

FIMPAGGIORNA 2007
IL PEDIATRA E LE SPECIALITA'
Caserta, 19 Aprile 2007

SESSIONE INTERATTIVA

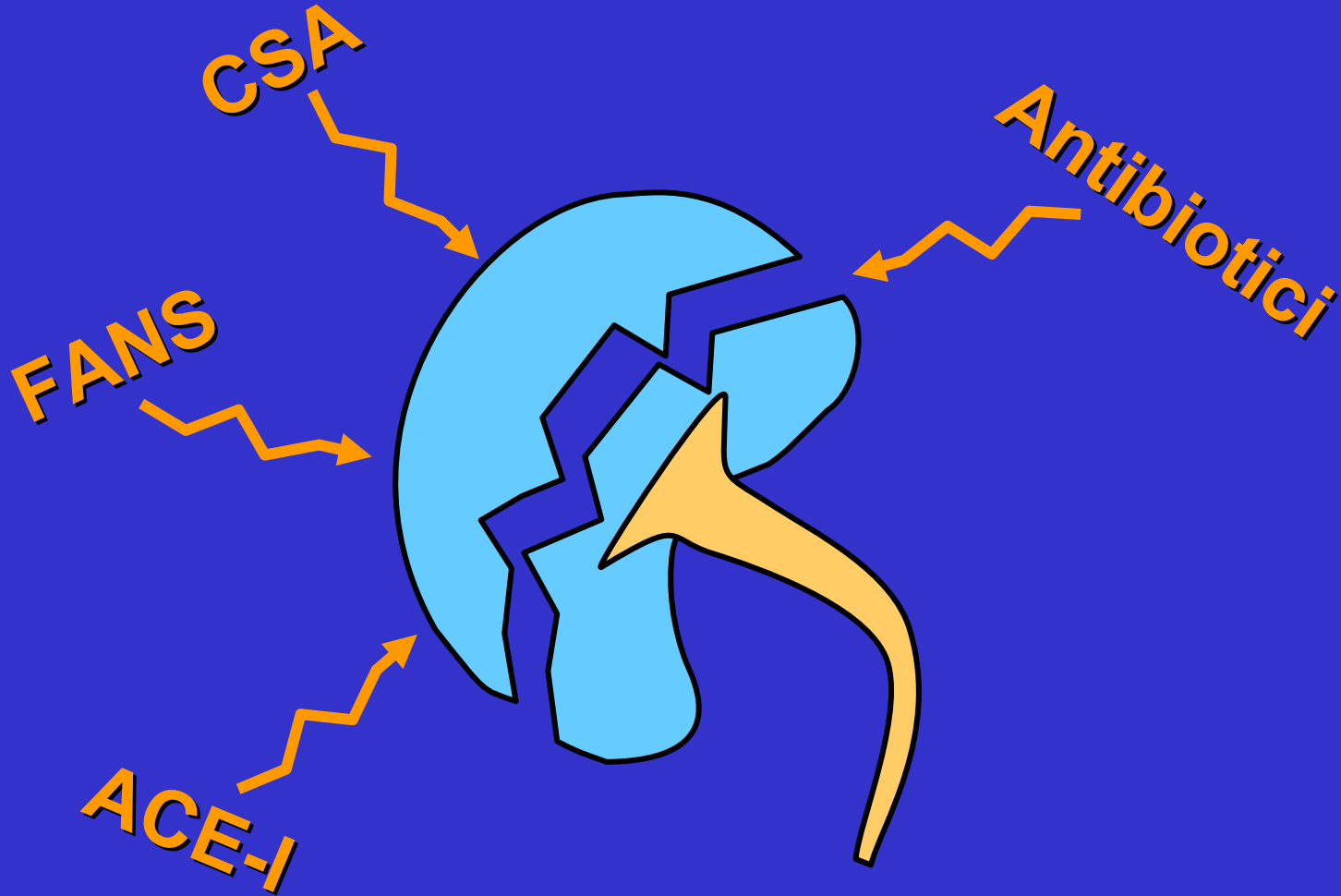
**L'USO DEI FARMACI NEL BAMBINO CON
NEFROPATIA**

C. PECORARO

**Dipartimento di NefroUrologia, Ospedale Pediatrico
"Santobono", Napoli**

NEFROLOGO

PEDIATRA



**Malattia renale:
fattore di rischio**

```
graph TD; A[Malattia renale: fattore di rischio] --> B[Danno da farmaci]; B --> C[Difetto di eliminazione]; B --> D[Rene: organo bersaglio]; C --> E[Danno sistemico]; D --> F[Danno renale];
```

