poi si riequilibra con un'escrezione al di sotto della quantità assunta, per cui la restrizione di sale è sempre necessaria per aumentare l'escrezione di  $\text{Na}^+$  e ridurre il peso corporeo. Con una bassa assunzione di  $\text{Na}^+$ , la natriuresi acuta determinata dal diuretico, anche se bassa o molto bassa, supera comunque l'assunzione dietetica del  $\text{Na}^+$ , il cui bilancio rimane negativo. Nei pazienti resistenti ai diuretici è necessaria una rigida limitazione del sale, la cui assunzione deve essere inferiore alla perdita acuta provocata dal diuretico. Per arrivare a questi risultati, l'apporto di sodio non dovrebbe superare 120-150 mmol/die nei soggetti normali, ma si deve ridurre a circa 50-100 mmol nei soggetti con CHF.

Ma non tutto è così semplice: se è vero che la restrizione di sale aumenta il bilancio negativo indotto dai diuretici, aumentano anche renina, angiotensina II, aldosterone e le perdite renali di  $\text{K}^+$ , tutti fattori che possono aumentare il rischio di morte nei pazienti con CHF.

Nella pratica, un obiettivo ragionevole per i pazienti con modesto CHF e resistenza ai diuretici potrebbe essere la **limitazione dell'assunzione di  $\text{Na}^+$  a 80-120 mmol (2-3 g/die).**

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### RITENZIONE DI SODIO POST-DIURETICA

Sebbene la ritenzione post-diuretica di  $\text{Na}^+$  avvenga dopo un periodo di perdita di volume e attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del simpatico, normalmente non è modificata dal blocco di questi sistemi. Infatti, in volontari sani il 94% di un carico endovenoso di 100 mmol di NaCl viene escreto nel giro di 2 giorni, ma solo il 9% dello stesso carico viene escreto se somministrato dopo bumetanide accompagnata da un'infusione di NaCl e liquidi sufficiente per impedire qualsiasi deplezione di volume. Quindi, la ritenzione renale post-diuretica di  $\text{Na}^+$  comporta un effetto-memoria dell'azione farmacologica del diuretico sui tubuli renali, piuttosto che una risposta alla perdita di volume.

### EMODINAMICA RENALE

La riduzione di RBF limita l'arrivo del diuretico al rene, mentre la riduzione di GFR limita l'arrivo di  $\text{Na}^+$  al tubulo. Pertanto, riduzioni di RBF o di GFR possono contribuire alla resistenza ai diuretici.

Il sodio viene normalmente riassorbito da parte del segmento tubulare della macula densa fino alla fine dell'ansa di Henle e questo provoca la vaso-costrizione dell'arteriola afferente per il *feed-back* tubulo-glomerulare. I diuretici dell'ansa inibiscono il riassorbimento di sodio e il conseguente blocco del *feed-back* tubulo-glomerulare dovrebbe aumentare RBF e GFR.

L'inibizione del riassorbimento del liquido tubulare aumenta il volume tubulare del liquido e ciò aumenta le pressioni intra-renali, dato che il rene è incapsulato. Questo aumento del turgore renale limita direttamente il RBF, ma aumenta anche la pressione interstiziale renale, che attiva i barocettori interstiziali. Parallelamente, il diuretico aumenta la concentrazione urinaria di NaCl, che attiva i chemocettori pelvici renali, con attivazione di un riflesso reno-renale che riduce GFR e RBF (in effetti, la riduzione del GFR con furosemide nei ratti è mitigata dalla deafferentazione nervosa renale). L'attività del nervo afferente renale è aumentata nei ratti con scompenso cardiaco e aumenta il riassorbimento tubulare di  $\text{Na}^+$ , il rilascio di renina e la vaso-costrizione renale.

