

La terapia diuretica nel paziente con scompenso cardiaco

Enrico Fiaccadori

Unita' di Fisiopatologia della
Insufficienza Renale Acuta e Cronica
Universita' degli Studi di Parma

UOC Clinica e Immunologia Medica
Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma



Il rene nello scompenso cardiaco

- Aspetti metodologici: il concetto di bilancio, la valutazione della funzione renale
- Scompenso cardiaco e insufficienza renale
- Congestione e funzione renale nello scompenso cardiaco

Il rene nello scompenso cardiaco

- **Aspetti metodologici: il concetto di bilancio, la valutazione della funzione renale**
- Scompenso cardiaco e insufficienza renale
- Congestione e funzione renale nello scompenso cardiaco

Bilancio dei liquidi

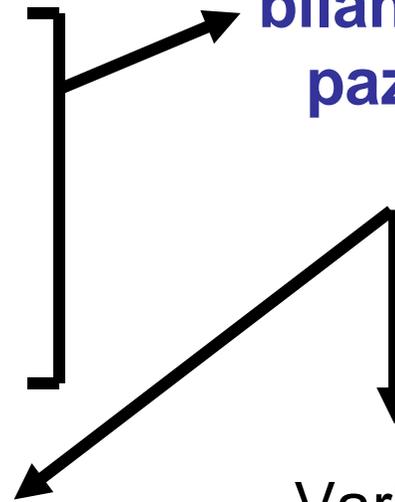
- **IN**: apporto di liquidi
- **OUT**: diuresi + perdite
extraurinarie

Compartimentalizzazione
(EPA, ascite etc.)



Bilancio interno

**Variazioni del
bilancio del
paziente**



Variazioni
di peso



Bilancio esterno

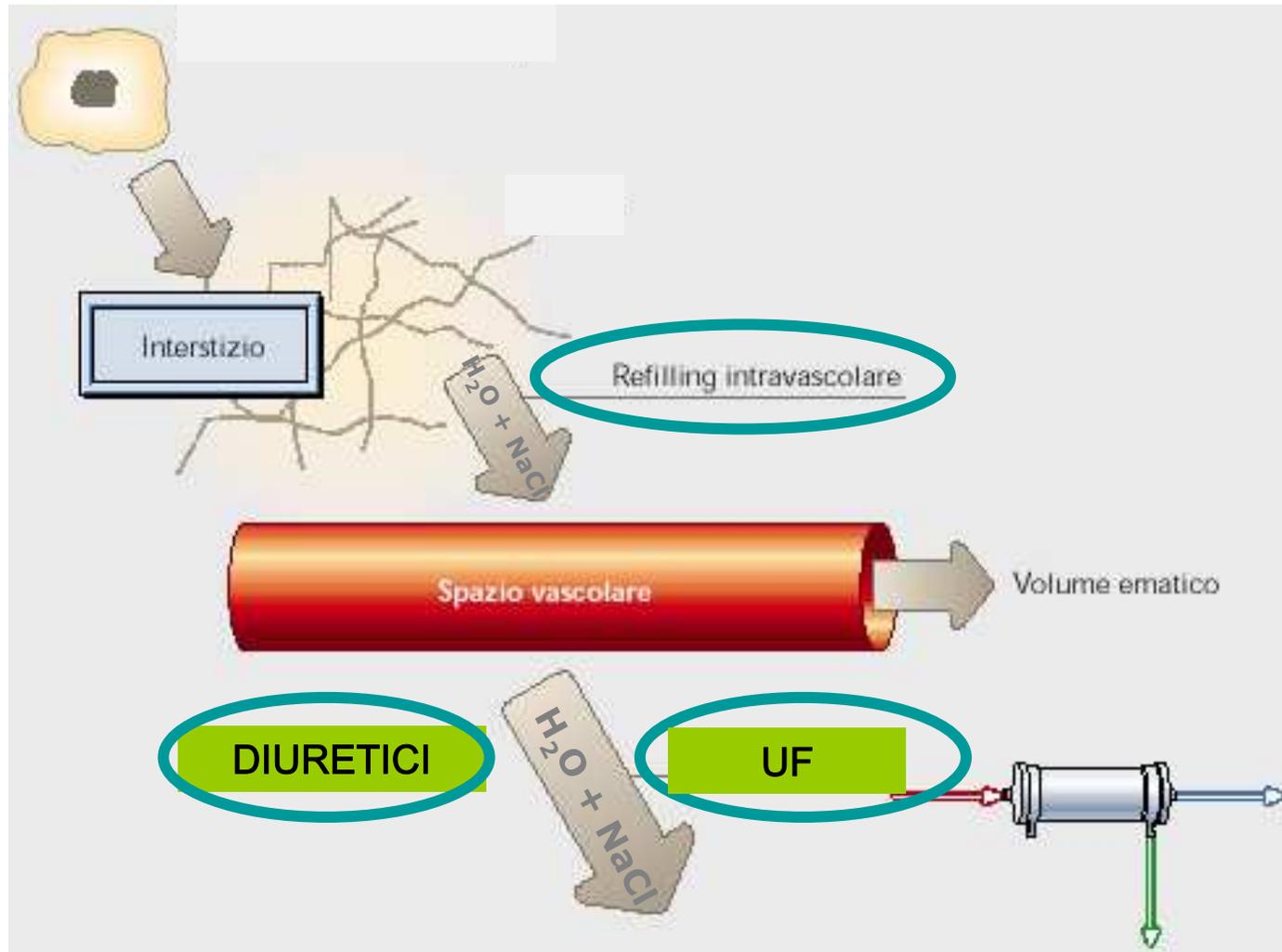
**Poiche' e' difficile quantificare le
singole componenti del bilancio
(entrate ed uscite) la valutazione
regolare del peso corporeo e'
essenziale per il monitoraggio
della terapia diuretica**