**Danno da
farmaci**

Difetto di eliminazione

Rene: organo bersaglio

Danno sistemico

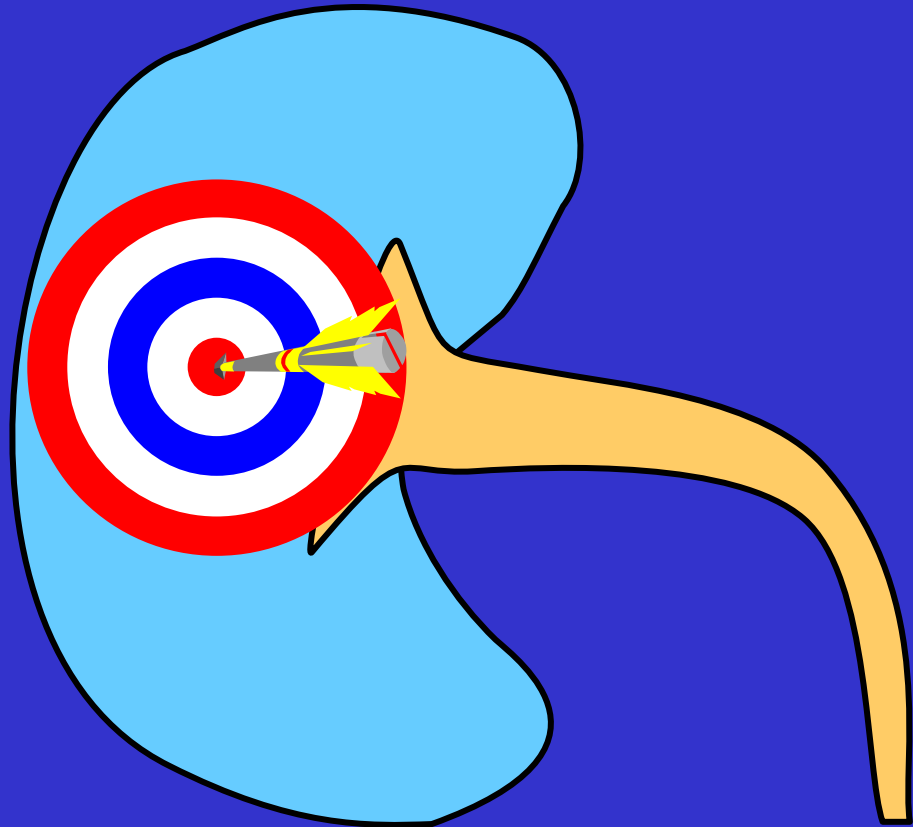
Danno renale

Principale via di eliminazione

↑ flusso ematico

attività metabolica

superficie endoteliale



Accumulo di farmaci e metaboliti

Malattia intercorrente

```
graph TD; A[Malattia intercorrente] --> B[Recidiva sindrome nefrosica]; A --> C[Macroematuria IgAN ALPORT]; A --> D[↑ progressione IRC];
```

**Recidiva sindrome
nefrosica**

**Macroematuria IgAN
ALPORT**

↑ progressione IRC

Meccanismi di danno renale da farmaci

Tubulare diretto
(aminoglicosidi)

Necrosi
tubulare

Immunomediato
(β lattamici, FANS)

Nefrite
tub. Int.

\downarrow perfusione
(ACE-I, FANS, CSA)

IRA prerenale
 \uparrow K⁺

\uparrow azione
farmacologica
(diuretici)

- Alcalosi metabolica ipokaliemica
- Iperkaliemia

Alterato
metabolismo
(ACE-I)

Acidosi
metabolica
iperkaliemica

RENE: funzionalmente poliedrico

Equilibrio
elettrolitico

Equilibrio
acido-base

Secrezione
dei farmaci

Regolazione
pressione
arteriosa

Rimozione
prodotti del
catabolismo

Eliminazione dei farmaci

Sviluppo

Secrezione =

Filtrazione + secrezione tubulare -
riassorbimento tubulare

Metabolismo

DOMANDA N°1

Bambina di 5 anni con Pielonefrite Acuta su Nefropatia da RVU sinistra con VFG : 118 ml/min/1.73 m² S.C.. La scintigrafia renale con MAG3 mostra ERPF 21% a sin e 79% a dx. L'antibiogramma mostra sensibilità ai soli aminoglicosidici. Si prescrive:

- A) Associazione di AB diversi per evitare il rischio di nefrotossicità e ototossicità
- B) Netilmicina alla dose di 6 mg/Kg/die
- C) Netilmicina alla dose di 3 mg/Kg/die
- D) Netilmicina alla dose di 1 mg/Kg/die

Risposta alla domanda 1:

B) NETILMICINA 6 mg/Kg/die

Perché:

- ❖ **funzione renale totale nella norma**
- ❖ **normale eliminazione del farmaco garantita dal rene sano**

Conclusioni

- ❖ **una nefropatia monolaterale non pone condizioni particolari all'uso dei farmaci**

AMINOGLICOSIDI

AB nefrotossici "tout court"

50% di IRA da farmaci

Molto usati: ↑ neonato

Eliminati per via renale

❖ **Glicoproteina 330 tubulare**

❖ **No oliguria**

❖ **Proteine a ↓ P.M. e enzimi tubulari anticipano ↑ pCrea**

FATTORI DI RISCHIO DELLA TOSSICITA' DA AMINOGLICOSIDI

INTRINSECI

Tossicità intrinseca
(gentamicina > tobramicina > amikacina > netilmicina)

Schema di
somministrazione

Durata

Monitoraggio

ESTRINSECI

Patologie associate

- ❖ Anossia e iperbil. neonato
- ❖ Sepsi
- ❖ Disordini idroelettrolitici
- ❖ Ipovolemia
- ❖ Insuff. renale

