

ULTRAFILTRAZIONE NELLO SCOMPENSO CARDIACO



Riccardo Antoniotti, Elio Antonucci, Elena Cremaschi, Giuseppe Regolisti, Aderville Cabassi, Enrico Fiaccadori

Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia & Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma, Parma

Ultrafiltration in heart failure

In patients with heart failure fluid overload is clinically evident as systemic and/or pulmonary congestion, and represents a key issue in the therapeutic approach to the syndrome. Ultrafiltration, obtained by dedicated machines or standard dialysis machines (isolated ultrafiltration), or by the use of the peritoneal membrane (peritoneal ultrafiltration), has been recently proposed for fluid overload correction. This review is aimed at illustrating the operative background, safety, efficacy and cost issues of the different ultrafiltration modalities in heart failure.

We retrieved all full-text non-duplicated articles documenting clinical studies on ultrafiltration in heart failure and describing patient characteristics, ultrafiltration procedures, renal outcome and adverse effects, by searching MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials up to December 31, 2011, with the terms "heart failure" and "ultrafiltration OR hemofiltration" and "heart failure" and "peritoneal dialysis".

Isolated ultrafiltration can be considered potentially safe for the heart and the kidney in heart failure, and is efficacious for fluid overload removal. However, the available evidence does not support its widespread use as a substitute for conventional diuretic therapy. Isolated ultrafiltration should be employed neither as a quicker way to achieve mechanical diuresis nor as a remedy for an apparently inadequate response to conventional diuretic therapy. Peritoneal ultrafiltration is a promising ultrafiltration procedure that can be safely and successfully performed in heart failure; however, also in this case larger-scale randomized controlled trials are needed.

The available evidence supports the concept of reserving ultrafiltration modalities for selected patients with advanced heart failure and true diuretic resistance, as part of a more integrated strategy aimed at fluid overload control.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Congestion,
Peritoneal
dialysis,
Diuretics,
Heart failure,
Ultrafiltration

PAROLE CHIAVE:

Congestione,
Dialisi
peritoneale,
Diuretici,
Scompensio
cardiaco,
Ultrafiltrazione

Indirizzo degli Autori:

Prof. Enrico Fiaccadori
Dipartimento di Clinica Medica,
Nefrologia & Scienze della Prevenzione
Università degli Studi di Parma
Via Gramsci 14
43100 Parma
e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta un importante problema sanitario nel mondo occidentale. La mortalità osservata per tale patologia negli Stati Uniti è infatti pari a circa 300000 pazienti/anno su un totale di 6 milioni di individui affetti; i ricoveri ospedalieri sono circa un milione per anno, con elevati costi diretti e indiretti (1, 2).

La ritenzione idrosalina che, dal punto di vista clinico si esprime sotto forma di congestione del circolo pol-

monare e sistemico, rappresenta tuttora un problema clinico centrale nello SC, soprattutto in fase di acuzie, ed è la causa più frequente di ospedalizzazione in tali pazienti (1, 2).

La congestione svolge un ruolo centrale nella progressione della sindrome (3), condiziona di per sé una prognosi negativa (4), e inoltre favorisce lo sviluppo e l'aggravamento dell'insufficienza renale (5), evento frequente in corso di SC e a sua volta associato a significativo aumento della mortalità (6, 7); paradossal-

mente, tuttavia, continua a essere rilevante il numero di pazienti ricoverati per SC che vengono dimessi senza che sia stato ottenuto un calo ponderale clinicamente significativo e nei quali si rendono necessarie frequenti riospedalizzazioni nel breve periodo (fino al 30% nei tre mesi successivi al ricovero per SC), per la persistenza di sintomi e segni di congestione in atto (1, 2, 8).

Per tali motivi la riduzione e il controllo della congestione rappresentano un obiettivo terapeutico centrale nel trattamento dello SC (9-11). Tale obiettivo dovrebbe essere raggiunto mediante rimozione dei liquidi in eccesso dai compartimenti intra- ed extravascolare in assenza di conseguenze negative sulla funzione renale secondarie a ipovolemia e/o all'ulteriore attivazione dei sistemi neuro-ormonali coinvolti nella patogenesi e nella progressione della sindrome stessa. Sulla base di tali presupposti i diuretici sono tuttora considerati un elemento fondamentale nell'approccio terapeutico al paziente con SC (12-14), anche se la resistenza all'effetto di tali farmaci può essere un problema clinico frequente, soprattutto nelle fasi di acuzie della sindrome (15). Alla refrattarietà ai diuretici concorrono sia l'inappropriato utilizzo di essi in termini farmacodinamici e farmacocinetici (posologia inadeguata, vie, modalità e tempi di somministrazione incongrui, scarso utilizzo di associazioni volte all'ottimizzazione del blocco sequenziale per ridurre il riassorbimento di sodio a livelli diversi del nefrone) (15, 16) sia la frequente condizione di insufficienza renale pre-esistente (15, 16). La coesistenza di insufficienza cardiaca, peggioramento dell'insufficienza renale e resistenza ai diuretici, spesso in un quadro di marcato e persistente sovraccarico di volume, viene a configurare il quadro clinico più grave della cosiddetta sindrome cardio-renale (17), entità clinica che resta comunque ancora da definire (7, 18).

Alcune modalità di terapia sostitutiva della funzione renale sono state di recente utilizzate nello SC con indicazioni differenti da quelle nefrologiche più tradizionali, quali l'insufficienza renale cronica in fase terminale o l'insufficienza renale acuta. L'ultrafiltrazione isolata (UFI), attuata con macchine ad hoc o per dialisi/emofiltrazione, è stata infatti proposta in ambito cardiologico anche in assenza di esigenze di tipo depurativo, come strategia alternativa al trattamento diuretico, al fine di ottenere una più rapida riduzione del sovraccarico di volume nei pazienti che presentino congestione polmonare e sistemica (19, 20). Allo stesso modo, anche l'ultrafiltrazione peritoneale è stata proposta e utilizzata con gli stessi obiettivi, anche se su scala minore (21).

Al momento mancano forti evidenze sui possibili vantaggi dell'ultrafiltrazione nello SC (soprattutto sotto forma di UFI), così come rimangono ancora da definire il razionale di impiego, le indicazioni cliniche e

il reale rapporto costo-benefici. In aggiunta l'UFI non può essere considerata una metodica completamente scevra di complicanze nel caso di un suo utilizzo al di fuori dei reparti di dialisi, mentre una diffusione su ampia scala in ambiente cardiologico potrebbe comportare problematiche logistiche ed economiche di non secondaria importanza (22).

Lo scopo di questa revisione è quello di fornire una panoramica sugli aspetti generali delle metodiche di ultrafiltrazione per il trattamento della congestione in corso di SC, attraverso la discussione del razionale di utilizzo in rapporto agli obiettivi terapeutici, la valutazione dei dati di efficacia clinica e sicurezza e l'analisi degli aspetti economici e logistici.

STRATEGIA DI RICERCA

Sono stati estratti dai *database* MEDLINE, EMBASE e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* gli studi su popolazione adulta in inglese o in italiano pubblicati fino al 31 Dicembre 2011, combinando i termini "heart failure" e "ultrafiltration OR hemofiltration" e "heart failure" e "peritoneal dialysis". Sono stati analizzati solo articoli che descrivessero adeguatamente le caratteristiche della popolazione considerata, il tipo di metodica, gli eventi avversi, l'*outcome* renale e la mortalità.

PRINCIPI GENERALI

In ambito nefrologico l'ultrafiltrazione viene da tempo utilizzata in modalità isolata o associata all'emodialisi, oppure in corso di dialisi peritoneale, per la correzione del sovraccarico di fluidi nei pazienti affetti da insufficienza renale terminale.