La stessa variazione di peso (variazione di bilancio esterno) puo' essere ottenuta con entrate ed uscite quantitativamente molto differenti

- Entrate 4000 ml/die
- Diuresi 3500 ml/die
- Perdite insensibili 1000 ml/die
- Bilancio = - 0.5 Kg/die
- Entrate 2300 ml/die
- Diuresi 1800 ml/die
- Perdite insensibili 1000 ml/die
- Bilancio = - 0.5 Kg/die

In entrambi i casi il calo e' pari a $\frac{1}{2}$ Kg, ma con dinamiche dei fluidi corporei molto differenti (effetti differenti sulla volemia)

Lo squilibrio tra velocità di rimozione dei liquidi dai vasi e la velocità di refilling (riempimento) dei vasi e' alla base dei possibili effetti negativi dei diuretici sulla volemia efficace

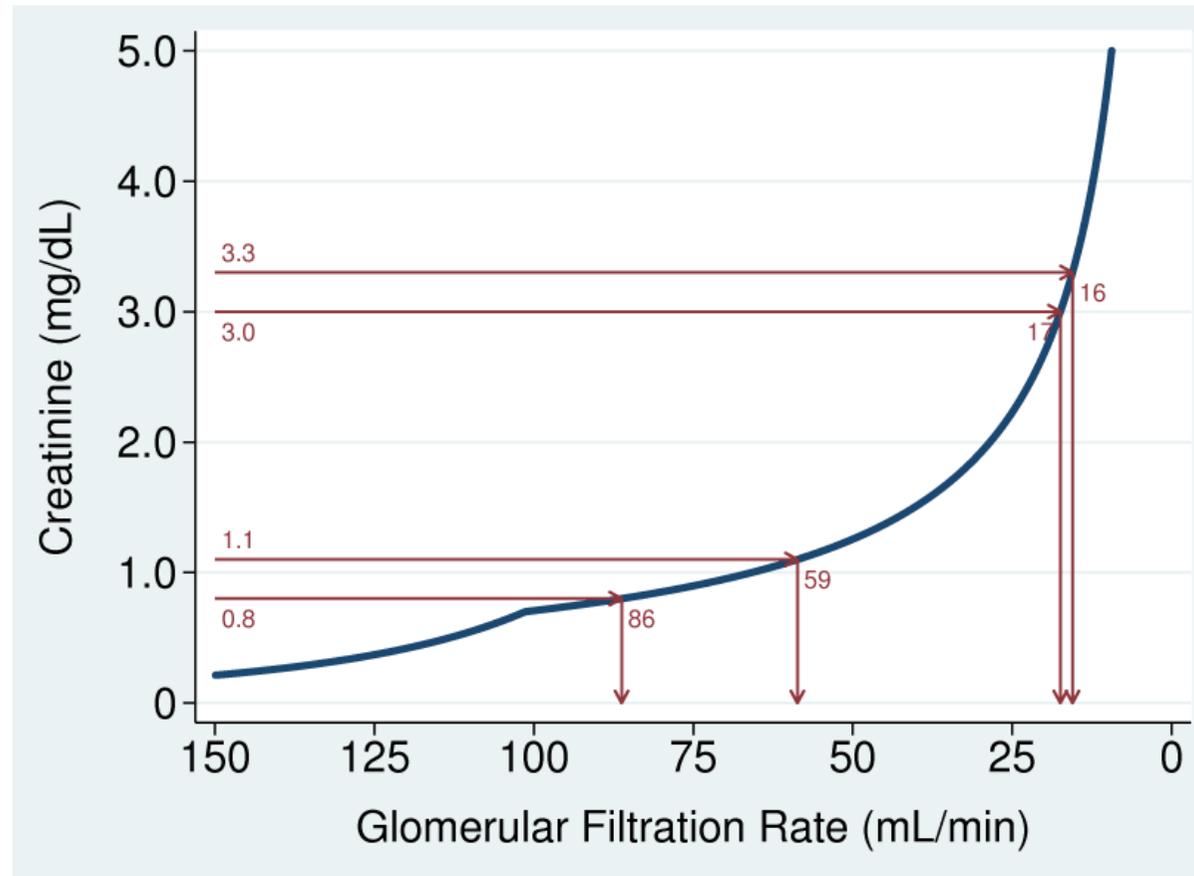


Valutazione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare)