Altri farmaci

- ❖ AB: cefalo-g
- ❖ Indometacina
- ❖ Diuretici
- ❖ Mezzi di contrasto

DOMANDA N° 2

Lattante con sepsi da E.Coli a partenza urinaria con insufficienza renale cronica (VFG:35 ml/min/1.73 m² S.C.) da nefropatia da RVU congenita. L'antibiogramma mostra ottima sensibilità al Ceftazidime. Si prescrive:

- Ceftazidime 30 mg/Kg/ dose ogni 8 ore
- B) Ceftazidime 30 mg/Kg/ dose ogni 16 ore
- C) Ceftazidime 30 mg/Kg/ dose ogni 24 ore
- D) Ceftazidime 15 mg/Kg/ dose ogni 8 ore

Risposta alla domanda 2:

CEFTAZIDIME 30 mg/kg/dose ogni 16 ore
invece che ogni 8 ore

Perché: Rischio di tossicità da accumulo per ridotta eliminazione da insufficienza renale (VFG: 35 ml/mm/1.73 m² s.c.)

Conclusioni L'insufficienza renale richiede una modifica dello schema terapeutico che per gli antibiotici, in genere, consiste nell'allungamento dell'intervallo di tempo tra la somministrazione di una normale dose unitaria

CEFALOSPORINE

Molto usate
(3^a generazione) in neonato
e bambino con sepsi

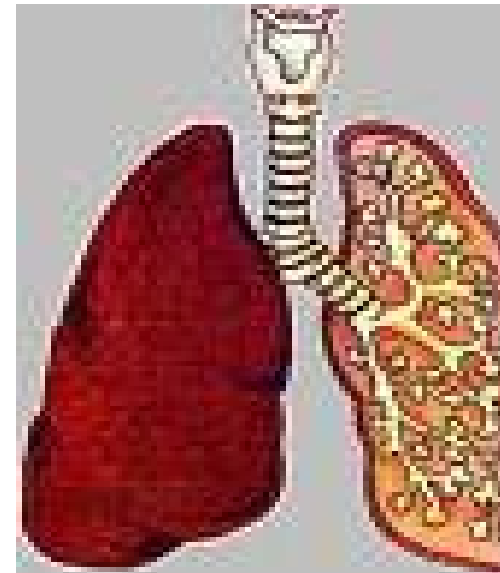
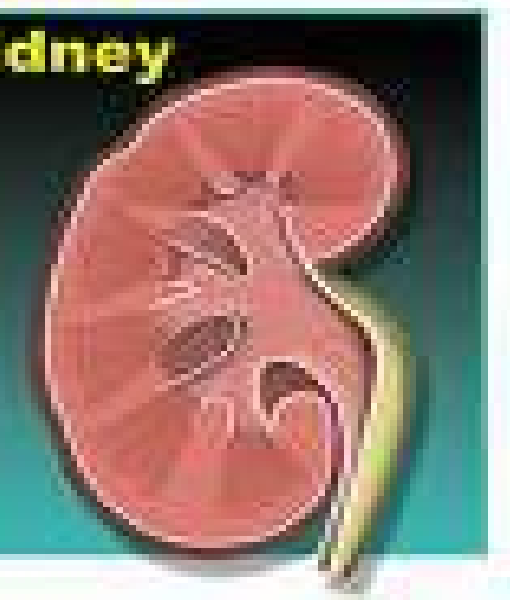
Basso potenziale di
nefrotossicità:
- diretta -immunomediata

Trasporto attivo dai cap.
peritub. Con sistema acidi
organici

- ❖ **Ordine decrescente di**
nefrotossicità: cefaloglicina
> cefaloridina > cefaclor >
cefazolina > cefatolina >>
cefalexina > ceftazidime -
cefixime
- ❖ **ceftazidime e cefixime:**
meno tossici in assoluto

CLEARANCE DEI FARMACI NELLA INSUFFICIENZA RENALE

- Clearance di F:
$$\frac{\text{Concentr. Plasmatica F}}{\text{Velocità Eliminazione F}}$$



FARMACI A PREVALENTE ELIMINAZIONE RENALE

Velocità di escrezione di F “proporzionale” al VFG

Dose di F somministrata ridotta in maniera proporzionale alla riduzione di VFG: Metodi basati su Nomogrammi

Modifiche di Dose di F escreto da rene, raramente necessaria con $VFG > 50\%$ V.N.

EFFETTI DELLA MALATTIA RENALE SULLA ELIMINAZIONE NON RENALE DEI FARMACI

- Metabolismo Epatico dei Farmaci
- Escrezione dei metaboliti oggetto della BioTrasformazione
- Interazione Farmaco-Proteica: l'Uremia inibisce il legame Farmaco-Proteico tra numerosi "Farmaci acidi" e Albumina: aumenta la quota libera, ma aumenta anche il metabolismo epatico. Conseguenza: quota totale ridotta, ma quota libera imm modificata. Il monitoraggio sulla quota totale può portare ad aumenti "tossici" della dose somministrata.

