



Corso di Aggiornamento - Edizione di Brescia

BRESCIA, LA MEDICINA CHE CAMBIA

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO AL TEMPO DELLA TECNOMEDICINA

IL COLPEVOLE “INVISIBILE”

Riferimento bibliografico: Bitter Pills

Adam C. Schaffer, M.D., Yonatan Grad, M.D., and John J. Ross, M.D.

N Engl J Med 2010; 363:e26 October 14, 2010 DOI:

10.1056/NEJMimc1004455

Introduzione: Zonno Giulia

Stefano anni 70,
alterata glicemia a digiuno,
ama organizzare tornei di bocce in paese

Sposato,
Ha lavorato come professore al liceo

Non fuma
Assume due caffè al giorno
E due dita di whiskey tutte le sere





Da qualche giorno
quando si sdraia sul divano
per il pisolino pomeridiano

sente un po' di "fastidio" allo stomaco,

e martedì scorso, avendo riposato male
anche di notte per lo stesso motivo,
ha preferito stare a casa e non andare
alla solita partita al circolo anziani.

Per questo decide di chiedere consiglio al suo medico di famiglia

STEFANO BOSIO maschio, 70 anni

PROBLEMI CLINICI

- 2016 _ tachicardia
- 1995 _ depressione ansiosa
- 1995 _ ipercolesterolemia
- 2010 _ ipogonadismo con deficit erettile
- 2016 _ alterata glicemia a digiuno
- 2003 _ rinite allergica
- 1947 _ familiarità per problemi CV

TERAPIA cronica

TERAPIA cronica	/die	Ore	
ACIDO ACETILSALICILICO 325 mg	1 cp	12	C
ATORVASTATINA 10 mg (nota 13)	1 cp	20	A
BUDESONIDE Spray	1		C
DIAZEPAM 5 mg	1 cp	22	C
VENLAFAXINA 37,5 mg	1 cp	17	A
Iperico compresse			C

Note del diario

ACCERTAMENTI

[illegible]

ESENZIONI E01, E30, 025

STEFANO BOSIO maschio, 70 anni

PROBLEMI CLINICI

1995 _ depressione ansiosa
1995 _ ipercolesterolemia
2010 _ ipogonadismo con deficit erettile
2016 _ alterata glicemia a digiuno
2003 _ rinite allergica
1947 _ familiarità per problemi CV

Note del diario

Padre morto di infarto a 50 anni

ESENZIONI E01, E30, 025

TERAPIA cronica

	/die	Ore	
ATORVASTATINA 10 mg (nota 13)	1 cp	20	A
BUDESONIDE Spray	1		C
DIAZEPAM 5 mg	1 cp	22	C
VENLAFAXINA 37,5 mg	1 cp	17	A
Iperico compresse			C

ACCERTAMENTI del 12 maggio 2016

ECG holter 24 h			
Ecocardiografia colordoppler	60		
TSH-reflex			
Omocisteina			
Test da sforzo cardiovascolare			

STEFANO BOSIO maschio, 70 anni

PROBLEMI CLINICI

2016 tachicardia

1995 ipercolesterolemia

2010 _ ipogonadismo con deficit erettile

2016 _ alterata glicemia a digiuno

2003 rinite allergica

1947 _ familiarità per problemi CV

TERAPIA cronica

ACIDO ACETILSALICILICO 325 mg	1 cp	12	C
-------------------------------	------	----	---

ATORVASTATINA 10 mg (nota 13)	1 cp	20	A
-------------------------------	------	----	---

BUDESONIDE Spray	1	C
------------------	---	---

A

Note del diario

Dal 1998 non più attacchi di panico

ACCERTAMENTI

[illegible]

ESENZIONI E01, E30, 025

STEFANO BOSIO maschio, 70 anni

PROBLEMI CLINICI

2016 _ tachicardia

1995 _ depressione ansiosa

2010 _ ipogonadismo con deficit erettile

2016 _ alterata glicemia a digiuno

2003 _ rinite allergica

1947 _ familiarità per problemi CV

Note del diario

mangia 3 noci al giorno

ESENZIONI E01, E30, 025

TERAPIA cronica

	/die	Ore	
ACIDO ACETILSALICILICO 325 mg	1 cp	12	C
BUDESONIDE Spray	1		C
DIAZEPAM 5 mg	1 cp	22	C
VENLAFAXINA 37,5 mg	1 cp	17	A
Iperico compresse			C

ACCERTAMENTI del 19 marzo 2016

CPK			
Colesterolo totale	215		
Trigliceridi	75		
Colesterolo HDL	56		
Colesterolo LDL (calc.indiretto)	144		

STEFANO BOSIO maschio, 70 anni

PROBLEMI CLINICI

2016 _ tachicardia
1995 _ depressione ansiosa
1995 _ ipercolesterolemia
2010 _ ipogonadismo con deficit erettile

2003 _ rinite allergica
1947 _ familiarità per problemi CV

Note del diario

cammina 3 volte a settimana per almeno 40 minuti,
gioca a bocce 3 volte alla settimana,
porta il cane a spasso almeno 1 volta al giorno

ESENZIONI E01, E30, 025

TERAPIA cronica

	/die	Ore	
ACIDO ACETILSALICILICO 325 mg	1 cp	12	C
ATORVASTATINA 10 mg (nota 13)	1 cp	20	A
BUDESONIDE Spray	1		C
DIAZEPAM 5 mg	1 cp	22	C
VENLAFAXINA 37,5 mg	1 cp	17	A
Iperico compresse			C

ACCERTAMENTI del 19 marzo 2016

Emoglobina Glicata (mmol/mol)	41		
Glucosio (mg/dL)	112		

STEFANO BOSIO maschio, 70 anni

PROBLEMI CLINICI

2016 tachicardia

1995 depressione ansiosa

1995 ipercolesterolemia

2010 _ ipogonadismo con deficit erettile

2016 alterata glicemia a digiuno

2003 rinite allergica

1947 familiarità per problemi CV

Note del diario

Riferisce pirosi post prandiale,
Si consiglia di attendere 2 ore prima di
coricarsi, prova con omeprazolo da 20
per due mesi,
già precedenti episodi 3-4 anni fa risolti
dopo calo ponderale,
introdotto discorso sulla EGDS ma per
ora rifiuta.

