

PLACE 2022 : 9° EDIZIONE

**GESTIONE DELLA CONGESTIONE : DAI DIURETICI
ALLE TECNICHE RENALI SOSTITUTIVE**

VINCENZO ANGELONI

**30 SETTEMBRE 2022
CENTRO CONGRESSI DI CONFINDUSTRIA
AUDITORIUM DELLA TECNICA**



LINEE GUIDA ESC 2021

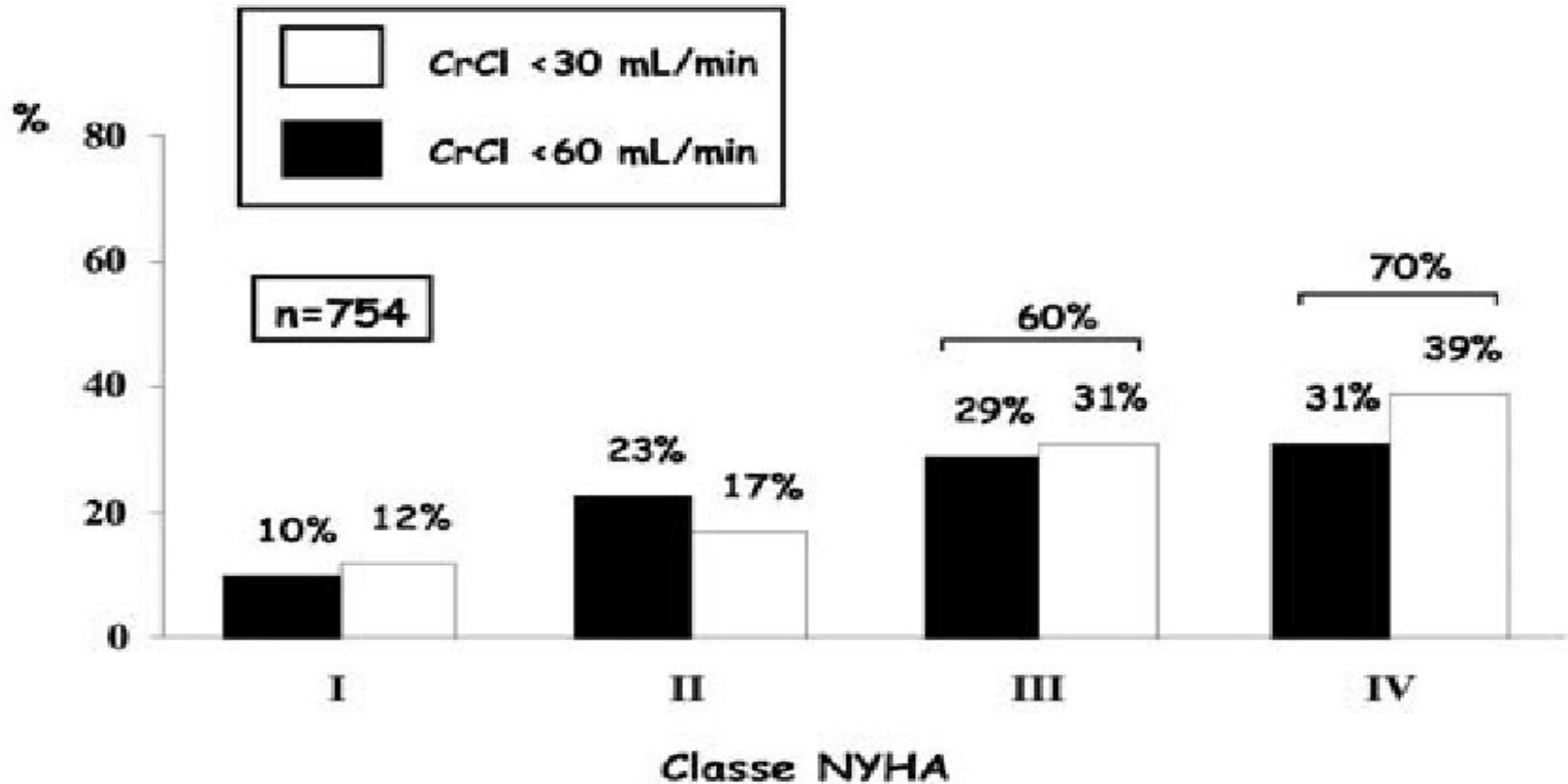
RACCOMANDAZIONI

	classe	livello
ACE-I	I	A
BETA -BLOCCANTI	I	A
MRA	I	A
DAPAGLIFOZIN E EMPAGLIFOZIN	I	A
SACUBITRIL-VALSARTAN	I	B

RACCOMANDAZIONE NEI PZ HFrEF PERCHE' RIDUCONO MORTALITA' E OSPEDALIZZAZIONE

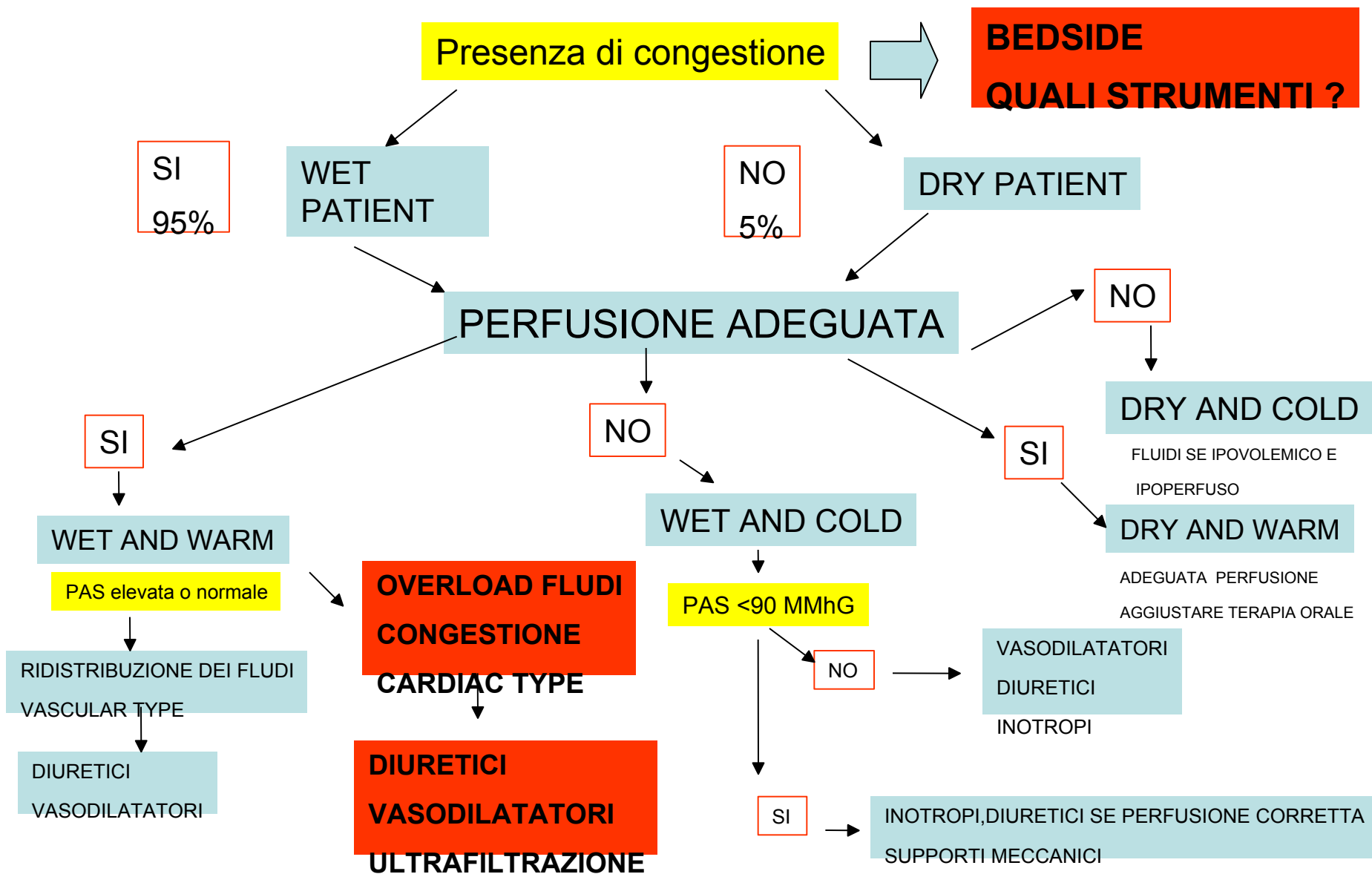
Prevalenza dell'insufficienza renale nello scompenso cardiaco congestizio

(*McAlister et al*)



LA CONGESTIONE SISTEMICA ACUTA PROVOCA DANNO RENALE E AUMENTA LA MORTALITA'

Insufficienza cardiaca acuta



Seminars Nephrol. 2012 Jan;32(1):129-41.

Diagnosis and management of fluid overload in heart failure and cardio-renal syndrome: the "5B" approach.

Ronco C , Kaushik M , Valle R , Aspromonte - San Bortolo Hospital Vicenza -

