

Terapia non farmacologica dello scompenso cardiaco: l'ultrafiltrazione

Daniela Maria Tovenà¹, Claudio Pedrinazzi¹, Valeria Ogliari², Giorgio De Petri², Maurizio Mileti², Giuseppe Inama¹

¹U.O. di Cardiologia, ²U.O. di Nefrologia-Dialisi, A.O. Ospedale Maggiore, Crema (CR)

Key words:
Heart failure;
Ultrafiltration.

High-dose diuretic therapy frequently leads to diuretic resistance in patients with decompensated heart failure, through several pathophysiological mechanisms. Ultrafiltration is a non-pharmacological technique that is effective in reducing fluid overload, and nowadays it can be performed out of the hemodialysis unit, because of the availability of simplified tools. The ultrafiltrate production is obtained by an extracorporeal circuit with a filter inside. The procedure requires a veno-venous access and hemodynamic stability is guaranteed by circulatory refilling at the pulmonary and systemic levels.

Ultrafiltration in patients with severely decompensated heart failure can promptly reduce fluid overload, improve cardiac function, relieve symptoms, increase diuresis, restore normal plasma levels of sodium, and reduce neurohumoral activation. Several studies have demonstrated that beneficial effects of ultrafiltration are maintained also in the following period. Indeed, recently published randomized studies showed middle-term beneficial effects of ultrafiltration therapy, with a reduction of decompensated heart failure episodes and of hospitalizations due to heart failure.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 118S-122S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Daniela Maria Tovenà

U.O. di Cardiologia
A.O. Ospedale Maggiore
Largo U. Dossena, 2
26013 Crema (CR)
E-mail:
tovena.daniela@libero.it

Mentre si stima la presenza di 5 milioni di persone affette da scompenso cardiaco (SC) negli Stati Uniti e 6.5 milioni in Europa, questa sindrome è la più frequente causa di ospedalizzazione nei pazienti anziani con più di 65 anni. La spesa pubblica per le degenze corrisponde all'1-2% del totale della spesa sanitaria¹; perciò vi è grande interesse per nuovi approcci terapeutici, farmacologici e non, e la riduzione delle riospedalizzazioni è un obiettivo della terapia.

Molti pazienti ospedalizzati per scompenso acuto vengono dimessi senza che sia stata ottenuta una consistente riduzione di peso. I dati raccolti dal registro ADHERE² suggeriscono che la terapia corrente non sia capace di decongestionare adeguatamente una larga porzione di pazienti scompensati. Durante i ricoveri per SC si stima inoltre un'incidenza del 25-30% di peggioramento della funzione renale, definita come un incremento della creatinina del 25% rispetto al valore basale o un suo aumento oltre la soglia di 2 mg/dl³. L'inadeguata perfusione renale determinata dalla congestione sistemica ha come conseguenza lo scadimento funzionale dell'organo e l'attivazione compensatoria dei sistemi simpatico, renina-angiotensina-aldosterone e della vasopressina⁴⁻⁶. L'uso dei diuretici rinforza questo circolo vizioso, cui consegue inappropriata

ritenzione di acqua e sodio e peggioramento della sindrome dello SC. Il fenomeno della resistenza ai diuretici riconosce una genesi multifattoriale: la Tabella 1 sintetizza i meccanismi più frequentemente coinvolti e la Tabella 2 elenca i provvedimenti terapeutici raccomandati.

Benché l'ultrafiltrazione (UF) per lo scompenso acuto congestizio non sia un concetto nuovo, un'esplosione di interesse a riguardo è stata recentemente generata dallo sviluppo di macchine portatili che non richiedono un monitoraggio in terapia intensiva o una degenza nei reparti di dialisi.

Aspetti tecnici dell'ultrafiltrazione

La Tabella 3 riassume le caratteristiche differenziali dei principali trattamenti sostitutivi della funzione renale. Per la loro complessità essi sono rimasti appannaggio nefrologico e di quei pochi centri cardiologici che, gestendoli in proprio, hanno prodotto esperienze di grande interesse scientifico, ma isolate.