ESENZIONI E01, E30, 025

TERAPIA cronica

TERAPIA cronica	/die	Ore	
ACIDO ACETILSALICILICO 325 mg	1 cp	12	C
ATORVASTATINA 10 mg (nota 13)	1 cp	20	A
BUDESONIDE Spray	1		C
DIAZEPAM 5 mg	1 cp	22	C
			A
VENLAFAXINA 37,5 mg	1 cp	17	A
Iperico compresse			C

ACCERTAMENTI

[illegible]

DUE MESI DOPO.....



Stefano si sente stanco da un mesetto,
un martedì sera dopo la partita di
bocce accusa un po' di mal di testa,
decide di provare la pressione e trova
180/95 mmHg,
Va dal suo medico

Gli vengono somministrate 15 gocce di lorazepam

All'ESAME OBIETTIVO: ndp
FC 75 bpm, SatO₂% 99, alvo aperto, diuresi attiva

dopo 30 minuti la pressione è 185/100 mmHg,
viene quindi inviato in Pronto Soccorso



STEFANO BOSIO maschio, 70 anni

PROBLEMI CLINICI

2016 _ tachicardia
1995 _ depressione ansiosa
1995 _ ipercolesterolemia
2010 _ ipogonadismo con deficit erettile
2016 _ alterata glicemia a digiuno
2003 _ rinite allergica
2017 _ reflusso gastroesofageo
1947 _ familiarità per problemi CV

TERAPIA cronica

	/die	Ore	
ACIDO ACETILSALICILICO 325 mg	1 cp	12	C
ATORVASTATINA 10 mg (nota 13)	1 cp	20	A
BUDESONIDE Spray	1		C
DIAZEPAM 5 mg	1 cp	22	C
OMEPRAZOLO 20 mg (nota 48)	1 cp	10	A
VENLAFAXINA 37,5 mg	1 cp	17	A
Iperico compresse			C

In Pronto Soccorso.....

ESAME OBIETTIVO negativo,
eccetto rialzo pressorio

ECG negativo



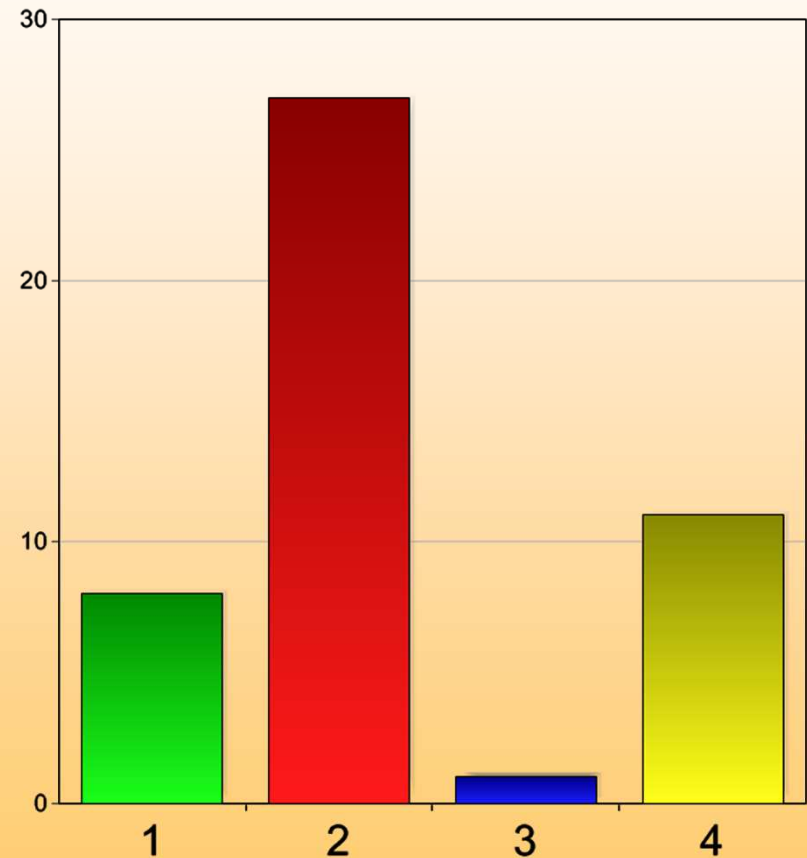
Variable	Normal Range	Result	Flag
White-cell count (per mm ³)	4,000–11,000	10,400	
Differential count (%)			
Neutrophils	48–76	77.3	High
Lymphocytes	18–44		Low
Monocytes			
Eosinophils			
Hemoglobin (g/dl)	12–16	11.8	
Platelets (per mm ³)	150,000–450,000	145,000	
Sodium (mmol/liter)	136–145	134	
Potassium (mmol/liter)	3.5–5.5	3.1	
Chloride (mmol/liter)	98–108	102	
Bicarbonate (mmol/liter)	23–32	27	
Urea nitrogen (mg/dl)	9–25	44	High
Creatinine (mg/dl)	0.7–1.3	3.1	High
Glucose (mg/dl)	54–118	95	
Glycated hemoglobin (%)	4.2–5.8	5.7	

Viene chiesta una
consulenza
nefrologica

Domanda alla sala

EO negativo eccetto rialzo PA, insufficienza renale; per il medico è importante in particolare condurre un'anamnesi accurata su:

1. Assunzione di droghe/integratori/erbe medicinali
2. Terapia farmacologica in atto e pregressa
3. Contesto familiare e condizioni di stress
4. Diuresi





Corso di Aggiornamento - Edizione di Brescia

BRESCIA, LA MEDICINA CHE CAMBIA

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO AL TEMPO DELLA TECNOMEDICINA

IL COLPEVOLE “INVISIBILE”

Riferimento bibliografico: Bitter Pills

Adam C. Schaffer, M.D., Yonatan Grad, M.D., and
John J. Ross, M.D.

