

Seminari del Venerdì del
Gruppo di Ricerca Geriatrica
“Progressi in Geriatria”



9 Novembre 2012

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA SU CRONICA: presentazione di un caso clinico

Cristina Cornali

U.O. Medicina, Istituto Clinico “S. Anna” – Brescia

Gruppo di Ricerca Geriatrica

Caso clinico: sig.ra Angela, 87 anni, ricoverata in una U.O.Medicina dal 30 giugno al 6 luglio 2012

Motivo del ricovero: circa 1 settimana prima di ricovero, episodio di anuria per 12-24 ore, risoltosi dopo stimolazione dell'intake idrico. Nei giorni successivi, al fine di raccogliere campioni di urine per esame citologico e urocoltura, era stato posizionato catetere vescicale con diuresi di circa 1000cc/die. Dopo la rimozione, riferita stranguria, per cui erano stati prescritti cotrimoxazolo, furosemide e spironolattone. Per la persistenza della sintomatologia e comparsa di astenia, è stata condotta in PS; ricoverata nel nostro reparto per incremento dei valori di creatinina rispetto al premorbo (0,9mg/dl a febbraio 2012, GFR 58 ml/min/1.73m2 vs 1,7mg/dl GFR 30 ml/min/1.73m2) e ristagno vescicale di 700cc.

Durante la degenza:

- Impostata terapia antibiotica con Meropenem, sulla base di pregresso antibiogramma (22/6/2012, positivo per E.Coli poliresistente)
- Sottoposta a infusioni di liquidi ev, associati a terapia diuretica a basso dosaggio, con miglioramento della funzione renale e ripristino dei valori premorbosi, in assenza di segni di scompenso cardiaco
- Effettuato tentativo di rimozione CV, riposizionato a permanenza per ristagno di 950cc. E' stata quindi valutata dal collega urologo, che ha posto indicazione a mantenere catetere vescicale, e che prenderà in carico la paziente in merito alla malattia ostruttiva vie urinarie

- **Insufficienza renale acuta su cronica lieve, a eziologia ostruttiva (ritenzione acuta recidivante - posizionato catetere vescicale), jatrogena (diuretici) e da IVU**
- **Infezioni vie urinarie ricorrenti (E.Coli poliresistente)**
- **Incontinenza urinaria da sforzo anamnestica in Cistocele I grado ed Ectropion uretrale**
- **Pregressa neoplasia vescicale (trattata con TURV, 1995); successive polipectomie vescicali per via endoscopica (negative per carcinoma)**
- Cisti renale semplice sinistra
- Scempenso cardiaco sistolico (FE 45%) in cardiopatia dilatativa e valvolare (IM ++, SIA +)
- Pace-maker per Fibrillo-flutter atriale permanente a bassa risposta ventricolare (8/2011)
- Ipertensione arteriosa sistemica
- Demenza vascolare di grado moderato-severo. Encefalopatia multifartuale. Epilessia anamestica
- Ernia jatale (camera erniaria con 2 polipi). Esofago di Barrett ananmnestico. Gastrite diffusa. Disfagia e dispepsia secondarie
- Ipertiroidismo subclinico in Struma tiroideo da gozzo multinodulare, con deviazione e riduzione del calibro tracheale (non indicazione chirurgica per ASA 4)
- Poliartrosi. Artroprotesi anca destra per coxartrosi (1996). Discopatie multiple. Osteoporosi severa con crollo vertebrale da D9 a D12). Disturbo dell'equilibrio e della marcia secondario
- Severa ipoacusia bilaterale
- Colectomia per litiasi in età adulta

MMSE = 17/30 IADL perse = 8/8
Barthel Index pre-morboso = 60/100, dimissione = 25/100

Definizioni

Nell'insufficienza renale **cronica** il deterioramento della funzione renale e l'incremento della creatinina si instaurano nell'arco di almeno **3 mesi**. Viene diagnosticata:

- per riscontro di danno renale (confermato dalla presenza di proteinuria o albuminuria)
- per riduzione del filtrato glomerulare (GFR) < 60 ml/min/1.73m² per almeno **3 mesi**.

Il processo fisiopatologico a eziologia varia risulta in una riduzione del numero e funzionalità dei nefroni, con perdita irreversibile della funzione renale.

Nell'insufficienza renale **rapidamente progressiva**, il deterioramento si instaura nell'arco di **alcune settimane**.

Filtrato glomerulare

Valore di normalità = 130 (M) e 120 (F) ml/min/1.73m², con riduzione di circa 1ml/min all'anno dopo i 40 anni.

Un GFR < 60ml/min rappresenta una riduzione di oltre la metà della funzione renale normale.

La misurazione della clearance della creatinina sulla diuresi delle 24 ore per stimare il GFR non risulta essere più accurata rispetto all'uso di formule matematiche.

Equazione Cockcroft–Gault = Clearance Creatinine (in ml/min)

$$= \frac{(140 - \text{età in anni}) \times \text{peso in Kg} \times 0.85 \text{ nelle donne}}{72 \times \text{creatinina sierica in mg/dl}}$$

MDRD abbreviata = GFR (in ml/min/1.73 m²)

$$= 186 \times (\text{creatinina sierica in mg/dl})^{-1.154} \times (\text{età in anni})^{-0.203} \\ \times 0.742 \text{ nelle donne} \times 1.210 \text{ negli afroamericani}$$

Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate

Levey AS, et al. For the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Annals Internal Medicine; 2006;145(4):247-254

The 4-variable MDRD Study equation seems to perform better than the Cockcroft–Gault equation.

Sensitivity: MDRD 97%; CG 97%

Specificity : MDRD 67%; CG 53%

NB = La formula per la stima del GFR sottostima la funzione renale in persone senza nefropatia nota.

Il rischio di numerosi falsi positivi è elevato.

L'introduzione acritica della stima del GFR nei laboratori e negli ambulatori di cure primarie per le popolazioni di soggetti adulti con normale creatininemia e nessun'altra indicazione di nefropatia non ha alcuna buona base scientifica.

(*BMJ* 2007;334;1198-1200)

A causa della validazione delle equazioni matematiche per il calcolo del GFR su popolazioni specifiche, **dubbi** sulla loro validità rimangono in pazienti con nefropatia diabetica, con comorbidità complessa, in persone sane e con età superiore a 70 anni.

Condizioni cliniche che necessitano la misurazione del GFR mediante la clereance della creatinina comprendono:

- età estreme
- severa malnutrizione
- malattie muscoloscheletriche
- dieta vegetariana
- casi di rapido cambiamento della funzione renale.
- pesi corporei elevati
- obesità
- paraplegia o tetraplegia

E' necessario che i clinici siano consapevoli dei limiti delle equazioni matematiche per la stima del GFR nelle persona sane o in coloro con bassa produzione di creatinina.

Definizioni

Nell'insufficienza renale **acuta** esistono almeno *28 definizioni*; fra queste:

- un incremento della creatinina > 2 mg/dl
- un incremento della creatinina > 0.5 mg/dl rispetto al basale
- un incremento di più di 1.5 mg/dl se la creatininemia basale > 2mg/dl
- raddoppio della creatininemia
- riduzione del GFR del 25% o GFR <10 ml/min
- riduzione della diuresi < 5 ml/kg/h per almeno 12 ore

nell'arco di alcune **ore o giorni**.

Quando non sono noti valori precedenti di creatinina, per definire se IRA sovrapposta a IRC, considerare:

- ✓ assenza di fattori di rischio di IRC
- ✓ sedimento urinario ed esame urine normale
- ✓ non alterazioni ecografiche della struttura renale



Acute kidney injury

Rinaldo Bellomo, John A Kellum, Claudio Ronco

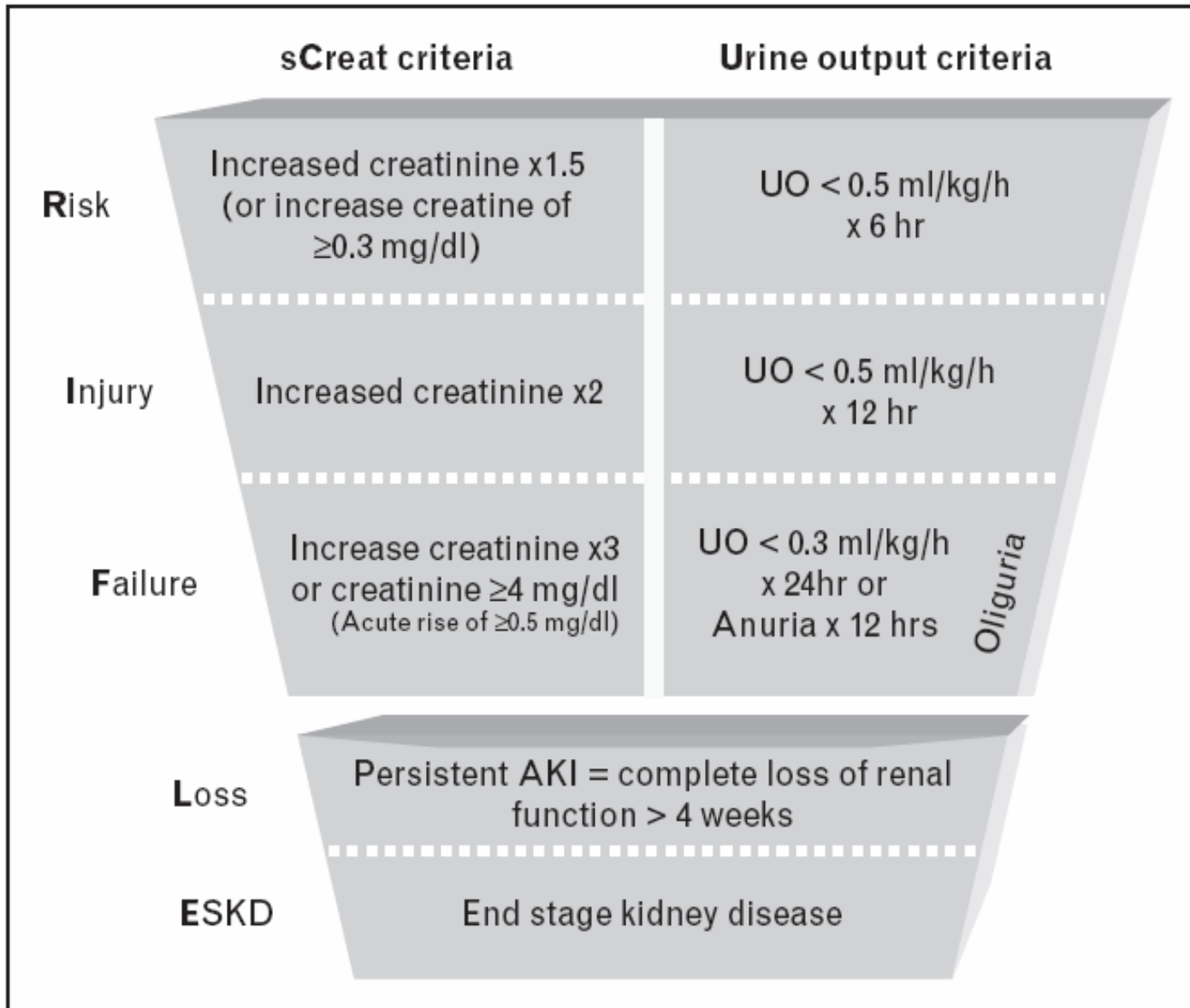
Acute kidney injury is the new (2004) consensus term for acute renal failure.