L'UF, che è la metodica più semplice, si caratterizza per la capacità di correggere l'ipervolemia e rimuovere gli edemi, mentre non è in grado di modificare parametri ematici di concentrazione di alcuna sostan-

Tabella 1. Cause di resistenza ai diuretici.

Deplezione di volume intravascolare
Attivazione neurormonale
“Rebound” di riassorbimento di sodio dopo perdita di volume
Ipertrofia del neurone distale
Riduzione di secrezione tubulare (insufficienza renale cronica, uso di FANS)
Ridotta perfusione renale da bassa portata
Ridotto assorbimento dei diuretici orali
Non compliance (alto introito di sodio)

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.

Tabella 2. Provvedimenti terapeutici raccomandati.

Restrizione dell'apporto di sodio e acqua
Ridare volume (in caso di ipovolemia)
Aumento dose e frequenza somministrazioni dei diuretici
Uso dei diuretici e.v. (in continuo meglio che a boli)
Terapia diuretica combinata
Associazione con inotropi
Riduzione dosaggio di ACE-inibitori
Considerare ultrafiltrazione/dialisi

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

za. Ciò la rende appropriata per situazioni di SC, in cui il sovraccarico di volume sia il “target” terapeutico. L'UF è stata utilizzata nel trattamento del sovraccarico di fluidi in pazienti con SC ormai da oltre 30 anni⁷. Molti studi ne hanno dimostrato l'efficacia clinica e la sicurezza e anche le linee guida internazionali per il trattamento dello SC acuto sottolineano che l'UF può produrre risultati benefici⁸.

L'UF consiste in un circuito extracorporeo al cui interno è posto un filtro semipermeabile (con pori di diametro <50 000 Da, non transitabili dall'albumina e dalle proteine); l'estrazione meccanica del sangue dal paziente avviene da un accesso venoso centrale o periferico per mezzo di una pompa peristaltica; l'accesso venoso a Y permette poi la restituzione del sangue attraverso la stessa vena.

L'applicazione di una pressione idrostatica positiva nel sangue spinge l'acqua plasmatica e i piccoli soluti attraverso la membrana del filtro per meccanismo di

convezione: questo processo di filtrazione permette di rimuovere acqua, e passivamente piccole molecole (ioni) (Figura 1). L'ultrafiltrato è perciò un liquido isototonico rispetto al sangue, a differenza dell'urina che è ipotonica.

Con l'UF extracorporea, mentre si rimuove una quantità di ultrafiltrato, si modificano le pressioni che regolano lo spostamento dei fluidi a livello capillare, dove viene lentamente ad aumentare la pressione oncica (poiché le proteine non vengono ultrafiltrate): perciò dallo spazio extravascolare acqua interstiziale viene richiamata nei vasi. Questo fenomeno, chiamato “refilling” capillare, promuove la risoluzione dell'edema interstiziale e cellulare.

Se la velocità di formazione dell'ultrafiltrato e la velocità di “refilling” corrispondono, la volemia resta stabile e si mantengono stabili i parametri emodinamici (frequenza cardiaca e pressione arteriosa) con un'ottima tollerabilità del trattamento. Marenzi et al.⁹ stimano la velocità massima di “refilling” capillare almeno di 800 ml/h all'inizio del trattamento di UF e di 400 ml/h alla sua conclusione.

Durante il processo ultrafiltrativo è necessario controllare costantemente l'ematocrito: attraverso il monitoraggio di questo parametro si possono seguire le variazioni della volemia¹⁰.

