



## Stadiazione della CKD

La stadiazione della CKD segue una corretta diagnosi e ha come obiettivo quello di facilitare un corretto monitoraggio e trattamento del paziente.

La stadiazione del paziente viene eseguita basandosi sulla valutazione della concentrazione di creatinina sierica o della dimetilarginina simmetrica (SDMA), o (preferibilmente) di entrambe, misurate nel paziente a digiuno, in almeno 2 occasioni. Il paziente deve essere poi “sotto-stadiato” sulla base della proteinuria e del valore di pressione arteriosa sistolica.

In funzione dello Stadio IRIS, sono fornite raccomandazioni empiriche e/o, quando possibile, basate sull’evidenza scientifica, sul trattamento che sarebbe utile impostare. Alcune indicazioni prognostiche possono essere fornite basandosi sull’esperienza clinica e tenendo conto della risposta al trattamento. I dati di letteratura a tal proposito sono scarsi.

### 1. Stadiazione la CKD sulla base della creatinina sierica e della SDMA

Stadio	Creatinina sierica mg/dl SDMA µg/dl		Commenti
	Cane	Gatto	
1	<1.4 <18	<1.6 <18	<p>Paziente non iperazotemico e con valori normali o (moderati aumenti) di SDMA. Sono presenti altre alterazioni “renali” quali per esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• incapacità di concentrare le urine in assenza di cause non-renali identificabili</li> <li>• alterazioni alla palpazione renale o alterazioni renali riscontrabili con l’ecografia</li> <li>• alterazioni alla palpazione renale o alterazioni renali riscontrabili con l’ecografia</li> <li>• proteinuria di origine renale</li> <li>• esiti biotici renali anormali</li> <li>• aumento della concentrazione di creatinina sierica o SDMA in più campionamenti successivi (ma all’interno dell’intervallo di riferimento)</li> <li>• aumento persistente della SDMA (&gt;14 µg/dl) che potrebbe essere usato per la diagnosi precoce di CKD</li> </ul>

Stadio	Creatinina sierica mg/dl	SDMA µg/dl	Commenti
<b>2</b>	1.4-2.8 18-35	1.6-2.8 18-25	Iperazotemia lieve (il limite inferiore dell'intervallo IRIS spesso cade all'interno dell'intervallo di riferimento di normalità per molti laboratori); nonostante la bassa sensibilità della creatinina come test di screening, animali con concentrazioni di creatinina vicina al limite superiore spesso hanno una ridotta funzionalità escretoria renale. Aumento moderato della SDMA. Segni clinici generalmente blandi o assenti.
<b>3</b>	2.9-5.0 36-54	2.9-5.0 26-38	Iperazotemia moderata. Possono essere presenti segni clinici extrarenali, con gravità variabile. Se non sono presenti segni clinici, il paziente può essere considerato uno Stadio 3 iniziale, mentre la presenza di più segni clinici o gravi segni clinici sistemici, possono far classificare il paziente come Stadio 3 avanzato.
<b>4</b>	>5 >54	>5 >38	Segni clinici di solito presenti, maggior rischio di sviluppare segni clinici sistemici o crisi uremica

## Discrepanza tra creatinina e SDMA e linee guida IRIS per la CKD

La stadiazione della CKD è ad oggi basata sulla concentrazione sierica di creatinina e della concentrazione di SDMA valutate a digiuno. Si pensa che la concentrazione di SDMA possa essere un marker più sensibile, meno impattato dalla perdita di massa muscolare. Conoscendo il valore di creatinina e di SDMA possono essere fatte considerazioni aggiuntive:

- **cani o gatti adulti** con concentrazioni di creatinina <1.4 o 1.6 mg/dl, rispettivamente, ma con SDMA >18 µg/dl in modo persistente possono essere considerati come Stadio IRIS 2.
- in pazienti con **basso Body Condition Score** (punteggio di condizione corporea, ovvero "Body Condition Score" - BCS) in stadio IRIS CKD 2, una SDMA >35 µg/dl (nel cane) o 25 µg/dl (nel gatto) può indicare una sottostima del grado di disfunzione renale. Considerare di trattare il paziente come raccomandato per pazienti IRIS CKD Stadio 3.
- in pazienti con **basso BCS Stadio IRIS CKD 3** con una SDMA >54 µg/dl (nel cane) o 38 µg/dl (nel gatto), potrebbe essere sottostimata la disfunzione renale. Considerare il trattamento raccomandato per pazienti IRIS CKD Stadio 4.

### 2a. "Sotto-stadiazione" basata sulla proteinuria

L'obiettivo è identificare la proteinuria di origine renale, escludendo le cause di proteinuria pre e post renale.

**L'utilizzo del dispstick urinario può dare risultati falsi positivi; considerare quindi sempre metodiche di screening più specifiche.**

Il rapporto tra le proteine urinarie e la creatinina urinaria (UPC o PU/CU) deve essere sempre valutato dopo aver escluso infezioni del tratto urinario, emorragie o pigmenturia di altra natura e dopo aver

escluso disproteinemie tramite quantificazione delle proteine plasmatiche (rare). Idealmente, la sottostadiazione basata sulla proteinuria dovrebbe eseguita sulla base di almeno 2 campioni di urine raccolti in un arco di tempo di almeno 2 settimane.

