

Trattamento emodialitico in pazienti affetti da insufficienza renale cronica e scompenso cardiaco refrattario alla terapia polifarmacologica

L. Iorio, F. Violi, R. Simonelli, R.G. Nacca, D. Mantella, A. Caliendo

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Centro di Riferimento Regionale, Ospedale "G. De Bosis", Cassino (FR)

Dialytic treatment in patients with renal and heart failure refractory to polypharmacological therapy

The incidence and prevalence of heart failure are continuously on the increase. Pharmacological therapy is not sufficient in the advanced stages of the illness to control the signs and symptoms, especially when stressing factors intervene and complicate the illness course. Dialytic treatments are always indicated more than necessary in the severe forms of heart failure, but the optimal treatment has not yet been established. In our division, 24 patients with heart failure (III-IV NYHA) and renal failure (III-IV NKF-DOQI) were treated with low flux bicarbonate dialysis, variable dialysate and limited ultrafiltration. Arrhythmia, pericarditis, ischemic cardiopathy and hyponatremia were the stressing factors that determined acute heart failure. Fifteen patients presented with diastolic failure, whereas nine patients had systolic heart failure. The first group of patients had higher arterial pressure, better ejection fraction and better prognosis regarding renal function and survival rate.

The results obtained with this treatment in prevalently diastolic heart failure are satisfactory in terms of survival, as well as in renal function recovery, whereas they are not adequate in systolic failure where other approaches are being studied. Therefore, we believe that the therapeutic choice must always be determined in relation to the type of heart failure. (G Ital Nefrol 2005; 22: 365-71)

KEY WORDS: Systolic and diastolic heart failure, Renal failure, Provoking factors, Dialytic treatments

PAROLE CHIAVE: Insufficienza cardiaca sistolica e diastolica, Insufficienza renale, Fattori scatenanti, Trattamento dialitico

Introduzione

La vita media della popolazione si è progressivamente allungata. La prevalenza dello scompenso cardiaco aumenta con l'età e rappresenta una delle cause più frequenti di ricovero ospedaliero dell'anziano. D'altra parte, nonostante i notevoli progressi in campo medico e chirurgico, la mortalità per scompenso cardiaco rimane elevatissima, tanto da essere paragonabile o superiore a quella di molte malattie neoplastiche. Nello scompenso cardiaco il rene, attraverso adattamenti emodinamici svolge un ruolo

molto importante nel mantenere una buona circolazione sistemica. Gli adattamenti emodinamici portano a una ritenzione idroelettrolitica che sopperisce alla riduzione del "volume ematico efficace" (1) dovuta al deficit di pompa cardiaca. Il soggetto con insufficienza renale cronica che presenta una ridotta performance cardiaca come comorbilità è un paziente che più facilmente degli altri può andare incontro a scompenso cardiaco "refrattario" alla terapia farmacologica. Infatti la presenza di insufficienza renale cronica è causa di una risposta meno efficace ai diuretici. Sempre più frequentemente, per la sopravvivenza

del paziente, bisogna intervenire con trattamenti sostitutivi della funzione renale per correggere rapidamente isolate alterazioni della composizione dei liquidi corporei o turbe dello stato emodinamico (linee guida dell'American College of Cardiology and the American Heart Association) (2). L'azione terapeutica ottenuta mediante trattamenti di dialisi deve essere finalizzata alla riduzione dei segni e dei sintomi della congestione e al ripristino della funzionalità renale preesistente. Nei pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata (III-IV NYHA) la demarcazione tra una situazione congestizia grave e uno scompenso cardiaco a bassa portata diviene difficile da valutare. Qualunque intervento sul volume extracellulare dovrà tener conto del grave rischio di una situazione incompatibile con la vita per cui, in questi pazienti, deve essere individuato il livello ottimale di riempimento cardiaco che permetta la massima portata possibile.