Per evitare la trombosi nel circuito extracorporeo, il tempo di transito del sangue nel filtro deve essere minimizzato (impostando flussi il più possibile alti)

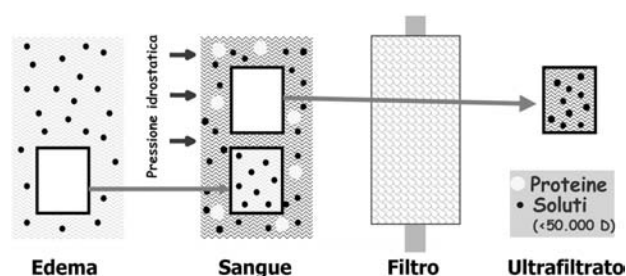


Figura 1. Schema del trasporto convettivo di acqua e soluti dal sangue (dove è applicata una forza idrostatica che lo spinge attraverso il filtro) all'ultrafiltrato. L'aumento della pressione oncica nel sangue determina, a livello dei capillari, il richiamo (refilling) di liquido dallo spazio extravascolare, con risoluzione dell'edema.

Tabella 3. Caratteristiche tecniche delle principali modalità di trattamento sostitutivo renale.

Trattamento	Meccanismo	Pompa sangue	Reinfusione liquido	Accesso vascolare	Semplicità/ complessità	Vantaggi
UF	Convezione (gradiente di pressione)	Sì	No	V-V	+	Per lo scompenso cardiaco congestizio
CVVH	Convezione (gradiente di pressione)	Sì	Sì	V-V	++	Per il paziente acuto con insufficienza renale avanzata
Emodialisi	Diffusione (gradiente di concentrazione)	No	Sì	A-V	+++	Per insufficienza renale cronica terminale

A-V = artero-venoso; CVVH = emofiltrazione veno-venosa continua; UF = ultrafiltrazione; V-V = veno-venoso.

ed è cruciale una costante anticoagulazione con eparina non frazionata. In genere l'eparina viene infusa prossimamente al filtro stesso e il tempo di tromboplastina parziale attivato va mantenuto nel range 72-105 s⁶, facendo controlli frequenti e adeguamenti della terapia.

Benefici dell'ultrafiltrazione

Gli effetti benefici dell'UF sono correlati alla riduzione della congestione del distretto toracico, alla risoluzione dell'edema periferico, al miglioramento della performance cardiaca e della funzione renale e infine al "reset" neuromorale¹¹.

La riduzione dell'acqua polmonare extravascolare con UF determina il rapido miglioramento dei sintomi respiratori, degli scambi gassosi e la risoluzione dei segni radiologici di congestione; contemporaneamente la rimozione dell'acqua extravascolare sistemica determina la risoluzione dell'edema periferico, dell'epatomegalia e dei versamenti⁹⁻¹².

In particolare Marenzi et al.⁹ sottolineano come la riduzione della pressione intratoracica e il miglioramento della compliance polmonare, effetti della riduzione dell'edema intratoracico, favoriscano un ritorno venoso a pressioni più basse in entrambe gli atri, risolvendo l'effetto costringente dei versamenti pleurici e ascitico sulla funzione diastolica biventricolare. Il miglioramento globale della performance cardiaca con aumento della gettata sistolica e della portata cardiaca, a resistenze periferiche invariate e ridotte pressioni polmonari di incuneamento, si rende evidente con il procedere dell'UF e si mantiene oltre il suo termine⁵.

Altri benefici effetti dell'UF sono la correzione dell'iponatriemia, la ripresa della diuresi, della natriuresi e della risposta ai diuretici^{10,12,13} (Figura 2). Guazzi et al.¹⁰ hanno dimostrato la riduzione dei livelli plasmatici dei principali neuromoni ad azione vasocostrittrice e sodio-ritentiva (Figura 3); ben oltre la fine della seduta di UF, si amplificano i suoi benefici: si interrompe quel circolo vizioso negativo sostenuto dall'attivazione neuromorale che ha condotto alla refrattarietà dello