UPC o PU/CU		Sotto-stadio
Cane	Gatto	
<0.2	<0.2	Non proteinurico
0.2-0.5	0.2-0.4	Proteinuria borderline
>0.5	>0.4	Proteinurico

Pazienti con proteinuria borderline in modo persistente dovrebbero essere rivalutati nell'arco di 2 mesi e conseguentemente ri-classificati.

Animali con UPC classificati come non proteinurici o proteinurici borderline potrebbero essere "microalbuminurici" o meglio "albuminurici". Il significato della albuminuria di lieve entità nel predire lo sviluppo di una nefropatia futura, non è ad oggi conosciuto. La raccomandazione IRIS è quella di continuare a monitorare il valore di proteinuria fino ad un chiaro inquadramento del paziente.

La proteinuria tende a ridursi con l'aggravamento della disfunzione renale, animali in Stadio 3 e 4 possono essere meno proteinurici.

Il rapporto UPC o PU/CU può essere monitorato ad intervalli, per valutare la risposta al trattamento, ridurre l'ipertensione glomerulare, la pressione di filtrazione glomerulare e quindi la proteinuria.

## 2b. "Sotto-stadiazione" sulla pressione arteriosa sistolica

Il paziente deve essere approcciato correttamente per la misurazione della pressione arteriosa e abituato, per quanto possibile, alla metodica di misurazione. È necessario, inoltre, eseguire più misurazioni. La stadiazione deve essere eseguita dopo varie valutazioni del valore pressorio, preferibilmente in giorni differenti, ma può essere accettabile se basata su misurazioni pressorie eseguite a distanza di alcune ore (almeno due) durante la stessagiornata.

La "sotto-stadiazione" basata sulla pressione arteriosa tiene conto del valore pressorio sistolico (Systolic Arterial Pressure - SAP - che è connessa al grado di rischio di danno agli organi target), dell'evidenza di un danno agli organi target già presente e delle complicazioni ad esso legate.

Pressione arteriosa sistolica (SAP)	Sottostadio	Rischio di danno d'organo futuro
<140	Normoteso	Minimo
140-159	Ipertensione borderline	Basso
160-179	Iperteso	Moderato
≥180	Gravemente iperteso	Alto

Alcune razze di cani tendono ad avere un valore pressorio arterioso più alto, in modo particolare i levrieri. Se fossero disponibili, sarebbe meglio utilizzare intervalli di riferimento specifici per le diverse razze.

La classificazione del rischio di danno d'organo nelle razze con pressione più elevata dovrebbe essere modificata, come di seguito:

- rischio minimo: sistolica (SAP) <10 mmHg al di sopra dell'intervallo di riferimento specie-specifico
- rischio basso: SAP 10-20 mmHg al di sopra dell'intervallo di riferimento specie-specifico
- rischio moderato: SAP 20-40 mmHg al di sopra dell'intervallo di riferimento specie-specifico
- rischio elevato: SAP >40 mmHg oltre l'intervallo di riferimento specie-specifico

In assenza di danno d'organo ipertensivo evidente, è fondamentale considerare un aumento pressorio confermandolo in misurazioni ripetute, così come avviene per la proteinuria. In questo caso, se confermato, il dato risulta di notevole importanza clinica.

L'aumento pressorio persistente deve essere valutato tramite varie misurazioni, secondo le tempistiche riportate:

- iperteso (SAP da 160 a 179 mmHg): il dato deve essere rivalutato e confermato in 1- 2 mesi con misurazioni ripetute
- gravemente iperteso (SAP  $\geq$ 180 mmHg) il dato deve essere riconfermato più rapidamente, in 1-2 settimane e con misurazioni ripetute

### 3 Revisione della stadiazione e sotto-stadiazione dopo il trattamento

La stadiazione e la sotto-stadiazione devono essere modificate nel momento in cui avvengano dei cambiamenti. Per esempio, un aumento sostanziale nella concentrazione di creatinina e/o della SDMA può giustificare la collocazione in un più alto stadio, che riflette meglio la nuova situazione.

Lo stesso vale nel caso in cui il paziente sia trattato con farmaci anti-ipertensivi (e/o anti-proteinurici): la classificazione deve essere rivista in modo da riflettere meglio il nuovo valore pressorio o di proteinuria, specificando che la nuova classificazione è verosimilmente condizionata dal trattamento (animale in terapia).

### Raccomandazioni IRIS per il trattamento dei pazienti CKD canini

Tutti i trattamenti per la CKD devono essere individualizzati. Le raccomandazioni riportate sono punti di partenza utili per la maggioranza dei cani, in base allo Stadio con cui è stata classificata la loro malattia renale cronica. I pazienti devono essere monitorati in modo seriale e il trattamento dovrebbe essere adattato in base alla risposta al trattamento stesso. Come già riportato, la stadiazione segue la diagnosi di CKD: un aumento della sola creatinina o della SDMA non è sufficiente per emettere una diagnosi di malattia renale cronica, ma può essere legato ad altre condizioni che transitoriamente riducono la funzione renale.