Da un punto di vista generale, l'ultrafiltrazione è infatti un meccanismo di rimozione dell'acqua plasmatica che può essere basato su un gradiente di pressione idrostatica (pressione trans-membrana creata attraverso il filtro da una macchina per dialisi/emofiltrazione) oppure su un gradiente osmotico creato a livello trans-peritoneale da particelle osmoticamente attive, come glucosio o icodestrina, introdotte nella cavità peritoneale con il liquido di scambio (dialisi peritoneale). Nel primo caso, oltre all'acqua, verranno rimossi anche i soluti per trascinamento (*solvent-drag*), alla stessa concentrazione con cui si trovano nell'acqua plasmatica (depurazione convettiva). Per tale motivo il liquido rimosso sarà sempre isotonico rispetto all'acqua plasmatica e la metodica non potrà influenzare direttamente la concentrazione plasmatica dei soluti trasportati (come, per esempio, il sodio in caso di iposodiemia). Invece, nel caso dell'ultrafiltrazione attuata

per via peritoneale, i soluti saranno rimossi anche per diffusione oltre che per l'effetto *solvent-drag*; in tale trattamento non è possibile, come è noto, separare l'ultrafiltrazione e la conseguente convezione dalla dialisi, e quindi la composizione dell'acqua plasmatica del paziente verrà a essere necessariamente modificata in senso depurativo.

Al momento sono disponibili filtri utilizzabili per l'UFI che consentono elevate velocità di ultrafiltrazione, per cui il principale limite al raggiungimento di elevate velocità di rimozione di fluidi e di conseguenza di un bilancio idrico marcatamente negativo, non è di tipo tecnico ma clinico, in quanto determinato dalla risposta emodinamica del paziente (instabilità emodinamica e/o ipotensione). La tolleranza individuale alla rimozione di liquidi corporei dipenderà infatti dalle complesse relazioni tra i numerosi fattori che possono influenzare la velocità di passaggio dei liquidi corporei dallo spazio extravascolare (nello specifico lo spazio interstiziale) a quello intravascolare (*vascular refilling rate*, VRR): velocità di ultrafiltrazione oraria, calo ponderale complessivo, status emodinamico di partenza, risposta del sistema cardiovascolare alla perdita di volume, comorbilità acute e croniche con impatto sul sistema cardiovascolare e così via. Il VRR come tale non può essere direttamente misurato: in una condizione ideale, alla progressiva rimozione di acqua plasmatica durante il trattamento corrisponderà un equivalente rimpiazzo da parte di fluidi provenienti dallo spazio interstiziale, che nello SC è di solito espanso. Il *refilling* si realizza principalmente per l'aumento della pressione oncotica secondario alla concentrazione delle proteine plasmatiche. Se velocità di ultrafiltrazione e VRR sono bilanciati non si osserveranno variazioni importanti nel volume circolante (23) e quindi il paziente avrà un basso rischio di sviluppare instabilità emodinamica; al contrario quanto maggiore sarà la discrepanza tra ultrafiltrazione e VRR (ultrafiltrazione oraria >VRR) tanto maggiore sarà il rischio di ipovolemia e ipotensione, con possibile riduzione anche della perfusione renale e peggioramento della funzione renale stessa. Poiché il VRR è stato stimato pari a circa 7-10 mL/Kg/ora (24), in genere un calo ponderale orario prudenziale non superiore a 0.5 kg dovrebbe risultare ben tollerato. Escludendo situazioni di emergenza come per esempio l'edema polmonare nel paziente oligoanurico, qualora si rendesse necessario rimuovere quantità più elevate di fluidi senza oltrepassare il limite di ultrafiltrazione oraria sopra indicato, le possibili opzioni saranno il prolungamento della durata della sessione di UFI e/o la distribuzione del calo ponderale totale in più trattamenti, eseguiti in giorni consecutivi.

Nel caso dell'ultrafiltrazione ottenuta in corso di dialisi peritoneale, per le caratteristiche operative del trattamento stesso, la sottrazione di acqua plasmatica risulta invece sempre piuttosto graduale e quantitativamente limitata nell'unità di tempo e quindi il rischio di ipovolemia acuta è trascurabile.

RAZIONALE DI IMPIEGO E OBIETTIVI TERAPEUTICI DELLE METODICHE DI ULTRAFILTRAZIONE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Nella Tabella I sono riassunti i diversi componenti del rationale di utilizzo dell'UFI nei pazienti con SC e i relativi obiettivi terapeutici (25, 26). La principale caratteristica dell'UFI è costituita dalla rimozione di liquidi e dalla riduzione/controllo della congestione del circolo polmonare e sistemico. Molti aspetti sono ovviamente comuni anche all'ultrafiltrazione peritoneale; le principali differenze consistono nei tempi e nei volumi di rimozione del sovraccarico di fluidi in corso di dialisi peritoneale, quantitativamente inferiori, che la rendono inadatta a situazioni di emergenza, e nella capacità dell'ultrafiltrazione peritoneale di modificare positivamente la composizione dei fluidi corporei, essendo la diffusione non separabile dalla convezione. Per le caratteristiche operative dell'UFI non sono ipotizzabili né un miglioramento (almeno in modo diretto) dell'iponatremia frequentemente osservata in corso di SC, né la correzione degli squilibri del potassio e dell'acido-base, né la rimozione di molecole a medio e ad alto peso molecolare (per esempio, citochine) in quantità clinicamente rilevanti (22, 27).

La maggior parte degli effetti positivi attribuiti all'UFI (Tab. II) può essere attribuita a un complessivo miglioramento dell'interazione cardiopolmonare, con conseguente importante riduzione del lavoro respiratorio e del consumo di ossigeno (28-32).

ULTRAFILTRAZIONE ISOLATA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

a) Efficacia clinica e sicurezza dell'ultrafiltrazione isolata

A partire dagli anni '90, con la pubblicazione di studi sugli effetti cardiopolmonari dell'UFI nei pazienti con SC (28-34), la metodica è stata utilizzata sempre più frequentemente anche in ambito cardiologico. La Tabella III sintetizza gli studi di più recente pubblicazione sull'UFI (19, 34-40).

Nella maggior parte dei casi si tratta di studi retrospettivi su popolazioni di limitata numerosità, spesso manca un gruppo di controllo e il *follow-up* è breve. Due *trials* randomizzati e controllati si riferiscono a

TABELLA I - RAZIONALE E OBIETTIVI TERAPEUTICI DELL'ULTRAFILTRAZIONE ISOLATA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Razionale	Obiettivo terapeutico	Commento
1. Regolazione bilancio liquidi	Risoluzione congestione sistemica e/o polmonare in tempi più brevi rispetto alla terapia convenzionale	Rappresenta il razionale più importante per l'utilizzo dell'UFI nello SC
2. Regolazione bilancio soluti	Correzione iposodiemia Correzione iperpotassiemia Correzione acidosi metabolica	Per le caratteristiche operative intrinseche del trattamento, una o più sedute di UFI non modificano in maniera diretta nessuno di questi parametri
	Correzione uremia	Per le caratteristiche operative intrinseche del trattamento, una o anche più UFI hanno una capacità depurativa ininfluenza ai fini della correzione dell'uremia
	Rimozione sostanze a effetto miocardiodepressivo (citochine)	Tale razionale, oltre a essere basato su evidenze limitate, risulta improponibile sulla base delle caratteristiche operative del trattamento e dei filtri utilizzati
	Riduzione del contenuto corporeo di sodio maggiore rispetto ai diuretici	Tale razionale è plausibile, in quanto l'ultrafiltrato, a parità di volumi rimossi, avendo la stessa concentrazione di sodio del plasma, avrà comunque una concentrazione sodica maggiore rispetto ai valori di sodiuria ottenuti con i diuretici dell'ansa
3. Controllo omeostasi	Ripristino sensibilità ai diuretici	Razionale plausibile, ma non sufficientemente dimostrato
	Reset osmocettoriale	Non dimostrato
	Riduzione attivazione neuro-ormonale	Possibile
4. Altro	Facilitazione nutrizione parenterale e/o enterale	Si tratta di un razionale puramente teorico, se si considerano il numero e i ritmi di UFI solitamente applicati in cardiologia
	Facilitazione somministrazione emoderivati	Con l'introduzione dell'eritropoietina in cardiologia le necessità trasfusionali dei pazienti con SC si sono ridotte e comunque tale razionale di per sé non è sufficiente