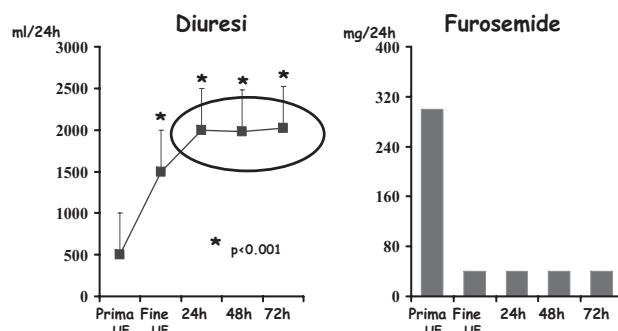


Figura 2. Riattivazione dei meccanismi di risposta al diuretico dopo ultrafiltrazione (UF). Da Cipolla et al.¹³, modificata.

scompenso, con avvio ad un miglioramento clinico anche prolungato (fino a 3 mesi)⁵.

La diversa quantità di sodio sottratta con l'UF (150 mmol/l) e invece escreta con le urine (50 mmol/l), a parità di liquido rimosso od escreto, viene addotta per spiegare la diversa risposta neuromorale dopo il trattamento di UF verso il solo trattamento con furosemide. Senza contare il fattore tempo: in poche ore si può ridurre un'importante sovraccarico di volume, da 4 a 7 litri, con rapido miglioramento sintomatologico, ridotta necessità di usare alti dosaggi di diuretici e riduzione delle giornate di degenza.

Marenzi e Agostoni¹¹ peraltro sottolineano come nello SC avanzato l'UF non vada considerata un'alternativa al trattamento medico convenzionale, ma piuttosto una strategia complementare. In questa situazione i farmaci che contrastano l'attivazione neuromorale (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, betabloccanti, antagonisti recettoriali dell'angiotensina) certamente giocano un importante ruolo di stabilizzazione, una volta che il paziente ha ridotto la sua classe funzionale⁵.

Agostoni et al.¹² hanno anche dimostrato l'efficacia dell'UF in casi di scompenso moderato, in classe NYHA II e III, in cui vi siano segni di congestione polmonare e sovraccarico di volume: solo i pazienti trattati con UF migliorano ai test di funzione respiratoria e di capacità funzionale all'esercizio.

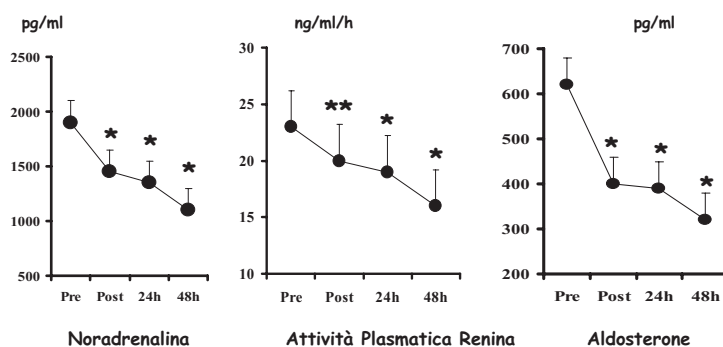


Figura 3. Effetti dell'ultrafiltrazione sull'attivazione neuromorale nello scompenso cardiaco. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ vs basale. Da Guazzi et al.¹⁰, modificata.

Ultrafiltrazione con i nuovi dispositivi: risultati dalla medicina basata sull'evidenza

Recentemente sono stati introdotti nuovi dispositivi per l'UF dedicati al trattamento dello SC congestizio. Lo schema del circuito extracorporeo è visibile nella Figura 4. Le caratteristiche distintive sono descritte nella Tabella 4.

Jaski et al.¹⁴ segnalano per primi l'applicazione di questa innovazione tecnica, Boyle⁶ descrive il protocollo d'uso, il trial RAPID-CHF¹⁵ è la prima randomizzazione vs diuretici, lo studio EUPHORIA¹⁶ è il primo studio di sicurezza ed efficacia in pazienti con resistenza ai diuretici.