Una diuresi aggressiva in pazienti con CHF diuretico-resistente può aumentare la creatininemia. Questo risultato è spesso attribuito all'uso concomitante di inibitori del RAAS e viene considerato un segno di danno renale, che richiederebbe una riduzione del diuretico o un cambiamento nella terapia. In realtà, i dati da studi sperimentali indicano che gli effetti di un inibitore del RAAS sulla risposta emodinamica renale a un diuretico dell'ansa possono comportare un'ulteriore riduzione del GFR, ma probabilmente un RBF mantenuto o aumentato e talvolta un aumento dell'escrezione di  $\text{Na}^+$ . Il risultato di un RBF aumentato si tradurrebbe in un maggiore arrivo di  $\text{O}_2$  al rene, mentre il risultato di GFR ridotto e aumentata escrezione di  $\text{Na}^+$  si traduce in un ridotto utilizzo renale di  $\text{O}_2$  a causa di un ridotto carico di lavoro dei tubuli. Questo favorevole equilibrio dell' $\text{O}_2$  non può indurre ischemia renale o aumentare il danno tubulare renale.

Quindi, la modesta riduzione del GFR durante la somministrazione endovenosa di diuretici dell'ansa e durante la terapia con un inibitore del RAAS rappresenta probabilmente una risposta emodinamica renale favorevole rispetto alla lesione tubulare renale e, pertanto, non dovrebbe normalmente essere etichettata come danno renale acuto. Ne consegue un modesto aumento iniziale della creatininemia sierica (da < 20% a 30%), che non dovrebbe portare a sospendere la terapia con un inibitore del RAAS, ma richiede solo un attento monitoraggio.

### IPONATREMIA E ALCALOSI METABOLICA IPOCLOREMICA IPOPOTASSIEMICA

Diuretici dell'ansa e CHF provocano entrambi il rilascio non osmolare di arginin-vasopressina (AVP). L'aumento dell'AVP nel CHF può potenziare sia la vaso-costrizione mediata dal recettore V1aR, sia la ritenzione di acqua libera mediata dal recettore V2R. Insieme, questi fenomeni possono contribuire alla distensione cardiaca,

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

peggiorando congestione e iponatremia. L'aumento dei livelli plasmatici di AVP è un predittore di esiti sfavorevoli nel CHF, mentre l'aumento di AVP indotto da diuretici dell'ansa è un predittore di oliguria, iponatremia ed esiti sfavorevoli.

**Tolvaptan** blocca i V2R e induce diuresi di acqua libera che corregge l'iponatremia, ma può ulteriormente aumentare l'AVP con attivazione dei V1aR, che aumentano ulteriormente resistenze periferiche e vaso-costrizione renale.

**Conivaptan** blocca V2R e V1aR e può, quindi, dare un ulteriore beneficio, ma la sua interazione con i diuretici non è stata sufficientemente studiata.

Una lieve alcalosi metabolica riduce la risposta natriuretica alla bumetanide di  $\approx 20\%$ , probabilmente a causa di una maggiore presentazione di  $\text{HCO}_3^-$ , senza  $\text{Cl}^-$ , al co-trasportatore sodio-potassio-cloruro NKCC2 nell'ansa di Henle, che richiede la presenza di  $\text{Cl}^-$  per riassorbire  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ .

La risposta diuretica nei pazienti ipocloremici migliora dopo la correzione dell'ipocloremia con cloruro di lisina.

La deplezione di potassio nei ratti dimezza la risposta natriuretica alla furosemide.

Quindi, l'alcalosi metabolica ipokaliemica ipocloremica deve essere corretta mediante l'uso simultaneo di un diuretico che agisce sui dotti collettori (amiloride o triamterene), un antagonista dei recettori mineralcorticoidi (spironolattone o eplerenone) o KCl orale.

### IPOALBUMINEMIA, ALBUMINURIA E INFUSIONE DI ALBUMINA

Siccome i diuretici dell'ansa si legano all'albumina, un'ipoalbuminemia aumenta il loro volume di distribuzione e riduce il loro arrivo al rene. Ma l'infusione di albumina può causare ipertensione, *distress* respiratorio, CHF e nefropatia. Pertanto, l'infusione di albumina non ha un ruolo chiaro per migliorare la risposta diuretica, mentre può comportare importanti problemi.