It refers to a clinical syndrome characterised by

- a rapid (hours to days) decrease in renal excretory function
- accumulation of products of nitrogen metabolism, such as creatinine and urea
- decreased urine output (not always present)
- accumulation of metabolic acids
- increased potassium and phosphate concentrations.

(Lancet 2012; 380: 756–66)

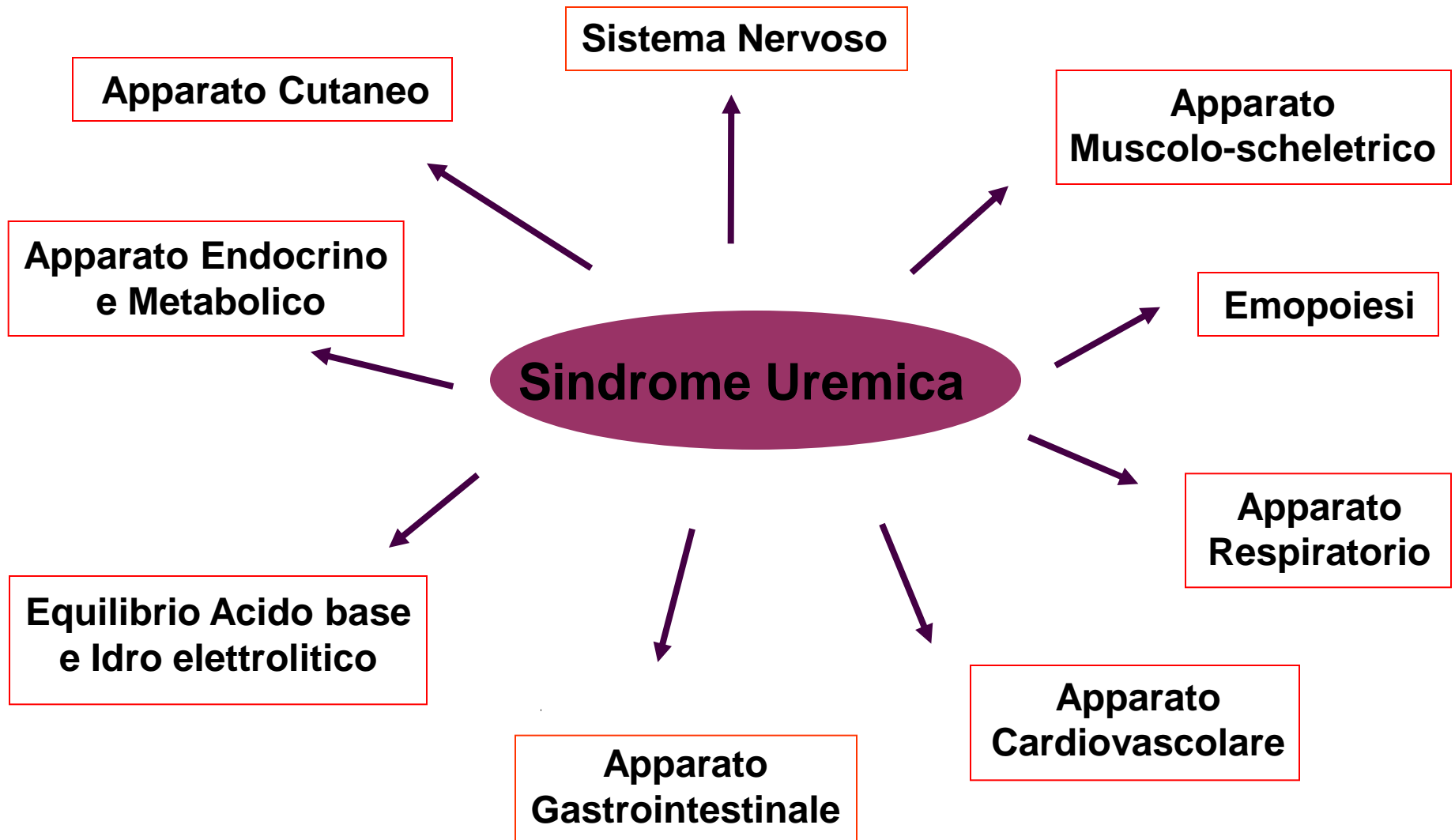
RIFLE criteria for acute kidney injury



3 gradi di severità
stabiliti sulla base
dei cambiamenti
di creatinina
sierica e di diuresi

2 criteri di
outcome, basati
sulla durata di
alterazione della
funzione renale: 4
settimane o 3
mesi
rispettivamente

Manifestazioni cliniche della sindrome da IRC



Manifestazioni cliniche della sindrome da IRA

- Rapido accumulo di cataboliti azotati (urea, creatinina)
- Alterazioni del bilancio dei fluidi extracellulari
- Alterazioni dell'equilibrio acido-base e disturbi elettrolitici
(↓ concentrazione H₂O ⇒ diuresi osmotica/nicturia,
↓ pH e HCO₃⁻, ↓Ca e ↑P, ↑K⁺ se GFR<10)
- Oliguria (< 500 cc/24 h)
- Anuria (<50 cc/24 h)

Causes of *Acute on chronic renal failure* in the elderly

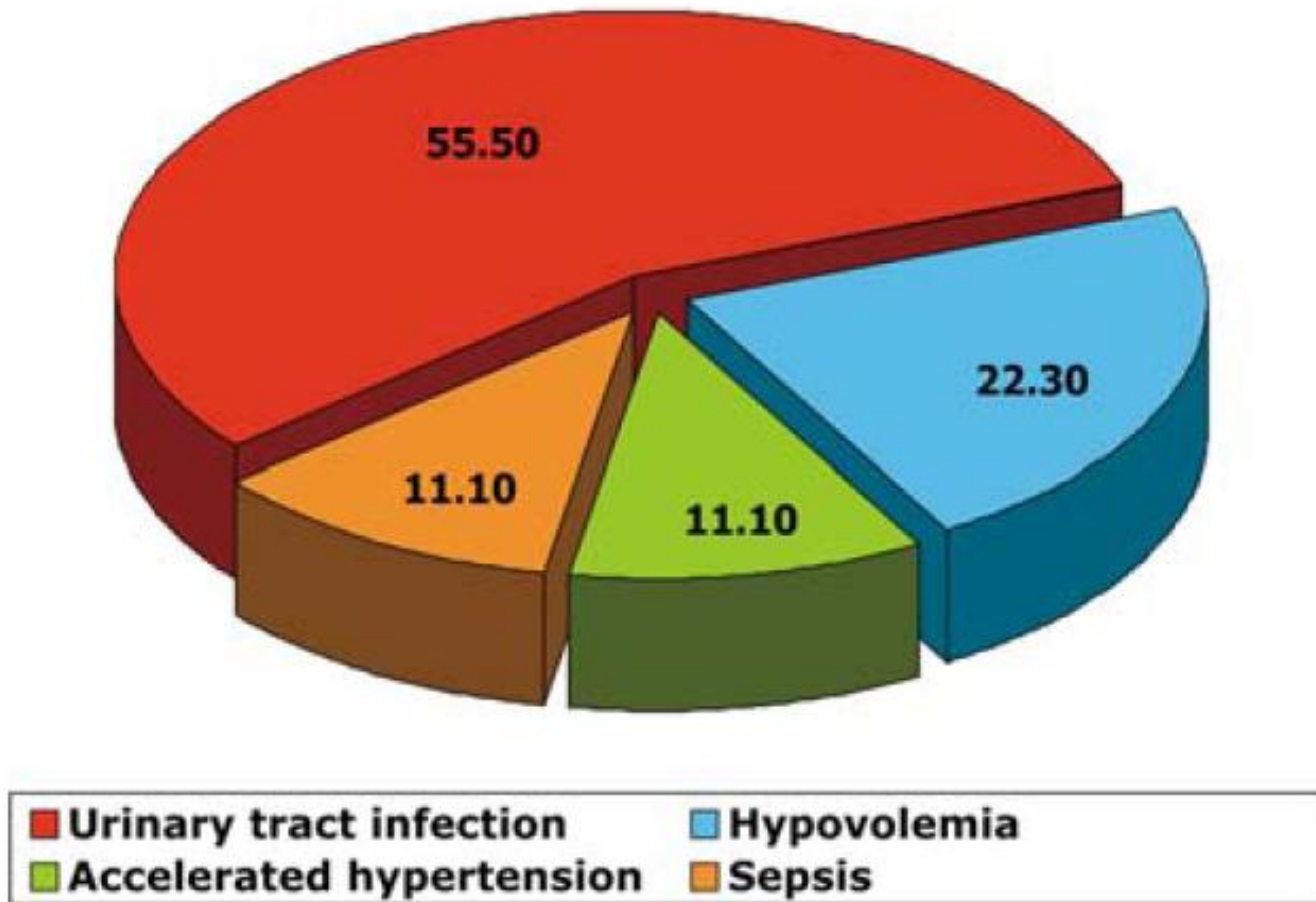


Fig. 3 Factors causing acute on CRF ($n = 36$)

(Int Urol Nephrol, 2006)

Meccanismi patogenetici e Cause di IRA pre-renale

1. DEPLEZIONE DI VOLUME

- EMORRAGIA
- PERDITE G-I: vomito, diarrea, sondini, drenaggi
- PERDITE RENALI: diuretici, salt wasting syndrome
- PERDITE CUTANEE: sudorazione, ustioni
- TERZO SPAZIO: chirurgia addome, pancreatite, trauma

2. RIDUZIONE VOLUME ARTERIOSO EFFICACE

- RIDOTTA G. CARDIACA: scompenso, pericardite, IMA, embolia
- Sindrome Nefrosica, Cirrosi Epatica, Sepsi

3. IPOTENSIONE

- Sepsi, Farmaci, Stato di Shock

4. VASOCOSTRIZIONE RENALE

- Sindrome Epato-Renale, Ipercalcemia

5. ALTERATA EMODINAMICA INTRARENALE DA FARMACI

- ACE- I, Sartani, Ciclosporina, Tacrolimus, FANS

Meccanismi patogenetici e Cause di IRA Renale / Organica

La necrosi tubulare acuta rappresenta il 70% dell'IRA renale, caratterizzata da necrosi dell'epitelio tubulare renale.