DETERMINAZIONE DELL'ACCUMULO DEI LIQUIDI NEL PAZIENTE SCOMPENSATO

Esame obiettivo

Impedenziometria

Misurazione cava inferiore

Eco toracica: comete polmonari ultrasoniche

Dosaggio BNP

**“conoscere la distribuzione dell'acqua nei diversi distretti”
(Tattersal J. *Blood Purification* 2009;27 : 70-4)**

Can technology solve the clinical problem of “dry weight”?

Nicholas A. Nephrol Dial Transplant 2003

LA BIOIMPEDENZA E' UN UTILE STRUMENTO CLINICO

Analisi dello stato di nutrizione e di idratazione del soggetto in esame con valutazione della quantità totale di acqua corporea

Resistenza e Reattanza (Ohms)

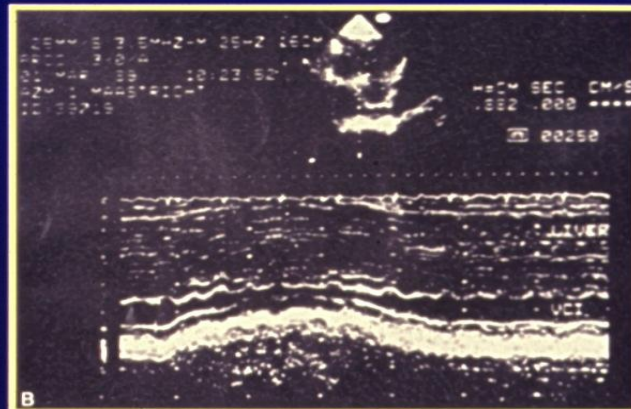
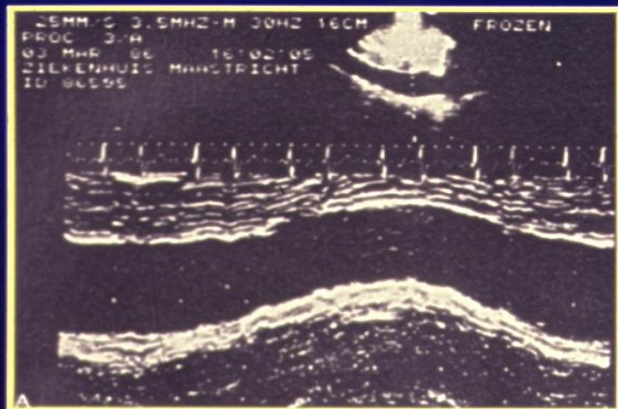
Acqua extracellulare (ECW) (%)

Massa cellulare (BCM) (Kg)

Angolo di fase (gradi)



VENA CAVA INFERIORE



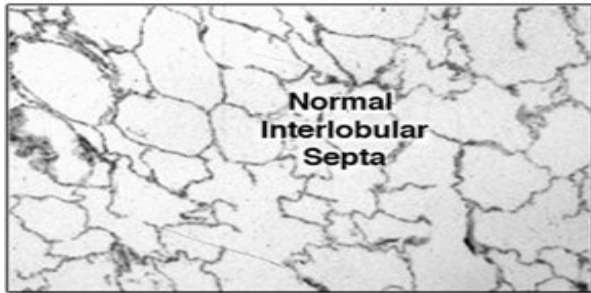
COLLAPSIBLE INDEX (EXP - INSP) /EXP 40 -75 % CAVAL DIA 8 - 11 mm/m²