Lo scopo di questo studio è quello di trattare mediante una specifica terapia emodialitica tutti i pazienti affetti da insufficienza renale cronica di vario grado ed insufficienza cardiaca che presentano una refrattarietà "vera" alla terapia farmacologica. Non rientrano in questo studio tutti i pazienti con una "pseudo-refrattarietà" per cui il trattamento farmacologico è insufficiente o inadeguato.

Test di verifica

1) Il "volume ematico efficace" in corso di scompenso cardiaco è:

- Sempre aumentato
- Sempre diminuito
- Rimane lo stesso
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti.

2) Pseudorefrattarietà al trattamento farmacologico:

- Eccessivo dosaggio ACE inibitori
- Eccessivo dosaggio di diuretici
- Insufficiente dosaggio di diuretici
- Intossicazione da digitale
- Tutte le precedenti.

3) Il volume extracellulare in corso di scompenso cardiaco circolatorio:

- Aumenta
- Diminuisce
- Rimane lo stesso
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Materiali e metodi

Sono stati studiati 24 pazienti, 18 maschi e 6 femmine nell'arco di due anni da gennaio 2001. Essi erano affetti da scompenso cardiocircolatorio "refrattario" alle terapie polifarmacologiche, oligo-anurici, con diverso grado di insufficienza renale preesistente alla grave condizione cardiaca. Tutti i pazienti sono stati studiati dal punto di vista cardiologico individuando la patologia di base e successivamente classificati sulla base degli esami strumentali (ECG, Ecocardiodoppler eseguito entro 72 ore dall'evento acuto) a seconda che avessero uno scompenso prevalentemente diastolico o prevalentemente sistolico seguendo i criteri dell'European Society of Cardiology (Tab. I) (3, 4). Gli esami cardiologici e gli esami ematochimici (Cr_s , Na_s , K_s , azotemia, Htc, Hb, emogas arterioso) sono stati anche finalizzati a individuare eventuali fattori scatenanti la refrattarietà al trattamento farmacologico. Una attenta anamnesi, gli esami di laboratorio, una ecografia renale, sono stati necessari per valutare la patologia renale e il grado di insufficienza renale preesistente alla acuzie cardiologica. I pazienti venivano sottoposti a bicarbonato dialisi. Come accesso vascolare è stato utilizzato un catetere vascolare mono-doppio lume in vena cava inferiore per vena femorale.

È stato utilizzato un filtro in poliammide low-flux di 1.4 m² o di 1.7 m² (Gambro Dialysatoren GmbH & Co) a seconda del peso corporeo del paziente. Il bagno di dialisi era personalizzato, facendo riferimento allo squilibrio elettrolitico e al pH ematico. Il flusso ematico (QB) era di 200 mL/min, il flusso del bagno di dialisi (QD) era di 500 mL/min. L'ultrafiltrazione è stata programmata per una perdita massima di 500 mL/ora. La durata del singolo trattamento era legata alla perdita di peso corporeo richiesta che non doveva essere maggiore di 1500 mL per seduta. La frequenza del trattamento è stata condizionata dalle condizioni cliniche del paziente, considerando principalmente i sintomi respiratori (dispnea e ortopnea). I trattamenti sono stati sospesi nel caso che il paziente avesse avuto una ripresa della diuresi (superiore agli 800 mL/die) e avesse presentato un quadro elettrolitico e acido-basico arterioso normalizzato.

La sopravvivenza dei pazienti è stata considerata l'end point primario; il mantenimento della funzione renale l'end point secondario.

L'analisi statistica tra i gruppi è stata eseguita con t test.

Risultati

In base alle caratteristiche cliniche e strumentali i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: il primo con scompenso prevalentemente diastolico e il secondo con scompenso prevalentemente sistolico. I pazienti con scompenso prevalentemente diastolico erano 15 (rispettivamente 12 maschi

TABELLA I - CRITERI DI SCOMPENSO CARDIACO DIASTOLICO ISOLATO PER L'EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Segni e sintomi dello scompenso cardiaco	- dispnea da sforzo - ortopnea - rantoli polmonari
Funzione sistolica normale o lievemente ridotta	FE \geq 45% DTDi \gg 3.2 cm M-2 IVR (< 30 aa) > 92 msec IVR (30-50 aa) > 100 msec
Evidenza di anomalie di rilasciamento/riempimento distensibilità	i > 105 msec E/A < 1 + DT > 220 msec + S/D < 1.5 (<50 aa) E/A < 0.5 + DT > 280 msec + S/D > 2.5 (>50 aa)