Vi è un continuum tra IRA pre-renale e IRA organica da necrosi tubulare ischemica

NECROSI TUBULARE ACUTA

ISCHEMICA

PROLUNGATA IRA PRER.
IPOTENSIONE
IPOVOLEMIA
SHOCK IPOVOLEMICO
SHOCK SETTICO
ARRESTO C.C.

TOSSICA ENDOGENA

PIGMENTI

EMOGLOBINA
MIOGLOBINA

TOSSICA ESOGENA

MEZZO di CONTRASTO
AMINOGLICOSIDI
AMPHOTERICINA B
CISPLATINO...

Sommario

- IRA nel paziente ospedalizzato, con malattia acuta e/o sepsi
- Indicazioni a ricovero, a dimissione, alla dialisi e follow-up
- IRA da infezione delle vie urinarie
- IRA su IRC & Sindrome Cardio-Renale
- Nefropatia da Mezzo di Contrasto
- IRA da malattia ostruttiva delle vie urinarie & la vescica neurologica



IRA IN OSPEDALE & NEI PAZIENTI CRITICI

Epidemiologia dell'IRA nei reparti per acuti

Negli ultimi 10-15 anni, vi è stato un aumento dell'incidenza dell'IRA, prevalentemente secondario a procedure mediche invasive e chirurgiche, in particolare nella gestione più "aggressiva" di persone anziane con malattia critica.

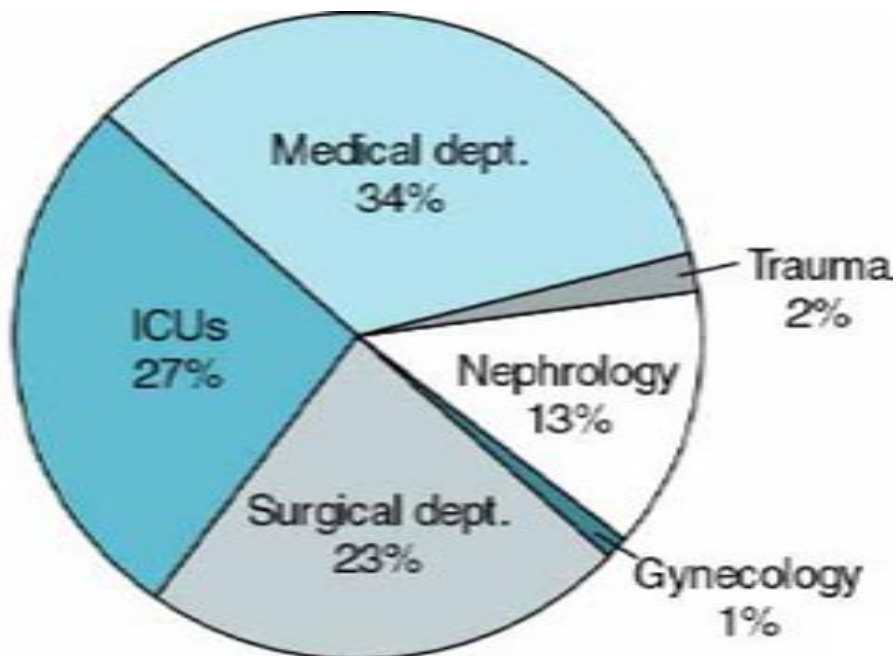
Un incremento di 0.3-0.4 mg/dl di creatinina si associa a un OR di mortalità di 1.7 (95%CI 1.2-2.6). Si osserva un andamento lineare di outcome negativi in base allo stadio RIFLE.

Tra il 1988 e il 2002 tra i ricoverati sopravvissuti a malattie critiche affetti da IRA negli ospedali USA, l'incidenza di IRC stadio 4-5 è aumentata dallo 0.4 al 4.9%, con una potenziale frazione di incremento di IRC di grado avanzato attribuibile all'IRA del 25%.

Incidenza di IRC dopo un episodio di IRA = 7.8 casi / 100 paz-anno.

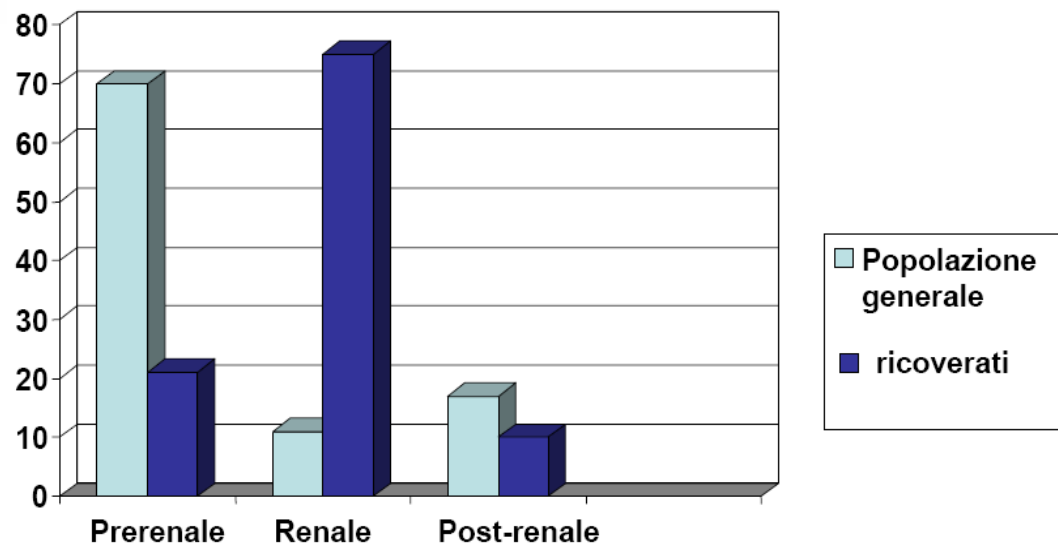
*(Impact of Acute Kidney Injury on Chronic Kidney Disease and its Progression. Contrib Nephrol, 2011.
Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. Curr Opin Crit Care, 2011)*

Distribuzione IRA nei vari reparti di degenza



Prevalenza media in tutti i reparti di degenza degli ospedali per acuti = 1.9%.

Tra i ricoverati, la sepsi, gli interventi di chirurgia maggiore e lo scompenso cardiaco sono i principali trigger di IRA.



IRA nella sepsi o nel paziente critico

EZIOPATOGENESI

Haemodynamic injury

- Decreased filtration pressure
 - ↓perfusion pressure
 - ↑renal vascular resistance

Prerenal

- Hypoxic injury
- Oxidative stress
- Endothelial dysfunction
- Nitric oxide-mediated vasodilation => baroreceptor activation of the sympathetic system => activation of Renin-Angiotensin-Aldosterone system and renal vasoconstriction

Toxic injury

- Bacterial toxins
- Cytokine-induced injury
- Microcirculatory dysfunction
- Apoptosis
- Endothelial injury
- White-cell adhesion

IRA nella sepsi o nel paziente critico

PREVENZIONE e TRATTAMENTO

- **Intravascular volume maintained or rapidly restored** => rapid administration of intravenous fluids. No specific recommendations exist for the management of fluids. The importance of fluid overload as a major contributor to increased risk of death in patients with acute kidney injury (10–20% overload can be sufficient to cause adverse clinical consequences). The best way to avoid fluid overload in critically ill patients with pronounced oliguria or anuria is to institute renal replacement therapy at an early stage.
- **Adequate oxygenation and Hb concentration** (at least 7 g/dL) should be maintained.
- **Vasopressor drugs** might be needed to increase mean arterial pressure. The alleged nephroprotective effect of so-called renal-dose or low-dose dopamine was refuted by findings from a multicentre, randomised, double-blind placebo-controlled trial
- The usefulness of **diuretics** remains confined to the control of fluid status.
- **Enteral support** = No evidence shows that specific renal nutritional solutions are useful or necessary. The enteral route is preferred to the use of parenteral nutrition

(Acute Kidney Injury, Lancet 2012)

IRA nella sepsi o nel paziente critico

PREVENZIONE e TRATTAMENTO

- **Potassium concentrations >6 mmol/L** should be promptly corrected, given insulin and dextrose, a bicarbonate infusion (if acidosis is present), or nebulised salbutamol, or all three.

If the serum potassium concentration is >7 mmol/L or ECG signs of hyperkalaemia are present, 10 mL of 10% calcium gluconate solution should also be given intravenously.

- **Metabolic acidosis** is almost always present but rarely requires treatment per se (unless severe)
- **Drug therapy should be adjusted** to take into account the decreased clearance
- **Stress-ulcer prophylaxis** is advisable
- Careful attention should be paid to the **prevention of infection**

(Acute Kidney Injury, Lancet 2012)

Sindrome di Ogilvie

Il colon è disteso come se fosse ostruito, nonostante non vi sia un'occlusione meccanica. La causa è sconosciuta. La peristalsi è assente o torpida e la radiografia diretta dell'addome in posizione supina mostra una distensione del colon prossimale, che può anche coinvolgere la flessura splenica e il colon sinistro.

La terapia consiste nell'aspirazione nasogastrica e nella nutrizione EV. Solitamente, un ileo del colon in stadio avanzato può essere trattato efficacemente mediante la coloscopia.

L'aumentata pressione intraddominale può determinare un impatto negativo sulla funzione renale, anche prima che una vera sindrome compartimentale addominale si renda manifesta.