Il trial numericamente più importante è UNLOAD¹⁷: 200 pazienti ricoverati per riacutizzazione dello SC (esclusi pazienti con infarto miocardico acuto, creatinina >3 mg/dl, pressione arteriosa <90 mmHg, ematocrito >45%, necessità di inotropi) randomizzati a UF primaria (no diuretici per 48 h) vs terapia diuretica

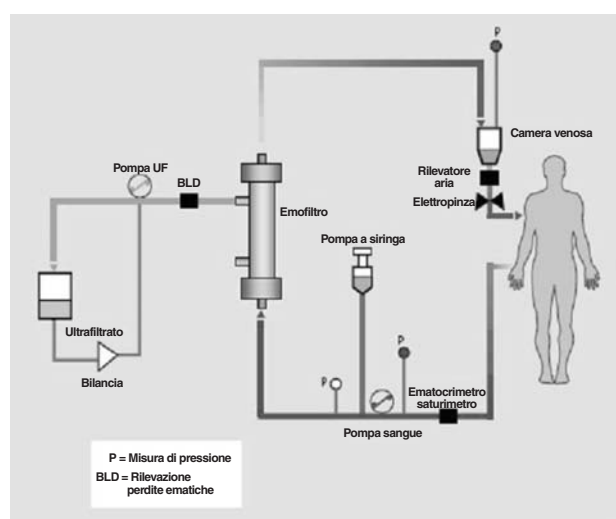


Figura 4. Schema del circuito di ultrafiltrazione (UF).

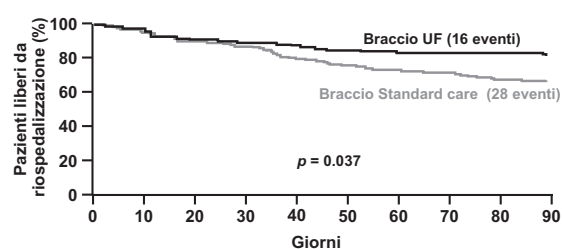
Tabella 4. Caratteristiche tecniche dei nuovi dispositivi per ultrafiltrazione, dedicati allo scompenso.

- Apparecchio di piccolo ingombro, portatile
- Volume circolante in extracorporea molto ridotto (<100 ml)
- Accesso venoso centrale (cannula a Y 8-11F) o periferico
- Velocità di flusso non elevate, impostabili
- Circuito extracorporeo in forma di kit preassemblato, monouso
- Pompa per l'eparina incorporata nel kit
- Sensore per l'ematocrito
- Gestione automatica della fase iniziale di lavaggio
- Semplicità di utilizzo, buona interfaccia con l'operatore, guida nella preparazione dell'apparecchiatura e nella gestione del trattamento
- Non necessario il supporto di un tecnico di dialisi
- Trattamenti gestibili in reparto di cardiologia

infusionale. I risultati valutati a 48 h nel gruppo UF furono: maggiore quantità di fluidi rimossi; minore incidenza di ipotassiemia; minore necessità di introdurre farmaci vasoattivi, simile miglioramento sintomatologico rispetto al gruppo trattato con diuretici. I risultati a 90 giorni nel gruppo UF furono: minore incidenza di riospedalizzazione (18 vs 32%, riduzione del 44%) (Figura 5), riduzione del numero e dei giorni di ospedalizzazione per SC (meno 50%); riduzione degli accessi al pronto soccorso o delle visite per controllo non programmate (21 vs 44%, riduzione del 51%).

Il problema più frequente incontrato nella pratica clinica durante i trattamenti ultrafiltrativi è la coagulazione del filtro, per cui si consigliano frequenti controlli del tempo di tromboplastina parziale attivato e appropriati aggiustamenti del dosaggio di eparina. Sono segnalati anche: infezione del catetere venoso centrale (1 caso) e necessità di passare ad emodialisi (1 caso), mentre le ipotensioni sono pari ai diuretici e le emorragie inferiori ai diuretici¹⁷.

Le indicazioni cliniche all'UF sono descritte nella Tabella 5¹¹.