UFI: ultrafiltrazione isolata; SC: scompenso cardiaco

pazienti con SC in fase acuta (19, 36). Nello studio RAPID-CHF (36) la terapia convenzionale è stata confrontata con una singola sessione di UFI di 8 ore eseguita entro le prime 24 ore dal ricovero; trattamenti successivi erano consentiti dopo una rivalutazione clinica a 24 ore. La quantità di fluidi rimossi a 24 e a 48 ore era maggiore nel gruppo sottoposto a UFI, senza però alcuna differenza in termini di calo ponderale e durata del ricovero. Nello studio UNLOAD (trial randomizzato e controllato su 200 pazienti con SC in fase acuta) l'UFI è stata confrontata con il

trattamento diuretico. Gli obiettivi primari dello studio erano rappresentati dal calo ponderale, dalla gravità della dispnea a 48 ore mentre i principali obiettivi secondari erano rappresentati dal numero e dalla frequenza di riospedalizzazioni per SC (19). Dato che il trattamento con UFI aveva consentito un calo ponderale maggiore e un bilancio idrosalino più negativo, così come un minor numero di riospedalizzazioni, gli Autori concludevano indicando l'ultrafiltrazione come modalità terapeutica alternativa al trattamento diuretico. Lo studio appare tuttavia gravato da importanti

TABELLA II - EFFETTI EMODINAMICI E RESPIRATORI DELL'ULTRAFILTRAZIONE ISOLATA NELLO SCOMPENSO CARDIACO**A) Effetti cardiopolmonari****Cuore e circolo periferico**

Riduzione edema cardiaco

Miglioramento funzione diastolica

(miglioramento interazione cuore/polmone.

Riduzione post-carico

(ridotta vasocostrizione periferica per aumentata *clearance* delle catecolamine)*

Riduzione dei livelli di sostanze ad azione miocardiodepressiva*

Polmone

Riduzione dell'edema interstiziale polmonare

Miglioramento degli scambi gassosi

(riduzione effetto *shunt*)

Riduzione spazio morto

Aumento capacità vitale

Aumento compliance polmonare

Riduzione lavoro respiratorio

C) Effetti emodinamici e neuro-ormonali**Variabili Emodinamiche**

Indice cardiaco

Frequenza cardiaca

Pressione arteriosa media

Resistenze vascolari periferiche

Pressione atriale destra

Pressione in arteria polmonare

Pressione di incuneamento polmonare

Resistenze vascolari polmonari

*Peak exercise capacity***Effetti dell'UFI**

Immodificato o aumentato

Immodificata

Immodificata

Immodificate o ridotte

Ridotta

Ridotta

Ridotta

Immodificate o ridotte

Migliorata

Variabili Neuro-ormonali

Noradrenalina

Attività reninica plasmatica

Aldosterone

BNP

Ridotta

Ridotta

Ridotto

Ridotto

*Effetti non sufficientemente dimostrati e non probabili sulla base delle caratteristiche operative della procedura

limitazioni (25) (Tab. IV) e, anche per quanto riguarda il dato indubbiamente positivo di riduzione del tasso di riospedalizzazione nel gruppo sottoposto a UFI, non si può escludere che l'entità della differenza avrebbe potuto essere più contenuta se fosse stato attuato un trattamento diuretico ottimale con l'ottenimento di un calo ponderale sovrapponibile nei due gruppi (12, 13, 15, 16, 41, 42). Una limitata analisi post-hoc eseguita di recente su sottogruppi di pazienti dallo stesso studio suggerirebbe comunque un tasso di riospedalizzazione inferiore nei pazienti sottoposti a UFI, anche a parità di calo ponderale (43).

b) Effetti emodinamici, neuro-ormonali e renali dell'UFI

Non sono stati documentati eventi emodinamici avversi in corso di UFI, a dimostrazione del mantenimento di un buon bilancio tra VRR e velocità di ultrafiltrazione negli studi considerati (28-32, 33-35) (Tab. II). Tuttavia un approccio più aggressivo al calo ponderale può effettivamente associarsi ad alterazioni emodinamiche (ipotensione intraprocedurale), con conseguenze negative anche sulla funzionalità renale. Per tale motivo nei pazienti con SC e instabilità emodinamica sarebbe preferibile distribuire il calo ponderale desiderato su

TABELLA III - STUDI CLINICI RECENTI SUGLI EFFETTI DELL'ULTRAFILTRAZIONE ISOLATA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Reference	Pazienti e trattamento	End-Points	Risultati	Ultrafiltrazione totale e perdita di peso	Commenti
Bart BA et al., JACC 2005; 46: 2043 (RAPID-CHF) (36)	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Singolo trattamento precoce di UFI di 8 ore+diuretico (20 pz) vs diuretico (20 pz) 	<ul style="list-style-type: none"> • Calo ponderale a 24 ore • Rimozione liquidi a 24-48 h • CHF e dispnea score elettroliti e creatinina • Durata ricovero 	<ul style="list-style-type: none"> • Maggiore rimozione di liquidi con UFI, miglioramento della sintomatologia e dei segni di SC • Non differenza di calo ponderale, elettroliti, creatinina e durata del ricovero 	<ul style="list-style-type: none"> • 4650 mL con UFI vs 2838 mL con diuretico • Calo ponderale 2.5 vs 1.86 Kg (p=ns) 	<ul style="list-style-type: none"> • UFI periferica • Esclusi pz con instabilità emodinamica, ipotensione • Dosi diuretico: 160 mg furosemide ev gruppo terapia <i>standard</i>, 80 mg gruppo UFI
Costanzo MR et al., JACC 2005; 46: 2047 (EUPHORIA) (35)	<ul style="list-style-type: none"> • Case series • 19 pz con ADHF refrattari • "UFI precoce" (4.7±3.5 ore dal ricovero) proseguita fino alla risoluzione dei sintomi • 2.6 UFI/pz • UFI 8 ore 	<ul style="list-style-type: none"> • MLWHFQ • BNP • Classe NYHA 	<ul style="list-style-type: none"> • 60% dei pazienti dimessi in 3 giorni • MLWHFQ migliorato • BNP ridotto • Classe NYHA migliorata • Ri-ospedalizzazioni ridotte • Miglioramento clinico persistente a 30 e 90 giorni 	<ul style="list-style-type: none"> • UFI totale 8654±4205 mL • Calo ponderale 6 kg • Non riportata la dose di diuretico 	<ul style="list-style-type: none"> • A 90 giorni aumento della % di pz in trattamento con diuretico, β-bloccante, ACEi e ARBs • Nessuna complicanza riportata
Liang KV et al., J Card Fail 2006; 12: 707 (38)	<ul style="list-style-type: none"> • Case series • 11 pz con ADHF refrattari al diuretico • 32 trattamenti di UFI 	<ul style="list-style-type: none"> • Rimozione di 4 L di liquidi in 8 ore di UFI • creatinina e BUN • Perdita di liquidi complessiva • Complicanze (emorragie, ecc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilancio idrico negativo in tutti i pz • Nessun dato sulla variazione di peso • Non Δ creatinina e BUN 	<ul style="list-style-type: none"> • Dei 32 trattamenti, rimozione di liquidi >3500 mL in 13 pz 2500-3500 mL in 11 pz ≤2500 mL in 8 pz • Mortalità a 6 mesi 55% 	<ul style="list-style-type: none"> • UFI periferica • Nessuna complicanza riportata • Non riportata variazione di peso • Aumento della creatinina >0.3 mg/dL in 4 pz, necessità di dialisi in 5 pz • Dose di furosemide ev media 258 mg (80-480)
Dahle TG et al., J Card Fail 2006; 12: 349 (39)	<ul style="list-style-type: none"> • Case series • 19 pz con ADHF • Durata del trattamento 33±20 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Peso corporeo • Riduzione liquidi tot in UFI 	<ul style="list-style-type: none"> • Calo ponderale • Rimozione di liquidi in UFI 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocità di UFI 400 mL/h per 4 ore, poi 200 mL/h • Durata 33±20 ore • UFI tot. 7.0±4.9 L • Calo ponderale 6.9±0.5 kg 	<ul style="list-style-type: none"> • UFI periferica • Nessuna complicanza riportata
Costanzo MR et al., JACC 2007; 49: 675 (UNLOAD) (19)	<ul style="list-style-type: none"> • RCT, multicentrico pz con ADHF • 100 UFI periferiche • 100 diuretico • 1 singola UFI entro 24 h dal ricovero • Durata a discrezione del medico 	<ul style="list-style-type: none"> • End points primari: calo ponderale dispnea score a 48 ore • End points secondari: calo ponderale a 48 ore valutazione dispnea ri-ospedalizzazione • Sicurezza: funzione renale, elettroliti, pressione arteriosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Maggiore calo ponderale nel gruppo UFI vs gruppo diuretico • Simile dispnea score • Minore ri-ospedalizzazione • Nessuna Δ creatinina • Nessuna Δ ipotensione 	<ul style="list-style-type: none"> • UFI media 241 mL/h per 12.3±12 h (max 500 mL/h) • Calo ponderale 5.0 Kg±3.1 Kg con UFI vs 3.1±3.5 con diuretici 	<ul style="list-style-type: none"> • Accesso periferico o CVC • 79% dei trattamenti di UFI in ICU • 20-25% della dose di diuretico raccomandata