Il trattamento raccomandato è definito in base a due categorie di pazienti:

- pazienti con una lenta progressione della CKD e che preservano per lungo tempo la rimanente funzionalità renale
- pazienti in cui cercare di migliorare la qualità di vita del cane, riducendo segni clinici e sintomi della CKD

Solitamente nei primi stadi di CKD (Stadio 1 e 2) sono presenti pochi segni clinici extra-renali e l'obiettivo terapeutico è quello di rallentare la progressione della malattia. A partire dallo Stadio 3 in avanti diventano più frequenti e gravi i segni clinici. Pertanto, nel 4° Stadio il trattamento diviene più che altro sintomatico, migliorare la qualità di vita diviene più importante che ridurre la progressione della CKD.

### Stadio 1

1. Riconoscere e sospendere tutti i farmaci potenzialmente nefrotossici (sempre quando possibile)

2. Identificare e trattare qualsiasi causa di danno pre- renale (ipoperfusione renale/ipotensione, disidratazione) o post-renale (ostruzione del tratto urinario)
3. Ricercare la causa eziologica ed escludere qualsiasi condizione trattabile, come es. pielonefriti (ogni infezione del tratto urinario dovrebbe essere considerata come una potenziale pielonefrite e adeguatamente trattata), nefrolitiasi (radiografia e/o ecografia), altre malattie
4. Misurare la pressione arteriosa e quantificare il rapporto proteine totali urinarie/ creatinina urinaria (UPC o PU/CU)

## Gestire la disidratazione: (a)

In questi pazienti, la capacità di concentrare le urine è spesso alterata e quindi bisogna:

- correggere disidratazione clinica/ipovolemia con la fluidoterapia EV o SC (quando necessaria)
- garantire acqua fresca sempre disponibile ed incentivare il consumo di acqua

## Ipertensione arteriosa (b)

Il valore pressorio al di sopra del quale si può presentare un danno d'organo non è noto, ma è proporzionale alla gravità dell'ipertensione. L'obiettivo è quello di ridurre la SAP <160 mmHg per limitare il rischio di danno agli organi target (sistema nervoso centrale, occhio, cuore).

In pazienti considerati a rischio per lo sviluppo di danno d'organo e con valori pressori >160 mmHg in modo persistente, può essere già preso in considerazione il trattamento anti-ipertensivo.

(N.B. Seguire le indicazioni riportate nella stadiazione della CKD per decidere le tempistiche di monitoraggio pressorio)

Se e quando sono presenti segni di danno agli organi target, non è necessario dimostrare un aumento persistente della SAP per definire un paziente iperteso. Ridurre la SAP è un obiettivo a lungo termine e deve essere raggiunto lentamente e in modo duraturo evitando bruschi decrementi che potrebbero esitare in fenomeni ipotensivi o comunque ridurre la perfusione renale in paziente nefropatico cronico.

## Gestire l'ipertensione:

1. ridurre il consumo di sodio con la dieta. Negli animali non esistono evidenze scientifiche che supportino che la riduzione del sodio assunto riduca la pressione; la riduzione del consumo di sodio dovrebbe essere raggiunta gradualmente in associazione all'utilizzo della terapia farmacologica
2. inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI, es.: benazepril) a dosaggio standard
3. duplicare il dosaggio di ACEI
4. combinare l'azione degli ACEI con i bloccanti dei canali del calcio (CCB, es.: amlodipina), soprattutto se l'ipertensione è grave
5. combinare l'azione degli ACEI e/o CCB con i bloccanti dei recettori per l'angiotensina (ARB, es.: telmisartan) e/o idralazina

**Fare attenzione a non introdurre ACEI/CCB (con o senza ARB), se il paziente non è adeguatamente idratato (vedi effetti collaterali degli inibitori del sistema renina angiotensina aldosterone).**

## Monitoraggio del trattamento ipertensivo:

I cani ipertesi richiedono trattamenti per tutta la vita, ma la terapia spesso necessita di modificazioni. Il

monitoraggio seriale è fondamentale. Dopo aver raggiunto la “**stabilizzazione**”, il monitoraggio dovrebbe avvenire ogni 3 mesi.

SAP <120 (130) mmHg e/o debolezza o tachicardia indicano uno stato ipotensivo (per un paziente nefropatico) che dovrebbe essere evitato.

Con la riduzione della SAP può verificarsi un incremento nella concentrazione della creatinina sierica (aumento di 0.5 mg/dl) o della SDMA (aumento di 2 µg/dl); incrementi maggiori possono suggerire effetti collaterali legati ai farmaci che si stanno utilizzando. Progressivi aumenti del valore di creatinina e/o SDMA possono indicare una progressione della malattia/danno renale.

## Proteinuria: (c)

In presenza di cani in Stadio 1 IRIS con PU/CU >0.5, dovrebbero essere ricercate le potenziali cause che possono determinare proteinuria (vedi punto 1 e 2 sotto), che dovrebbe essere trattata con adeguate misure anti-proteinuriche (vedi punti 3, 4, 5, 6 sotto).