DT = tempo di decelerazione, DTDi = diametro telediastolico indicizzato

E/A = rapporto onda E e onda A, FE = frazione d'iezione

IVRT = tempo di rilasciamento isovolumetrico

S/D = rapporto tra velocità sistolica e velocità diastolica a livello venoso polmonare

e 3 femmine), invece i pazienti con scompenso prevalentemente sistolico erano 9 (rispettivamente 6 maschi e 3 femmine).

L'età media della popolazione era di 75.17 ± 2.46 , M/F 18/6 (Tab. II). I pazienti all'ingresso presentavano un'insufficienza renale cronica di grado medio (Cr_s 4.05 ± 2.4 mg/dL) secondaria prevalentemente a nefroangiosclerosi o a nefropatia diabetica; i valori medi dei parametri ematocimici erano: Na_s 132.75 ± 6.5 mEq/L, K_s 5.09 ± 1.08 mEq/L, azotemia 180.5 ± 82.9 mg/dL, Hb 10.8 ± 2.1 g/dL.

La pressione arteriosa media all'ingresso era di 89.38 ± 12.94 mmHg.

I fattori scatenanti erano: le aritmie, la pericardite, la cardiopatia ischemica e l'iponatremia (Fig. 1).

L'analisi statistica non mostra differenze significative tra i due gruppi, sia per l'età che per i valori di creatinemia iniziale, Na_s , K_s , PA, Ht, Hb (Tab. III).

Abbiamo riscontrato valori più elevati di pressione sistolica ($p=0.0003$), diastolica ($p=0.0008$) e pressione arteriosa media ($p=0.0003$) nel gruppo dei pazienti con scompenso diastolico rispetto al gruppo di pazienti con scompenso sistolico. Tale differenza era presente sia all'inizio che alla fine dello studio.

La frazione di eiezione risultava significativamente più bassa ($p=0.00005$) nei pazienti con scompenso sistolico. Non abbiamo trovato differenze significative del diametro tele-diastolico, mentre, per quanto riguarda il diametro tele-sistolico risultava ridotto nei pazienti classificati prevalentemente diastolici, ai limiti della significatività statistica ($p=0.06$).

L'evoluzione è stata la seguente: 9 pazienti hanno recuperato la funzione renale, 7 sono rimasti in dialisi cronica mentre 8 sono deceduti.

TABELLA II - PARAMETRI MONITORATI NEI DUE GRUPPI

	Diastolico	Sistolico	p
N°	15	9	-
Età, aa	74.53 ± 10.77	76.22 ± 12.67	NS
M/F	12/3	6/3	-
Cr _s , mg/dL	4.61 ± 2.66	3.09 ± 1.83	0,07
Azotemia, mg/dL	190.0 ± 94.14	164.8 ± 61.81	NS
Na _s , mEq/L	132.8 ± 7.12	132.5 ± 5.76	NS
K _s , mEq/L	5.19 ± 1.28	4.90 ± 0.60	NS
Hb _s , g/dL	10.45 ± 2.31	11.50 ± 1.90	NS
Ht, %	31.76 ± 7.78	34.95 ± 6.40	NS
PA sist, mmHg	130.0 ± 13.09	102.77 ± 21.37	0.0003
PA diast, mmHg	78.66 ± 6.39	66.67 ± 10.00	0.0008
PAM, mmHg	95.77 ± 7.71	78.70 ± 13.11	0.0003
DTDVS, mm	59.40 ± 6.86	58.40 ± 4.82	NS
DTSVS, mm	37.6 ± 9.66	46.00 ± 4.8	0.06
FE, %	59.26 ± 11.27	39.22 ± 4.29	0.00005

DTDVS = diametro telediastolico ventricolo sinistro

DTSVS = diametro telesistolico ventricolo sinistro

FE = frazione d'iezione

Dei 15 pazienti classificati prevalentemente diastolici 9 hanno recuperato la funzionalità renale dopo pochi trattamenti emodialitici (da 1 a 4), 3 pazienti hanno dovuto continuare un trattamento emodialitico cronico, 3 pazienti sono deceduti. Dei 9 pazienti "sistolici", 4 hanno continuato il trattamento emodialitico, mentre 5 sono deceduti (Fig. 2).