segue

TABELLA III - SEGUE

Reference	Pazienti e trattamento	End-Points	Risultati	Ultrafiltrazione totale e perdita di peso	Commenti
Jaski BE et al., J Card Fail 2008; 14: 515 (40)	<ul style="list-style-type: none"> • Case series • 100 pz con sovraccarico volumico e SC • 1 o più UFI/pz (media 2.1±1.2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rimozione di 2-6 L di liquidi durante ciascuna UFI di 8-12 ore 	<ul style="list-style-type: none"> • Rimozione di liquidi e perdita di peso in tutti i pz alla dimissione 	<ul style="list-style-type: none"> • UFI totale 7.0±3.9 L (mediana 6.3 L) in 2±1.2 sedute (2-6 L in 8-12 h) • Calo ponderale 6.3±6.4 kg (mediana 6 kg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Accesso periferico o CVC • Nessuna complicanza riportata

ACEi: ACE inibitori; ADHF: *Acute Decompensated Heart Failure*; ARBs: Antagonisti del recettore dell'angiotensina; BNP: *Brain Natriuretic Peptide*; BUN: *Blood Urea Nitrogen*; CVC: Catetere venoso centrale; MLWHFQ: *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*; NYHA: *New York Heart Association*; UFI: Ultrafiltrazione isolata; SC: Scompenso cardiaco.

TABELLA IV - LIMITI DELLO STUDIO UNLOAD (19)

- Esclusione pazienti con pressione sistolica <90 mmHg e/o con instabilità emodinamica
- Dose media di diuretico dell'ansa nel totale della popolazione studiata pari a circa il 25% della dose massima e.v. raccomandata dalle Linee Guida ACC/AHA 2005 ed ESC 2008
- Vie e modalità di somministrazione non ottimali dei diuretici dell'ansa
- Difficoltà nella valutazione del sovraccarico di liquidi nei due gruppi
- Velocità di ultrafiltrazione e durata dell'UFI a discrezione del medico
- L'end-point primario (calo ponderale in UFI) in uno dei due gruppi era direttamente influenzabile dal medico
- Mancata dimostrazione della maggiore "fisiologicità" neuro-ormonale ipotizzata per la rimozione di liquidi in UFI rispetto a quella ottenuta con i diuretici
- I due gruppi non erano controllati in merito alla quantità totale di liquidi rimossi al termine del trattamento
- Il minor tasso di ricovero dopo UFI spiegabile almeno in parte con l'effetto *trial* e con il maggiore calo ponderale ottenuto nel gruppo sottoposto a UFI
- Assenza di informazioni sulla *compliance* alla restrizione idrosalina
- Assenza di informazioni sull'*outcome* a lungo termine
- Scarsa economicità del trattamento

tempi più lunghi (23, 44).

Per quanto riguarda gli effetti dell'UFI sulla funzione renale, va premesso che nei pazienti con SC, in particolare in fase acuta, il peggioramento della funzionalità renale è un evento frequente, spesso già in atto ancora prima dell'inizio della terapia, e rappresenta di per sé un indice predittivo negativo in termini di mortalità e morbilità (45). Tale problema clinico è

stato attribuito, anche se in maniera impropria, alla terapia diuretica, ed esclusivamente sulla base di studi osservazionali (42). Al contrario, vi sono studi che dimostrano una forte correlazione tra riduzione della congestione sistemica ottenuta con i diuretici e sopravvivenza, anche dopo la dimissione (4, 11). Inoltre, in un recente RCT su dosi e modalità di somministrazione dei diuretici nello SC non si sono evidenziate differen-

ze significative nella mortalità legate all'utilizzazione di elevati dosaggi di diuretico dell'ansa (46). Non è quindi possibile escludere che la necessità di utilizzare dosi elevate di diuretici, così come la stessa resistenza a tali farmaci, siano in realtà dei *markers* di gravità della malattia e di pre-esistente compromissione della funzione renale più che effettivi fattori causali (42).

I dati sugli effetti dell'UFI sulla funzione renale nei pazienti con SC sono scarsi (47). Studi osservazionali su popolazioni di limitata numerosità non hanno mostrato differenze significative nella funzione renale (valutata in termini di livelli di creatinemia) tra i pazienti con SC trattati con diuretici e quelli sottoposti a UFI (28-30, 34-39) (Tab. V); per quanto riguarda il filtrato glomerulare e il flusso renale, misurati in modo diretto in un unico studio, non sono state documentate differenze di sorta (48). Da segnalare che in una serie di casi di 11 pazienti della Mayo Clinic sottoposti a un totale di 32 sessioni di UFI, 5 pazienti su 11 (45%) hanno avuto necessità di emodialisi cronica successivamente all'UFI (38), a testimonianza di un grave peggioramento della funzione renale.

Oltre a possibili problemi di tipo emodinamico o renale l'utilizzazione dell'UFI nei pazienti con SC può comportare anche alcune complicanze comuni a tutte le modalità di RRT extracorporea (Tab. VI); le più frequenti sono quelle legate all'accesso vascolare in caso di UFI attuata attraverso catetere venoso centrale e alla coagulazione del circuito extracorporeo (22). Non sempre infatti è possibile eseguire l'UFI attraverso un accesso periferico come suggerito in alcuni studi, utilizzando macchine e circuiti ad *hoc* che richiedono bassi flussi ematici (20-50 mL/min) (19, 35-37).

c) Aspetti economici

I costi di implementazione e gestione delle metodiche di ultrafiltrazione nello SC non sono di agevole valutazione, in quanto determinati non solo dalla tipologia degli apparecchi e dei circuiti utilizzati, ma anche dal numero di trattamenti eseguiti per paziente, così come dal contesto in cui vengono praticati (Unità di Cardiologia, Reparti di Dialisi, Unità di Terapia Intensiva, ecc.). Esistono tre differenti tipologie di apparecchi utilizzabili per l'UFI, e ciascuna di esse corrisponde a differenti contesti clinico/organizzativi, con livelli di sicurezza e costi di gestione differenti: macchine dedicate per UFI utilizzate in ambito cardiologico (apparecchi semplici utilizzabili anche con accesso periferico, basso livello di monitoraggio e allarmi ridotti, costo elevato del *disposable*), apparecchi da CRRT comunemente utilizzati in terapia intensiva e macchine *standard* per emodialisi/emofiltrazione, in dotazione ai reparti di dialisi. La valutazione complessiva dei costi dell'UFI dovrebbe tenere in considerazione anche

l'eventuale impatto sull'utilizzo di risorse sanitarie (per esempio, riospedalizzazioni); negli USA, infatti, circa un terzo della spesa totale per il trattamento dei pazienti con SC sarebbe attribuibile alle frequenti riospedalizzazioni dopo il primo ricovero (49). Infine, l'analisi dei costi per quanto riguarda l'utilizzazione dell'UFI nello SC appare essere influenzata in misura rilevante anche dal tipo di sistema sanitario e di rimborso delle spese: per esempio, sempre negli USA, sebbene l'UFI possa risultare dispendiosa se considerata dal punto di vista della struttura ospedaliera, potrebbe invece determinare un risparmio di costi per il sistema sanitario (50, 51).