In particolare nei casi di interventi ortopedici di osteosintesi per frattura di femore o sostituzione articolare di anca-ginocchio o nei casi di trauma e sepsi, la popolazione anziana è a maggior rischio di severa pseudo-occlusione acuta del colon.

(Acute Kidney Injury in the Elderly: a review. Contrib Nephrol, 2010)

Sommario

- IRA nel paziente ospedalizzato, con malattia acuta e/o sepsi
- Indicazioni a ricovero, a dimissione, alla dialisi e follow-up
- IRA da infezione delle vie urinarie
- IRA su IRC & Sindrome Cardio-Renale
- Nefropatia da Mezzo di Contrasto
- IRA da malattia ostruttiva delle vie urinarie & la vescica neurologica

Indicazioni al ricovero

IRA

- Sempre

IRC

- Diagnosi e terapia di IRC di 1°riscontro in nefropatie primitive e secondarie
- IRC riacutizzata e progressiva
- IRC stadio 5
- In tutte le forme di sepsi

Esami di base da eseguire se IRA su IRC:

- ✓ dosaggio sierico di creatinina e urea
- ✓ EAB
- ✓ Na, K, Ca, P, ac.urico, CK, mioglobina
- ✓ esame urine completo
- ✓ Na e creatinina urinari
- ✓ emocolture e urinocolture
- ✓ TAS e fattori del complemento, ANA, ANCA (per inquadramento diagnostico nel sospetto di vasculite/malattie autoimmuni)
- ✓ ECO vie urinarie

Criteria per la dimissione

- Stabilizzazione dei valori di creatininemia < 2 mg/dl
- Se la creatininemia basale > 2 mg/dl, mantenere un differenziale < 1.5 mg/dl

Indicazioni alla dialisi o ultrafiltrazione

Non esistono indicazioni certe, a causa della mancanza di RCT, sia per quanto riguarda l'inizio della terapia sostitutiva, sia per l'interruzione.

- Oliguria (diuresi <200 mL/12h)
- Anuria / oliguria estrema (diuresi <50 mL/12h o diuresi pressochè nulla in 6h)
- Iperpotassemia (>6.5 mEq/L)
- Iperazotemia (BUN >100 mg/dL)
- Grave acidosi (pH <7.20, se pCO₂ normale o bassa)
- Edema d'organo (specialmente polmoni) clinicamente significativo
- Sospetto interessamento uremico d'organo (pericardite, encefalopatia, neuropatia / miopatia)
- Severa e progressiva disnatriemia (>160 o <115 mEq/L)
- Ipertermia (>39.5°C)
- Coagulopatie con indicazione alla somministrazione intensiva di emoderivati in pazienti con o a rischio di edema polmonare o ARDS.

(LG sulla Dialisi. Il trattamento sostitutivo della IRA nel paziente critico.

*Giornale Italiano di Nefrologia, 2004;
Acute Kidney Injury. Bellomo, Lancet 2012)*

Indicazioni alla dialisi o ultrafiltrazione

Indicazioni non renali all'emofiltrazione in pazienti critici:

- Scompenso cardiaco congestizio di grado avanzato con modesta o nessuna risposta al trattamento diuretico ad alte dosi e a vasodilatatori
- ARDS
- Sepsi / SIRS
- Overdose da farmaci dializzabili e tossine

Un urine output spontaneo > 500ml/die sembra essere un sufficiente discriminante per la sospensione della terapia sostitutiva.

(LG sulla Dialisi. Il trattamento sostitutivo della IRA nel paziente critico.

Giornale Italiano di Nefrologia, 2004;

Acute Kidney Injury. Bellomo, Lancet 2012)

Indicazioni all'invio del paziente con IRC presso specialista nefrologo

- IRC in stadi 3b, 4 e 5 (con e senza diabete)
- proteinuria (ACR ≥ 30 mg/nmol, approssimativamente equivalente a PCR ≥ 50 mg/nmol o escrezione urinaria di proteine $\geq 0,5$ g/24 ore) o ematuria, a meno che la proteinuria non sia già stata attribuita al diabete e quindi sia stata adeguatamente trattata
- riduzione rapida del GFR (>5 ml/min/1,73m² in un anno o >10 ml/min/1,73m² in 5 anni)
- ipertensione che rimane scarsamente controllata nonostante l'uso di almeno 4 antipertensivi, tra cui un diuretico, somministrati a dosi terapeutiche
- soggetti che abbiano, o si sospetta abbiano, cause genetiche di IRC
- soggetti con sospetta stenosi dell'arteria renale.

(LG Ministero della Salute, 2012.

Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto)

Indicazioni al follow-p nei pazienti con IRC

Controlli clinici-biochimici

(urea, creatinina, sodio, potassio, cloro, bicarbonati, microalbuminuria)

- GFR > 60 ml/min annualmente
- GFR 25-55 ml/min ogni 4 mesi
- GFR 15-25 ml/min ogni 3 mesi
- GFR <15 ml/min ogni 45 giorni

Assessment iniziale per l'anemia

- emocromo (GR, Hb, MCH, MCV, MCHC, GB, PLT)
- conta dei reticolociti
- ferritina sierica
- saturazione della transferrina

In un paziente con IRC e GFR <30 ml/min se non-diabetico o <45 ml/min se diabetico, in cui sono state escluse altre cause di anemia, il deficit di EPO deve essere considerato il fattore eziologico determinante.

Il trattamento con EPO dovrebbe essere considerato quando la concentrazione Hb é consistentemente <11 g/dl in controlli ripetuti, e quando altre possibili cause di anemia sono state escluse.

Indicazioni al follow-p nei pazienti con IRC

CKD STAGE (GFR IN mL/ min/1.73 m ²)	BIOCHEMICAL COMPONENTS				BONE-SPECIFIC ALP
	Ca,P	PTH	ALP	25(OH)D	
Stage 3 (30–59)	Once (1C); [§] then every 6 – 12 months (NG)*	Once (1C); [§] then based on level and CKD progression (NG)	Once (1C) [§]	Once (2C); then based on level and treat- ments (2C)	Can be used to evaluate bone disease (2B)
Stage 4 (15–29)	Every 3 – 6 months (NG)	Every 6 – 12 months (NG)	Every 12 months ^{††} (NG)		
Stage 5 (<15 or dialysis)	Every 1 – 3 months (NG)	Every 3 – 6 months (NG)			

ABBREVIATIONS: 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D (calcidiol); ALP, alkaline phosphatase; BMD, bone mineral density; Ca, calcium; GFR, glomerular filtration rate; P, phosphorus; PTH, parathyroid hormone.

§ In children, monitoring of Ca, P, ALP is suggested beginning in CKD stage 2 (2D).

†† More frequently in presence of elevated PTH

National Kidney Foundation.

Evaluation and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (2009)

Sommario

- IRA nel paziente ospedalizzato, con malattia acuta e/o sepsi
- Indicazioni a ricovero, a dimissione, alla dialisi e follow-up
- IRA da infezione delle vie urinarie
- IRA su IRC & Sindrome Cardio-Renale
- Nefropatia da Mezzo di Contrasto
- IRA da malattia ostruttiva delle vie urinarie & la vescica neurologica



IRA e INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

Infezione delle vie urinarie

DEFINIZIONE

(*Drugs 2009; Clin Intervention Aging, 2011*)

Riscontro di segni clinici e sintomi del tratto genitourinario + la presenza di 1 o più microrganismi nelle urine ($> 10^2 - 10^3$ cfu/mL).


Un'IVU SINTOMATICA necessita della presenza di sintomi come *frequenza, urgenza, disuria, nuova incontinenza, tensione in sede costovertebrale o tenesmo vescicale*.

L'infezione può essere localizzata a

- vescica (CISTITE)
- parenchima renale (PIELONEFRITE)
- prostata (PROSTATITE BATTERICA ACUTA O CRONICA)

F/M = 50:1

Fattori predisponenti IVU nell'anziano: catetere vescicale, malattie neurologiche che compromettono lo svuotamento vescicale (M. cerebrovascolari, di Alzheimer o di Parkinson), deficit estrogenico post-menopausale, cistocele, incontinenza, malattie prostatiche, calcoli e neoplasie del tratto genitourinario.



Studies suggest that UTI is incorrectly diagnosed in as many as 40% of hospitalized older people.

The increasing prevalence of health care associated infection such as *Clostridium difficile* and emerging antibiotic resistance highlights the importance of obtaining a firm diagnosis, treating with appropriate antibiotics and avoiding the use of broad spectrum antibiotics.

(Clinical Interventions in Aging, 2011)

Table I Definition of terms

Term	Standard definition	Application to management of urinary tract infection (UTI) in elderly patients
Significant bacteriuria	Presence of a specified number (usually $> 10^5$ CFU/mL) of a single species of bacteria in a freshly voided, midstream specimen of urine.	This level of bacteriuria is significant because it is unlikely that it can be explained by contamination of the urine sample with perineal flora. It DOES NOT indicate clinically significant bacteriuria. “Significant” bacteriuria is often asymptomatic and does not necessarily require treatment. Lower levels may sometimes be significant.
Uncomplicated urinary tract infection	Lower urinary tract infection in an adult woman who is not pregnant and has no underlying abnormality of the urinary tract or indwelling urinary device.	The evidence about effectiveness of short (3 day) courses of treatment for UTI only applies to uncomplicated UTIs. <u>All UTIs in males, all UTIs associated with urinary catheters, and all UTIs with systemic symptoms are complicated UTIs.</u>
Lower urinary tract infection	Infection confined to the tissues of the bladder or urethra. The presence of symptoms or signs of systemic infection indicates upper urinary tract infection.	Both nitrofurantoin and fosfomycin only achieve effective concentrations in the lower urinary tract infection. These antibiotics should not be used to treat patients with systemic symptoms or signs.

Infezione delle vie urinarie

DIAGNOSI DI IVU NELL'ANZIANO

- Many clinicians incorrectly attribute factors such as functional decline, increased confusion, and nonspecific signs and symptoms to UTI and start treatment on this basis.
- Nonspecific signs, such as change in function, malaise, and falls are not significantly associated with bacteriuria plus pyuria.
- Altered mental status may not be per se a useful criterion for commencing antibiotics, but dysuria, change in character of urine and change in mental status were significantly associated with bacteriuria plus pyuria in patients with suspected UTI.
 - Absence of these clinical features identified residents at low risk (25.5%)
 - Presence of dysuria plus one or both of the other clinical features identified residents at high risk (63.2%).