Cani con proteinuria borderline (PU/CU compreso tra 0.2 e 0.5) dovrebbero essere strettamente monitorati (vedi punti 1 e 6).

1. Ricercare tutte le potenziali cause associate a proteinuria che possano essere trattate
2. Considerare eventualmente la biopsia renale, come mezzo per identificare patologie sottostanti
3. Impostare una dieta renale ed eventualmente somministrare ACEI
4. Se la proteinuria non è controllata, combinare la dieta e ACEI con ARB
5. Somministrare terapia antiaggregante piastrinica (se l'albumina sierica è <2.0 g/dl)
6. Monitorare la risposta al trattamento e la progressione della patologia:
  - concentrazione creatinina stabile e riduzione del PU/CU → Buona risposta
  - aumento della creatinina sierica e/o aumento dell' PU/CU → Progressione della patologia

Le terapie impostate possono essere mantenute per tutta la vita, a meno che la patologia sottostante non sia in risoluzione, in questo caso può essere considerata una riduzione della dose tenendo monitorato il PU/CU.

## Stadio 2

Valutare i punti **1, 2, 3, 4** riportati nello **Stadio 1**.

5. Introdurre la dieta renale: dovrebbe essere più semplice nei primi stadi di CKD poiché l'animale solitamente è ancora appetente

## Gestire la disidratazione: vedi (a)

## Ipertensione arteriosa: vedi (b)

## Proteinuria: vedi (c)

In presenza di cani in stadio 2 con PU/CU >0.5, dovrebbero essere ricercate le potenziali cause che possono determinare proteinuria (vedi punto 1 e 2 dello stadio 1), che dovrebbero essere adeguatamente trattate con misure anti-proteinuriche (vedi punti **3, 4, 5, 6** riportati nello **Stadio 1**).

## Ridurre l'assunzione di fosforo con la dieta: (d)

L'evidenza scientifica suggerisce di ridurre la quantità di fosforo con la dieta mantenendo una concentrazione di fosforo sierica < 4.6 mg/dl, ma maggiore di 2.7 mg/dl.

Al fine di raggiungere questo obiettivo:

1. restrizione dietetica di fosforo (dieta renale)
2. se la concentrazione sierica di fosforo rimane  $>4.6$  mg/dl nonostante la restrizione dietetica, somministrare dei chelanti del fosforo (es: idrossido di alluminio, calcio carbonato) ad effetto, iniziare con un dosaggio di 30-60 mg/kg/giorno diviso per il numero di pasti, mescolandolo con l'alimento. La dose necessaria può variare in base alla quantità di fosforo assunta con la dieta e lo stadio CKD. Monitorare la concentrazione di calcio sierico e fosforo ogni 4-6 settimane, fino a che non sia stabile, poi ogni 12 settimane.

La presenza di debolezza muscolare generalizzata e microcitosi, possono essere effetti secondari alla tossicità da alluminio, nel caso in cui si utilizzi un chelante contenente alluminio. L'ipercalcemia dovrebbe essere evitata, talvolta è necessario combinare al calcio carbonato l'idrossido di alluminio.

### **Acidosi metabolica: (e)**

Se il paziente presenta acidosi metabolica ( $\text{HCO}_3$  o  $\text{CO}_2$  totale  $<18$ mmol/l) una volta introdotta la dieta renale, somministrare bicarbonato di sodio (o citrato di potassio se ipokaliemico) ad effetto, per mantenere i bicarbonati o  $\text{CO}_2$  totale tra 18-24 mmol/l.

### **Indicazioni aggiuntive per il paziente in stadio 2:**

Se l'SDMA risulta aumentata  $>35\mu\text{g/dl}$ , considerare l'eventualità di trattarlo come un paziente in **Stadio 3**

### **Stadio 3**

I cani in stadio 3 possono avere una presentazione clinica variabile, dall' assenza di segni clinici a segni clinici extra renali marcati. Il trattamento descritto per gli Stadi 1 e 2 è valido nei cani in stadio 3 non sintomatici, mentre per quelli in stadio 3 avanzato diventa importante migliorare la qualità di vita, gestendo la disidratazione, la nausea, il vomito, l'anemia e l'acidosi.

Valutare i punti **1, 2, 3, 4, 5** ripostati nello **Stadio 2**

**Gestire la disidratazione: vedi (a)**

**Ipertensione sistemica: vedi (b)**

**Proteinuria: vedi (c)**

**Ridurre l'assunzione di fosforo con la dieta: vedi (d)**

3 L'evidenza scientifica riconosce l'utilizzo cosciente del calcitriolo (da 1,5 a 3,5 ng/kg/die) come fattore in grado di prolungare l'aspettativa di vita in pazienti in Stadio 3, quando la fosfatemia è controllata e il calcio ionico e il PTH vengono o possono essere monitorati.