LA DIALISI PERITONEALE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

In corso di dialisi peritoneale (DP) l'ultrafiltrazione viene ottenuta come si è detto per il gradiente osmotico creato attraverso la membrana peritoneale dalla presenza di sostanze osmoticamente attive (glucosio o icodestrina) nel liquido di scambio peritoneale. Anche se meno diffusa e appannaggio esclusivo dei nefrologi, anche per la necessità di impianto del catetere di Tenckhoff, la DP è stata utilizzata in misura crescente nei pazienti con SC refrattario, di solito come adiuvante della terapia diuretica, e sono disponibili in letteratura 20 studi per un totale di circa 200 pazienti (52).

Il principale vantaggio della DP nei pazienti con SC deriva da una rimozione di liquidi solitamente più graduale e di entità minore se considerata nell'unità di tempo rispetto all'UFI. Un altro importante vantaggio deriva dalla possibilità (diversamente da quanto accade nell'UFI) di influenzare la composizione dell'acqua plasmatica del paziente, attraverso una depurazione di tipo diffusivo.

La dialisi peritoneale può essere eseguita a domicilio, è di gestione più semplice e ha costi inferiori rispetto alle tecniche di ultrafiltrazione extracorporea. La principale complicanza è costituita dalle infezioni legate al catetere peritoneale; tra i possibili svantaggi nei pazienti con SC vanno annoverati la minore prevedibilità della quantità di liquidi rimossi, la necessità di una partecipazione attiva da parte del paziente o dei familiari nella gestione del trattamento se attuato in forma domiciliare e la non applicabilità in *setting* clinici di urgenza, per la tempistica legata al posizionamento e all'utilizzo immediato del catetere peritoneale (53).

La prima segnalazione dell'efficacia dell'utilizzo della DP nel trattamento dello SC risale al 1949 (54). Negli anni successivi sono stati pubblicati perlopiù studi osservazionali di coorte o retrospettivi su piccoli gruppi di pazienti (55-58): mancano infatti

TABELLA V - EFFETTI RENALI DELL'ULTRAFILTRAZIONE ISOLATA

Reference	Disegno studio e protocollo	Modalità UFI	Creat. Pre UFI (mg/dL)	Creat. Post UFI (mg/dL)	Commenti
Bart BA et al., JACC 2005; 46: 2043 (RAPID-CHF) (36)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio randomizzato controllato, 40 pz • Precoce, singola UFI di 8 h + terapia tradizionale vs terapia tradizionale soltanto (sedute aggiuntive di UFI intraprese solo una volta raggiunti gli obiettivi a 24 ore) 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocità di UFI massima 500 mL/h • Volume di ultrafiltrato 4650 mL a 24 h 	1.6	1.9	<ul style="list-style-type: none"> • Non differenze significative nella funzione renale tra il gruppo UFI e il gruppo in terapia diuretica (in UFI creatinemia pre 1.8 mg/dL e post 1.9 mg/dL)
Costanzo MR et al., JACC 2005; 46: 2047 (EUPHORIA) (35)	<ul style="list-style-type: none"> • Case series • 20 pz con ADHF resistente ai diuretici • 1 seduta di UFI per ogni paziente • Assenza di gruppo di controllo • Numero di UFI a discrezione del medico 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocità di UFI massima 500 mL/h 	2.12	2.2	<ul style="list-style-type: none"> • Non variazioni significative di funzione renale
Liang KV et al., J Card Fail 2006; 12: 707 (38)	<ul style="list-style-type: none"> • Case series • 11 pz con ADHF • Numero di sedute di UFI a discrezione del medico (da 1 a 5 sedute) 	<ul style="list-style-type: none"> • 32 sedute di UFI in totale, ciascuna di 8 h 	2.2	2.3	<ul style="list-style-type: none"> • In 5 pz (45%) aumento della creatinina di 0.3 mg/dL • In 4 pazienti necessità dialisi durante il ricovero • Un paziente sottoposto a dialisi in un ricovero successivo
Dahle TG et al., J Card Fail 2006; 12: 349 (39)	<ul style="list-style-type: none"> • Case series • 19 pz con ADHF • Sedute di UFI interrotte a discrezione del medico 	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mL/h per 4 h, quindi 200 mL/h • Durata media UFI: 33.3±20 h 	1.4	1.4	<ul style="list-style-type: none"> • Non variazioni significative di funzione renale • Sodiemia alla dimissione inferiore nel gruppo di UFI
Costanzo MR et al., JACC 2007; 49: 675 (UNLOAD) (19)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio randomizzato controllato • 200 pz con ADHF (100 in UFI vs 100 con diuretici) • Seduta di UFI entro 24 ore dal ricovero • Durata e velocità di ultrafiltrazione a discrezione del medico 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocità di UFI massima 500 mL/h • Rimozione media 241 mL/h per 12.3±12 h 	1.5	Trend verso aumento nel gruppo UFI	<ul style="list-style-type: none"> • Non variazioni significative di funzione renale tra gruppo in UFI e gruppo con terapia diuretica • % di pazienti con incremento di creatinemia >0.3 mg/dL maggiore nel gruppo UFI a 24 ore, 48 ore e alla dimissione (p=ns)
Jaski BE et al., J Card Fail 2008; 14: 515 (40)	<ul style="list-style-type: none"> • Case series • 100 pz in sovraccarico con SC • Assenza di gruppo di controllo • Una o più sedute di UFI a paziente (media 2.1±1.2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rimozione di 2-6 L di liquido per seduta di 8-12 ore (totale 7 L in 2.1 sedute per paziente) • Velocità di UFI massima 500 mL/h 	1.8	1.9	<ul style="list-style-type: none"> • Non variazioni significative di funzione renale • Maggiori volumi di diuresi con furosemide
Rogers HL et al., J Card Fail 2008; 14: 1-5 (48)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio randomizzato controllato, 20 pz • Singola seduta di UFI entro le prime 24 ore dal ricovero (sottostudio del trial UNLOAD) • Misurazione del volume di diuresi, GFR (jotalamato) e RBF (para-aminoippurato) 		<ul style="list-style-type: none"> • GFR 37 mL/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del GFR di 3.4 e 3.6 mL/min nel gruppo UFI e diuretico rispettivamente 	Nessuna differenza significativa in GFR e/o RBF

GFR: Glomerular filtration rate; RBF: Renal blood flow; UFI: Ultrafiltrazione isolata; ADHF: Acute Decompensated Heart Failure.