Antibiotics should be initiated for residents in long-term-care without a urinary catheter with acute dysuria alone or fever (defined as temperature above 38°C) and 1 of the following:

- new or worsening urgency and frequency
- suprapubic pain
- frank hematuria
- costovertebral angle tenderness
- urinary incontinence.

Infezione delle vie urinarie

DIAGNOSI DI IVU

Dipstick testing need to provide evidence:

- with a positive test, the probability of bacteriuria was 51 - 73%
- with a negative test, the probability of bacteriuria was 9 - 21%
- The combination of negative leukocyte and nitrite test had a NPV of 88% (95%CI: 84–92%)

These results are similar to the positive and negative predictive value of clinical symptoms and signs without stick testing.

Pyuria represents the presence of white blood cells in urine. WBC may be present without bacteriuria and are particularly associated with the presence of a urinary catheter, stone, tumor, or infection of the lower genital tract.

Urine cultures should not be sent in individuals who are asymptomatic.

- Urine culture does not establish the diagnosis of UTI, but in the elderly it is important obtaining cultures prior to commencing antibiotics.



Asymptomatic bacteriuria

(Clinical Interventions in Aging, 2011)

- Studies have suggested a prevalence rate of 25 – 50% of women and 15 – 40% of men without catheters amongst nursing home residents.
- It requires confirmation by two consecutive samples.
- It should not be treated with antibiotics in the elderly population.
- Treating asymptomatic bacteriuria does not reduce mortality and can cause harm.

Catheter-associated UTI

- Indwelling urinary catheters lead to almost universal bacteriuria within 3–4 days of catheterization.
- Catheter samples of urine should only be sent if the patient shows signs of sepsis.
- Collecting more urinalyses and urine cultures at admission, even on asymptomatic patients, leads to increased inappropriate use of antibiotics.
- The majority of cases of nosocomial CAUTI are asymptomatic bacteriuria, that is not a clinically significant condition, and treatment is unlikely to confer clinical benefit. Its inappropriate treatment is potentially harmful in terms of emergence of resistant pathogens, suprainfections, and unnecessary costs.
- If CAUTI is probable, urinary catheters should ideally be removed and a culture acquired from a freshly inserted catheter prior to commencing antimicrobials.

*(National Institute of Health, 2010.
Clinical Interventions in Aging, 2011)*

Catheter-associated UTI

Criteria for symptomatic CAUTI

(Center of Disease Control, 2009)

- symptoms **plus** a positive urine culture of $\geq 10^5$ CFU/ml
- OR
- symptoms **plus** a positive urine culture of between 10^3 and 10^5 CFU/ml **AND** the presence of a positive urinalysis (as defined by a positive dipstick with pyuria or microorganisms)

Minimum criteria for initiating antibiotics in older patients in long-term care with catheters:

(**Loeb** M, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2001)

- fever $>37.9^\circ\text{C}$ or 1.5°C above baseline temperature
- new costovertebral tenderness - rigors without obvious cause
- new onset of delirium
- In patients with indwelling urinary catheters who are pyrexial, the clinician *should exclude other sources of infection* and look for any localizing signs such as suprapubic tenderness or loin pain (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006*)
- New or worsening fever, rigors, altered mental state, general malaise, or lethargy without other identified causes were identified as possible signs and symptoms
(*Infectious Diseases Society of America, 2009*)

- *GUIDELINE FOR PREVENTION OF
CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT
INFECTIONS 2009*

- *Arch Intern Med, 2012*

Appropriate Indications for Indwelling Urethral Catheter Use

- Patient has acute urinary retention or bladder outlet obstruction
- Neurogenic bladder dysfunction and urinary retention
- Need for accurate measurements of urinary output in critically ill patients
- Perioperative use for selected surgical procedures:
 - Patients undergoing urologic surgery or other surgery on contiguous structures of the genitourinary tract
 - Anticipated prolonged duration of surgery (catheters inserted for this reason should be removed in PACU)
 - Patients anticipated to receive large-volume infusions or diuretics during surgery
 - Need for intraoperative monitoring of urinary output
- To assist in healing of open sacral or perineal wounds (stage III or IV) in incontinent patients
- Patient requires prolonged immobilization (e.g., potentially unstable thoracic or lumbar spine, multiple traumatic injuries such as pelvic fractures)
- To improve comfort for End-of-Life care if needed

- *GUIDELINE FOR PREVENTION OF
CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT
INFECTIONS 2009*

- *Arch Intern Med, 2012*

***Inappropriate* Uses of Indwelling Catheters**

- As a substitute for nursing care of the patient or resident with incontinence
- As a means of obtaining urine for culture or other diagnostic tests when the patient can voluntarily void
- For prolonged postoperative duration without appropriate indications (e.g., structural repair of urethra or contiguous structures, prolonged effect of epidural anaesthesia, etc.)

- *GUIDELINE FOR PREVENTION OF
CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT
INFECTIONS 2009*

- *Arch Intern Med, 2012*

- Minimize urinary catheter use and duration of use in all patients, particularly those at higher risk for CAUTI or mortality from catheterization such as women, the elderly, and patients with impaired immunity **(Evidence IB)**
- Avoid unnecessary catheter use. The optimal method of decreasing catheter associated UTI is to reduce indwelling catheter use and remove catheters the moment they are no longer clinically necessary. **(Evidence IB)**
- Further, avoid catheters that are not necessary. **(No recommendation/unresolved issue)**
- Use urinary catheters in operative patients only as necessary, rather than routinely **(Evidence IB)**
- For operative patients who have an indication for an indwelling catheter, remove the catheter as soon as possible postoperatively, preferably within 24 hours, unless there are appropriate indications for continued use **(Evidence IB)**



INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

PREVENZIONE



Infezione delle vie urinarie

DEFINIZIONE IVU RICORRENTI

(*Drugs 2009; Clin Intervention Aging, 2011*)

IVU ricorrenti si verificano in più di 1/3 delle donne dopo un primo episodio.

Il trattamento delle forme ricorrenti è necessario dopo 2+ episodi in 6 mesi o 3+ episodi in 1 anno (NB = definizione valida solo per giovani donne con IVU non complicate).

Per la prevenzione delle IVU ricorrenti, grande interesse è stato rivolto agli approcci non-antibiotici: uso di probiotici, vaccini, oligosaccaridi inibitori dell'adesione e colonizzazione batterica della mucosa genitourinaria, estratti immunoreattivi di E.Coli che interferiscono con il ciclo vitale batterico.

Il trattamento preventivo con estrogeni intravaginali ha ottenuto risultati contrastanti.

Prevention of urinary tract infections in nursing homes: lack of evidence-based prescription?

Bergman J, Schjøtt J, Blix HS.

(BioMedCentral Geriatrics, 2011)

1473 residents in 44 Norwegian nursing homes

18% had at least 1 agent recorded as prophylaxis of UTI

- 1) **48%** Methenamine Es
condensazione dell'ammonia
si decompone liberando formal
senza sviluppare resistenza; è
di *Enterobacter aerogenes* e *Pr*
ippurato o mandelato. Controid
- 2) **32%** Vitamin C
- 3) **30%** Estrogens, but only 1/3 for vaginal administration
- 4) **10%** Cranberry products
- 5) **5%** Trimethoprim
- 6) **4%** Nitrofurantoin

A Cochrane review found the overall quality of the studies to be poor. Few studies addressed long term use or the use in postmenopausal women or elderly in general. In the review it was concluded that methenamine may be effective for preventing UTI in patients without renal tract abnormalities, particularly when used for short-term prophylaxis.

Conclusions: prescribing of prophylactic agents for UTIs in nursing homes is not evidence-based according to the literature and current national guidelines.

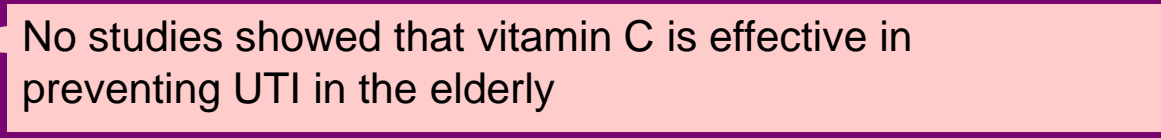
Prevention of urinary tract infections in nursing homes: lack of evidence-based prescription?

Bergman J, Schjøtt J, Blix HS.

(BioMedCentral Geriatrics, 2011)

1473 residents in 44 Norwegian nursing homes

18% had at least 1 agent recorded as prophylaxis of UTI

- 1) **48%** Methenamine - Esametilentetretamina (Antisettico urinario prodotto della condensazione dell'ammoniaca e della formaldeide. Deve le sue proprietà antibatteriche al fatto che si decompone liberando formaldeide. Gran parte dei batteri sono sensibili alla formaldeide libera senza sviluppare resistenza; è particolarmente attiva verso *E.Coli* e dei Gram-negativi, a eccezione di *Enterobacter aerogenes* e *Proteus vulgaris* che sono resistenti. Somministrata per os come ippurato o mandelato. Controindicata nei pazienti con insufficienza epatica)
- 2) **32%** Vitamin C  No studies showed that vitamin C is effective in preventing UTI in the elderly
- 3) **30%** Estrogens, but only
- 4) **10%** Cranberry products
- 5) **5%** Trimethoprim
- 6) **4%** Nitrofurantoin

Conclusions: prescribing of prophylactic agents for UTIs in nursing homes is not evidence-based according to the literature and current national guidelines.

Prevention of urinary tract infections in nursing homes: lack of evidence-based prescription?

Bergman J, Schjøtt J, Blix HS.

(BioMedCentral Geriatrics, 2011)

1473 residents in 44 Norwegian nursing homes

18% had at least 1 agent recorded as prophylaxis of UTI

- 1) **48%** Methenamine - Esametilentetretamina (Antisettico urinario prodotto della condensazione dell'ammoniaca e della formaldeide. Deve le sue proprietà antibatteriche al fatto che si decompone liberando formaldeide. Gran parte dei batteri sono sensibili alla formaldeide libera senza sviluppare resistenza; è particolarmente attiva verso *E.Coli* e dei Gram-negativi, a eccezione di *Enterobacter aerogenes* e *Proteus vulgaris* che sono resistenti. Somministrata per os come ippurato o mandelato. Controid)
- 2) **32%** Vitamin C
- 3) **30%** Estrogens, both systemic and vaginal
- 4) **10%** Cranberry products
- 5) **5%** Trimethoprim
- 6) **4%** Nitrofurantoin

Vaginal estrogens have been shown to decrease UTI while systemic estrogens do not appear to have the same effect. Systemic estrogens have been associated with increased risk of cardiovascular disease, venous thromboembolic events and breast cancer. Some guidelines recommend vaginal estrogens to women with recurrent UTI.