N Engl J Med 2010; 363:e26 October 14, 2010 DOI:
10.1056/NEJMimc1004455

Discussione: Prof. Giovanni Cancarini

Variable	Normal Range	Result	Flag
Urine dipstick			
Specific gravity	1.003–1.035	1.008	
pH	4.5–8.0	7.5	
Glucose	Negative	Negative	
Protein	Negative	Negative	
Blood	Negative	++	High
Urine microscopy			
Red cells (no. per high-power field)	0–2	10–15 normal morphology	High
White cells (no. per high-power field)	0–4	5–9	High
Casts (no. per high-power field)	None	None	
Special stains for urine eosinophils	None	None	
Urine culture			
Urine culture	No growth	No growth	
Urine creatinine (mg/dl)	Not applicable	44.1	
Urine sodium (mg/dl)	Not applicable	42	
Blood urea nitrogen (mg/dl)			
Blood urea nitrogen (mg/dl)	9–25	47	High
Serum creatinine (mg/dl)			
Serum creatinine (mg/dl)	0.7–1.3	3.6	
Serum sodium (mmol/liter)			
Serum sodium (mmol/liter)	136–142	136	
Fractional excretion of sodium (%)			
Fractional excretion of sodium (%)	Not applicable	2.5	

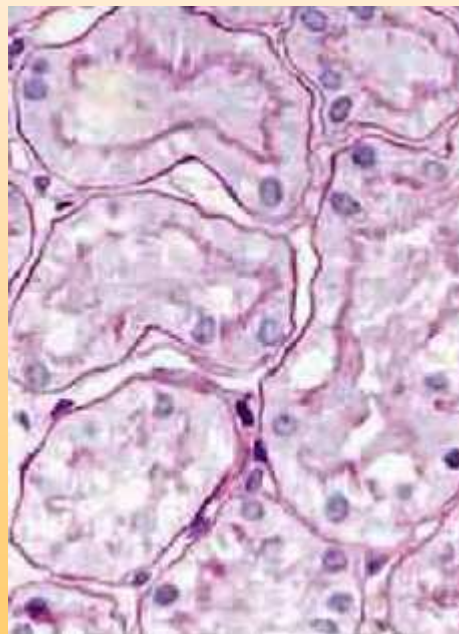
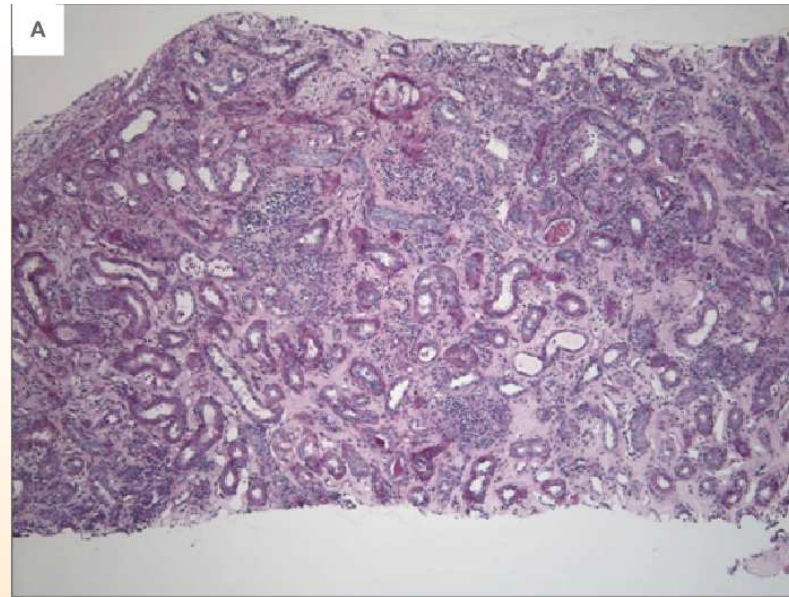


Viene quindi ricoverato in
Nefrologia...

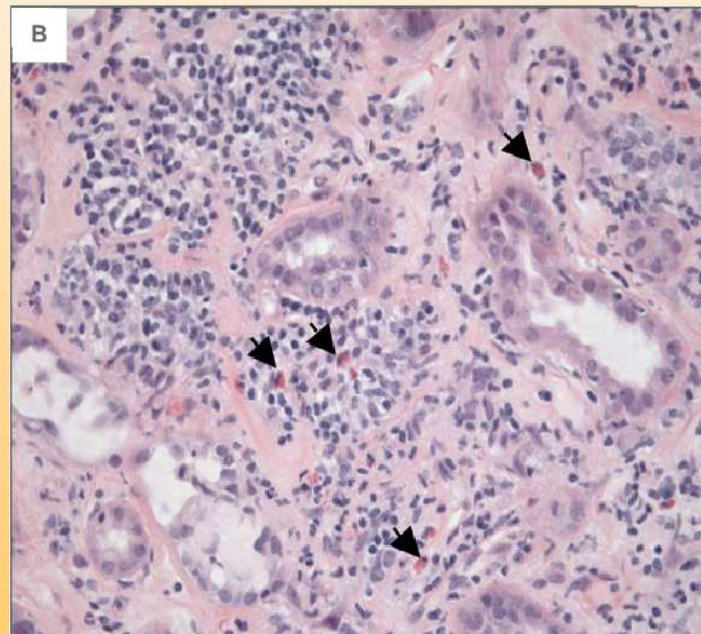
...per insufficienza renale progressiva

Variable	Normal Range	Result	Flag
Urine	Urine poco concentrate		
S	Microematuria senza proteinuria		
P	Morfologia GR normale = non origine glomerulare		
C	(origine «urologica»?)		
F	ma...		
Blood	Negative	++	High
Urine	↑ BUN 47 (= Azotemia 94)		
P	Creatininemia (4 volte il riferimento)		
V	e...		
Casts (no. per high-power field)	None	None	
Special stains for urine eosinophils	None	None	
Urine	Ecografia renale		
Urine	Reni un po' aumentati di volume: dx 13,3 cm e sx 14,8		
Urine	(non è diabetico, non è nefrosico, non vengono descritte anomalie)		
Urine sodium (mEq/L)	Not applicable	42	
Blood urea nitrogen (mg/dL)	8-25	47	High
Serum creatinine (mg/dL)	0.7-1.3	5.5	
Serum sodium (mmol/L)	136-142	136	
Fractional excretion of sodium (%)	Not applicable	2.5	