Misura AP	Riduzione inspiratoria	PVC
< 1.5 cm	collasso	0-5 mmHg
1.5 – 2.0 cm	> 50%	5-10 mmHg
1.5 – 2.0 cm	33 - 50%	10-15 mmHg
2.0 – 2.5 cm	0 – 33%	15-20 mmHg
> 2.5 cm	assente	> 20 mmHg

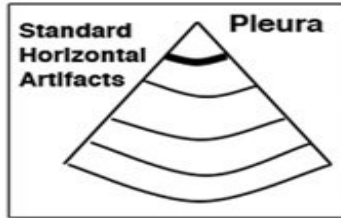
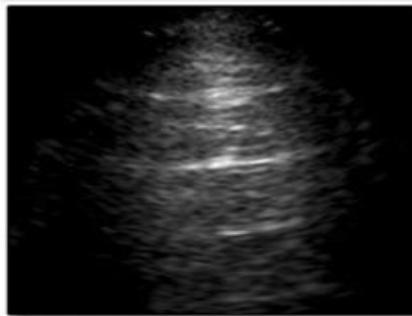
La misurazione del diametro della VCI
Fornisce informazioni sul volume circolatorio
non sulla quantità totale di acqua corporea

ECOGRAFIA TORACICA

US nella norma a sn : linee parallele regolari dovute a normale interfaccia con setti.
Congestione polmonare a dx . US con presenza di comete

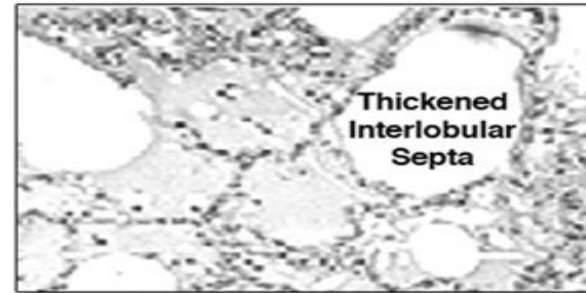


Normal Interlobular Septa

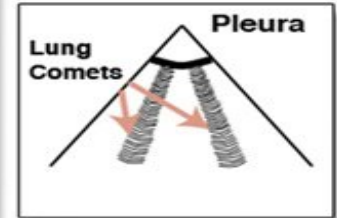
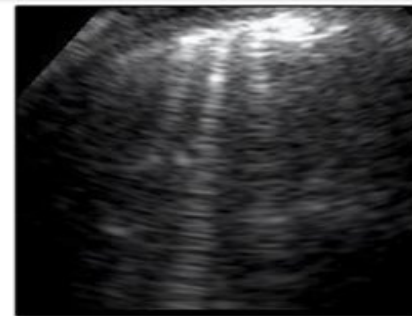


Standard Horizontal Artifacts

Pleura



Thickened Interlobular Septa



Lung Comets

BNP/NT-PRO-BNP

BNP è un polipeptide risultante dall'unione di 32 amminoacidi.

BNP : attività diuretica - natriuretica e vasodilatatrice aumenta l'eliminazione di sodio ed acqua

I peptidi natriuretici hanno un significato clinico nello scompenso cardiaco come indici delle alterazioni fisiopatologiche

I livelli di PN durante un episodio di SC acuto sono fortemente predittivi sia di mortalità intraospedaliera che di decesso e riospedalizzazione a distanza.

Cause di aumento dei valori dei peptidi natriuretici

Età avanzata

Sesso femminile

Sindrome coronarica acuta

Embolia polmonare

Valvulopatie (insufficienza mitralica, stenosi aortica)

Malattie infiammatorie cardiache Ipertrofia ventricolare sinistra Tachicardie parossistiche sopraventricolari, fibrillazione/flutter atriale

Disfunzione renale

Post-chemioterapia

Stati di alta gittata (sepsi, cirrosi)

Patologie polmonari (insufficienza respiratoria acuta) Malati severamente compromessi

Emorragia subaracnoidea

Diabete mellito

Patologie endocrinologiche (ipertiroidismo, Cushing)

Sindromi paraneoplastiche

BLOCCO SEQUENZIALE DEL NEFRONE

ACETAZOLAMIDE

- Inibitore dell'anidrasi carbonica che inibisce il riassorbimento di HCO_3^- nel tubulo contorto prossimale.
- Proprietà diuretiche deboli.