### COMBINAZIONI DI DIURETICI

La terapia diuretica può *up*-regolare il trasporto di  $\text{Na}^+$  nel tubulo prossimale, che limita l'arrivo di  $\text{Na}^+$  all'ansa di Henle, o può *up*-regolarne il trasporto nei segmenti del nefrone a valle, che limitano la natriuresi. Questi sono i motivi che giustificano l'utilizzo di combinazioni di diuretici con azioni sui diversi segmenti del nefrone.

#### Diuretico dell'ansa più diuretico del tubulo prossimale

Il blocco del riassorbimento nel TP da parte di acetazolamide (inibitore dell'anidrasi carbonica) normalmente non aumenta la natriuresi da furosemide, probabilmente perché aumenta l'arrivo di  $\text{Na}^+$  con  $\text{HCO}_3^-$ , mentre il riassorbimento da parte del trasportatore NKCC2 nell'ansa di Henle è limitato dall'arrivo di  $\text{Cl}^-$ .

Gli SGLT2-I (inibitori del co-trasportatore renale del sodio-glucosio 2) riducono il riassorbimento nel TP e agiscono sinergicamente con i diuretici dell'ansa per migliorare la natriuresi. La natriuresi indotta da bumetanide è aumentata significativamente del 36% dopo una settimana di dapagliflozin e la natriuresi indotta da dapagliflozin è aumentata significativamente del 190% dopo una settimana di bumetanide. Anche l'empagliflozin in combinazione con i diuretici dell'ansa aumenta la natriuresi, senza aumentare l'escrezione di  $\text{K}^+$  e senza ridurre il volume plasmatico. Questo avviene senza l'attivazione del RAAS o del sistema nervoso simpatico e senza calo di GFR o comparsa di marcatori tubulari di danno nefronale. Gli SGLT2-I, quindi, possono svolgere un importante ruolo aggiuntivo rispetto ai diuretici dell'ansa nei pazienti con CHF, anche in assenza di diabete mellito.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### **Diuretico dell'ansa più diuretico del tubulo distale**

Nei pazienti resistenti ai diuretici dell'ansa è razionale aggiungere un tiazidico che blocca il riassorbimento nel tubulo distale. Frequentemente si usa il metolazone, che ha un'azione simile ai tiazidici e un ulteriore effetto di riduzione del riassorbimento nel TP, ed è disponibile come preparazione endovenosa o orale.

Uno studio osservazionale ha riportato che l'uso di metolazone in associazione a diuretici dell'ansa in pazienti con CHF acuto si è associato a frequenti anomalie elettrolitiche e peggioramento della funzione renale, mentre la mono-terapia con furosemide ad alte dosi si è associata a esiti migliori.

Sebbene la terapia combinata con un diuretico dell'ansa e un tiazidico possa essere utile in pazienti con CHF o edema, questa strategia aumenta la frequenza di ipopotassiemia, ipocloremia, ipomagnesiemia, alcalosi e azotemia e richiede una gestione attenta. Pertanto, nella gestione dei pazienti con CHF acuto resistente ai diuretici è inizialmente preferita la titolazione dei diuretici dell'ansa.

### **Diuretici dell'ansa più diuretici del dotto collettore**

L'urina di pazienti proteinurici contiene quantità sufficienti di proteasi (come la plasmina) per riuscire a idrolizzare gli anelli peptidici luminali del canale epiteliale del sodio, aprendo così il canale del  $\text{Na}^+$  e promuovendone il riassorbimento. Questo può essere bloccato da un diuretico del dotto collettore. L'amiloride e il triamterene bloccano il canale epiteliale del sodio nel tubulo e nel dotto collettori. Possono correggere l'alcalosi metabolica ipokaliemica, poiché inibiscono secondariamente la secrezione di  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$ .