**Acidosi metabolica: vedi (e)**

### **Indicazioni aggiuntive per il paziente in stadio 3:**

- 3 considerare di trattare l'anemia, nel caso in cui condizioni la qualità di vita del paziente, tipicamente questo accade quando il PCV è  $< 20\%$ ; l'eritropoietina ricombinante è il trattamento più efficace, ma non è approvata per l'utilizzo in veterinaria; viene consigliato l'utilizzo di darbepoietina, perché meno antigenica dell'epoietina alfa; non è provato l'effetto positivo dei corticosteroidi, che potrebbero anche essere dannosi;
- 4 trattare vomito/ridotto appetito/nausea con gli inibitori di pompa protonica (come l'omeprazolo) e

- antiemetic (maropitant o ondansetron);
- 5 somministrare fluidi di mantenimento per via parenterale, nei volumi necessari per mantenere il paziente idratato e se necessario;
  - 6 nel caso in cui l'SDMA sia aumentata a  $> 54 \mu\text{g/dl}$  in Stadio 3, considerare il trattamento suggerito per pazienti in stadio 4.

I farmaci a escrezione prevalentemente renale devono essere utilizzati con cautela e potrebbe essere necessario modificarne il dosaggio per evitare che vengano accumulati.

## Stadio 4

Molti pazienti in Stadio 4 IRIS presentano segni clinici sistemici. Nonostante rimanga sempre importante ridurre la progressione della CKD, il trattamento di questi pazienti è focalizzato soprattutto a migliorarne la qualità di vita, in particolare, gestendo la disidratazione, l'acidosi, il vomito, la nausea e l'anemia.

Valutare i punti 1, 2, 3, 4, 5 ripostati in Stadio 2

**Gestire la disidratazione: vedi (a)**

**Iperensione sistemica: vedi (b)**

**Proteinuria: vedi (c)**

**Ridurre l'assunzione di fosforo con la dieta: vedi (d)**

**Acidosi metabolica: vedi (e)**

## Indicazioni aggiuntive 1, 2, 3 riportate per il paziente in stadio 3, inoltre:

- 4 intensificare gli sforzi finalizzati a prevenire la malnutrizione, considerare l'inserimento di un sondino per l'alimentazione (gastrico, esofagostomico)
- 5 intensificare gli sforzi finalizzati a prevenire la disidratazione. Il sondino esofageo, può essere utilizzato per fornire liquidi oltre che l'alimento.
- 6 considerare la terapia renale sostitutiva (dialisi e/o il trapianto renale)

I farmaci a escrezione prevalentemente renale devono essere utilizzati con cautela e potrebbe essere necessario modificarne il dosaggio per evitare che vengano accumulati.

## Appendici

### Quando prendere in considerazione la biopsia

- 1 Nefromegalia
- 2 Pazienti giovani con CKD
- 3 Proteinuria persistente (PU/CU  $> 2$ ) in pazienti non iperazotemici
- 4 Peggioramento della proteinuria in pazienti CKD
- 5 Danno renale acuto, nel momento in cui la biopsia renale può dare indicazioni sulla prognosi

## Note

Per assicurare la richiesta giornaliera di fluidi ed elettroliti, la fluidoterapia di mantenimento dovrebbe contenere poco sodio (30-40 mmol/l) e idealmente contenere un'integrazione di potassio (circa 13 mmol)

# RACCOMANDAZIONI IRIS PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CKD FELINI

## Stadio 1

1. Sospendere tutti i farmaci potenzialmente nefrotossici (sempre se possibile)
2. Identificare e trattare qualsiasi causa di danno pre- renale (ipoperfusione renale/ipotensione, disidratazione) o post-renale (ostruzione del tratto urinario)
3. Ricercare l'eziologia del danno renale ed escludere qualsiasi condizione trattabile, come es.: pielonefriti (ogni infezione del tratto urinario in un animale con CKD dovrebbe essere considerata come una potenziale pielonefrite e adeguatamente trattata), nefrolitiasi/ureterolitiasi (radiografia e/o ecografia)
4. Misurare la pressione arteriosa e il rapporto proteine totali urinarie/ creatinina urinaria (UPC o PU/ CU)

## Gestire la disidratazione: (a)

In questi pazienti, la capacità di concentrare le urine può essere alterata e quindi bisogna:

- correggere disidratazione clinica/ipovolemia/ipotensione con la fluidoterapia, se necessaria EV o SC
- garantire acqua fresca sempre disponibile e favorire il consumo di acqua

## Ipertensione arteriosa: (b)

Il valore pressorio al di sopra del quale si può presentare un danno d'organo ipertensivo non è noto, ma la probabilità di danno d'organo è proporzionale alla gravità dell'ipertensione. L'obiettivo è quello di ridurre la SAP <160 mm Hg per ridurre il rischio di danno agli organi target (sistema nervoso centrale, occhio, cuore). In pazienti, considerati a rischio per lo sviluppo di danno d'organo, con valori pressori >160 mmHg in modo persistente, può/deve essere già preso in considerazione il trattamento anche in assenza di danno d'organo.

(N.B. Segui le indicazioni riportate nella stadiazione della CKD per decidere le tempistiche di monitoraggio pressorio).