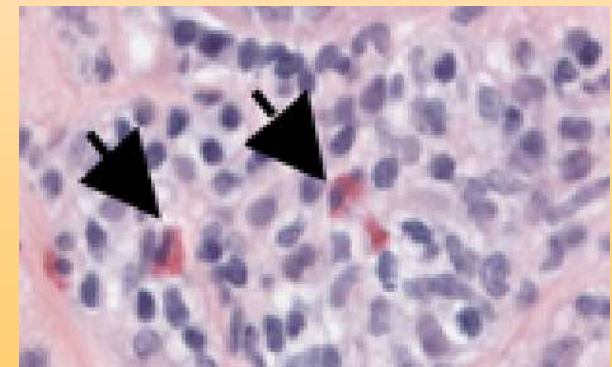
Ergo... biopsia renale



NORMALE



BIOPSIA



EOSINOFILI

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA

			NEJM	UPTODATE 2017
*71%	FARMACI	FANS	15-44%	70-75%
		Antibiotici: Penicilline (Meticillina)	4-33%	
		Cefalosporine		
		Rifampicina		
		Sulfamidici		
		Chinolonici		
		I.P.P. (lansoprazolo, omeprazolo)	0-35%	
		Cimetidina o Ranitidina	4-37%	
		Diuretici: Furosemide		
		Bumetanide		
		Tiazidici		
		Allopurinolo		
		Indanavir	0-16%	
		Mesalazina		
*15%	INFEZIONI		0-16%	4-10%
* 5%	NIA e UVEITE (TINU)		0-5%	5-10%
* 8%	IDIOPATICA			
* 1%	SARCOIDOSI			
	SISTEMICA	(Sarcoidosi, LES, Sjögren, malattia da IgG4, ecc.)		10-20%

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA IMMUNO-ALLERGICA

		NEJM	UPTODATE 2017
*71%	FARMACI		
	FANS	15-44%	30-49%
	Antibiotici: Penicilline (Meticillina)	4-33%	
	Cefalosporine		
	Rifampicina		
	Sulfamidici		
	Chinolonici		
	I.P.P. (lansoprazolo, omeprazolo)	0-35%	70-75%
	Cimetidina o Ranitidina		
	Diuretici: Furosemide		
	Bumetanide		
	Tiazidici		
	Allopurinolo	4-37%	
	Indanavir		
	Mesalazina		
*15%	INFEZIONI	0-16%	4-10%
* 5%	NIA e UVEITE (TINU)	0-5%	5-10%
* 8%	IDIOPATICA		
* 1%	SARCOIDOSI		
	SISTEMICA (Sarcoidosi, LES, Sjögren, malattia da IgG4, ecc.)		10-20%

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA DA FARMACI

Immuno-allergica = non è dose-dipendente

Dopo 10-15 gg da inizio terapia (*per I.P.P. da 1 settimana a 9 mesi*)

Può avvenire alla ripresa della terapia mentre prima non era avvenuta (*Rifampicina*)

Intervallo brevissimo se precedente contatto (*Rifampicina*)

Più frequente in pazienti con età >65 anni (FANS e I.P.P.?)

Nausea, vomito, astenia

Dolore lombare (*distensione capsula renale*)

Oliguria *50% dei casi*

Microematuria

Macroematuria *5% dei casi (più frequente con β -lattamine)*

IRA di vario grado (*solitamente più grave con Rifampicina*)

↑IgE

Eosinofilia

Eosinofiluria (*eosinofili >1% di GB urinari con colorazione di Hansel*)

Cilindri leucocitari *leucocituria "sterile"*

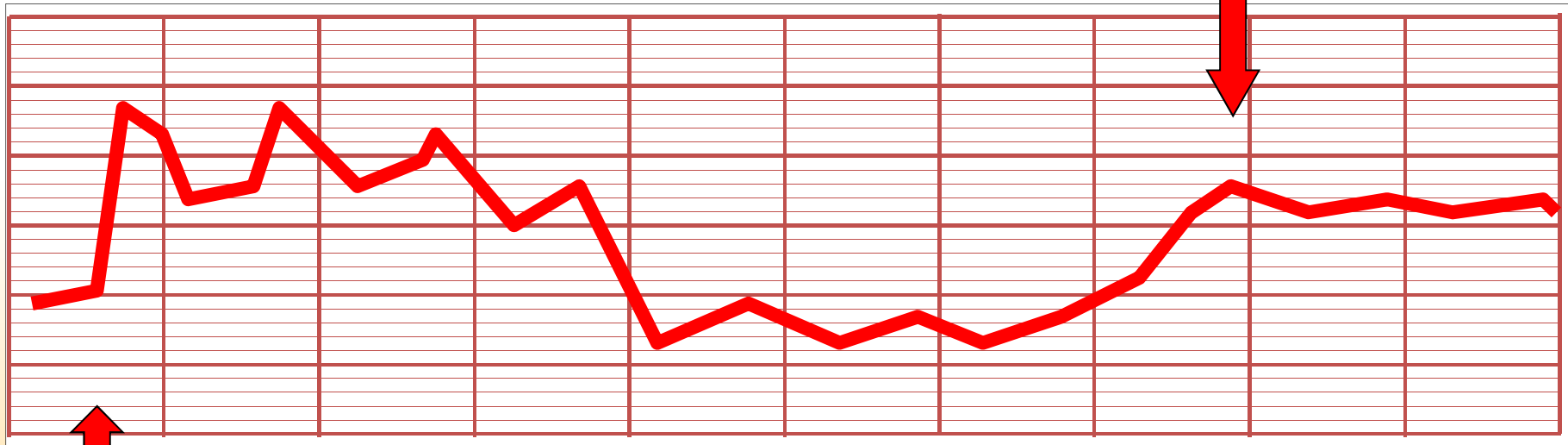
Proteinuria 0-2 g/die *S. Nefrosica rara (penicilline e rifampicina)*

Rare le alterazioni tubulari *S. di Fanconi, acidosi tubulare, ecc. (più frequenti in NIC)*

CLASSICA TRIADE:

Febbre*	27-75%	}	10-33%	<i>probabile sottostima per errata classificazione</i>
Esantema	15-50%			
Eosinofilia	23-80%			