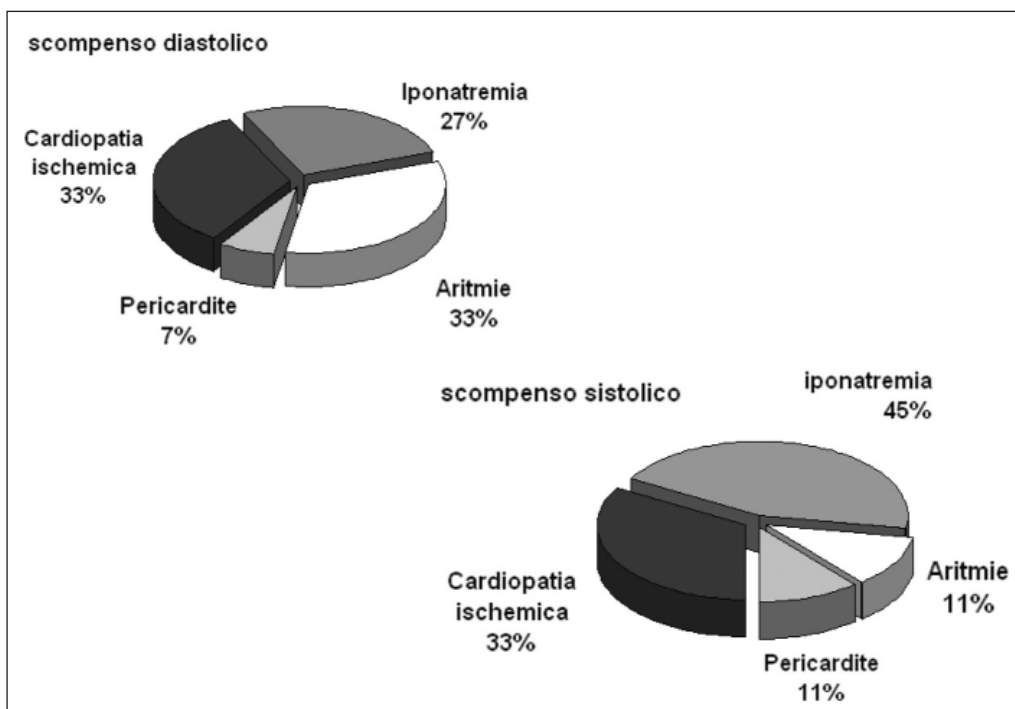


Fig. 1 - Fattori scatenanti.

TABELLA III - PARAMETRI MONITORATI SUL TOTALE DELLA POPOLAZIONE

N°	24
Età, aa	75.17 ± 11.28
M/F	18/6
Crs, mg/dL	4.05 ± 2.46
Azotemia, mg/dL	180.58 ± 82.93
Na _s , mEq/L	132.75 ± 6.52
K _s , mEq/L	5.09 ± 1.08
Hb, g/dL	10.84 ± 2.19
Ht, %	32.96 ± 7.33
PA sist, mmHg	119.79 ± 21.08
PA diast, mmHg	74.17 ± 9.74
PAM, mmHg	89.38 ± 12.94
DTDVS, mm	59.07 ± 6.10
DTSVS, mm	40.00 ± 9.26
FE, %	51.75 ± 13.49

DTDVS = diametro telediastolico ventricolo sinistro
 DTSVS = diametro telesistolico ventricolo sinistro
 FE = frazione d'ieiezione

Test di verifica

1) I sistemi ormonali agenti sul rene come fattori natriuretici:

- Prostaglandine

- Peptide natriuretico atriale
- Dopamina
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

2) Fattori scatenanti lo scompenso cardiaco "refrattario":

- Aritmie
- Iponatriemia
- Ischemia miocardica
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

3) Quali tra i seguenti parametri può essere un criterio indicativo di scompenso cardiaco diastolico?