- Creatininemia
- Clearance della creatinina (raccolta urinaria oraria, di solito sulle 24 ore) → velocità di filtrazione glomerulare (Glomerular Filtration Rate, GFR)
- Formule per la stima del GFR (estimated Glomerular Filtration Rate, o eGFR) con equazioni Cockcroft-Gault, MDRD o CKD-EPI

La creatininemia e' un marker di funzione renale perche' e' correlata alla velocita' di filtrazione glomerulare (GFR)

La relazione e' esponenziale inversa → a parita' di variazioni assolute nei
valori di creat. le variazioni di GFR possono essere notevolmente diverse





National **Kidney** Foundation™

[Home](#)

[Real Stories](#)

[Kidney Disease](#)

[Patients](#)

[Home](#) » [Professionals](#) »

GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR)

CALCULATORS

Use our GFR calculators to estimate GFR for adults or children.

[GFR Calculator](#)

[Pediatric GFR Calculator](#)

[eGFR Calculator App for iPhone/iPad](#)

Il GFR stimato
puo' essere
ottenuto da
calcolatori
disponibili su
internet o
smartphones, e
che utilizzano le
formule MDRD e
CKD-EPI

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.



1.2.3: Assign GFR categories as follows (*Not Graded*):

GFR categories in CKD		
Category	GFR (mL/min/1.73 m ²)	Terms
G1	>90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased*
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure (add D if treated by dialysis)

IRC

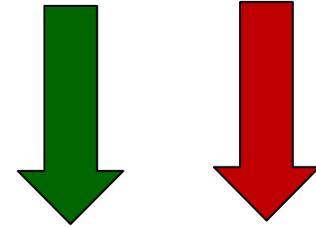
* Relative to young adult level

Neither GFR category G1 nor G2 without markers of kidney damage fulfill the criteria for CKD.

Uso delle formule per la stima del GFR: principi base

- Le formule per calcolare il GFR sono state ricavate da casistiche di pazienti con funzione renale (GFR) stabile
- Le formule non devono essere usate se non vi è ragionevole certezza sulla stabilità del GFR
- In base alle caratteristiche farmacocinetiche della creatinemia, dopo ogni variazione di essa i valori devono restare stabili per almeno 48 ore (raggiungimento dello steady-state) prima di poter essere utilizzati nelle formule per la stima del GFR
- Se la diuresi è assente o quasi (oliguria, < 400 ml/die) il GFR per definizione è assente, anche se la formula lo calcola

64 anni, m



giorno	1	2	3	4	5	6	7
Creat mg/dL	0.8	1.6	2.4	3.5	3.6	3.5	3.5
eGFR CKD- EPI ml/min	78	no	no	no	no	17	No (GFR = 0)
diuresi	1600	1400	1200	1400	1600	1550	100

Table 2 KDIGO 2012 Guidelines: Definition and Staging of AKI

Definition

AKI is defined as any of the following:

- Increase in SCr by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 micromol/l) within 48 hours;

OR

- Increase in SCr to X 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days;

OR

- Urine volume 0.5 ml/kg/h for 6 hours.