Ricomparsa di febbre,
*dopo il suo controllo da parte della terapia
antibiotica,
deve far pensare a re-infezione
od a nefrite interstiziale acuta da farmaci.*



Inizio
terapia antibiotica

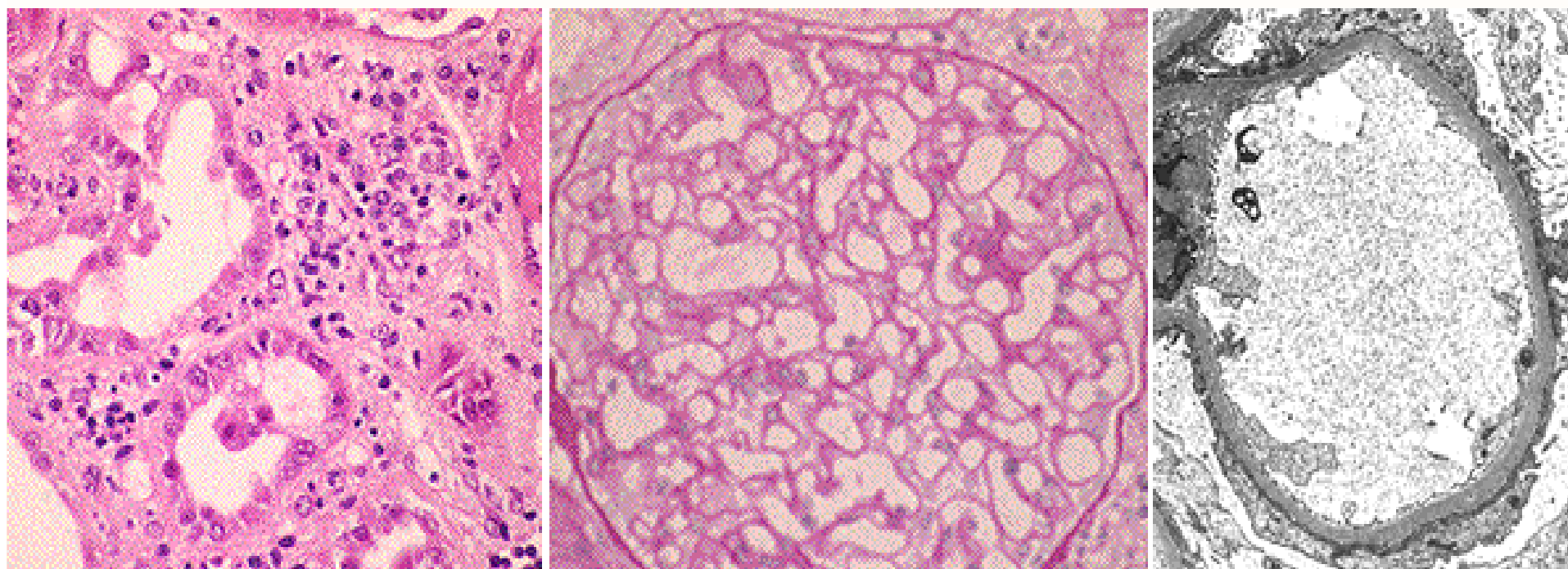
Esantema: più frequente in NIA da antibiotici



Sedimento urinario:

- leucocituria
- cilindri leucocitari
- ematuria
- cilindri eritrocitari (rari)
- nulla

Se proteinuria elevata fino a S.Nefrosica:
Possibile associazione di Glomerulonefrite a Lesioni
Minime o Glomerulopatia Membranosa (FANS e
Antibiotici)



Acute interstitial nephritis and nephrotic syndrome Renal biopsy from a patient who developed acute renal failure and the nephrotic syndrome following therapy with a cephalosporin. Left panel: Evidence of interstitial nephritis characterized by an interstitial infiltrate and separation of the tubules due to interstitial edema. Middle panel: Light microscopy shows a normal glomerulus. Right panel: Electron microscopy reveals diffuse foot process fusion consistent with minimal change disease. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

(*da: www.uptodate.com*)

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA DA FARMACI

Terapia: sospensione del farmaco causale

se I.R.A. grave: 3 boli metilprednisolone, poi
prednisone 1 mg/kg/die

se non-I.R.A.: prednisone 1 mg/kg/die per 1-2 settimane,
poi scalare

se steroide-dipendente: micofenolato

Prognosi: recupero funzionale renale (parziale nel 40%)
dipende da:

- IR pre-esistente
- eventuale associazione con glomerulonefrite

NEFRITE TUBULO-INTERSTIZIALE E UVEITE

(TINU SYNDROME)

EPIDEMIOLOGIA: descritti circa 250 casi
prevalentemente adolescenti e giovani adulti

SINTOMI:

Nefrite interstiziale acuta

Uveite

Sintomi sistemici: febbre
perdita di peso
astenia
malessere
anoressia
dolore addominale
dolore al fianco
artralgie
mialgie
cefalea
nicturia

PATOGENESI

Anticorpo IgG anti Proteina C Modificata (mPCR) ?
Infezioni: Chlamydia e Epstein-Barr virus ?
Malattie autoimmuni: tiroiditi, IgG4 mal., Artrite reumatoide ?
Erba cinese “goreisan” ?

GOREISAN

Chinese: Wu Ling San
English: Five Ingredient Powder with Poria
Source: Shanghanlun (220 a.C)
Pulse: floating or floating and slippery
Tongue: wet white fur or white greasy fur
Abdomen: mild shinkahiko or shinsuion

Indications:

This herbal formula has been used for patients with following health conditions and symptoms:

Scanty urination
Edema
Swollen eyelids
Difficult urination
Thirst
Headache
Irritability
Diarrhea
Abdominal pain
Vomiting
Dizziness
Hangover

There are many other health conditions that may respond well to this herbal formula, in particular patients exhibiting indicative traditional diagnostic signs and symptoms.