FARMACI CON RIDOTTO LEGAME PROTEICO NELLA INSUFFICIENZA RENALE

- Cefalosporine
- Furosemide
- Penicilline
- Fenobarbital
- Fenitoina
- Salicilati
- Sulfonamidi
- Ac. Valproico
- Warfarin

ADEGUAMENTO DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA ALLA INSUFFICIENZA RENALE

METODO **I**

Allungamento dell'**I**ntervallo tra dosi normali

Ampie oscillazioni dei livelli tra "picco" e "valle":

farmaci con ampio range terapeutico e lunga emivita

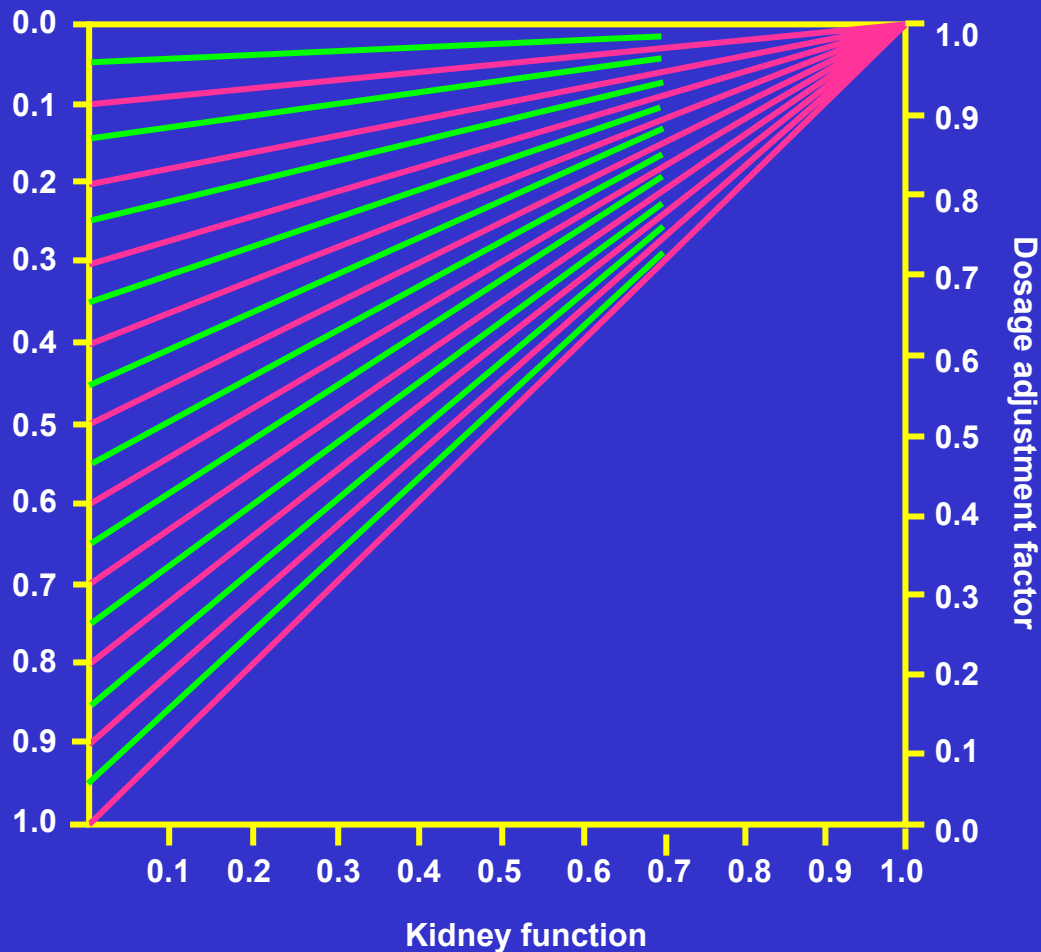
METODO **D**

Riduzione della singola **D**ose con intervallo normale

Livelli plasmatici costanti

farmaci con range terapeutico stretto e emivita breve

Normogramma per il calcolo della modifica della somministrazione dei farmaci nella insufficienza renale *(Bjornsson TD, 198)*



METODO I = n° ore tra dosi /

METODO D = dose unitaria X

DOMANDA N° 3

Bambino di 10 anni con Nefropatia a depositi mesangiali di IgA (malattia di Berger) con macroematuria in atto. Da 2 giorni febbre da “otite”. Al controllo in D.H. di 1 mese prima: VFG 70 ml/1.73 m² S.C., proteinuria 1,8 g/die. In terapia con ACE-I. Per l’otite prescriviamo Amoxicillina + Ac. Clavulanico 25 mg/Kg ogni 12 ore; come antipiretico e antidolorifico prescriviamo:

- A) Paracetamolo 10 mg/Kg/dose
- B) Paracetamolo 5 mg/Kg/dose
- C) Morniflumato supposte 285 mg/dose
- D) Morniflumato supposte 142 mg/dose

Risposta alla domanda 3:

A) PARACETAMOLO 10 mg/Kg/dose ogni 4 ore

- Perché:
- ❖ eliminazione epatica
 - ❖ richiede allungamento intervallo tra le dosi con insufficienza renale di grado severo
 - ❖ FANS: "rischiosi" nella insufficienza renale