Non è necessario dimostrare un aumento persistente della SAP per decidere se trattare o meno l'animale, se e quando sono presenti segni di danno ipertensivo agli organi target. Ridurre la SAP è un obiettivo a lungo termine che deve essere raggiunto lentamente e in modo duraturo evitando bruschi decrementi che potrebbero esitare in fenomeni ipotensivi (ricordare che i reni di un paziente con CKD sono soggetti a danno ipotensivo a valori inferiori rispetto a quelli di un paziente sano)

## Gestire l'ipertensione:

- 1 ridurre il consumo di sodio con la dieta; negli animali non esistono evidenze scientifiche che supportino che la riduzione del sodio assunto riduca la pressione; la riduzione del consumo di sodio dovrebbe essere raggiunta lentamente, in associazione alla terapia farmacologica;
- 2 utilizzo di calcioantagonisti (CCB), come ad esempio l'amlodipina (0.125 -0.25mg/kg SID)
- 3 raddoppiare il dosaggio di amlodipina (0.25-0.5 mg/kg SID)
- 4 combinare al calcioantagonista l'azione di un inibitore del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), es: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [es.: benazepril] o bloccanti dei recettori per l'angiotensina [es.: telmisartan].

Fare attenzione a non introdurre calcio-antagonisti/inibitori del RAAS in pazienti disidratati in quanto la funzione renale (pressione di filtrazione glomerulare) potrebbe ridursi in modo improvviso, se il paziente non è adeguatamente idratato. Tali effetti collaterali sono maggiormente possibili/frequenti nel paziente con CKD rispetto all'animale sano.

Monitoraggio del trattamento anti-ipertensivo:

I gatti ipertesi richiedono trattamenti a vita e la terapia spesso necessita di modificazioni. Il monitoraggio seriale è fondamentale. Dopo aver raggiunto la "stabilizzazione" del valore pressorio, il monitoraggio dovrebbe avvenire al massimo ogni 3 mesi.

SAP <120 mm Hg e/o sono presenti debolezza o tachicardia è possibile uno stato ipotensivo, che dovrebbe essere evitato!

Con la riduzione della SAP può verificarsi un incremento nella concentrazione della creatinina sierica (aumento di 0.5 mg/dl); incrementi maggiori possono suggerire effetti collaterali legati al farmaco. Progressivi aumenti del valore di creatinina e/o SDMA possono indicare una progressione della malattia/danno renale.

## Proteinuria: (c)

In presenza di gatti in Stadio 1 IRIS con PU/CU > 0.4, dovrebbero essere ricercate le potenziali cause che possano determinare proteinuria (vedi punto 1 e 2 sotto), che dovrebbero essere trattate con adeguate misure anti-proteinuriche (vedi punti 3, 4 sotto).

Gatti con proteinuria borderline (PU/CU compreso tra 0.2 e 0.4) dovrebbero essere strettamente monitorati vedi punti 1 e 4.

- 1 Ricercare tutte le potenziali cause associate a proteinuria che possano essere trattate
- 2 Considerare eventualmente la biopsia renale, come mezzo per identificare patologie sottostanti
- 3 Impostare una dieta renale e somministrare inibitori del RAAS (ACEI o ARB) e
- 4 Monitorare la risposta al trattamento e la progressione della patologia:
  - concentrazione creatinina stabile e riduzione di PU/CU → Buona risposta
  - aumento della creatinina sierica e/o aumento di PU/CU → Progressione della patologia

Le terapie impostate possono essere mantenute per tutta la vita, a meno che la patologia sottostante non sia in risoluzione, in questo caso può essere considerata una riduzione della dose tenendo monitorato il PU/CU.

## Note:

- L'uso degli inibitori del RAAS è controindicato in tutti gli animali disidratati o ipovolemici. Correggere la disidratazione prima di usare questo tipo di farmaco!
- Gatti proteinurici e ipoalbuminemici presentano lo stesso rischio di tromboembolismo del cane; es.: l'aspirina risulta però di più difficile impiego per raggiungere un effetto selettivo antiaggregante; la dose consigliata in gatti con albumine sieriche <2 g/dl è 1 mg/kg ogni 72h (è possibile valutare l'utilizzo di clopidogrel)
- Gatti con fosforo sierico all'interno degli intervalli di riferimento suggeriti da IRIS presentano un maggior rischio di sviluppare ipercalcemia nel momento in cui viene introdotta la dieta renale. Monitorare il calcio sierico, se il calcio totale dovesse superare i 12 mg/dl modificare la dieta con un alimento adatto per soggetti anziani o far mescolare la dieta con alimento standard in uguale proporzione (50:50).

- Nel caso in cui la proteinuria permanga borderline in modo persistente, può essere iniziato comunque il trattamento antiproteinurico. Non esiste, tuttavia, una chiara evidenza scientifica che la terapia anti-proteinurica riduca la progressione della malattia renale cronica.

## Stadio 2

Considerare i punti **1, 2, 3, 4** ripostati nello **Stadio 1**.