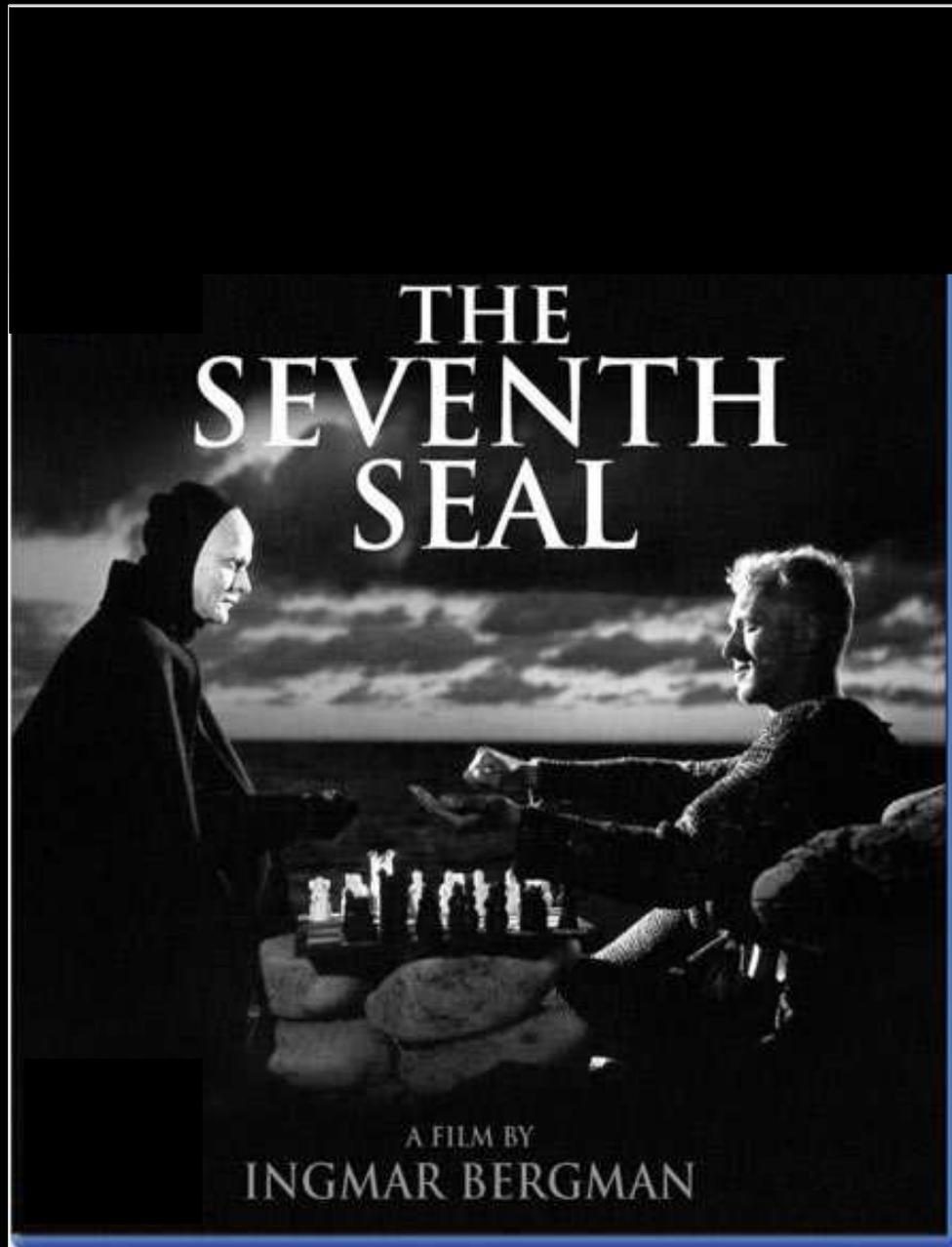
Staging

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5-1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6-12 hours
2	2.0-2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, in patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

Agenda

Il rene nello scompenso cardiaco

- Aspetti metodologici: il concetto di bilancio, la valutazione della funzione renale
- **Scompenso cardiaco e insufficienza renale**
- Congestione e funzione renale nello scompenso cardiaco