- Conclusioni
- 1) Il Paracetamolo è l'analgesico-antipiretico di scelta per uso episodico nel bambino e in tutti i pz. Con malattia renale
 - 2) Le miscele di analgesici sono bandite per l'aumentato rischio di danno renale
 - 3) I FANS da evitare in gravidanza e nei pz. Con malattia renale o con deplezione di volume

Am J Kidney Dis 1996, 27: 162-

Am J Kidney Dis 1998, 28: 556-

FANS

DANNI EMODINAMICI

↓
COX 1 e 2

↓ PG (PGE₂)

↓ Perfusione renale

- ❖ IRC
- ❖ SN
- ❖ Insuff. Cardiaca
- ❖ Deplezione di volume
- ❖ Trapianto renale

DANNI ORGANICI

- ❖ TIN
- ❖ SN
- ❖ Necrosi papillare
- ❖ ↑ Na⁺ e ↑ K⁺

DOMANDA N° 4

Ragazzo di 13 anni portatore di trapianto renale. Ipertensione arteriosa severa da stenosi della anastomosi arteriosa, resistente a varie terapie antiipertensive di associazione. Inizia terapia con ACE-I (Enalapril 2,5 mg) con buona risposta della P.A.; ma.....

- A) Aumenta la creatininemia
- B) Sviluppa iperpotassiemia**
- C) Sviluppa acidosi metabolica
- D) Tutte le precedenti

Risposta alla domanda 4:

D) Aumenta la creatininemia Sviluppa acidosi con iperpotassiemi

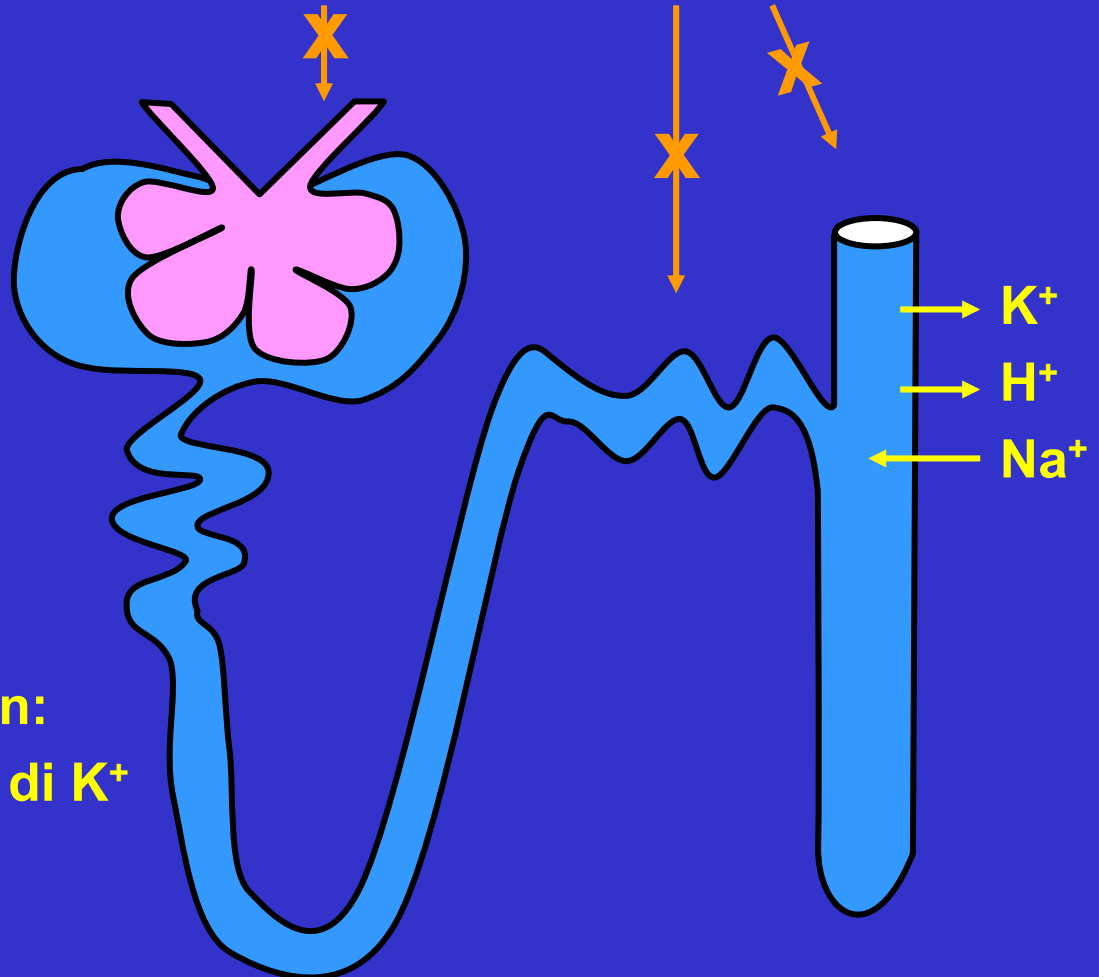
Perché: ❖ la mancata azione vasocostrittiva di AGII su arteriola efferente → ↓ Pressione Effettiva di Filtrazione → ↓ VFG