N. pazienti a rischio		Giorni								
Ultrafiltrazione	88	85	80	77	75	72	70	66	64	45
Standard care	86	83	77	74	66	63	59	58	52	41

Figura 5. Libertà da riospedalizzazioni a 30 giorni nello studio UNLOAD. UF = ultrafiltrazione. Da Costanzo et al.¹⁷, modificata.

Tabella 5. Indicazioni cliniche all'ultrafiltrazione nello scompenso cardiaco congestizio.

Scompenso cardiaco congestizio severo resistente al trattamento
convenzionale

Mantenimento a lungo termine, mediante sedute periodiche, in pazienti con controindicazione al trapianto cardiaco

Trattamento temporaneo in pazienti che attendono il trapianto cardiaco o altra chirurgia cardiaca

Procedura di emergenza in casi di scompenso cardiaco acuto
Scompenso congestizio moderato con segni clinici di aumentato
liquido nei polmoni e con ridotta capacità di esercizio

Conclusioni

L'uso dell'UF con i dispositivi portatili, nei pazienti con esacerbazione di SC, sembra essere praticabile e sicuro in ambiente non nefrologico e sostanzialmente economico. È opportuna la collaborazione con nefrolo-

gi e rianimatori per le situazioni in cui peggiorasse la funzionalità renale.

La letteratura pubblicata documenta le basi scientifiche dei benefici e suggerisce un significativo impatto di questa tecnologia applicata allo scompenso congestizio sulla qualità della vita, frequenza e durata delle riospedalizzazioni. Domande aperte riguardano la formulazione di protocolli (UF e farmaci) che comportino il massimo beneficio clinico, ormonale ed emodinamico con il minimo rischio per la funzione renale e l'uso delle sedute ultrafiltrative come terapia intermittente. Studi più numerosi con prolungati follow-up potranno rendere ragione di eventuali effetti sulla sopravvivenza.

Riassunto

Nelle fasi di scompenso congestizio, l'uso dei diuretici ad alto dosaggio comporta in molti casi il fenomeno della resistenza, dovuto a vari fattori. L'ultrafiltrazione è un trattamento sostitutivo della funzione renale, oggi applicabile fuori dal reparto di emodialisi, grazie ad una nuova tecnologia semplificata e dedicata al cardiopatico. La produzione di ultrafiltrato avviene attraverso una circolazione extracorporea in cui è inserito un filtro semipermeabile, l'accesso vascolare è venovenoso, mentre la stabilità circolatoria è garantita a livello dei capillari polmonari e sistemici dal "refilling" plasmatico che ripristina la volemia.

Il trattamento con ultrafiltrazione di pazienti con scompenso congestizio severo, resistente ai diuretici, è in grado, in poche ore, di ridurre gli edemi, migliorare i sintomi e la performance cardiaca, ripristinare la diuresi e la risposta ai diuretici, correggere l'iponatriemia e ridurre l'attivazione neuroumorale. La letteratura pubblicata documenta le basi scientifiche dei benefici in termini di meccanismi fisiopatologici che si innescano con la seduta di ultrafiltrazione e si mantengono nel periodo successivo. Recenti studi randomizzati, di cui uno numericamente consistente, evidenziano gli effetti benefici anche a medio termine, con riduzione di nuovi episodi di instabilizzazione congestizia e di riospedalizzazioni.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Ultrafiltrazione.

Bibliografia

1. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361-71.
2. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al, for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the

Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.

3. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138 (2 Pt 1): 285-90.
4. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1-6.
5. Agostoni P, Marenzi G, 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.
6. Boyle A. Ultrafiltration for acute decompensated heart failure. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2: 689-97.
7. Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, Henderson LW. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N Engl J Med* 1974; 291: 747-51.
8. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure on the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
9. 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.
10. 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.
11. Marenzi G, Agostoni P. Hemofiltration in heart failure. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1070-6.
12. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 424-31.
13. Cipolla CM, Grazi S, Remondini A, et al. Changes in circulating norepinephrine with hemofiltration in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 987-94.
14. 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.
15. Bart BA, Boyle AJ, 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.
16. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2047-51.
17. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al, for the UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-83.