STEFANO BOSIO maschio, 70 anni

PROBLEMI CLINICI

2016 _ tachicardia
1995 _ depressione ansiosa
1995 _ ipercolesterolemia
2010 _ ipogonadismo con deficit erettile
2016 _ alterata glicemia a digiuno
2003 _ rinite allergica
2017 _ reflusso gastroesofageo
1947 _ familiarità con cardiopatia CV

Note

Riferisce pirosi post prandia
Si consiglia di attendere 2 ore prima di coricarsi, prova con omeprazolo da 20 per due mesi, già precedenti episodi 3-4 anni fa risolti dopo calo ponderale, introdotto discorso sulla EGDS ma per ora rifiuta.

ESENZIONI E01, E30, 025

TERAPIA cronica

	/die	Ore	
ACIDO ACETILSALICILICO 325 mg	1 cp	12	C
ATORVASTATINA 10 mg (nota 13)	1 cp	20	A
BUDESONIDE Spray	1		C
DIAZEPAM F	1 cp	22	C
OMEPRAZOL	1 cp	10	A
	1 cp	17	A
			C

Che riflessioni
possiamo fare su
questo caso
clinico?



Discussione: Prof.ssa Sandra Sigala

Corso di Aggiornamento - Edizione di Brescia

BRESCIA, LA MEDICINA CHE CAMBIA

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO AL TEMPO DELLA TECNOMEDICINA

IL COLPEVOLE “INVISIBILE”

Riferimento bibliografico: Bitter Pills

Adam C. Schaffer, M.D., Yonatan Grad, M.D., and
John J. Ross, M.D.

N Engl J Med 2010; 363:e26 October 14, 2010 DOI:
10.1056/NEJMimc1004455



Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease

Benjamin Lazarus, MBBS; Yuan Chen, MS; Francis P. Wilson, MD, MS; Yingying Sang, MS; Alex R. Chang, MD, MS; Josef Coresh, MD, PhD; Morgan E. Grams, MD, PhD

phritis (AIN) has been reported
ton pump inhibitors (PPIs) and
idered to be an *idiopathic*
ction.

- ✓ AIN can occur at any time it occurs.
- ✓ **Although rare, acute interstitial nephritis is reported in association with PPI use.**
- ✓ *The patient population with PPI-induced AIN is **older**, with decreased renal function, and may be **implicated in drug-induced AIN**.*

pharmacology and nephrotoxicity

Proton pump inhibitors and chronic kidney disease: is it time to sound the alarm?



Christina M. Wyatt¹

Kidney International (2016) **89**, 732–737

Proton pump inhibitors are widely used worldwide for the management of gastroesophageal reflux, but have been associated with the development of interstitial nephritis and acute kidney injury. A large observational study using data from the Atherosclerosis Risk in Communities cohort and the Geisinger Health System demonstrates an association between the use of proton pump inhibitors and chronic kidney disease. Although the study does not prove causality, the robustness of the findings in two cohorts suggests a need for further study and reevaluation of the safety of these agents for widespread, non-prescription use.

- ✓ **D**istal tubular injury is the most common form of acute interstitial nephritis, while corticosteroids demonstrated in controlled trials to improve renal function, although not

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2012; 21: 1155–1172

Published online 9 August 2012 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3329

ORIGINAL REPORT

Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury^{†‡}

Charles E. Leonard^{1,2*}, Cristin P. Freeman^{1,2}, Craig W. Newcomb¹, Peter P. Reese^{1,2,3}, Maximilian Herlim¹, Warren B. Bilker^{1,2}, Sean Hennessy^{1,2} and Brian L. Strom^{1,2,4}

- ✓ La presentazione clinica ed i sintomi spesso non sono chiari, ed i pazienti possono avere declino della funzione renale, ma essere asintomatici.
- ✓ Il tempestivo riconoscimento ed il trattamento, se necessario, della nefrite interstiziale indotta da PPI sono fondamentali per prevenire le complicanze renali e/o lo sviluppo di insufficienza renale cronica

If the offending drug is not identified and discontinued in a timely manner, *irreversible fibrosis and chronic kidney disease will occur.*

Adv Chronic Kidney Dis. 2017 Mar;24(2):64-71

Ma è l'unico effetto avverso «importante» dei PPI?

Table 1 Summary of potential adverse effects and clinical recommendations

Theoretical risk	Evidence summary	Recommendations for clinical practice
Nutritional deficiencies		
B ₁₂ deficiency	Most patients consuming normal diet will not experience clinically significant B ₁₂ deficiency. Elderly and malnourished patients at higher risk	Evidence does not justify routine screening Screening may be reasonable for elderly or malnourished patients
Iron deficiency	Little data that long-term PPI use results in clinically significant iron deficiency	Evidence does not justify routine screening Long-term PPI use does not result in clinically significant iron deficiency under normal clinical circumstances Reduced iron absorption secondary to long-term PPI use may only be clinically significant in hemochromatosis and other iron overload states
Hypomagnesemia	<30 case reports published in peer-reviewed literature	Remain vigilant for unexplained hypomagnesemia, hypokalemia, or hypocalcemia in PPI users
Fracture risk	Inconsistent study results	Evidence does not justify routine pharmacologic prophylaxis or bone mineral density screening
	Possible that long-term PPI use in patients with risk factors for fracture may increase risk for certain fractures	Consider risks and benefits of long-term PPI therapy in patients with risk factors such as osteoporosis and steroid use
Infections		
Community acquired pneumonia	No substantial increase in risk of community-acquired pneumonia after controlling for potential confounders	PPIs should not be withheld from patients with pulmonary disease if they have indications for treatment Patients who are immunocompromised, elderly, smokers, and those with COPD or other risk factors for CAP should receive annual influenza vaccination
Enteric infections	Growing evidence that acid suppression increases risk of enteric infections by <i>C. difficile</i> and a variety of pathogens	Benefits and risks of long-term PPI therapy for inpatients who are immunocompromised or chronically ill should be weighed PPI discontinuation should be considered in patients with life-threatening enteric infections without urgent indication for acid suppression

Adverse Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy
Dig Dis Sci (2011) 56:931–950