❖ ↓ AG II → ipoaldosteronismo → acidosi metabolica iperkalemica

Conclusioni Evitare ACE-I in caso di stenosi arteria renale in monorene. Cautela con gli ACE-I nella IRC per ipopotassiemia

ACE - I

↑ Renina → Ang I → ↓ Ang II → ↓ Aldosterone



perpotassiemia anche con:

- diuretici risparmiatori di K^+
- Sulfametossazolo

DOMANDA N° 5

Bambino di 7 anni con Sindrome Nefrosica corticoresistente in terapia con Ciclosporina A (CSA). Per una pneumopatia da Mycoplasma Pneumoniae pratica terapia con Eritromicina (E). Prendiamo i seguenti provvedimenti: monitoriamo i livelli ematici di CSA e, eventualmente,.....:

- A) Riduciamo la dose di E**
- B) Aumentiamo la dose di E**
- C) Riduciamo la dose di CSA**
- D) Aumentiamo la dose di CSA**

Risposta alla domanda 5:

C) Monitoriamo i livelli ematici di CSA e se risultano oltre range, ne riduciamo la dose

Perché: L'eritromicina inibisce il citocromo P-450 e fa aumentare i livelli ematici di CSA. Per evitare effetti tossici da CSA e ottenere gli effetti terapeutici di eritromicina, si riduce la dose di CSA

Conclusioni Nei soggetti in terapia con CSA considerare le interazioni di eventuali farmaci da somministrare per evitare il rischio di tossicità o di sottoesposizione

CICLOSPORINA A

**Endecapeptide derivato da
"Tolycolpladium inflatum"**

Inibitore di calcineurina

↓ IL 2 e altre citochine

- ❖ **Metabolizzata in prodotti inattivi da citocromo P-450**
- ❖ **Farmaci che inibiscono P-450
↑ livelli ematici di CSA**
- ❖ **Farmaci che attivano P-450
↓ livelli ematici di CSA**

EFFETTI COLLATERALI DA CSA

NEFROTOSSICITA'

NEFROLOGICA

costrizione art
afferente
↓ GFR e ↓ PRP

effetti dipendenti

irreversibili

NEFROPATIA DA CSA

- ❖ arteriolopatia
- ❖ fibrosi interstiziale
- ❖ atrofia tubulare

IPERTENSIONE ARTERIOSA

↑ VEC

↑

↑ riassorbimento Na

↑

costrizione art
afferente

↑ resistenza
periferica
generalizzata

FARMACI CHE INTERFERISCONO CON CITOCROMO P-450 E INFLUENZANO I LIVELLI EMATICI DEGLI INIBITORI DELLA CALCINEURINA

AUMENTO DEI LIVELLI EMATICI

Aminoglicosidi
Calcioantagonisti
Macrolidi
(Eritromicina - Claritromicina)
Fluconazolo
Imipenem
Metoclopramide
Metronidazolo
Chinolonici
FANS

DIMINUZIONE DEI LIVELLI EMATICI

- ❖ **Acido valproico**
- ❖ **Barbiturici**
- ❖ **Carbamazepina**
- ❖ **Isoniazide**
- ❖ **Rifampicina**
- ❖ **Sulfamidici**

DANNO RENALE DA FARMACI

EPIDEMIOLOGIA

ADULTO

20% di IRA dovuto a farmaci con trend in aumento ultimi 20 anni

BAMBINO

Dati sistematici non disponibili (< 10% totale con trend in aumento neonato (↑ basso peso)