**Il link
cardiorenale**

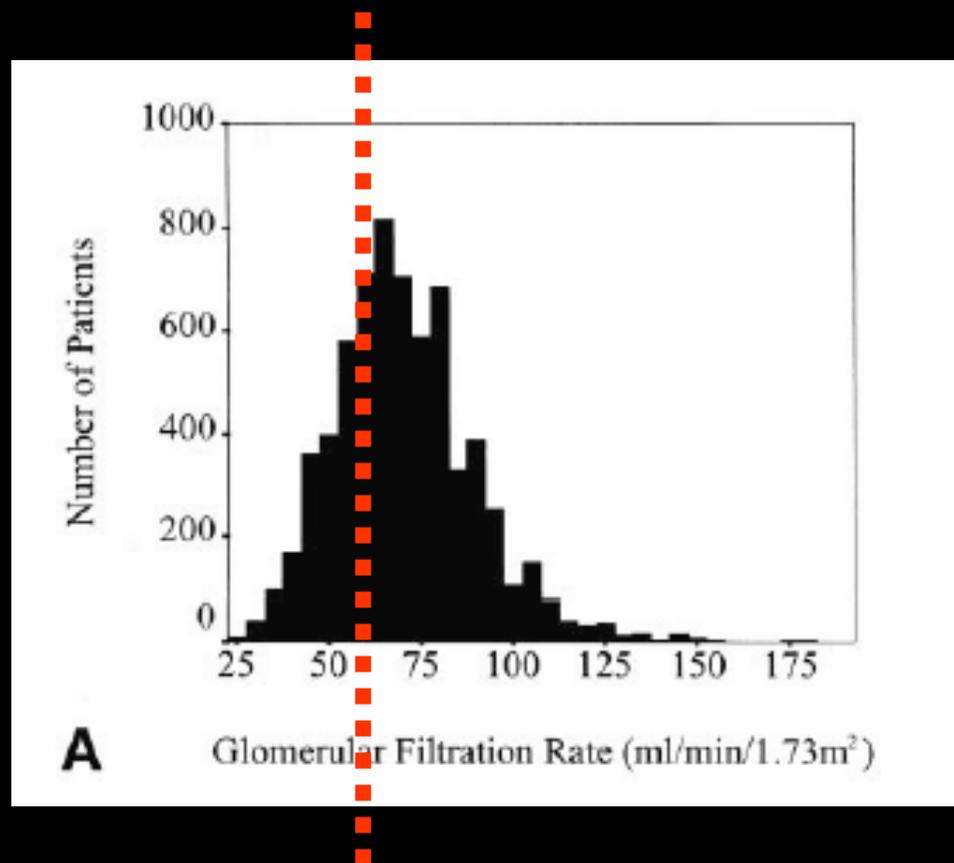


Il ruolo del rene nello scompenso cardiaco

-Vittima innocente

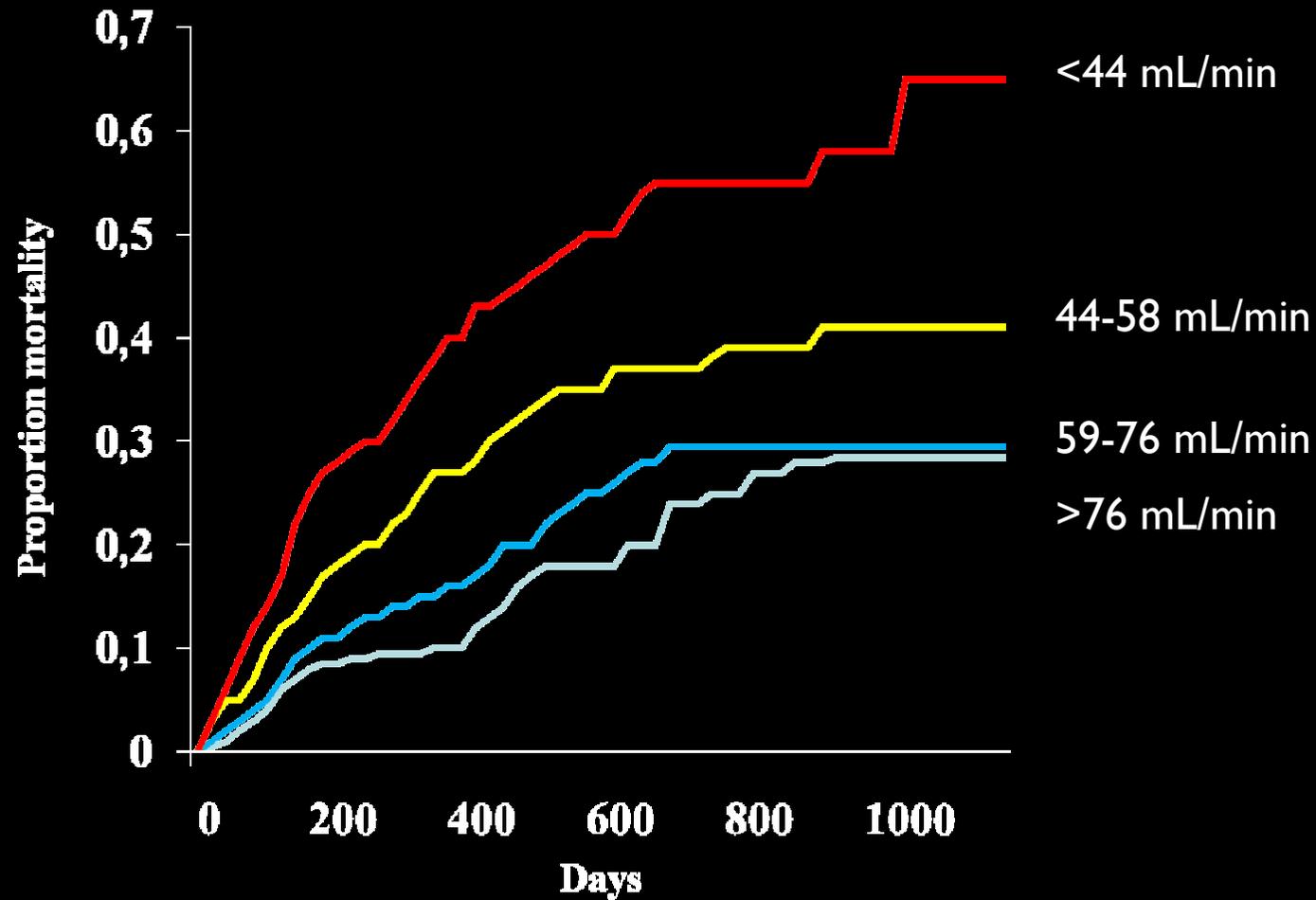
-Pericoloso attore

L'insufficienza renale e' frequente nei pazienti con scompenso cardiaco



- 6635 pazienti con LVEF < 35% (SOLVD study)
- Pazienti con creat. > 2 mg/dL esclusi
- eGFR con MDRD
- eGFR < 60 ml/min in 1/3 dei pazienti