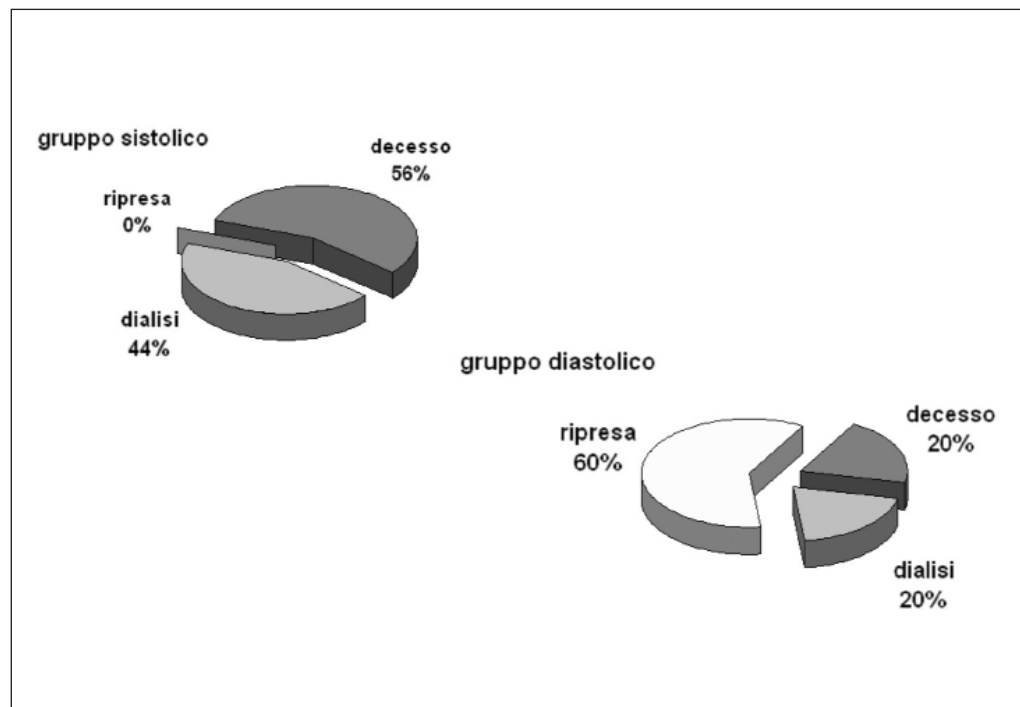
- Frazione d'ieiezione > 45%
- Frazione d'ieiezione < 45%
- Assenza di dispnea da sforzo
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Discussione

L'espansione del volume extracellulare che si evidenzia in corso di scompenso cardiaco congestizio va inteso come un meccanismo di compenso al primitivo deficit di portata

Fig. 2 - Evoluzione.



(5). Infatti l'espansione del volume, in risposta al deficit di pompa, comporta un aumento di portata cardiaca (relazione di Frank-Starling). Ciò è valido nelle prime fasi dell'insufficienza cardiaca cronica, ma la progressione della malattia comporta la comparsa di congestione quando l'espansione del volume extracellulare non riesce più a sopperire al deficit di pompa (5, 6).

Il ruolo del rene è determinante nell'adattamento in corso di scompenso cardiocircolatorio.

Esso bilancia i sistemi sodioritenti e vasocostrittori (sistema simpatico, sistema renina angiotensina aldosterone, vasopressina) e quelli vasodilatanti e natriuretici (dopamina, prostaglandine, peptide natriuretico atriale), ma la prevalenza dei primi sui secondi è causa di alterazioni della funzione renale che si evidenzia principalmente con una riduzione del flusso plasmatico renale e con un aumento della frazione di filtrazione (7-9). In caso di preesistente riduzione della funzione renale tali alterazioni sono più precoci o comunque più rilevanti. D'altra parte è un dato clinico ovvio la necessità di aumentare le dosi di diuretico a mano a mano che la funzione renale si riduce. La refrattarietà alla terapia diuretica è quindi più probabile nei pazienti con insufficienza renale cronica preesistente.