FARMACI PIU' COINVOLTI

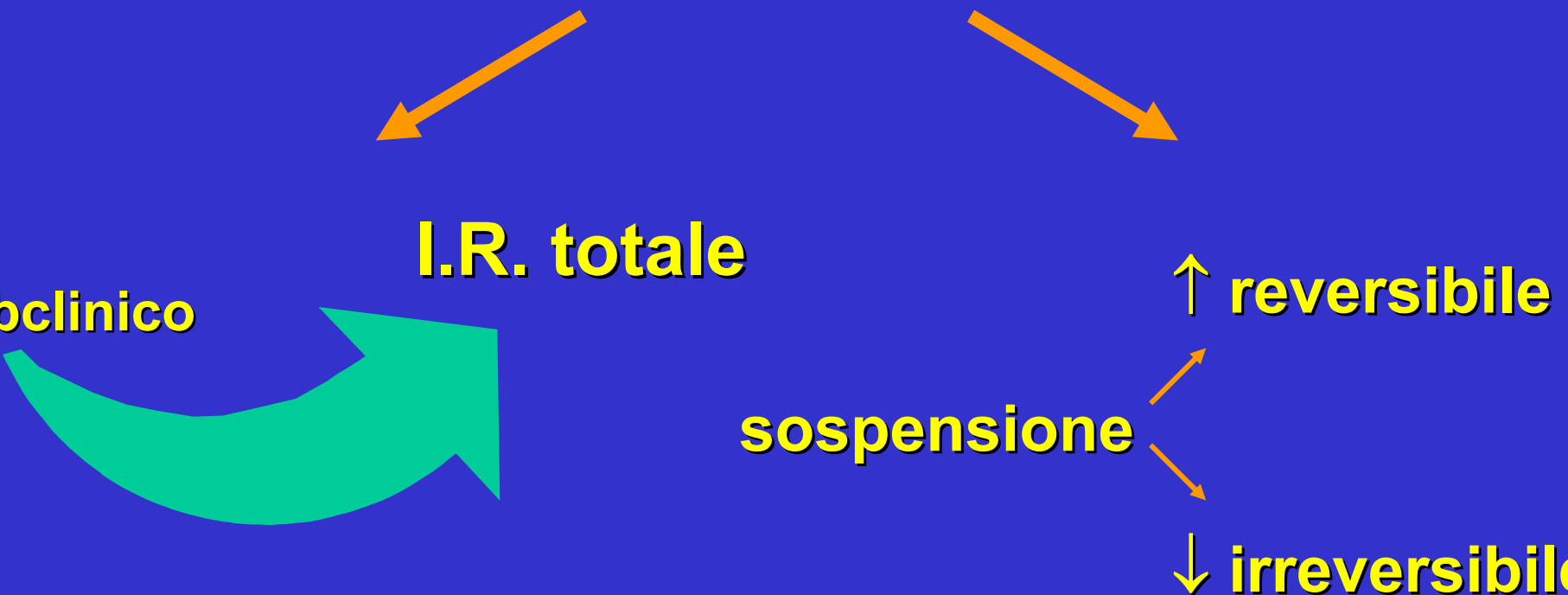
Antibiotici

FANS

ACE-I

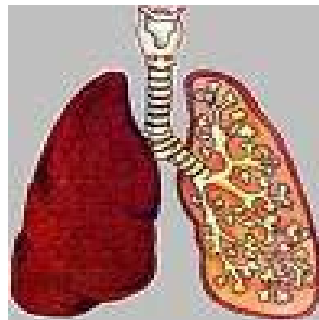
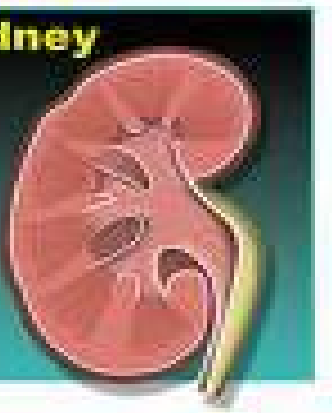
CSA

VARIABILITA' DEL DANNO RENALE DA FARMACI



CLEARANCE DEI FARMACI NELLA INSUFFICIENZA RENALE

- Clearance di F: $\frac{\text{Concentr. Plasmatica F}}{\text{Velocità Eliminazione F}}$



CLEARANCE DEI FARMACI DURANTE LA DIALISI

- La Dialisi ha aggiunto una dimensione nuova all'uso dei farmaci nei soggetti con Insufficienza Renale
- Dializzabilità del Farmaco: la sua entità determina l'esigenza o meno di dosi supplementari

DIALISI

EXTRACORPOREA

DIALISI

PERITONEALE

DIALISI EXTRACORPOREA

*Cosa determina la **Dializzabilità** del Farmaco?*

Fattori Legati al Farmaco

Caratteristiche Fisico-Chimiche

Peso Molecolare

Legame alle Proteine

Volume di Distribuzione

Idro/Lipo Solubilità

Plasma (Metabolic)

Clearance (Dialysis + Non Renal Clearance)

Dialysis Clear. > 30%

Fattori legati alla Dialisi

Aspetti Tecnici

- **Membrana Dialitica: pori, superficie, geom.**
- **Flusso Ematico**
- **Flusso Dialisato**

TABELLE PER L'AGGIUSTAMENTO DELLA DOSE NELLA IR E DIALIZZABILITA DEI FARMACI

HEMODIALYSIS

UG	CONVENTIONAL(KUF)	HIGH PERMEABILITY (KUF)	PERITONEAL
Aciclovir	<i>U</i>	<i>No (40)</i>	<i>ND</i>
Aciclovir	<i>U</i>	<i>ND</i>	<i>U</i>
Aciclovir	<i>ND</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>
Aciclovir	<i>ND</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>
Aciclovir (diacetolol)	<i>Yes (NS)</i>	<i>L</i>	<i>ND</i>
Aciclovir	<i>Yes (NS)</i>	<i>L</i>	<i>No</i>
Aciclovir	<i>U</i>	<i>ND</i>	<i>No</i>
Aciclovir	<i>U</i>	<i>ND</i>	<i>U</i>
Aciclovir	<i>U</i>	<i>ND</i>	<i>U</i>
Aciclovir	<i>Yes (7.5)</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>