Conclusions: prescribing of prophylactic agents for UTIs in nursing homes is not evidence-based according to the literature and current national guidelines.

Prevention of urinary tract infections in nursing homes: lack of evidence-based prescription?

Bergman J, Schjøtt J, Blix HS.

(BioMedCentral Geriatrics, 2011)

1473 residents in 44 Norwegian nursing homes

18% had at least 1 agent recorded as prophylaxis of UTI

- 1) **48%** Methenamine - Esametilentetretamina (Antisettico urinario prodotto della condensazione dell'ammoniaca e della formaldeide. Deve le sue proprietà antibatteriche al fatto che si decompone liberando formaldeide. Gran parte dei batteri sono sensibili alla formaldeide libera senza sviluppare resistenza; è attivo contro i batteri Gram negativi, in particolare *Enterobacter aerogenes* e *Proteus mirabilis*, e contro i funghi *Candida albicans* e *Candida tropicalis*. Controindicato in gravidanza e in lattazione, in pazienti con ipertensione, diabete, iperuricemia o iperacidoemia. Controindicato in pazienti con ipertensione, diabete, iperuricemia o iperacidoemia. Controindicato in pazienti con ipertensione, diabete, iperuricemia o iperacidoemia.)
- 2) **32%** Vitamin C
- 3) **30%** Estrogens, but only in women
- 4) **10%** Cranberry products
- 5) **5%** Trimethoprim
- 6) **4%** Nitrofurantoin

A recent Cochrane review concluded that cranberries could be effective, but that the evidence for the elderly still was inconclusive. Another review did not recommend cranberry products, for heterogeneity in study design and results, and a lack of consensus regarding both dosage regime and formulations. Interactions may be a problem in patients with polypharmacy.

Conclusions: prescribing of prophylactic agents for UTIs in nursing homes is not evidence-based according to the literature and current national guidelines.

Cranberry and urinary tract infections.

Guay DR.

(*Drugs 2009;69(7):775-807*)

Cranberry products in a variety of formulations have also undergone extensive evaluation over several decades. Cranberry appears to work by inhibiting the adhesion of type I and P-fimbriated uropathogens (e.g. uropathogenic E. coli) to the uroepithelium.

The isolation of the components of cranberry with this activity (anthocyanidin moieties) has been a daunting task, considering the hundreds of compounds found in the fruit and its juice derivatives. Problems still exist with standardization of cranberry products and evaluation of specific key cranberry-derived compounds considered likely to be active moieties.

In general, the preventive efficacy of cranberry has been variable and modest.

Meta-analyses have established that *recurrence rates over 1 year are reduced approximately 35% in young to middle-aged women.*

The efficacy of cranberry in other groups (i.e. elderly, paediatric patients, those with neurogenic bladder, those with chronic indwelling urinary catheters) is questionable.

Adverse events include gastrointestinal intolerance, weight gain (due to the excessive calorie load) and drug-cranberry interactions (due to the inhibitory effect of flavonoids on cytochrome P450).

The findings of the *Cochrane Collaboration support the potential use of cranberry products in the prophylaxis of recurrent UTIs in young and middle-aged women.* However, in light of the heterogeneity of clinical study designs and the *lack of consensus regarding the dosage regimen and formulation to use*, cranberry products cannot be recommended for the prophylaxis of recurrent UTIs at this time.

Prevention of urinary tract infections in nursing homes: lack of evidence-based prescription?

Bergman J, Schjøtt J, Blix HS.

(BioMedCentral Geriatrics, 2011)

1473 residents in 44 Norwegian nursing homes

18% had at least 1 agent recorded as prophylaxis of UTI

- 1) **48%** Methenamine - Esametilentetretamina (Antisettico urinario prodotto della condensazione dell'ammoniaca e della formaldeide. Deve le sue proprietà antibatteriche al fatto che si decompone liberando formaldeide, che agisce come antisettico. È efficace contro i batteri di *Enterobacter aerogenes* e *Proteus mirabilis*, ma non contro i funghi, i batteri a Gram negativo o mandelato. Controindicato in caso di insufficienza renale o epatica.)
Long-term antibiotics are well documented to reduce the rate of UTI, but may be complicated by bacterial resistance and adverse drug reactions. **Nitrofurantoin** should be used with caution in renal impairment.
- 2) **32%** Vitamin C
Long term use of nitrofurantoin is associated with lung fibrosis and peripheral neuropathy.
- 3) **30%** Estrogens, but only in women
Local resistance pattern and individual renal function should therefore be considered before prescribing trimethoprim or nitrofurantoin for long-term use to NH residents.
- 4) **10%** Cranberry products
- 5) **5%** Trimethoprim
- 6) **4%** Nitrofurantoin

Conclusions: prescribing of prophylactic agents for UTIs in nursing homes is not evidence-based according to the literature and current national guidelines.

Sommario

- IRA nel paziente ospedalizzato, con malattia acuta e/o sepsi
- Indicazioni a ricovero, a dimissione, alla dialisi e follow-up
- IRA da infezione delle vie urinarie
- IRA su IRC & Sindrome Cardio-Renale
- Nefropatia da Mezzo di Contrasto
- IRA da malattia ostruttiva delle vie urinarie & la vescica neurologica



SINDROME CARDIO - RENALE

Cardio-Renal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure

Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW.

(Clin J Am Soc Nephrol, 2009;4:2013–26)

ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal Syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference

Davenport A, et al. of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group

(Nephrol Dial Transplant, 2010;25:2077–89)

The “cardiorenal syndrome” terminology has been used more frequently to define this interdependency of the kidney and the heart.

The cross-talk between the kidneys and the heart is important to control blood pressure, renal sodium and water excretion, arterial perfusion and oxygenation of tissues, and, most importantly, the extracellular fluid balance, including intravascular volume.

Sindrome Cardio-Renale

MECCANISMI PATOGENETICI

47% dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto presentano un peggioramento della funzione renale durante i primi 3 giorni di degenza, quando il paziente è ancora ipervolemico

- ↓ funzione renale
⇒ ritenzione di acqua e sodio
- IRA determina modificazioni del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone
- IRA determina anomalie elettrolitiche, iperkaliemia, acidosi metabolica ⇒ aritmia

- SC destro ⇒ ascite
⇒ ↑ pressione intraddominale
⇒ ↓ funzione renale
- SC acuto con riduzione dell'output cardiaco ⇒ ipotensione
⇒ attivazione sistema simpatico
⇒ impairment emodinamica renale
- ↑ PVC nelle fasi iniziali dello SC
⇒ ↑ ritenzione acqua/sodio e attivazione sistema RAA
⇒ ↓ funzione renale

Sindrome Cardio-Renale

PROGNOSI

- Even a small increase in serum creatinine (0.1 mg/dl) will worsen the outcome of patients
- In-hospital mortality was more than double in those with *versus* without worsening renal function (7% *versus* 3%). This significant difference remained at 30 days (10% *versus* 6%) and 6 months (25% *versus* 19%)
- Every 10 ml/min decrease in GFR increased the adjusted HR of cardiovascular death or readmission to the hospital by 10% (1.10, 95%CI 1.07-1.13, *p* 0.001)
- The best identifiers of in-hospital mortality in patients with Acute Heart Failure were
 - 1) Admission BUN > 45 mg/dl and its change during hospitalization
 - 2) Lower systolic BP
 - 3) Higher serum creatinine

Sindrome Cardio-Renale

TERAPIA DIURETICA

Loop diuretics are the mainstay pharmacologic treatment for the management of Acute Heart Failure with volume overload. They rapidly lower the ventricular filling pressure and reduce pulmonary congestion. This leads to improvement of symptoms and may even improve kidney function by decreasing renal venous pressure.

In patients with GFR <30 mL/min/1.73m², standard *thiazide diuretics* may be ineffective and loop diuretics preferred, with infusions more potent than intermittent boluses (**Level 1A**).

Combinations with epithelial sodium channel blockers, *aldosterone antagonists* or *metolazone* should be considered.

Adverse events may occur with the use of loop diuretics:

- electrolyte abnormalities (\downarrow K⁺, Mg⁺, Ca⁺⁺, Na⁺) \Rightarrow arrhythmias
- hypotension
- worsening renal function

Sindrome Cardio-Renale

RESISTENZA AI DIURETICI

Aggressive diuresis may cause hypotension, stimulation of the RAAS system and activation of neurohormones ⇒ *diuretic resistance*

There are strategies to overcome diuretic resistance:

- 1) using the continuous intravenous loop diuretic administration (5-40 mg/h)
- 2) administration of a second diuretic agent, which blocks the distal tubule to provide significant augmentation of the loop diuretic effects:
 - Intravenous Chlorothiazide (500-1000 mg) 30 min before administering loop diuretic
 - Metolazone (2.5-10 mg) orally
- 3) use natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist (Spironolactone 25 mg/die) with concomitant use of loop diuretics, because low- and high-output HF are both hyperaldosteronism state. Mineralocorticoid antagonist may prevent or attenuate diuretic resistance and allow better control of renal sodium and water retention.



Sindrome Cardio-Renale

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

- Therapy with *ACEIs and ARBs* is usually associated with a mild deterioration in renal function, frequently transient and reversible.
- ACEIs and ARBs cause potassium retention.
- There is no absolute serum creatinine level that is a contraindication to the use of ACEIs/ARBs, However, supervision is recommended when the serum creatinine is ≥ 2.75 mg/dL.
- A recent report observed that the combination of ACEIs and ARBs failed to reduce the rate of deterioration of renal function compared to ACEI alone. ARBs alone was not different to placebo alone in a high-risk group.

(Ann Intern Med 2009; Nephrol Dial Transplant, 2010)

Can ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Be Detrimental in CKD Patients?

Onuigbo MAC

(*Nephron Clin Pract*, 2011)

A Brief Critique of the Evidence Base for Renoprotection with RAAS Blockade

Many of the published large RAAS blockade RCTs have strong deficiencies that have been highlighted over the years. These RCTs have several design flaws, and questions abound regarding the general applicability of the trial findings to the general CKD population, more so the older (> 65-year-old) CKD patients.