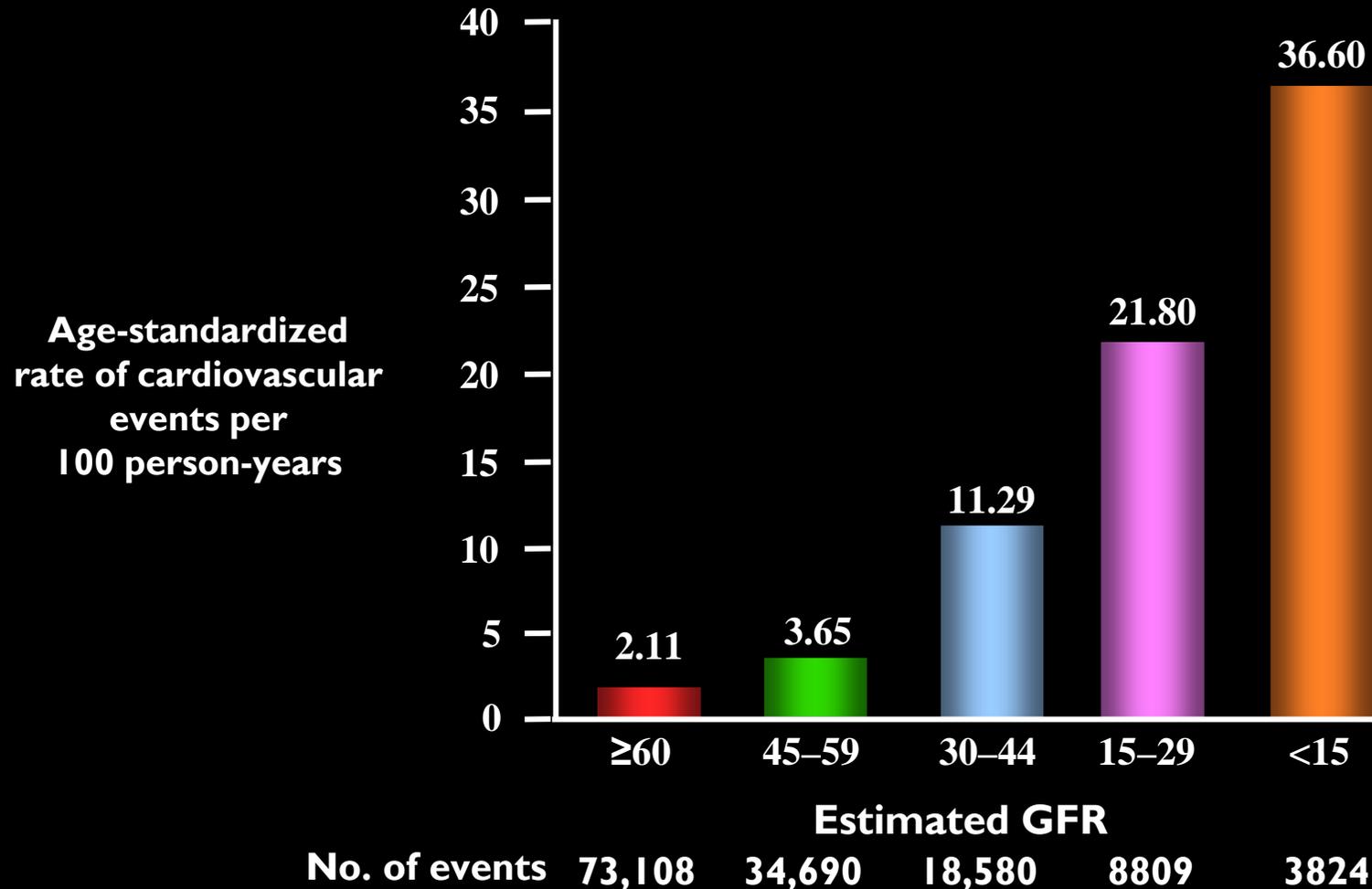
Funzione renale e sopravvivenza nello scompenso cardiaco cronico



Hillege HL et al., Circulation 2000; 102:203-210

Nei pazienti con CKD gli eventi cardiovascolari aumentano in parallelo alla riduzione dell'eGFR

Kaiser Permanente Renal Registry; n = 1.120.295



Go AS et al. N Engl J Med. 2004

Il rene nello scompenso cardiaco

- Aspetti metodologici: il concetto di bilancio, la valutazione della funzione renale
- **Scompenso cardiaco e insufficienza renale**
- Congestione e funzione renale nello scompenso cardiaco

Insufficienza renale nello scompenso cardiaco

- Chronic kidney disease (CKD) nei pazienti con scompenso cardiaco cronico
un problema strutturale (essenzialmente irreversibile)
- Disfunzione renale in corso di scompenso cardiaco in fase acuta
un problema spesso emodinamico (in teoria reversibile)