DIALIZZABILITA' IN CONDIZIONI SPECIALI

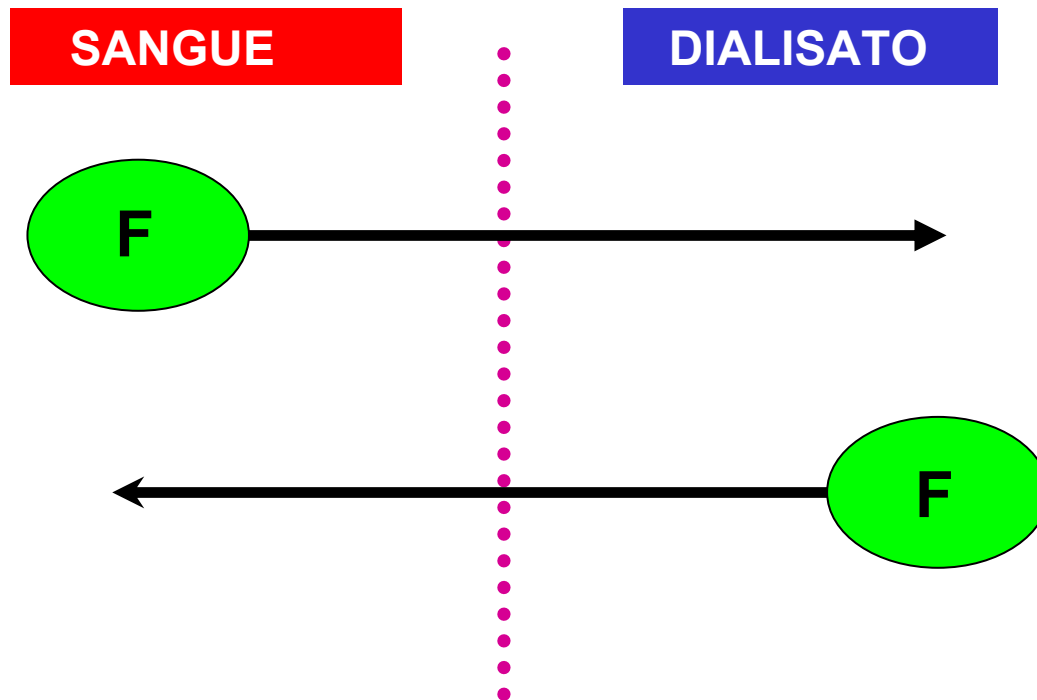
DIALISI AD “ALTA
PERMEABILITA'/EFFICIENZA”

TECNICHE DI DEPURAZIONE SOSTITUTIVA
CONTINUA (CRRT): CAVH, CVVH, CAVHD,
CVVHD, CAVHDF, SCUF, CAVHFD, ETC.

PLASMAFERESI

DIALISI PERITONEALE

FARMACOCINETICA



CLEARANCE DEL FARMACO DAL SANGUE NEL DIALISATO

Fattori Determinanti

Legame Proteine Plasmatiche

Volume di Distribuzione

Flusso del Dializzato

Stato della Membrana Peritoneale

Funzione Renale Residua

Peso Molecolare

LEGAME FARMACO-PROTEICO

forte (>90%, aspirina, warfarin, anticonvulsivanti). Scarsa dializzabilità

debole (<50%, molti antimicrobici). Alta Dializzabilità
trattamento Peritonite

VOLUME DI DISTRIBUZIONE

**Grande VD (>5L/Kg): F Liposolubile distribuito nei tessuti
(AntiDepressivi, Digossina): Scarsa Dializzabilità**

**Piccolo VD (<1L/Kg): F Idrosolubile, molto presente in circolo
loco nei tessuti (Molti AB): Alta Dializzabilità**

**Rapporto VD Sist / Volume Dialisato: principale Determinante
della Clearance Dialitica. E' inversamente proporzionale al
gradiente di Concentrazione S/D**

SOMMINISTRAZIONE *INTRAPERITONEALE* DI FARMACI

- Usualmente per produrre effetto locale (es. AB per Peritonite)
- Talvolta per Effetto Sistemico: passaggio dal Dialisato al Sangue: “Clearance”
- Solo in questa circostanza la “Clearance” avviene *dal* Dialisato *al* Sangue
- Vari Fattori legati al *Farmaco* e alla *Dialisi* influenzano il passaggio del Farmaco

CLEARANCE DEL FARMACO DAL DIALISATO AL SANGUE

*Fattori determinanti
legati al farmaco*

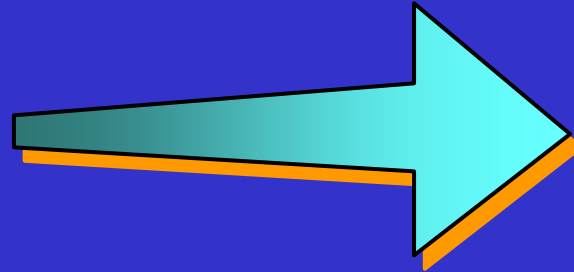
*Fattori determinanti
legati alla dialisi*

Volume di Distribuzione
Peso Molecolare

- Tipo di Dialisi
Peritoneale (APD, CPD)
- Somministrazione
Continua VS
Intermittente
- Peritonite

CONCLUSIONI

Armamentario
farmacologico
in espansione



↑ elenco dei
farmaci (nefro)tossici

CONOSCERE

PREVENIRE

DIAGNOSTICAR

DANNO RENALE E SISTEMICO
DA FARMACI