5 Introdurre la dieta renale: dovrebbe essere più semplice far accettare la dieta al paziente nei primi stadi di CKD, poiché l'animale solitamente è ancora appetente

**Gestire la disidratazione: vedi (a)**

**Iperensione sistemica: vedi (b)**

**Proteinuria: vedi (c)**

In presenza di gatti in Stadio 2 IRIS con UPC >0.4, dovrebbero essere ricercate le potenziali cause che possano determinare proteinuria (vedi punto 1 e 2 riportati in Stadio 1), e dovrebbero essere trattate con adeguate misure anti-proteinuriche (vedi punti 3, 4 riportati in Stadio 1).

Vedi tutti i punti e le note riportati per lo Stadio 1.

Ridurre l'assunzione di fosforo con la dieta (d)

Molti gatti in Stadio 2 presentano una concentrazione di fosforo sierica nella norma, ma presentano una concentrazione di paratormone aumentata. L'evidenza scientifica suggerisce di ridurre la quantità di fosforo con la dieta mantenendo una concentrazione di fosforo sierica  $\leq 4.6$  mg/dl, ma maggiore di 2.7 mg/dl.

Al fine di raggiungere questo obiettivo:

- 1 Restrizione dietetica di fosforo (dieta renale)
- 2 Se la concentrazione sierica di fosforo rimane di >4.6 mg/dl nonostante la restrizione dietetica, somministrare dei chelanti del fosforo (es idrossido di alluminio, calcio carbonato, calcio acetato, lantanio carbonato) ad effetto, iniziare con un dosaggio di 30-60 mg/kg/giorno diviso per il numero di pasti (mescolandolo con l'alimento). La dose necessaria può variare in base alla quantità di fosforo assunta con la dieta e lo stadio CKD. Monitorare la concentrazione di calcio sierico e fosforo ogni 4-6 settimane, fino a che non sia stabile, poi ogni 12 settimane. La presenza di debolezza muscolare generalizzata e microcitosi, possono essere effetti secondari alla tossicità da alluminio, nel caso in cui si utilizzi un chelante contenente alluminio. L'ipercalcemia dovrebbe essere evitata: talvolta è necessario combinare al calcio carbonato l'idrossido di alluminio.

## Acidosi metabolica (e)

Se il paziente presenta acidosi metabolica una volta introdotta la dieta renale, somministrare bicarbonato di sodio (o citrato di potassio se ipokaliemico) ad effetto, per mantenere i bicarbonati o CO<sub>2</sub> totale tra 16-24 mmol/l.

## Indicazioni aggiuntive per il paziente in stadio 2:

Se il paziente è ipokaliemico, il potassio gluconato o il potassio citrato possono essere somministrati ad effetto (tipicamente 1-2 mmol/kg/die).

Se l'SDMA è aumentata >25µg/dl, considerare l'eventualità di trattare il paziente come uno Stadio 3

## Stadio 3

I gatti in stadio 3 possono avere una presentazione clinica variabile, dall' assenza di segni clinici a segni clinici evidenti. Il trattamento descritto per gli Stadi 1 e 2 è valido nei gatti in stadio 3 asintomatici, mentre per quelli in stadio 3 avanzato diventa importante migliorare la qualità di vita, gestendo la disidratazione, la nausea, il vomito, l'anemia e l'acidosi metabolica.

Considerare i punti **1, 2, 3, 4, 5** ripostati nello **Stadio 2**.

**Gestire la disidratazione: vedi (a)**

**Ipertensione sistemica: vedi (b)**

**Proteinuria: vedi (c)**

In presenza di gatti in Stadio 3 con UPC >0.4, dovrebbero essere ricercate le potenziali cause che possono determinare proteinuria (vedi punto 1 e 2 dello Stadio 1), che dovrebbero essere trattate con adeguate misure anti-proteinuriche (vedi punti 3, 4 dello Stadio 1).

Vedi **tutti i punti** e le note riportati per lo **Stadio 1**.

**Ridurre l'assunzione di fosforo con la dieta (d)**

Vedi punti **1 e 2** ripostati in **Stadio 2**

3 L'evidenza scientifica supporta un uso giudizioso del calcitriolo come fattore in grado di prolungare la sopravvivenza in cani in Stadio 3; il ruolo benefico di basse dosi di calcitriolo nel gatto non è ancora stato ben chiarito.

**Acidosi metabolica: vedi (e)**

## Indicazioni aggiuntive per il paziente in Stadio 3:

Se il paziente è ipokaliemico, il potassio gluconato o il potassio citrato possono essere somministrati ad effetto (tipicamente 1-2 mmol/kg/die)

T trattare vomito/calore di appetito/nausea e perdita di peso con antiemetici, stimolanti dell'appetito, farmaci antinausea (es: maropitant, ondansetron, mirtazapina). L'evidenza suggerisce che la mirtazapina (1.88 mg/gatto ogni 48h per 3 giorni) è in grado di ridurre il vomito, di aumentare l'appetito ed evita la perdita di peso.

Il Maropitant (1mg/kg/giorno per 2 settimane) riduce il vomito, ma non impatta sull'acquisizione del peso e sull'appetito.