DIURETICI TIAZIDICI

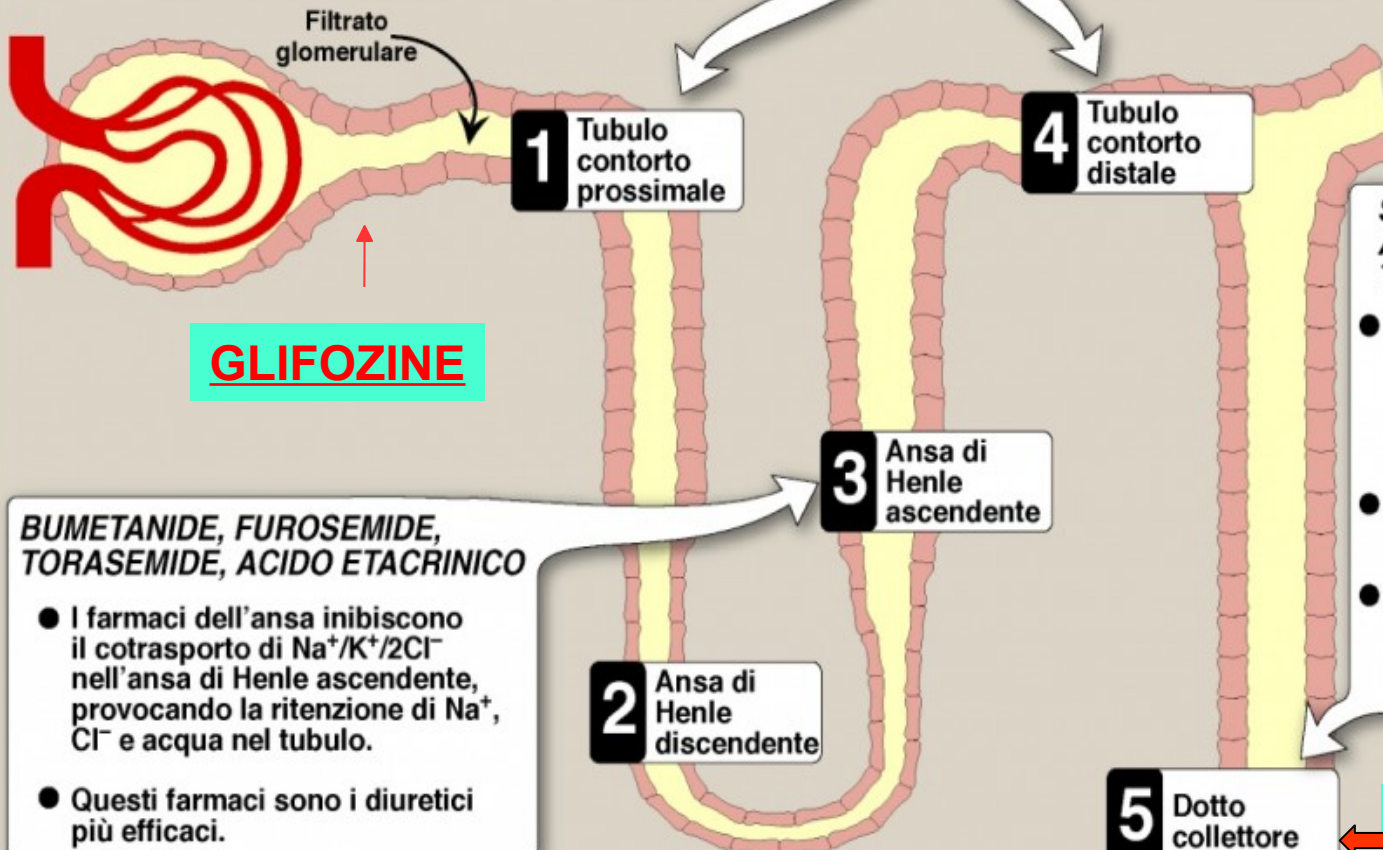
- Inibiscono il riassorbimento di Na^+ e Cl^- nel tubulo contorto distale, con conseguente ritenzione di acqua nel lume.
- I diuretici più comunemente usati.

**EPLERENONE
FINERENONE**

SPIRONOLATTONE, AMILORIDE, TRIAMTERENE

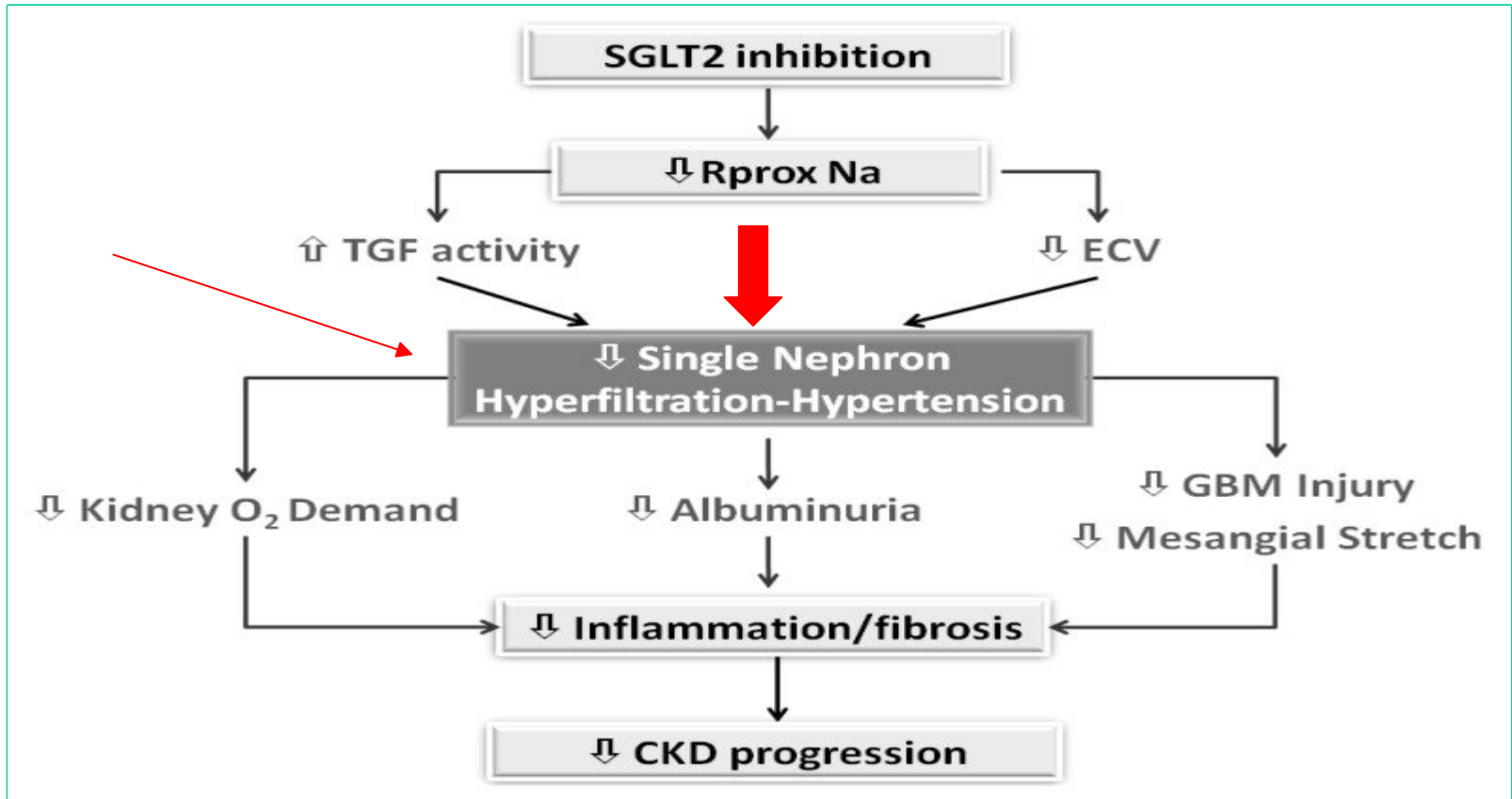
- Lo *spironolattone*, un antagonista dell'aldosterone, inibisce il riassorbimento di Na^+ e la secrezione di K^+ mediati dall'aldosterone.
- L'*amiloride* e il *triamterene* bloccano i canali del Na^+ .
- Questi farmaci possono prevenire la perdita di K^+ che avviene con le tiazidi o i diuretici dell'ansa.