Meccanismi patogenetici della disfunzione renale nello scompenso cardiaco in fase acuta

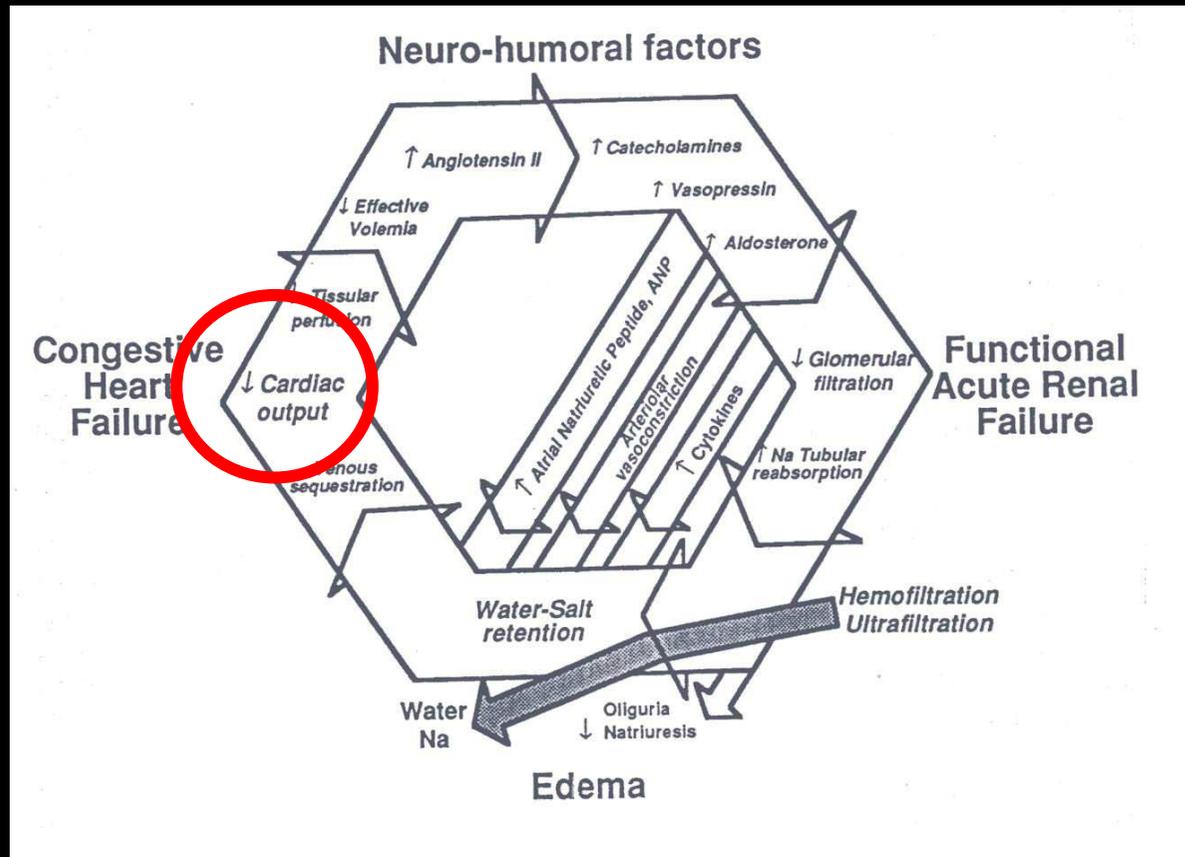
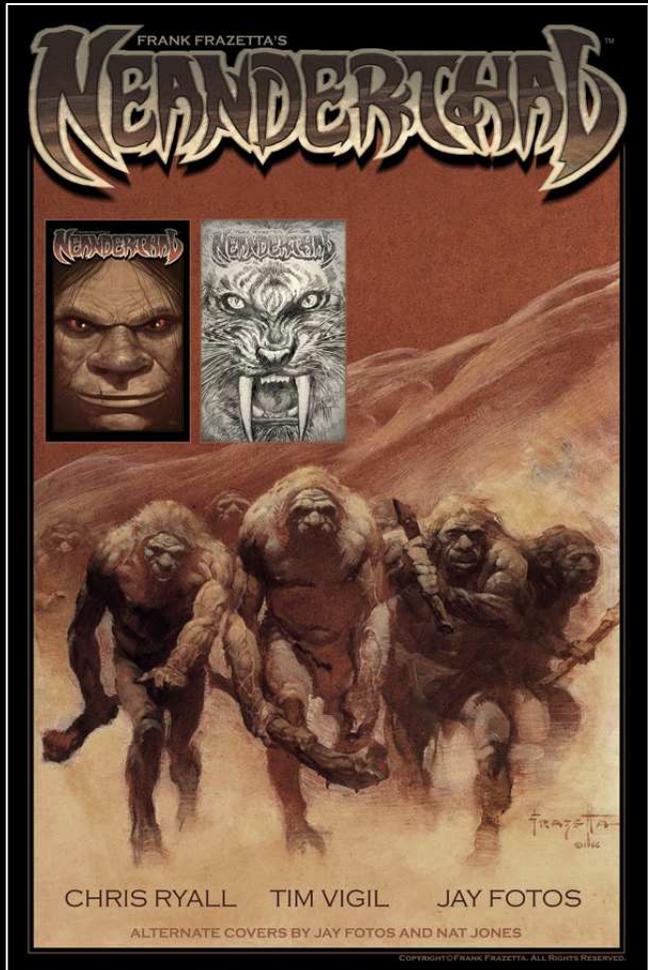
- Ipovolemia efficace e/o bassa portata