Nelle fasi iniziali la terapia farmacologica è volta alla correzione dei segni e dei sintomi del sovraccarico idrosalino agendo sulla performance cardiaca e, soprattutto, sulla riduzione del pre-carico per mezzo dell'uso dei diuretici e del post-carico per mezzo di farmaci vasodilatatori.

I fattori scatenanti individuati nella nostra casistica (aritmia, iponatremia, ischemia, pericardite) rendono "refrattarie"

al trattamento situazioni cliniche precedentemente compensate.

Il trattamento emodialitico è stato finalizzato a ottenere un equilibrio tra l'azione positiva sull'incremento della portata cardiaca causata dall'espansione extracellulare e la necessità di ridurre i segni e i sintomi della congestione stessa.

Infatti, nello scompenso cardiaco in fase avanzata (III-IV NYHA), la demarcazione tra una situazione congestizia grave e uno scompenso cardiaco a bassa portata diviene difficile al punto che qualunque intervento che agisca sul volume extracellulare dovrà tener conto del grave rischio di comparsa di scompenso cardiaco a bassa portata.

Il grado di insufficienza renale dei pazienti studiati era moderato-severo (grado III-IV NFK-DOQI) e ciò ha sicuramente contribuito a rendere necessario il trattamento dialitico per la refrattarietà alla terapia medica.

La pressione arteriosa, più bassa nel gruppo con scompenso cardiaco sistolico sia nei valori sistolici e diastolici che medi, non è stata un ostacolo al trattamento dialitico così come effettuato.

La prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco diastolico è risultata migliore di quella dei pazienti con scompenso sistolico. Probabilmente la rimozione del fattore scatenante a seguito di terapia specifica o emodialitica permette un recupero della performance cardiaca molto più rapido e efficace nei pazienti con scompenso diastolico.

Un'ultrafiltrazione moderata quotidiana, che non incida sulla riduzione del flusso plasmatico renale permette un refilling migliore tra interstizio e plasma e un recupero

funzionale renale in tempi brevi. Infatti tutti i pazienti che hanno recuperato la funzione renale presentavano uno scompenso prevalentemente diastolico.

I trattamenti sostitutivi della funzione renale non possono prescindere dal tipo di scompenso. Quindi diverse tecniche dovranno essere prese in considerazione per il trattamento dello scompenso cardiaco grave (IV NYHA) (10-13).

La scelta di un trattamento emodialitico con bicarbonato dialisi a basso flusso a bagno variabile e con ultrafiltrazione limitata, è stata dettata dalla convinzione che tale trattamento a bassa efficienza permetta un buon controllo dello scompenso refrattario, senza creare condizioni di bassa portata spesso fatali per il paziente.

Test di verifica

1) La ritenzione idro-sodica del rene avviene per:

- Attivazione del sistema simpatico
- Attivazione RAA
- Rilascio di vasopressina
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

2) Il livello pressorio nel gruppo di pazienti con scompenso sistolico:

- Più basso rispetto ai pazienti con scompenso diastolico
- Più basso all'inizio del trattamento
- Più alto all'inizio del trattamento
- Più alto rispetto ai pazienti con scompenso diastolico
- Nessuna delle precedenti.

3) Nei pazienti con scompenso prevalentemente diastolico il trattamento emodialitico proposto produce con maggiore frequenza:

- Decesso
- Recupero funzionale renale
- Perdita della funzione renale
- Aritmie
- Scompenso a bassa portata.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

L'incidenza e prevalenza dello scompenso cardiaco sono in continuo aumento. La terapia farmacologica non è sufficiente nelle fasi avanzate (III-IV NYHA) della malattia a controllarne i segni e i sintomi soprattutto se intervengono fattori scatenanti a complicarne il decorso. I trattamenti dialitici vengono indicati sempre più spesso come necessari nelle forme più severe di scompenso, anche se non è stato ancora indicato il tipo di trattamento ottimale. La

nostra esperienza con il trattamento di bicarbonato dialisi a basso flusso, bagno variabile e ultrafiltrazione limitata vuole essere un contributo per individuare il tipo, la qualità e la quantità del trattamento dialitico in rapporto al tipo di patologia cardiaca.