Ulteriori indagini sono necessarie per decidere se questi altri farmaci siano davvero utili nella gestione delle problematiche gastrointestinali in pazienti CKD, soprattutto quando somministrati nel lungo periodo.

Somministrare fluidi di mantenimento per via parenterale, nei volumi necessari per mantenere il paziente idratato (solo quando è realmente necessario)

Se l'SDMA è aumentata a >35µg/dl, considerare l'eventualità di trattarlo come un paziente in stadio 4. I farmaci ad escrezione prevalentemente renale devono essere utilizzati con cautela e potrebbe essere necessario modificarne il dosaggio per evitare che vengano accumulati.

## Stadio 4

Molti pazienti in Stadio 4 presentano segni clinici extra-renali. Nonostante rimanga sempre importante ridurre la progressione della CKD, il trattamento è focalizzato a migliorare la qualità di vita, in particolare, gestendo la disidratazione, l'acidosi, il vomito, la nausea e l'anemia.

Considerare i punti **1, 2, 3, 4, 5** riportati nello **Stadio 2**

**Gestire la disidratazione: vedi (a)**

**Ipertensione sistemica: vedi (b)**

**Proteinuria: vedi (c)**

In presenza di gatti in Stadio 4 con UPC >0.4, dovrebbero essere ricercate le potenziali cause che possano determinare proteinuria (vedi punto 1 e 2 riportati in Stadio 1), e dovrebbero essere adeguatamente trattate con misure anti-proteinuriche (vedi punti 3, 4 riportati in Stadio 1).

Vedi i punti e le note riportati per lo Stadio 1.

Ridurre l'assunzione di fosforo con la dieta: vedi **(d)** e vedi punti **1, 2, 3 Stadio 3**

**Acidosi metabolica: vedi (e)**

## Indicazioni aggiuntive per il paziente in Stadio 4:

- 1 se il paziente è ipokaliemico, il potassio gluconato o il potassio citrato possono essere somministrati ad effetto (tipicamente 1-2 mmol/kg/die)
- 2 considerare di trattare l'anemia, nel caso in cui impatti sulla qualità di vita del paziente, tipicamente questo accade quando il PCV è < 20% (15% nel gatto); l'eritropoietina ricombinante umana è il trattamento efficace, ma non è approvata per l'utilizzo in veterinaria; viene consigliato l'utilizzo di darbepoetina, perché meno antigenica dell'epoetina alfa; non è provato l'effetto positivo dei corticosteroidi, che potrebbero anche essere dannosi
- 3 trattare vomito/calore di appetito/nausea e perdita di peso con antiemetici, stimolanti dell'appetito, farmaci antinausea (es: maropitant, ondansetron, mirtazapina). L'evidenza suggerisce che la mirtazapina (1.88 mg/gatto ogni 48h per 3 giorni) sia in grado di ridurre il vomito, di aumentare l'appetito e evitare la perdita di peso. Maropitant (1mg/kg/giorno per 2 settimane) riduce il vomito ma non impatta sull'acquisizione del peso e sull'appetito. Ulteriori indagini sono necessarie per decidere se questi farmaci siano davvero utili nella gestione delle problematiche gastrointestinali in pazienti CKD, soprattutto se somministrati nel lungo periodo.
- 4 Somministrare fluidoterapia di mantenimento per via parenterale, nei volumi necessari per mantenere il paziente idratato (vedi note) (solo quando realmente necessario)
- 5 Intensificare gli sforzi finalizzati a prevenire la malnutrizione, considerare l'inserimento di un sondino per l'alimentazione (gastrico, esofagostomico)
- 6 Intensificare gli sforzi finalizzati a prevenire la disidratazione; il sondino esofagostomico può essere utilizzato per fornire liquidi oltre che l'alimento.
- 7 Considerare la terapia renale sostitutiva (dialisi e/o trapianto renale)

I farmaci ad escrezione prevalentemente renale devono essere utilizzati con cautela e potrebbe essere necessario modificarne il dosaggio per evitare che vengano accumulati.

## Appendici

Quando prendere in considerazione la biopsia

- 1 Nefromegalia
- 2 Pazienti giovani con CKD
- 3 Proteinuria persistente (es.: PU/CU > 2) in pazienti non iperazotemici
- 4 Peggioramento della proteinuria in pazienti CKD
- 5 Danno renale acuto, nel momento in cui la biopsia renale può dare indicazioni sulla prognosi

## Note

Per assicurare la richiesta giornaliera di fluidi ed elettroliti, la fluidoterapia di mantenimento dovrebbe contenere poco sodio (30-40 mmol/l) e idealmente contenere un'integrazione di potassio (circa 13 mmol).





**SEDE OPERATIVA DEL LABORATORIO**

Via G. Sirtori, 9 - 20017 Passirana di Rho (MI)

Tel: +39 02 931 1172

mail: [info@laboratoriolavallonea.it](mailto:info@laboratoriolavallonea.it)

[www.laboratoriolavallonea.net](http://www.laboratoriolavallonea.net)

[www.mylav.net](http://www.mylav.net)