VAPTANI



BUMETANIDE, FUROSEMIDE, TORASEMIDE, ACIDO ETACRINICO

- I farmaci dell'ansa inibiscono il cotrasporto di $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ nell'ansa di Henle ascendente, provocando la ritenzione di Na^+ , Cl^- e acqua nel tubulo.
- Questi farmaci sono i diuretici più efficaci.



Intrarenal hemodynamic mechanisms of nephroprotection by SGLT2 inhibition.

SGLT2, sodium/glucose cotransporter 2; Rprox Na, proximal tubular reabsorption of sodium; TGF, tubuloglomerular feedback; ECV, extracellular volume; GBM, glomerular basal membrane.

Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study

Outcomes of hospitalisation and the 30-day prognosis Variable	Dapagliflozin group (n=50)	Control group (n=52)	P valu e
Intrahospital mortality, n (%)	4 (8)	4 (7.7)	0.95
Length of hospitalisation, days	6 (5; 7)	5.5 (4; 7)	0.12
1-month mortality, n (%)	9 (19)	12 (25)	0.55
1-month rehospitalisation, n (%)	14 (29)	17 (35)	0.51
Increasing the dose of loop, n (%),	7 (14)	16 (30)	0.04 8
Adding another class of diuretic drugs, n (%)	5 (10)	8 (15)	0.66
Mean doses of loop diuretics during hospitalisation (in furosemide equivalents), mg	78.46±38.95	102.82±31.26	0.00 1
Deterioration of renal function, n (%)	17 (34.4)	8 (15.2)	0.07
Weight loss during hospitalisation function, g	4100 (2950; 5750)	3000 (1380; 4650)	0.02

The addition of dapagliflozin to the standard treatment of AHF is not associated with a significant deterioration of renal function, resulted in pronounced weight loss and a tendency to use less diuretics in cooperation to standard treatment.

ANTIALDOSTERONICO E RUOLO NELLA FIBROSI MIOCARDICA

Studi : RALES – EPHESUS – AREA IN CHF – EMPHASIS
(**eplerenone vs finerenone**)

Riduzione della mortalità di circa 30% e della frequenza ospedalizzazioni

Potassiemia ideale tra 4,5-5,5 mEq/l

Iperkaliemia nello scompenso cardiaco indotta da :
uso ACE-I , catecolamine , fattore natriuretico, vasopressina.

NUOVI FARMACI DELLA IPERKALIEMIA

- PATIROMER
- CICLOSILICATO DI SODIO E ZIRCONIO

RESISTENZA AI DIURETICI

Riduzione della risposta diuretica nonostante il farmaco arrivi al sito d'azione

1. late braking (ipertrofia cell tub dist)
2. rebound post-diuretico del sodio
3. insufficienza renale

DEFINIZIONE :

INSUFFICIENZA CARDIACA REFRATTARIA

sintomi severi (NYHA III-IV)

segni clinici di ritenzione idrica

ipoperfusione periferica

severa disfunzione cardiaca sistolica e/o diastolica

capacità funzionale severamente ridotta in presenza di recente ospedalizzazione per SC

(entro i 6 mesi precedenti)

Metra M et al. Eur J Heart Fail. 2007 Jun-Jul;9(6-7):684-94. Epub 2007 May 3.

Nei pazienti con scompenso cardiaco e cardiopatia severa refrattari alla terapia diuretica massimale l'ultrafiltrazione extracorporea o UFP, rappresenta un'opzione valida

RACCOMANDAZIONI ACC/AHA : GRADO II a - LIVELLO DI EVIDENZA B

QUALE TERAPIA ULTRAFILTRAZIONE ISOLATA ?

SCUF : slow continuous ultrafiltration

- 1) filtri con membrane altamente permeabili
- 2) ultrafiltrato non è rimpiazzato
- 3) Assenza di flusso dialisato in controcorrente

Tempo : **in continua con minimo di 6 ore**

QB : 50-150 ml/min - UF 2-6 ml/min

SCUF : evidenze cliniche

Autore	Popolazione	Velocità di ultrafiltrazione	Risultati principali
<p><u>UNLOAD</u> Costanzo et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2007</p>	<p>200 pazienti ricoverati per riacutizzazione dello scompenso, randomizzati a UF primaria vs terapia diuretica infusioneale.</p>	<p>241 ml/h per 12.3±12 ore</p>	<p>A 48 ore: nel gruppo UF: maggiore quantità di fluidi rimossi; minore incidenza di ipo-potassiemia; minore necessità di farmaci vaso-attivi.</p> <p>A 90 giorni nel gruppo UF minore incidenza di ri-ospedalizzazione; riduzione del numero e dei giorni di ospedalizzazioni per scompenso.</p>
<p>Costanzo et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2005</p>	<p>19 pazienti (39% in classe NYHA IV) ricoverati per riacutizzazione dello scompenso con sovraccarico idrico.</p>	<p>500 ml/h (Totale 8654±4205 ml rimossi in 2.6±1.2 trattamenti di 8 ore ciascuno)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Miglioramento clinico (NYHA IV: 5% a 1 mese; 11% a 3 mesi) • Miglioramento del profilo neuromorale • 68% dimessi entro 3 giorni dal ricovero • Nessuna recidiva di ricovero a 1 mese
<p><i>Bart et al. J Am Coll Cardiol</i> 2005</p>	<p>40 pazienti in NYHA III-IV ricoverati per riacutizzazione dello scompenso, randomizzati a UF primaria vs terapia convenzionale.</p>	<p>500 ml/h Trattamenti di 8 h.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fluidi rimossi dopo 24 h: UF 4650 ml vs terapia convenzionale 2838 ml (p=0.001). • Miglioramento significativo dei sintomi di dispnea e scompenso dopo 48 h.
<p><i>Sheppard et al. Journal of Cardiac Failure</i> 2004</p>	<p>19 pazienti in NYHA IV, di cui 5 in dialisi peritoneale. Studio retrospettivo.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione (dall' 86.4 % al 36.8 %) del numero di pazienti considerati dipendenti dagli inotropi (p<0.05) • Riduzione (da 2.6 a 0.3) del numero annuale di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (p<0.05) • Miglioramento della classe funzionale NYHA (da 4 a 3,2)