TABELLA VI - COMPLICANZE DELL'ULTRAFILTRAZIONE ISOLATA

Complicanze	Meccanismo	Conseguenze
TECNICHE		
Embolia gassosa	Ingresso di aria nel circuito extracorporeo per disconnessione nel segmento tra accesso venoso e pompa sangue	Ipossiemia e Insufficienza respiratoria acuta
Emolisi	Pressioni di aspirazione del sangue dal CVC fortemente negative	Insufficienza renale acuta Iperpotassiemia
Reazione da filtro	Bio-incompatibilità delle linee o della membrana del filtro Reazioni allergiche	Infiammazione sistemica Soprattutto con filtri sterilizzati con ossido di etilene
Coagulazione circuito	Attivazione dell'emostasi nei punti critici del circuito (interfaccia aria-sangue, filtro, segmenti con ristagno)	Anemizzazione in caso di impossibilità alla restituzione di sangue Aumentato fabbisogno trasfusionale Più frequente sostituzione di linee e filtri
EMORRAGICHE		
Perdite ematiche dal circuito	Disconnessione accidentale delle linee del circuito Mancata rilevazione calo pressione venosa circuito	Maggiore rischio nel caso di circuiti con accessi venosi periferici, basse pressioni di lavoro e apparecchi semplificati (minore numero di allarmi e controlli)
Rottura del filtro	TMP eccessiva	Coagulazione del circuito, perdite ematiche
Emorragie	Anticoagulazione sistemica oltre a quella del circuito extracorporeo	Anemizzazione e aumentato fabbisogno di trasfusioni
Piastrinopenia	Eparina	HIT I-II, trombosi ed emorragia
EMODINAMICHE		
Ipotensione	Velocità di ultrafiltrazione maggiore della VRR	Ipovolemia, ipotensione durante UFI, IRA funzionale, sincope, <i>shock</i>
Peggioramento della funzione renale	Ipotensione prolungata durante il trattamento	Oliguria post-UFI e dialisi cronica
CVC		
Puntura arteriosa	Puntura accidentale di vasi arteriosi durante posizionamento CVC	Emorragie locali, ematomi, emotorace
Pneumotorace	Puntura pleurica accidentale durante posizionamento CVC	Insufficienza respiratoria acuta
Infezione	Infezione del sito di inserzione, passaggio intraluminale di patogeni	Sepsi, <i>shock</i> settico, endocardite, ecc.
Occlusione CVC	Trombizzazione del lume del CVC	Malfunzionamento CVC, ricircolo e ridotta efficienza di RRT
Stenosi venosa	Stenosi della vena centrale nella quale è posizionato il CVC	Edema arto superiore, malfunzionamento CVC
Malfunzionamento	Collabimento della linea arteriosa durante aspirazione del sangue, occlusione parziale o totale della linea venosa del CVC	Aumentato rischio di coagulazione precoce del circuito e aumento del fabbisogno di farmaci scoagulanti

CVC: Catetere venoso centrale; TMP: Pressione trans-membrana; VRR: *Vascular Refilling Rate*; RRT: *Renal Replacement Therapy*; HIT: *Heparin Induced thrombocytopenia*; IRA: Insufficienza renale acuta; UFI: Ultrafiltrazione isolata

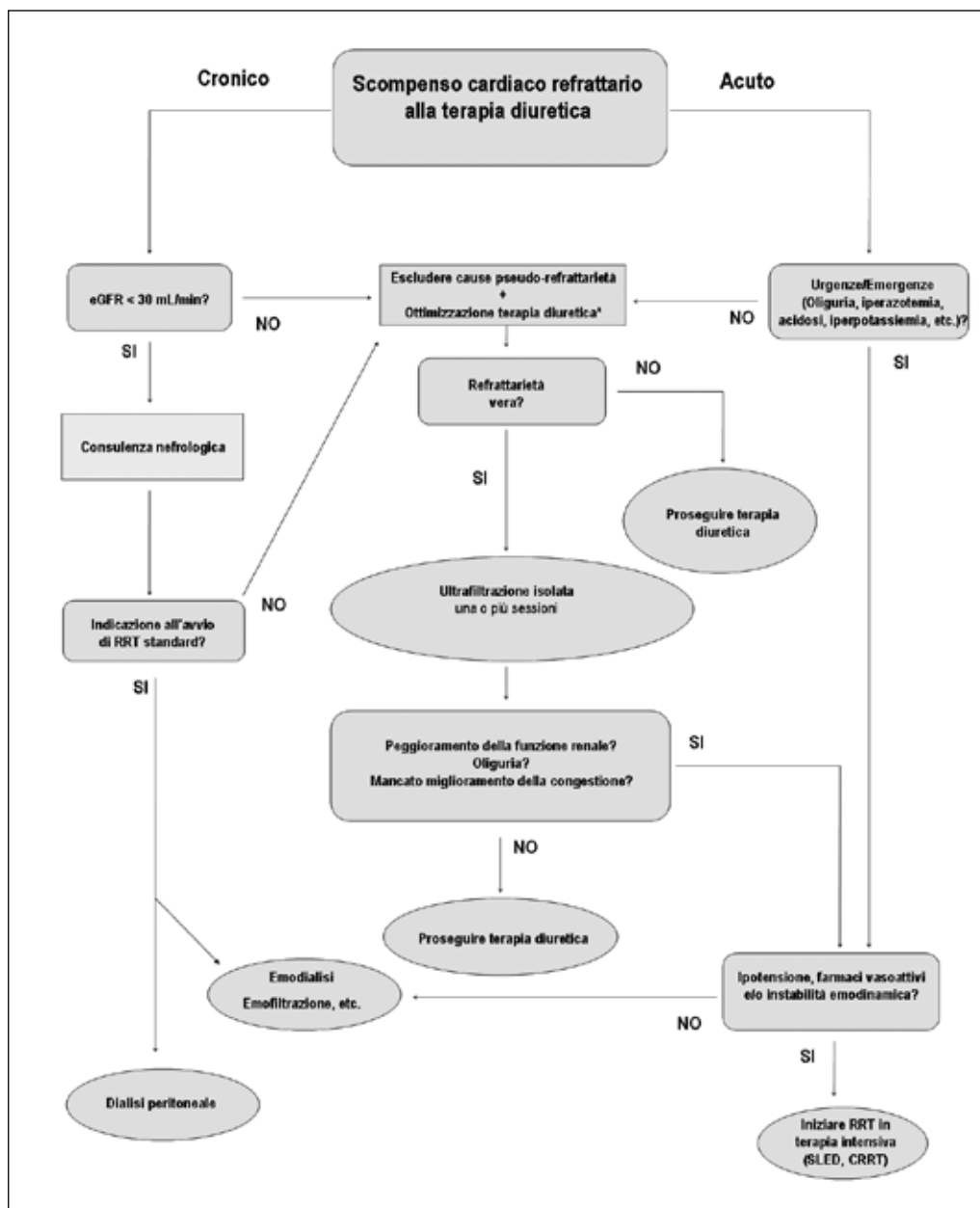


Fig. 1 - Algoritmo per l'utilizzazione dell'ultrafiltrazione isolata e della dialisi peritoneale nello scompenso cardiaco.

*Ottimizzazione della terapia medica: escludere le cause di pseudo-refrattarietà (elevato apporto sodico, apporto idrico eccessivo, farmaci, anemia, ecc.), prescrivere restrizione idrica e sodica (<2 g NaCl/ e 500 mL/24 h acqua al giorno), diuretici in infusione endovenosa continua dopo dose carico e blocco sequenziale del nefrone (combinazione di diuretici con differente meccanismo d'azione come, per esempio, diuretici dell'ansa, tiazidici, acetazolamide e antialdosteronici).

a tutt'oggi *trial* clinici randomizzati e controllati di confronto tra DP e terapia convenzionale e/o UFI. I protocolli prevedono di solito 1-2 scambi giornalieri domiciliari (tipo CAPD) e a volte un numero variabile di sessioni di UFI seguite dall'avvio di PD sotto forma di APD o CAPD.

In gran parte degli studi sono stati documentati importanti miglioramenti della sintomatologia e dei segni clinici di SC con passaggio dalla classe NYHA di partenza a classi inferiori, riduzione della necessità e della durata dell'ospedalizzazione e miglioramento di parametri quali pressione sistolica dell'arteria

polmonare, frazione di eiezione, volume tele-diastolico e riduzione dell'indice di lavoro cardiaco (55-58).