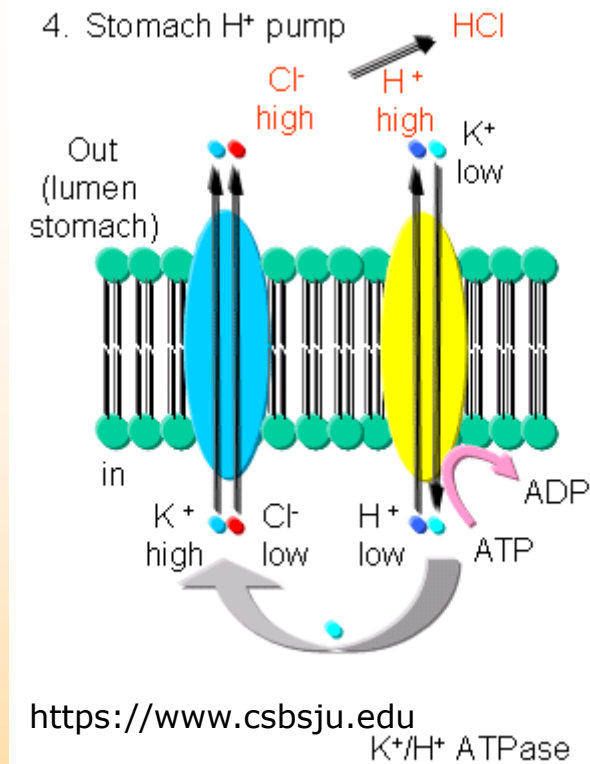
PPI e alterazione degli elettroliti

- ✓ L'esatta prevalenza dell'**ipomagnesiemia** rimane di difficile valutazione; tuttavia, il crescente numero di casi indica che queste segnalazioni possano rappresentare "la punta di un iceberg"
- ✓ All'ipomagnesiemia spesso si associa **ipocalcemia** e **ipopotassiemia** secondarie.
- ✓ **L'uso a lungo termine** dei PPI sembra giocare un ruolo importante, dato che tutti i pazienti dei report assumevano PPI da oltre 1 anno. L'alterazione degli elettroliti è in genere rapidamente reversibile alla sospensione del farmaco.



This could indicate that PPIs might have a relatively subtle effect on Mg^{2+} homeostasis, which only becomes overt when Mg^{2+} stores are completely depleted

- ✓ **Iposodiemia** da inappropriate secrezione di ADH



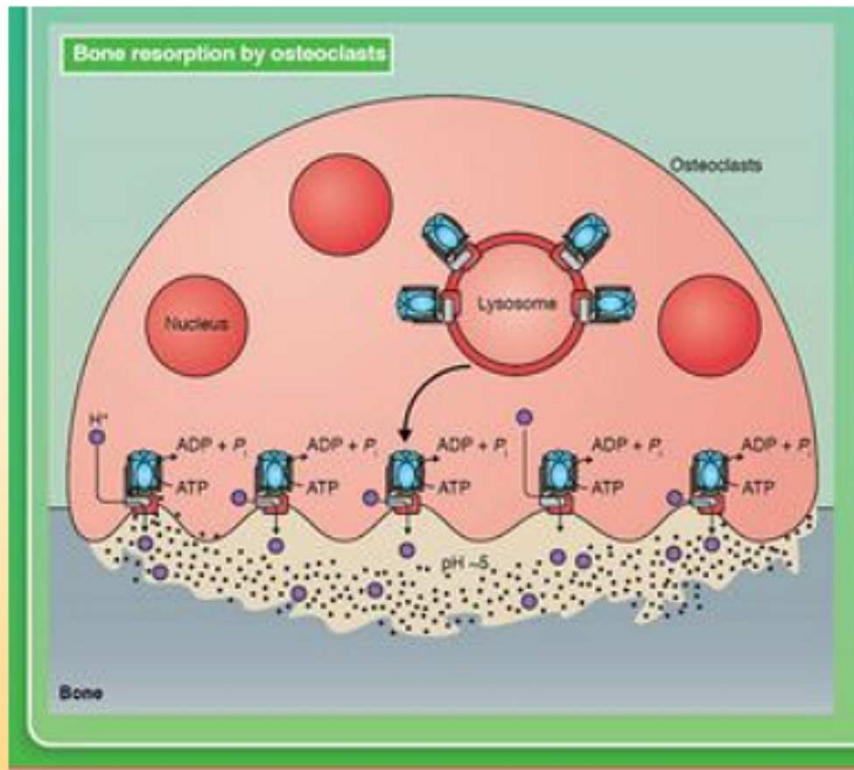
- ✓ Il target dei PPI a livello gastrico, l'ATPasi gHK- α , ha un omologo nel colon (CHK- α), che estrude protoni nel lume dell'intestino, scambiando con ioni K⁺.
- ✓ Studi in vitro indicano che i PPI inibiscono l'attività di CHK- α , determinando una riduzione della secrezione di ioni H⁺ nel colon, *portando così ad una riduzione dell'assorbimento intestinale Mg²⁺ via i canali TRPM6.*

Pflugers Arch - Eur J Physiol (2013) 465:1613–1620

L'omeprazolo inibisce localmente l'ATPasi CHK α , portando ad un aumento del pH luminale nel colon. Dato che il trasporto di Mg²⁺ mediato dai canali TRPM6 dipende dalla protonazione del canale stesso, l'aumento del pH indotto da PPI riduce l'ingresso intracellulare di Mg²⁺ mediato da questi canali

- ✓ Una metanalisi ha dimostrato che 4 su 5 studi caso/controllo confermano un aumentato rischio di fratture patologiche con l'uso a lungo termine (2 anni e oltre) di PPI.
- ✓ Il rischio sembra essere correlato alla dose e alla durata del trattamento e sembra essere reversibile.
- ✓ Non si osserva una riduzione della densità ossea.

PPI e osso



*PPIs might directly alter bone metabolism via **vacuolar type H⁺-ATPase on the osteoclasts.***

We hope a delicate cascade mechanism of the effect of PPIs on bone metabolism will be found out in the near future.