CARRESS-HF

Bart et al, 2012
(CARRESS-HF)
(22)

- RCT
- 188 patients with ADHF, WRF and congestion (94 randomized to IU, 94 to diuretic therapy)
- Formal protocol for diuretic therapy in the control group
- IU and diuretic therapy maintained until clinical decongestion
- Ultrafiltration rate 200 ml/hour
- Mean IU length 40 hours
- Same loss of weight in both groups → (IU -5.7 ± 3.9 kg, diuretic therapy -5.5 ± 5.1 kg, $p = 0.58$)
- IU: 1.90
Diuretic therapy: 2.09
- IU: variation 0.23 ± 0.70 mg/dL (96 hours)
Diuretic therapy: 0.04 ± 0.53 mg/dL (96 hours)
- Statistically significant sCr increase after 96 hours → ($p = 0.003$) in the IU group

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 miocardio-depressivo (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

QUALE TERAPIA : HD (CRRT/SLEDD) PRECOCE ?

CVVHDF (CRRT- hemodiafiltration)

Si utilizza **filtro con membrana ad alto CUT-OFF** e flusso dialisato in controcorrente con liquidi di rimpiazzo. La clearance dei soluti è ottenuta sia per convezione che per diffusione .

Tempo : in continua. QB : 50- 100 ml/min - QF 10-30 ml/min - QD 15-50 ml/min- UF in relazione a perdita peso

SLEDD – EDD (slow low efficient daily dialysis)

Filtro ad alta permeabilità (**polisulfone , poliamide, poliacrilonitrile (PAN), polimetilmetacrilato**) con flusso di dialisato in controcorrente .

L' UF prodotto non è rimpiazzato e corrisponde alla perdita di peso del paziente
Clearance ottenute di tipo convettivo e diffusivo.

Tempo : 8-12 ore al giorno , QB: 100-200 ml/min , QF: 50-300 ml/ ora ,QD: 50-100 ml/min - UF in relazione a perdita peso

Modello ambulatoriale per il trattamento dello scompenso cardiaco : risultati a 36 mesi

I.Miglia*,V.Angeloni*,A.Filippini*, AM.Martino M.Sforza*, L.Calò****

***U.O.C. Nefrologia e Dialisi **U.O.C Cardiologia Policlinico Casilino Roma**

Il 6% dei pz, refrattari alla terapia diuretica, sono stati sottoposti a terapia HD/UF.

Conclusioni : La co-gestione ambulatoriale cardio-nefrologica ,con attenta valutazione dello stato di idratazione, permette di prevenire i segni e sintomi di riacutizzazione della S.C. riducendo la necessità di ricovero e migliorando la qualità della vita. Il monitoraggio clinico, con giusta modulazione diuretica del blocco sequenziale del nefrone , ha permesso di gestire in ambulatorio pazienti che avrebbero fatto ricorso più frequentemente a ricovero ospedaliero .

CARDIO- RENAL TEAM

CARDIOLOGO

NEFROLOGO

NURSE REFERENCE

SONOGRAPHER

DETERMINAZIONE DELL'ACCUMULO DEI LIQUIDI NEL PAZIENTE SCOMPENSATO

Esame obiettivo

Impedenziometria

Misurazione cava inferiore

Eco toracica: comete polmonari ultrasoniche

Dosaggio BNP

**“conoscere la distribuzione dell'acqua nei diversi distretti”
(Tattersal J. *Blood Purification* 2009;27 : 70-4)**

MODELLO DI LAVORO

VISITA CARDIOLOGICA

controllo PMK - ecocardiogramma - ECG.

VISITA NEFROLOGICA

valutazione dello stato di idratazione:

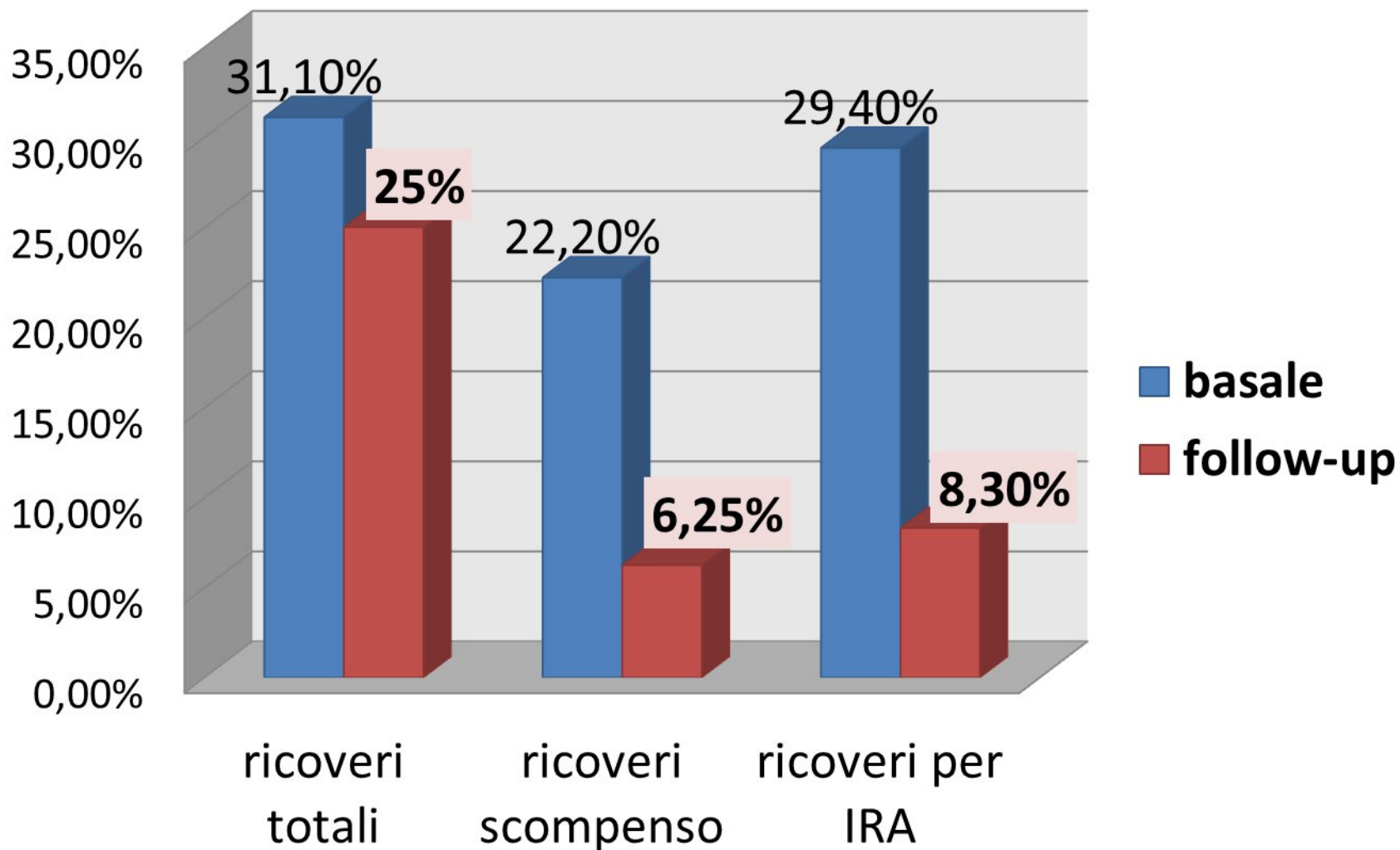
- **Esame obiettivo**
- **BIA**
- **Ecografia renale e VCI**
- **Ecografia toracica**