Pur con le limitazioni derivanti dalle caratteristiche degli studi disponibili, la mortalità risulta generalmente inferiore rispetto a quella attesa la tipologia di pazienti (56, 57); la qualità di vita percepita dai pazienti è significativamente migliorata a sei mesi dall'inizio della DP (57) e anche il costo complessivo del trattamento è risultato inferiore rispetto a quello del trattamento convenzionale (57).

Sulla base di questi presupposti la dialisi peritoneale può essere considerata un'opzione valida nel tratta-

mento dei pazienti con SC refrattario, anche se tale approccio necessita di una conferma mediante *trial* randomizzati e controllati di adeguata numerosità.

RACCOMANDAZIONI GENERALI

Nessuna delle Linee Guida più recenti sul trattamento dello scompenso cardiaco indica nell'UFI un'opzione terapeutica alternativa ai diuretici (12, 13, 59); in nessuna di esse si fa riferimento alla DP. I diuretici al contrario sono considerati il trattamento di prima scelta nei pazienti con ritenzione idrosalina grave e/o scompenso cardiaco acuto (classe di raccomandazione I) (12, 13, 59); la principale indicazione all'utilizzo dell'UFI è invece individuata nella necessità di rimozione dei fluidi in presenza di una refrattarietà vera al trattamento con diuretici (raccomandazione di classe IIa livello B) (12, 13); prima di avviare un trattamento di UFI viene consigliata la consulenza di un nefrologo esperto in RRT (13, 59). La coesistenza di insufficienza respiratoria da edema polmonare acuto e oligoanuria può essere considerata un'ulteriore indicazione all'UFI in urgenza. Nella Figura 1 è proposto un algoritmo decisionale per l'utilizzo dell'UFI e dell'ultrafiltrazione peritoneale nello SC cronico o in fase acuta. Un problema centrale rimane quello della definizione di refrattarietà della scompenso, in quanto non sono a tutt'oggi chiaramente definiti i criteri per la diagnosi. L'UFI può sicuramente rappresentare una valida opzione terapeutica in alcuni pazienti con effettiva refrattarietà ai diuretici e/o nei quali sia presente un'insufficienza renale più verosimilmente legata ad alterazioni emodinamiche (congestione sistemica e renale), potenzialmente reversibile, piuttosto che a modificazioni strutturali dei reni (60). Nel caso in cui sia presente un'insufficienza renale cronica avanzata con le conseguenti alterazioni metaboliche e con le modificazioni tipiche della sindrome uremica (iperazotemia, iperpotassiemia, acidosi metabolica, ecc.) dovranno essere presi in considerazione trattamenti diversi dall'UFI, quali l'emodialisi, l'emofiltrazione o la stessa dialisi peritoneale e così via, a scopo anche depurativo.

CONCLUSIONI

Le modalità di ultrafiltrazione dovrebbero essere considerate una possibilità terapeutica complementare e non sostitutiva ai diuretici, con l'obiettivo della rimozione dell'eccesso di fluidi. Dato che mancano evidenze robuste, indicazioni ben definite e precise Linee Guida sull'utilizzo dell'ultrafiltrazione nello SC, tale approccio dovrebbe essere prevalentemente ri-

servato ai casi di effettiva refrattarietà al trattamento farmacologico, caratterizzati da sovraccarico di fluidi persistente nonostante un'appropriate restrizione idrica e sodica e un trattamento adeguato con diuretici (dosaggi massimali in infusione endovenosa continua, blocco sequenziale del nefrone utilizzando differenti classi di diuretici, ecc.). In caso di scompenso cardiaco in associazione a oliguria, iperazotemia, iperpotassiemia, acidosi metabolica e così via, si dovranno prendere in considerazione differenti tecniche di terapia sostitutiva della funzione renale, a scopo anche depurativo (emodialisi, emofiltrazione, o la stessa DP, ecc.) (60, 61).

TEST DI VERIFICA

1) Nel paziente con insufficienza cardiaca una seduta di ultrafiltrazione isolata:

- Modifica la bicarbonatemia
- Corregge l'iposodiemia eventualmente presente
- Corregge l'iperpotassiemia
- Rimuove citochine ad azione cardiodepressiva
- Nessuna delle precedenti.

2) Nel paziente con insufficienza cardiaca l'ultrafiltrazione:

- Può sostituire del tutto i diuretici dell'ansa
- Se attuata precocemente consente sempre di ridurre le dosi di diuretici
- Migliora la sopravvivenza a breve termine
- Migliora la sopravvivenza a lungo termine
- Nessuna delle precedenti.

3) Per blocco sequenziale del nefrone si intende:

- L'utilizzazione di differenti diuretici in sequenza nelle 24 ore
- L'utilizzazione di diuretici a giorni alterni
- L'utilizzazione contemporanea di diuretici con differente meccanismo d'azione allo scopo di ridurre il riassorbimento di sodio a diversi livelli del nefrone
- L'utilizzazione di differenti diuretici in sequenza nella settimana
- Nessuna delle precedenti.

4) Il peggioramento della funzione renale nel corso di un episodio di scompenso cardiaco in fase di riacutizzazione trattato con diuretici dell'ansa a elevato dosaggio:

- È sempre dovuto a tossicità diretta del diuretico
- È sempre dovuto all'utilizzazione di elevati dosaggi di tali farmaci

- c) È dimostrato in numerosi *trials* randomizzati e controllati
- d) a+b+c
- e) È documentato solamente in studi osservazionali e pertanto potrebbe rappresentare più un *marker* di gravità della sindrome che un fattore causale.

5) Una seduta di ultrafiltrazione isolata determina:

- a) Rimozione di acqua plasmatica isotonica rispetto al paziente
- b) Rimozione di sodio
- c) Rimozione di potassio
- d) Nessuna delle precedenti
- e) a+b+c.

6) In un recente studio randomizzato controllato (studio DOSE, *New Engl J Med* 2011) l'utilizzazione di diuretici dell'ansa a elevato dosaggio somministrati in infusione continua o in boli ogni dodici ore ha determinato:

- a) Nessun effetto negativo sulla mortalità
- b) Maggiore calo ponderale rispetto a più bassi dosaggi
- c) Maggiore volume di diuresi rispetto a più bassi dosaggi
- d) a+b+c
- e) Nessuna delle precedenti.

7) In studi osservazionali l'utilizzazione della dialisi peritoneale in pazienti con scompenso cardiaco si è associata a:

- a) Miglioramento clinico della congestione
- b) Passaggio a classe NYHA inferiore
- c) Riduzione della necessità di ospedalizzazione
- d) Miglioramento della qualità di vita percepita
- e) Tutte le precedenti.

8) Nei pazienti con scompenso cardiaco la dialisi peritoneale solitamente prevede:

- a) Un singolo scambio giornaliero con glucosio ipertonico o icodestrina
- b) 2-3 scambi giornalieri
- c) CAPD con 4 scambi giornalieri
- d) APD giornaliera
- e) Nessuna delle precedenti.

9) In corso di ultrafiltrazione isolata nello scompenso cardiaco la tolleranza emodinamica individuale al trattamento dipenderà da:

- a) Velocità di ultrafiltrazione oraria
- b) Calo ponderale complessivo
- c) *Status* emodinamico all'inizio del trattamento
- d) Presenza di comorbidità acute o croniche a impatto negativo sul sistema cardiovascolare
- e) Tutte le precedenti.

RIASSUNTO

Il controllo della congestione di circolo rappresenta un obiettivo terapeutico primario nel paziente con scompenso cardiaco e per tale motivo sono state di recente proposte la correzione del sovraccarico di fluidi mediante ultrafiltrazione isolata (cioè attuata con macchine ad hoc o per dialisi/emofiltrazione) oppure l'ultrafiltrazione per via peritoneale.

Questa rassegna ha lo scopo di discutere il razionale di utilizzo, le indicazioni e i principali aspetti operativi, gestionali ed economici di tali metodiche applicate nei pazienti con scompenso cardiaco.