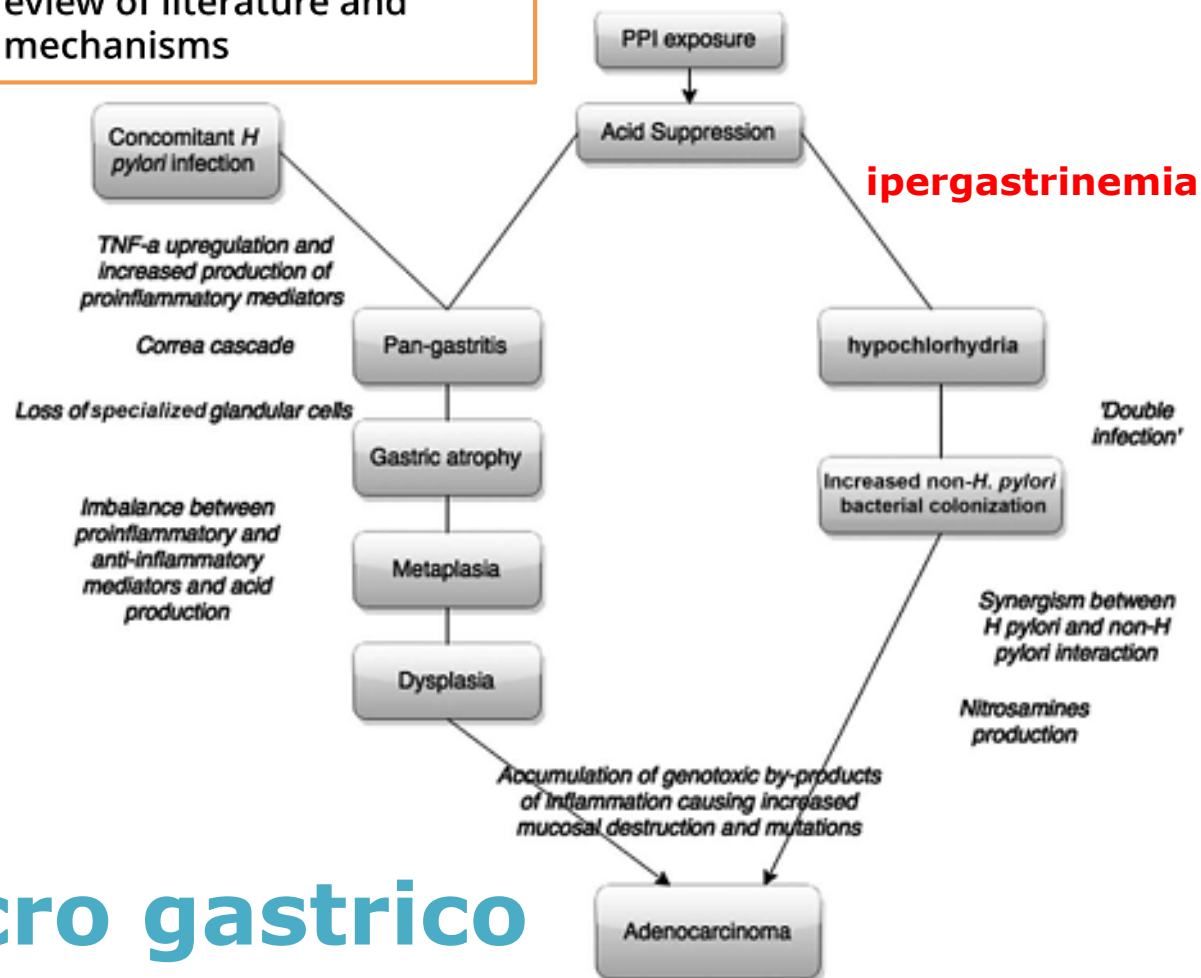
Gut and Liver, 9, 607-614, 2015

*Proton pump inhibitors may increase the risk of osteoporosis-related hip, wrist, or spine fractures, especially in patients on **high-dose** (eg, multiple daily doses) or **long-term** (eg, longer than one year) therapy*

Drugdex Micromedex 2.0



Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: review of literature and pathophysiological mechanisms



PPI e cancro gastrico



Gastroenterology 2017;152:706–715

AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEWS

The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association



Daniel E. Freedberg,¹ Lawrence S. Kim,² and Yu-Xiao Yang³

¹Division of Digestive and Liver Diseases, Columbia University Medical Center, New York, New York; ²South Denver Gastroenterology, P.C., Littleton, Colorado; ³Division of Gastroenterology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

What Measures Can Be Used to Mitigate the Potential Risks of Long-term PPI Therapy?

In sum, the best current strategies for mitigating the potential risks of long-term PPIs are *to avoid prescribing them when they are not indicated and to reduce them to their minimum dose when they are indicated*



- ✓ **Appropriatezza prescrittiva**
- ✓ **Rivalutazione periodica della terapia**
- ✓ **Attenzione nei pazienti anziani**
- ✓ **Rivalutazione periodica del paziente per valutare l'eventuale insorgenza di eventi avversi**
- ✓ **Attenzione all'effetto rimbalzo alla sospensione della terapia**



*«È da poco disponibile in farmacia, come medicinale di automedicazione, quindi senza la necessità di una ricetta medica, il pantoprazolo, un inibitore della pompa protonica. In pratica è un farmaco che agisce contro le secrezioni acide gastriche in eccesso e contrastando, quindi, **la piroisi, vale a dire i bruciori di stomaco**»*

STEFANO BOSIO maschio, 70 anni

PROBLEMI CLINICI

2016 _ tachicardia
1995 _ depressione ansiosa
1995 _ ipercolesterolemia
2010 _ ipogonadismo con deficit erettile
2016 _ alterata glicemia a digiuno
2003 _ rinite allergica

1947 _ familiarità per problemi CV

Note del diario

Riferisce pirosi post prandiale,
Si consiglia di attendere 2 ore prima di
coricarsi, prova con omeprazolo da 20
per due mesi,
già precedenti episodi 3-4 anni fa risolti
dopo calo ponderale,
introdotto discorso sulla EGDS ma per
ora rifiuta.

ESENZIONI E01, E30, 025

TERAPIA cronica

	/die	Ore	
ACIDO ACETILSALICILICO 325 mg	1 cp	12	C
ATORVASTATINA 10 mg (nota 13)	1 cp	20	A
BUDESONIDE Spray	1		C
DIAZEPAM 5 mg	1 cp	22	C
OMEPRAZOLO 20 mg (nota 48)	1 cp	10	A
VENLAFAXINA 37,5 mg	1 cp	17	A
Iperico compresse			C

Quale consiglio dare al
medico di famiglia del sig.
Stefano Bosio?