VALUTAZIONE ESAMI EMATOCHIMICI
E CONDIVISIONE DELLA TERAPIA



RICOVERI

% ricoveri



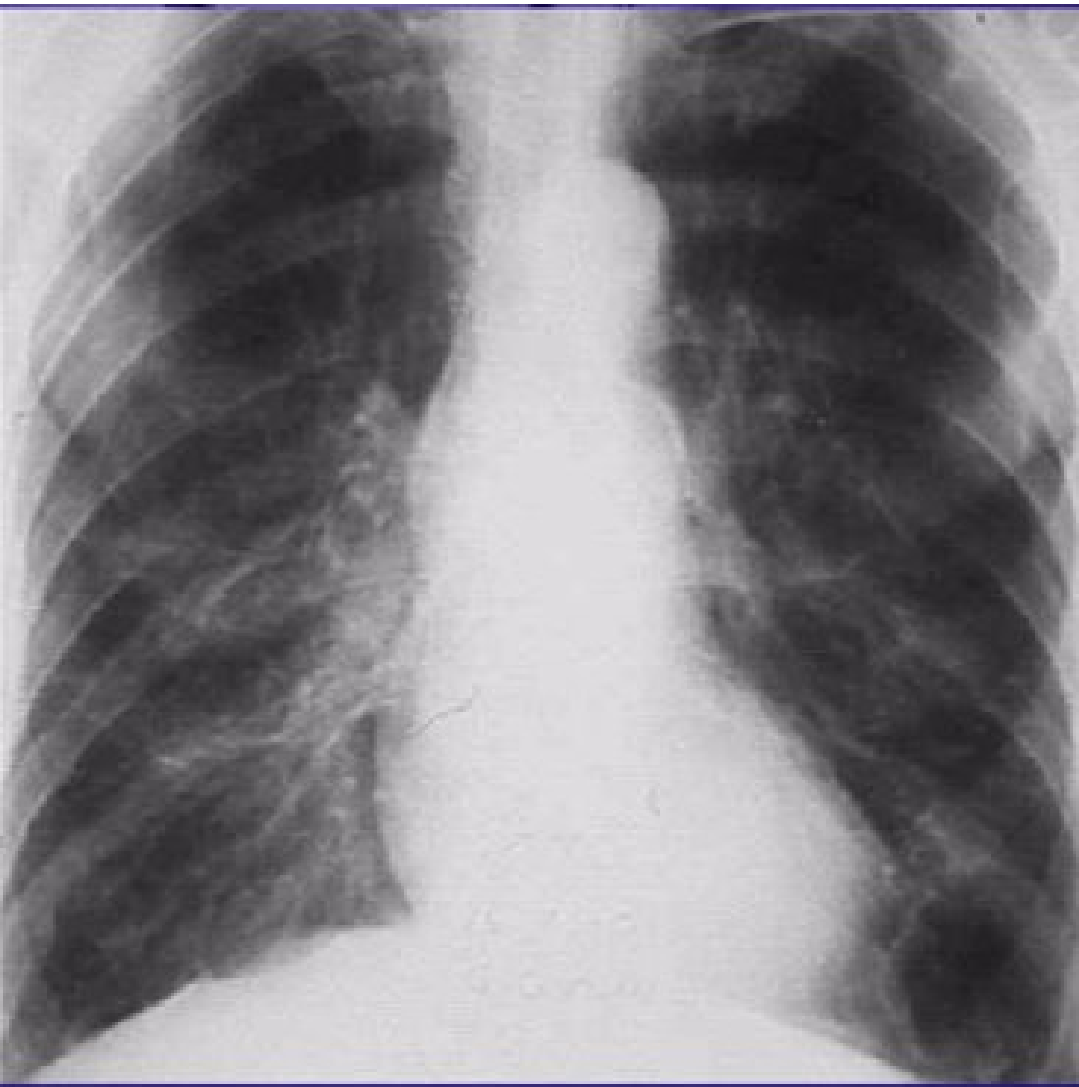
TAKE-HOME MESSAGE

La gestione della congestione va realizzata dal team cardio-renale attraverso strumenti di attenta valutazione per ridurre i ricoveri ospedalieri :

- ottimizzare stato di idratazione
- monitoraggio clinico e utilizzo del blocco sequenziale del nefrone



Edema Polmonare



BNP/NT-PRO-BNP

I peptidi natriuretici hanno un significato clinico nello scompenso cardiaco (SC) come indici delle alterazioni fisiopatologiche

- Nel paziente con SC cronico i PN danno ***informazioni***, oltre che per la diagnosi di riacutizzazione, per la **valutazione di gravità in fase acuta**, esso è un **indicatore prognostico e di stabilità e guida al trattamento durante il follow-up.**
- ***I livelli di PN durante un episodio di SC acuto sono fortemente predittivi sia di mortalità intraospedaliera che di decesso e riospedalizzazione a distanza.***
- ***La riduzione dei livelli di PN durante il ricovero per SC acuto è correlata con la prognosi a breve-medio termine*** ma non è ancora definito se sia più utile una variazione rispetto ai livelli di ingresso o il raggiungimento di un valore soglia alla dimissione.
- Ancora controverso è l'impatto della terapia guidata dal peptide natriuretico (BNP), **sul rischio di morte/ospedalizzazione nel paziente con SC cronico**

JAMA. 2005 Oct 5;294(13):1625-33.

Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial.

Binanay C1, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS,

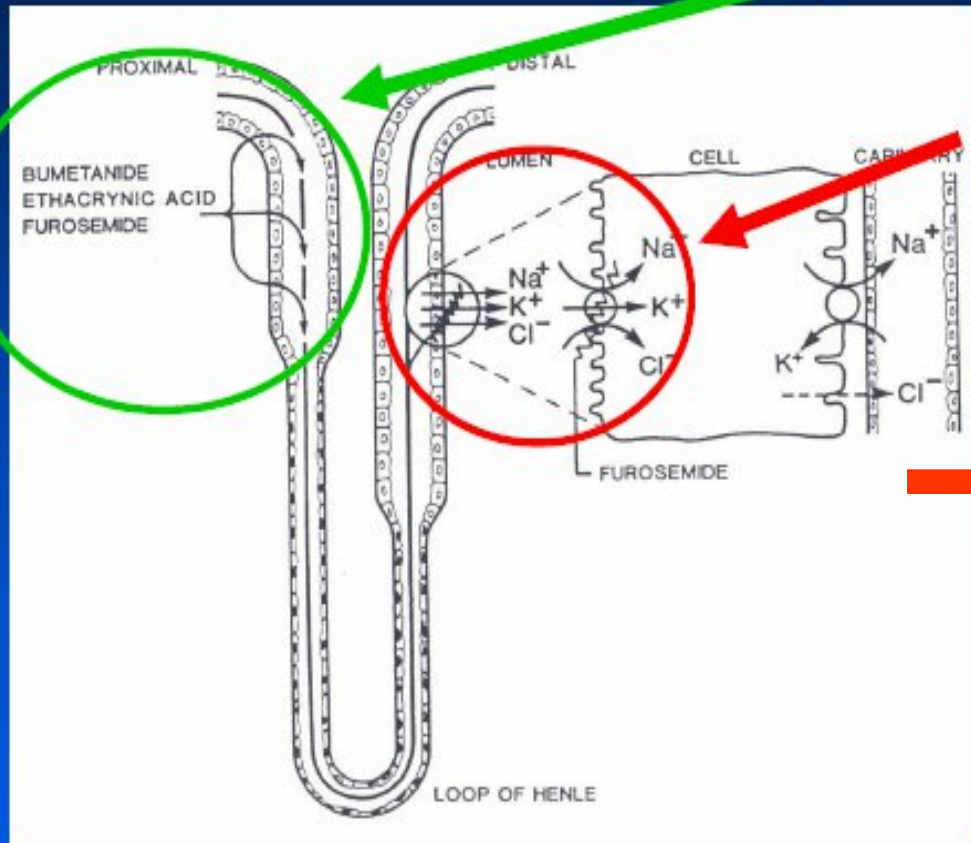
Leier CV, Miller LW; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators

CONCLUSIONS:

Therapy to reduce volume overload during hospitalization for heart failure led to marked improvement in signs and symptoms of elevated filling pressures with or without the PAC. Addition of the PAC to careful clinical assessment increased anticipated adverse events, but did not affect overall mortality and hospitalization. **Future trials should test noninvasive assessments with specific treatment strategies that could be used to better tailor therapy for both survival time and survival quality as valued by patients.**

**LA CONGESTIONE SISTEMICA ACUTA PROVOCA DANNO
RENALE E AUMENTA LA MORTALITA'**

Caratteristiche dei diuretici dell'ansa



- Riducono il riassorbimento di Na, K e Cl
- Secreti nel lume tubulare nel tubulo prossimale (sistemi di trasporto degli acidi organici)
- Sono efficaci solo se possono agire sul versante tubulare del segmento spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle
- Efficacia dose-dipendente che dipende dalla quantità di diuretico che raggiunge il sito di azione tubulare
- Esiste una soglia di risposta
- La risposta natriuretica tende ad un plateau per valori di eliminazione del diuretico che comportano completa saturazione del recettore

Dosi di riferimento della furosemide in rapporto al GFR

GFR

ml/min/1,73²

Dose Furosemide

(mg/die)

50

33

25

20

10

50

75

100

125

250

MODELLO DI LAVORO

- FUNZIONE RENALE E CARDIACA**
- STATO DI IDRATAZIONE**
- DOSE DI DIURETICO**
- INCIDENZA DI RICOVERO**
- TASSO DI MORTALITA'**

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes List of authors.

George L. Bakris, M.D - the FIDELIO-DKD

Results

During a median follow-up of 2.6 years, a primary outcome event occurred in 504 of 2833 patients (17.8%) in the finerenone group and 600 of 2841 patients (21.1%) in the placebo group (hazard ratio, 0.82 95% confidence interval [CI], 0.73 to 0.93; P=0.001). A key secondary outcome event occurred in 367 patients (13.0%) and 420 patients (14.8%) in the respective groups (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.75 to 0.99; P=0.03). Overall, the frequency of adverse events was similar in the two groups. The incidence of hyperkalemia-related discontinuation of the trial regimen was higher with finerenone than with placebo (2.3% and 0.9%, respectively

Conclusions

In patients with CKD and type 2 diabetes, treatment with finerenone resulted in lower risks of CKD progression and cardiovascular events than placebo.
(Funded by Bayer; FIDELIO-DKD)

MORTALITA'

MORTALITA' COMPLESSIVA (36 mesi) : 16,9%

maggiore nei primi due anni di follow-up

RR di morte è risultato 4 volte superiore nei pz che facevano più di 125 mg di lasix die e $FG \leq 30$ ml/min