- Several RAAS blockade RCTs were relatively short term studies (8–12 weeks)
- The RAAS blockade RCTs often enrolled younger patients, usually with well-preserved baseline renal function
- Most of the RCTs involved a middle-aged patient population with relatively few comorbid conditions, previous known exposure to ACEIs or ARBs, proven tolerance to maximum doses of these agents, and patients with well-established drug adherence
- Claims of renoprotection beyond blood pressure lowering have not been proven and are very doubtful

Can ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Be Detrimental in CKD Patients?

(Nephron Clin Pract, 2011)

A Brief Critique of the Evidence Base for Renoprotection with RAAS Blockade

- Methodological flaws in some of the RCTs comprise the use of often unrelated composite end points including both surrogate and nonsurrogate markers, raising doubts about the internal validity of the statistical analysis
- Many of the RCTs contain statistical inconsistencies and apparent aberrations
- Many large RAAS blockade RCTs had a relatively high exclusion criterion for serum creatinine being set at < 2.5 mg/dl, and the observation that the majority of these trials only ended up recruiting and studying patients with mean serum creatinine usually in the more normal 1.3–1.5 mg/dl range, raises some serious questions about the role of a selection bias
- With combination ACEI + ARB or the use of suprathreshold doses of ARBs have only resulted in worse renal outcomes, both in the short and in the long terms

Can ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Be Detrimental in CKD Patients?

(Nephron Clin Pract, 2011)

The Association of Acute Kidney Illness with RAAS Blockade in General

In the last 5 years, several reports were published describing sometimes reversible AKI in CKD patients associated with concurrent RAAS blockade.

The clinical circumstances under which we described worsening renal failure associated with concurrent RAAS blockade include both the absence of any identifiable so-called precipitating risk factor or in association with

- infections
- heart failure exacerbation
- hypotension
- dehydration
- renal artery stenosis
- contrast-induced nephropathy (treatment with ACEI or ARB turned out to be an independent risk predictor: OR 3.08, 95%CI 1.23–7.69, p.016)
- in hospitalized patients.

Can ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Be Detrimental in CKD Patients?

(*Nephron Clin Pract*, 2011)

The Association of Acute Kidney Illness with RAAS Blockade in General

■ A thorough analysis of the US ESRD population growth concluded that there was an ESRD epidemic in the USA. The authors had examined the time trends in the US ESRD population and the diabetes literature; they had come to the conclusion that it could be related to the increasing use of ACEIs and ARBs since the 1990s.

[*Kidney Int*, 2005]

■ A recent literature review revealed an increasing number of reports that have continued to implicate the concurrent use of ACEIs and/or ARBs in the causation and aggravation of AKI on CKD patients following certain specific common procedures:

- postoperative states such as gastric bypass surgery or cardiac surgery
- the use of oral phosphate sodium preparations for lower bowel preparations.

We have proposed that *the prophylactic withholding of ACEIs and/or ARBs, during acute illness, in the perioperative period, and prior to contrast exposure*, should become standard of care, to limit the impact of AKI in CKD patients.

Can ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Be Detrimental in CKD Patients?

(Nephron Clin Pract, 2011)

Conclusion

- Physicians and healthcare providers ought to use ACEIs and/or ARBs with caution, especially in the older patients aged > 65 years.
- These agents have to be used very sparingly in older patients and very close and indefinite monitoring of kidney function, at least every 2 months.
- A repeat serum creatinine assessment is justified a week or so following any dose increase in these agents.
- In some clinical settings, sometimes daily monitoring of serum creatinine is again justified as during acute illness, following contrast exposure and in the perioperative period.
- There should be no resistance to the thought of carrying out a trial discontinuation of the ACEI and/or ARB in any patient presenting with recent progressive loss of GFR, if this GFR loss could not be explained otherwise.

Sommario

- IRA nel paziente ospedalizzato, con malattia acuta e/o sepsi
- Indicazioni a ricovero, a dimissione, alla dialisi e follow-up
- IRA da infezione delle vie urinarie
- IRA su IRC & Sindrome Cardio-Renale
- Nefropatia da Mezzo di Contrasto
- IRA da malattia ostruttiva delle vie urinarie & la vescica neurologica



NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

EFFETTI DEL MDC SUL RENE

In seguito alla somministrazione di MDC il flusso renale presenta dapprima un transitorio aumento, correlato all'iperosmolalità. Ad esso segue una prolungata vasocostrizione con conseguente diminuzione della perfusione renale e del GFR, con accentuazione delle condizioni ipossiche a livello della midollare.

L'effetto nefrotossico si estrinseca sia con un'aumentata permeabilità della membrana basale glomerulare e conseguente proteinuria sia con danno tubulare.

Dopo somministrazione di MDC si verifica un *incremento della concentrazione della creatinina sierica del 25% in termini relativi o di 0,5 mg/dl in termini assoluti.*

L'incremento del livello della creatinina può raggiungere *il picco nei 4-5 giorni che seguono la procedura e rientrare nel range di normalità entro 1-2 settimane* con ripristino completo della funzionalità renale.

FATTORI DI RISCHIO DELLA NEFROPATIA DA MDC

1) correlati al paziente:

- insufficienza renale cronica: $GFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 - GFR 45-60 ml/min/1.73 m² + Diabete mellito (raddoppia il rischio di nefropatia da MDC rispetto al caso in cui vi sia solo IR)
 - o + 2 fattori tra:
 - vasculopatia periferica
 - scompenso cardiaco
 - età >75 aa anemia
 - ipotensione sintomatica
 - disidratazione
 - uso di diuretici o FANS
- disidratazione
- ipovolemia secondaria a scompenso cardiaco
- sindrome nefrosica
- farmaci nefrotossici

2) correlati alla procedura:

- ripetute indagini in breve tempo
- alte dosi di MDC

TRATTAMENTI PROPOSTI PER LA PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA MDC

- Assumere almeno 500 ml di liquidi per os nelle 4 ore prima dell'esame e 2500 ml nelle 24 ore successive
- Assicurare una adeguata idratazione mediante infusione di NaCl 0.9% 1.5 ml/kg/h per 6 ore prima e 1 ml/kg/h nelle 48 ore dopo l'esame
- In caso di procedura d'emergenza: NaHCO₃ 154 mmol/l 1 h prima a 3ml/kg/h e per 6 h successive a 1 ml/kg/h
- Acetilcisteina (Fluimucil) 600 mg x 2 il giorno prima, il giorno stesso e il giorno dopo dell'esame (per effetto antiossidante scavenger sui radicali dell'ossigeno, inibizione della sintesi delle proteine potenzialmente dannose e vasodilatazione) ?
- Sospensione almeno 24-48 ore prima dell'esame di diuretici (per il rischio di disidratazione), antibiotici nefrotossici (gentamicina, kanamicina, amikacina), FANS, metformina, steroidi
- Evitare la ripetizione di indagini con MDC in un tempo breve (non inferiore ad una settimana fatte salve situazioni di urgenza)
- Nei pazienti ad alto rischio usare MdC non ionico a bassa osmolalità
- L'efficacia di diuretici come la furosemide (per diminuire il rischio di ischemia midollare), non è ancora stata accertata ed il loro uso routinario non è consigliato

(Fondamenti sui mezzi di contrasto iodati e reazioni avverse. RadiolMed 2004; Toxicity of contrast media: an update. NedJMed 2008)

RISONANZA MAGNETICA CON CONTRASTO A BASE DI GADOLINO

Fino al 2006 la RM era considerata l'indagine ideale e non tossica per i pazienti con IR. Attualmente l'uso del gadolinio è stato associato a una rara, ma grave complicanza: la **fibrosi sistemica nefrogenica**.

DEFINIZIONE	Severa reazione tissutale di tipo fibrotico correlata all'uso di alcuni MDC a base di gadolinio
CARATTERISTICHE CLINICHE	<ul style="list-style-type: none">• Esordio molto variabile (1-2 gg, fino a oltre 1 anno)• Stadio iniziale: piccole papule rossastre dolenti e pruriginose agli arti• Progressione: lesioni fibrotiche a livello della cute, sottocute e talvolta in corrispondenza di polmoni, muscoli, fegato, cuore• Nel 5% rapidamente ingravescente con possibilità di exitus
FATTORI DI RISCHIO	<ul style="list-style-type: none">• IRC stadi 3 – 4 – 5• Pazienti in IRC già trapiantati• Pazienti in dialisi• Pazienti in attesa di trapianto epatico
COFATTORI DI RISCHIO (ipotetici)	<ul style="list-style-type: none">• Età (> 65 aa; <2 aa)• Chirurgia "maggiore" e vascolare• Episodi trombotici pregressi• Diabete• Assunzione di farmaci nefrotossici (es. chemioterapici)• Uso < 1 settimana di MDC a base di gadolinio• Pregressa reazione allergica a MDC• Grave sepsi• Malattie del sistema immunitario• Terapie con EPO

“Raccomandazioni per l'uso degli agenti di contrasto a base di gadolinio”. Gruppo di Lavoro Misto della Società Italiana di Radiologia – Nefrologia – Neuroradiologia (2007)

Sommario

- IRA nel paziente ospedalizzato, con malattia acuta e/o sepsi
- Indicazioni a ricovero, a dimissione, alla dialisi e follow-up
- IRA da infezione delle vie urinarie
- IRA su IRC & Sindrome Cardio-Renale
- Nefropatia da Mezzo di Contrasto
- IRA da malattia ostruttiva delle vie urinarie & la vescica neurologica



**IRA
&
UROPATIA OSTRUTTIVA
VESCICA NEUROLOGICA**

Uropatie ostruttive

EPIDEMIOLOGIA

(*American Family Physician, 2008;*
Neurology & Urodynamics, 2012)

L'incidenza di ritenzione urinaria nei maschi tra 40-85 anni
= 4.5 - 6.8 ogni 1000 persone/anno.

L'incidenza nel sesso femminile non è ben documentata.

Un uomo di 70 anni ha il 10% di probabilità di avere un episodio di ritenzione acuta d'urina, mentre a 80 anni il rischio aumenta al 30%.

Circa il 50% dell'ostruzione delle basse vie urinarie è secondario all'Ipertrofia Prostatica Benigna (IPB), ma nell'altro 50% è necessario ricercare altre cause.