Sono stati estratti dai database MEDLINE, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials gli studi su popolazione adulta in inglese o in italiano pubblicati fino al 31 Dicembre 2011, combinando i termini "heart failure" e "ultrafiltration OR hemofiltration" e "heart failure" e "peritoneal dialysis". Sono stati analizzati solo articoli che descrivessero adeguatamente le caratteristiche della popolazione considerata, il tipo di metodica, gli eventi avversi, l'outcome renale e la mortalità.

A fronte di metodiche non del tutto prive di complicanze e con impatto logistico ed economico di rilievo, la scarsità di robuste evidenze scientifiche non consente a tutt'oggi di giungere a conclusioni definitive per quanto riguarda possibili effetti positivi dell'ultrafiltrazione su outcomes maggiori nei pazienti con scompenso cardiaco. In tale condizione clinica la principale indicazione per l'ultrafiltrazione isolata o l'ultrafiltrazione peritoneale dovrebbe essere rappresentata dalla congestione sistemica e polmonare grave, associata a refrattarietà alla terapia diuretica attuata in maniera ottimale.

L'ultrafiltrazione nello scompenso cardiaco rappresenta un approccio terapeutico complementare e non sostitutivo rispetto alla terapia diuretica, nell'ambito di una strategia integrata volta al controllo ottimale del sovraccarico di fluidi.

Abbreviazioni

CRRT: Continuous Renal Replacement Therapies
eGFR: stima del filtrato glomerulare
SLED: Sustained Low-Efficiency Dialysis.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
2. Gheorghiadu M, Follath F, Ponikwski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 423-33.
3. Boyle A, Maurer MS, Sobotka PA. Myocellular and interstitial edema and circulating volume expansion as a cause of morbidity and mortality in heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 133-6.
4. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 840-7.
5. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589-96.
6. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
7. Bock JS, Gottlieb S. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation* 2010; 121: 2592-600.
8. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. A report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 768-77.
9. Gheorghiadu M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 2006; 119 (12 Suppl. 1): S3-10.
10. Katz SD. The plot thickens, Hemoconcentration, renal function, and survival in heart failure. *Circulation* 2010; 122: 233-5.
11. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010; 122: 265-72.
12. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-432.
13. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1343-82.
14. Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol* 2010; 33: 345-52.
15. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndromes in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 2013-26.
16. Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP, et al. Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010; 16: 188-93.
17. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39.
18. Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R, et al. for the European Renal and Cardiovascular Medicine working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). The complexity of the cardio-renal link: taxonomy, syndromes, and diseases. *Kidney* 2011; supplements 1: 2-5.
19. Constanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. UNLOAD trial investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-83.
20. Bart BA. Ultrafiltration is the only rational initial treatment of volume overload in decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 499-504.
21. Khalifeh N, Vychytil A, Hörl WH. The role of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure: A European perspective. *Kidney Int Suppl* 2006; (103): S72-5.
22. Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure. A nephrological perspective. *Circulation* 2008; 117: 975-83.
23. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostoni P. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 963-8.
24. Schroeder KL, Sallustio JE, Ross EA. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 16: 652-6.
25. Costanzo MR. Ultrafiltration in the management of heart failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 230: 524-30.
26. Wertman BM, Gura V, Schwartz ER. Ultrafiltration for the management of acute decompensated heart failure. *J Card Failure* 2008; 14: 754-9.
27. Kazory A. Ultrafiltration does not affect certain predictors of outcome in heart failure. *Int J Cardiol* 2010; 143: 1-3.
28. Agostoni PG, Marenzi GC, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994; 96: 191-9.
29. Guazzi MD, Agostoni P, Perego B, et al. Apparent paradox of neurohumoral axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J* 1994; 72: 534-9.
30. Agostoni PG, Marenzi GC, Sganzerla P, et al. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 6: 793-8.
31. Agostoni PG, Guazzi M, Bussotti M, Grazi M, Palermo P, Marenzi G. Lack of improvement of lung diffusing capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1600-4.
32. Pepi M, Marenzi GC, Agostoni PG, et al. Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. *Br Heart J* 1993; 70: 135-40.
33. Cipolla CM, Grazi S, Rimondini A et al. Changes in circulating norepinephrine with hemofiltration in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 987-94.
34. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 424-31.
35. Constanzo MR, Saltzberg MT, O'Sullivan J, Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2047-51.
36. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure. The Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2043-6.
37. Jaski BE, Ha J, Denys BG, Lamba S, Trupp RJ, Abraham WT. Peripherally inserted venovenous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J Card Fail* 2003; 9: 227-31.
38. Liang KV, Hiniker AR, Williams AW, Karon BL, Greene EL, Redfield MM. Use a novel ultrafiltration device as a treatment strategy for diuretic resistant, refractory heart failure.

- lure: initial clinical experience in a single center. *J Card Failure* 2006; 12: 707-14.
39. Dahle TG, Blake D, Ali SS, Olinger CC, Bunte MC, Boyle AJ. Large volume ultrafiltration for acute decompensated heart failure using standard peripheral intravenous catheters. *J Card Failure* 2006; 12: 349-52.
 40. Jaski BE, Romeo A, Ortiz B, et al. Outcomes of volume-overloaded cardiovascular patients treated with ultrafiltration. *J Card Fail* 2008; 14: 515-20.
 41. Kazory A, Ejaz AA, Ross EA. Ultrafiltration for heart failure: how fast should we move? *Am Heart J* 2009; 157: 205-7.
 42. Shin JT, Dec GW. Ultrafiltration should not replace diuretics for the initial treatment of acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 505-11.
 43. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, et al. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010; 16: 277-84.
 44. Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H, Delmas S, Klouche K, Beraud JJ. Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 4): 51-5.
 45. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
 46. Felker GM, Lee K, Bull DA, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797-805.
 47. Kazory A, Ross EA. Ultrafiltration for Decompensated Heart Failure: Renal Implications. *Heart* 2009; 95: 1047-51.
 48. Rogers HL, Marshall J, Bock J, et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 1-5.
 49. Lee WC, Chavez YE, Baker T, Luce BR. Economic burden of heart failure: a summary of recent literature. *Heart Lung* 2004; 33: 362-71.
 50. Bradley SM, Levy WC, Veenstra DL. Cost-consequences of ultrafiltration for acute heart failure. A decision model analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 566-73.
 51. Ross EA, Bellamy FB, Hawig S, Kazory A. Ultrafiltration for Acute Decompensated Heart Failure: Cost, Reimbursement, and Financial Impact. *Clin Cardiol* 2011; 34: 273-7.
 52. Freda BJ, Slawsky M, Mallidi J, Braden GL. Decongestive treatment of acute decompensated heart failure: cardiorenal implications of ultrafiltration and diuretics. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 1005-17.
 53. Cnossen N, Jeroen PK, Konings CJ, et al. Peritoneal dialysis in patients with congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl. 2): 63-6.
 54. Schneierson SJ. Continuous peritoneal irrigation in the treatment of intractable edema of cardiac origin. *Am J Med Sci* 1949; 218: 76-9.
 55. Basile C, Chimenti D, Bruno A, et al. Efficacy of peritoneal dialysis with lcodestrin in the long-term treatment of refractory congestive heart failure. *Perit Dial Intern* 2009; 1: 116-8.
 56. Gotloib L, Fudin R, Yakubovich M, et al. Peritoneal dialysis in refractory end-stage congestive heart failure: a challenge facing a no-win situation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 7): vii32-6.
 57. Sanchez JE, Ortega T, Rodriguez T, et al. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 605-10.
 58. Nakayama M, Nakano H, Nakayama M. Novel therapeutic option for refractory heart failure in elderly patients with chronic kidney disease by incremental peritoneal dialysis. *J Cardiol* 2010; 55: 49-54.
 59. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007; 23: 21-45.
 60. Kazory A. Need for a unified decision-making tool for ultrafiltration therapy in heart failure; call for action. *Am Heart J* 2010; 159: 505-7.
 61. Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U, et al. Ultrafiltration in heart failure. *Am Heart J* 2011; 161: 439-49.