Nello scompenso prevalentemente diastolico i risultati, di tale trattamento, sono soddisfacenti, sia in termini di sopravvivenza che di ripresa funzionale renale, mentre non lo sono nello scompenso sistolico nel quale altri approcci andranno tentati.

La scelta terapeutica deve quindi essere determinata dal tipo di scompenso cardiaco.

Riassunto

L'incidenza e la prevalenza dello scompenso cardiaco sono in continuo aumento. Inoltre a causa dell'aumento dell'età media le alterazioni della funzione renale sono sempre più frequenti e quindi il rene diventa incapace di mettere in atto i meccanismi di compenso per la sopravvivenza. Spesso fattori scatenanti provocano episodi di esaurimento acuto della funzione renale, per cui è necessario intervenire con terapia emodialitica che elimini la eccessiva espansione del volume extracellulare e normalizzi gli squilibri che sono alla base dell'evento acuto.

Alla luce di precedenti esperienze (alcune di esse prese come Linee Guida dall'American College of Cardiology and the American Heart Association) e di recenti acquisizioni circa la distinzione dello scompenso cardiocircolatorio, prevalentemente sistolico o prevalentemente diastolico, abbiamo effettuato il presente studio clinico considerando i singoli pazienti e non la patologia in sé.

I risultati ottenuti con la metodica esaminata sono incoraggianti circa la sopravvivenza dei pazienti. La stessa metodica è risultata efficace nella ripresa funzionale renale ai livelli di partenza (prima dell'evento acuto) nello scompenso di cuore refrattario alla terapia polifarmacologica prevalentemente diastolico. Altre strategie saranno da programmare per i pazienti con scompenso prevalentemente sistolico: infatti quella descritta è sicuramente positiva circa la prognosi della sopravvivenza, ma poco efficace sulla ripresa funzionale renale.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Luigi Iorio
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Centro di Riferimento Regionale
Ospedale "G. De Bosis"
via Casilina Nord
03043 Cassino (FR)
e-mail: uonefro.cassino@libero.it

Bibliografia

1. Andreoli TE. Pathogenesis of renal sodium retention in congestive heart failure. *Mineral Electrolyte Metab* 1999; 25: 1-20.
2. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
3. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325 (22): 1557-64.
4. Zoccali C. L'espansione del volume extracellulare nell'insufficienza cardiaca. Un viraggio di priorità funzionale. *G Ital Nefrol* 1993; 10: 1-7.
5. Guariglia A. Dialisi nella patologia non renale. *Trattato Italiano di Dialisi* Wichtig Editore; giugno 1999; 483-505.
6. Cody RJ, Ljungman S, Covit AB, et al. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int* 1988; 34: 361-7.
7. Martin PY, Schrier RW. Sodium and Water retention in heart failure: Pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 1997; (Suppl) 51: S57-61.
8. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output cardiac failure, nephritic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1127-34.
9. Iorio L, Simonelli R, Nacca RG, et al. Daily hemofiltration in severe heart failure. *Kidney Int* 1997; 51: 62-5.
10. Iorio L, De Santo LS, Violi F. Hemodialytic treatment of cardiac failure. *Seminars in Nephrology* 2001; 21, n° 3 (May): 278-81.
11. Blake P, Paganini EP. Refractory congestive heart failure: Overview and application of extracorporeal ultrafiltration. *Adv Ren Replace Ther* 1996; 3: 166-73.
12. L'Abbate A, Emdin M, Piacenti M. Ultrafiltration: A rational treatment for heart failure. *Cardiology* 1989; 76: 384-90.