### **Diuretici dell'ansa più antagonisti del recettore mineralcorticoide**

Lo studio ATHENA-HF (*Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure*) ha dimostrato che nei pazienti con peggioramento di CHF l'aggiunta alla terapia diuretica *standard* di 100 mg/die di spironolattone non è riuscito a migliorare i risultati. Questo potrebbe dipendere dall'assunzione di spironolattone per soli quattro giorni, periodo che potrebbe essere insufficiente a permettere l'accumulo del suo metabolita attivo canrenone.

### **Diuretici dell'ansa più diuretici del tubulo prossimale e distale e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e acquareatici**

La resistenza diuretica comporta la *up*-regolazione dei trasportatori del  $\text{Na}^+$  a valle, portando da un lato all'alterazione della natriuresi e dall'altro all'aumento della secrezione tubulare di  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$  nel nefrone distale, con conseguente alcalosi metabolica ipokaliemica. Ciò fornisce il razionale per un blocco segmentale del nefrone con più agenti diuretici somministrati contemporaneamente, per migliorare le risposte diuretiche ma ridurre i disturbi elettrolitici. Pazienti con CHF acuto e grave resistenza ai diuretici trattati con furosemide + metolazone + spironolattone +, in alcuni casi, tolvaptan e acetazolamide e supplementi di KCl, hanno avuto una perdita di 3-4 L/die di liquidi, senza variazioni di elettroliti e creatinemia. Questa nuova strategia merita un'ulteriore valutazione prospettica.

### **DIURETICI DELL'ANSA**

#### **Aumento di dose o infusione endovenosa**

Aumenti graduali della dose di furosemide da 125 a 250 a 500 mg/die per via endovenosa non sono riusciti ad aumentare l'escrezione di  $\text{Na}^+$  e/o dei liquidi nei pazienti con CHF refrattaria. Tuttavia, in pazienti con CHF acuto meno grave, ogni raddoppio della dose di un diuretico dell'ansa ha aumentato l'escrezione giornaliera di  $\text{Na}^+$  di

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

21 mmol. Anche se l'aumento della dose e la somministrazione bigiornaliera di diuretici dell'ansa è una terapia iniziale appropriata per la maggior parte dei pazienti, aumentare la dose giornaliera sopra il massimo di solito non supera la resistenza ai diuretici e molti pazienti richiedono ulteriori misure.

Un altro approccio è passare dalla terapia orale a quella endovenosa. I risultati sono in genere modesti, spesso non accompagnati da un miglioramento sintomatico e non confermati da tutti gli studi. Forse questo può dipendere dal rapido sviluppo di tolleranza tubulare.

### **Formulazioni ad azione prolungata**

Recentemente è stato segnalato che 20 mg di torasemide in una formulazione a rilascio prolungato, rispetto alla stessa dose in una formulazione a rilascio immediato, raddoppiano l'escrezione di  $\text{Na}^+$  e liquidi senza aumentare l'escrezione di  $\text{K}^+$ . La torasemide a rilascio prolungato ha indotto un bilancio negativo di  $\text{Na}^+$  in soggetti che ricevevano  $\approx 300$  mmol/die di  $\text{Na}^+$ , fatto che, se confermato, potrebbe ridurre la necessità di limitare l'assunzione di sale.

### **CONCLUSIONI**

La resistenza ai diuretici è frequente, a volte prevenibile o reversibile, causa di ricovero per scompenso e peggioramento dei sintomi. Sfortunatamente, i segni e i sintomi clinici per rilevare la resistenza ai diuretici sono spesso inaffidabili. Molti fattori che possono contribuire alla diuretico-resistenza, forniscono il razionale per l'utilizzo di interventi specifici, anche se al momento non abbiamo strategie rigorosamente testate in ambito clinico.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension* [2020, 76: 1045-54.](#)