Prevalenza di insufficienza renale in pazienti con sintomi del tratto urinario inferiore suggestivi per IPB = 8.3 – 13.6% (vs 1.7% senza sintomi). Il rischio aumenta se volume urinario residuo vescicale >100ml.

Non univoca definizione di volume urinario residuo vescicale considerato significativo (50-300ml).

Table 1. Selected Causes of Urinary Retention

<i>Cause</i>	<i>Men</i>	<i>Women</i>	<i>Both</i>
Obstructive	Benign prostatic hyperplasia; <u>meatal stenosis</u> ; paraphimosis; penile constricting bands; phimosis; prostate cancer	<u>Organ prolapse</u> (cystocele, rectocele, uterine prolapse); <u>pelvic mass</u> (gynecologic malignancy, uterine fibroid, ovarian cyst); retroverted impacted gravid uterus	Aneurysmal dilation; bladder calculi; bladder neoplasm; <u>fecal impaction</u> ; gastrointestinal or retroperitoneal malignancy/mass; urethral strictures, foreign bodies, <u>stones, edema</u>
Infectious and inflammatory	Balanitis; prostatic abscess; <u>prostatitis</u>	<u>Acute vulvovaginitis</u> ; vaginal lichen planus; vaginal lichen sclerosis; vaginal pemphigus	Bilharziasis; <u>cystitis</u> ; echinococcosis; Guillain-Barré syndrome; herpes simplex virus; Lyme disease; periurethral abscess; transverses myelitis; tubercular cystitis; urethritis; <u>varicella-zoster virus</u>
Other	Penile trauma, <u>fracture, or laceration</u>	Postpartum complication; urethral sphincter dysfunction (Fowler's syndrome)	Disruption of posterior urethra and bladder neck in pelvic trauma; <u>postoperative complication</u> ; <u>psychogenic</u>

78% dei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca possono sviluppare una ritenzione acuta d'urina

Table 2. Pharmacologic Agents Associated with Urinary Retention

<i>Class</i>	<i>Drugs</i>
Antiarrhythmics	Disopyramide (Norpace); procainamide (Pronestyl); quinidine
Anticholinergics (selected)	Atropine (Atreza); belladonna alkaloids; dicyclomine (Bentyl); flavoxate (Urispas); glycopyrrolate (Robinul); hyoscyamine (Levsin); oxybutynin (Ditropan); propantheline (Pro-Banthine*); <u>scopolamine (Transderm Scop)</u>
Antidepressants	<u>Amitriptyline (Elavil*)</u> ; amoxapine; doxepin (Sinequan*); imipramine (Tofranil); maprotiline (Ludiomil*); <u>nortriptyline (Pamelor)</u>
Antihistamines (selected)	Brompheniramine (Brovex); chlorpheniramine (Chlor-Trimeton); cyproheptadine (Periactin*); diphenhydramine (Benadryl); hydroxyzine (Atarax*)
Antihypertensives	Hydralazine; <u>nifedipine (Procardia)</u>
Antiparkinsonian agents	Amantadine (Symmetrel); benztropine (Cogentin); bromocriptine (Parlodel); <u>levodopa (Larodopa*)</u> ‡; trihexyphenidyl (Artane*)
Antipsychotics	Chlorpromazine (Thorazine*); fluphenazine (Prolixin*); <u>haloperidol (Haldol)</u> ; prochlorperazine (Compazine*); thioridazine (Mellaril*); thiothixene (Navane)
Hormonal agents	Estrogen; progesterone; testosterone
Muscle relaxants	Baclofen (Lioresal); cyclobenzaprine (Flexeril); <u>diazepam (Valium)</u>
Sympathomimetics (alpha-adrenergic agents)	Ephedrine; phenylephrine (Neo-Synephrine); phenylpropanolamine‡; pseudoephedrine (Sudafed)
Sympathomimetics (beta-adrenergic agents)	Isoproterenol (Isuprel); metaproterenol (Alupent); terbutaline (Brethine*)
Miscellaneous	Amphetamines; <u>carbamazepine (Tegretol)</u> ; <u>dopamine (Intropin*)</u> ; mercurial diuretics; nonsteroidal anti-inflammatory drugs (e.g., indomethacin [Indocin]); <u>opioid analgesics (e.g., morphine [Duramorph])</u> ; vincristine (Vincasar PFS)

Table 3. Neurologic Causes of Urinary Retention and Voiding Dysfunction

<i>Lesion Type</i>	<i>Causes</i>
Autonomic or peripheral nerve	Autonomic neuropathy; diabetes mellitus; Guillain-Barré syndrome; herpes zoster virus; Lyme disease; pernicious anemia; poliomyelitis; radical pelvic surgery; sacral agenesis; spinal cord trauma; tabes dorsalis
Brain	Cerebrovascular disease; concussion; multiple sclerosis; neoplasms; tumor; normal pressure hydrocephalus; Parkinson disease; Shy-Drager syndrome
Spinal cord	<p>Circa il 55% dei pazienti con stroke possono avere ritenzione acuta d'urina, principalmente per iporefflessia detrusoriale. La maggior parte ha una risoluzione a 3 mesi</p> Hematoma or abscess, spinal cord trauma, spinal stenosis; spinovascular disease; transverse myelitis; tumors or masses of conus medullaris or cauda equine; myelocoele;

Oltre 45% dei pazienti con DM e il 75-100% con neuropatia periferica diabetica possono sviluppare ritenzione acuta d'urina

Circa il 55% dei pazienti con stroke possono avere ritenzione acuta d'urina, principalmente per iporefflessia detrusoriale. La maggior parte ha una risoluzione a 3 mesi

Uropatie ostruttive

TRATTAMENTO INIZIALE

- Acute urinary retention should be managed by immediate and complete decompression of the bladder through **catheterization**.
- Hematuria, hypotension, and postobstructive diuresis are potential complications of rapid decompression. However, there is no evidence that gradual bladder decompression will decrease these complications.
- In patients with known or suspected BPH, the optimal amount of time to leave a catheter in place is unknown.
- If the bladder is simply drained, > 70% of men will have another episode of urinary retention within 1 week.
- Men with BPH have a greater chance of a successful voiding trial without a catheter if they are treated with alpha-adrenergic blockers for 3 days starting at the time of catheter insertion.

(Selius BA, American Family Physician, 2008)

The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update.

Athanasopoulos A, et al.

(Eur Urol 2011;60(1):94-105)

Review of the current literature and performed an analysis of the efficacy, suitability, and safety of antimuscarinics in the management of men with symptoms of bladder outlet obstruction (BOO) and concomitant overactive bladder (OAB).

EVIDENCE SYNTHESIS:

Treatment options include combination treatment with α -blockers and antimuscarinics, sequential use of α -blockers and antimuscarinics, monotherapy with antimuscarinics, and a combination of antimuscarinics and 5 α -reductase inhibitors. The sequential use of α -blockers and antimuscarinics seems to be the most appropriate approach, and the use of antimuscarinics and α -blockers appears generally to be safe and efficacious.

CONCLUSIONS:

This review infers that the existing data confirm the safety of antimuscarinics administered for the treatment of these patients. The efficacy of antimuscarinics has been proven in different trials regarding different storage symptom end points, but not all end points regarding OAB reached significance. All the reported trials are of short duration (4-12 wk) and include only men with low postvoid residual urine volumes at baseline (<200ml). Overall, the addition of an antimuscarinic to the treatment of a patient with BOO and concomitant OAB seems to offer an amelioration of the symptoms and a moderate improvement in quality of life.

Uropatie ostruttive nella donna

Defining Female Voiding Dysfunction: ICI-RS 2011

Robinson D, Staskin D, Laterza RM, Koelbl H.

- **DEFINIZIONE** = minzione lenta e incompleta associata a sintomi (urgenza, frequenza, nicturia, incontinenza) e alterazioni alle prove urodinamiche
- 66.6% delle donne presenta sintomi delle basse vie urinarie
- Considerando come significativo un residuo post-minzionale > 100ml, l'incidenza in una popolazione femminile raggiunge il 10%
- **CAUSE** = ipotonia o deficit contrattile del detrusore (farmacologica, età correlata, ritenzione cronica, neurogenica, lesioni midollari), ostruzione allo svuotamento vescicale (prolasso urogenitale, stenosi uretrale, neurogena, complicanze jatrogene post-chirurgiche)
- Tutte le donne con sintomi da alterato svuotamento dovrebbero essere indagate con la misurazione del residuo post-minzionale e un'uroflussimetria (sebbene non esista ancora un consenso nella donna sui parametri di normalità)
- **TERAPIE** = cateterizzazione temporanea nelle complicanze post-chirurgiche, dilatazione uretrale o correzione chirurgica dei prolassi, alfa-litici nell'ostruzione dello svuotamento vescicale (alcune piccole ma significative evidenze di efficacia), antimuscarinici per l'iperattività detrusoriale (valutando attentamente l'effetto sul volume residuo post-minzionale)

(Neurourology and Urodynamics, 2012)

Rehabilitation in practice: neurogenic lower urinary tract dysfunction and its management.

Panicker JN, de Sèze M, Fowler CJ.

(Clinical Rehabilitation, 2010)

Clinical messages

- History, bladder diary, measurement of post void residual urine form the cornerstone of the evaluation of neurogenic lower urinary tract dysfunction. Urodynamics are useful in evaluating and following up lower urinary tract dysfunction in several situations.
- Antimuscarinic medications are the first line treatment for detrusor overactivity and newer agents may be associated with less side-effects.
- Clean intermittent self catheterization is the preferred management for impaired voiding.
- Injection of botulinum toxin A into the detrusor muscle appears to be a promising treatment for refractory detrusor overactivity.

Ultrasonography is used to assess the degree of incomplete bladder emptying, and for assessing the upper tracts. Urodynamic tests assess detrusor and bladder outlet function and give fundamental information about detrusor pressure and thus the risk factor for upper tract damage.

Self-catheterization should be initiated if the post-void residual urine is > 100 mL or exceeds 1/3 of bladder capacity,

Sommario

- IRA nel paziente ospedalizzato, con malattia acuta e/o sepsi
- Indicazioni a ricovero, a dimissione, alla dialisi e follow-up
- IRA da infezione delle vie urinarie
- IRA su IRC & Sindrome Cardio-Renale
- Nefropatia da Mezzo di Contrasto
- IRA da malattia ostruttiva delle vie urinarie & la vescica neurologica