- Congestione venosa

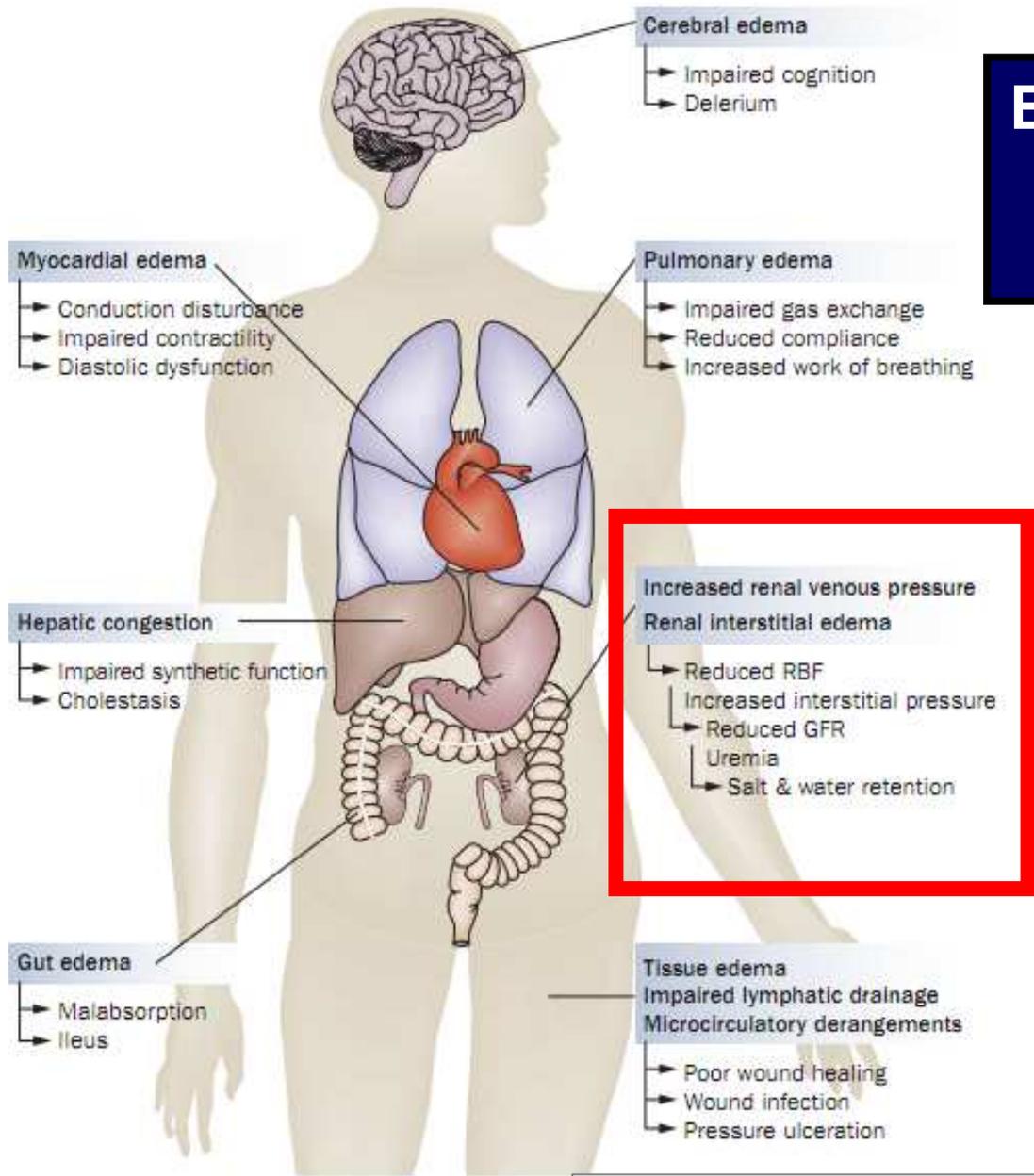
Diuretici?



La visione classica del ruolo del rene nello scompenso cardiaco

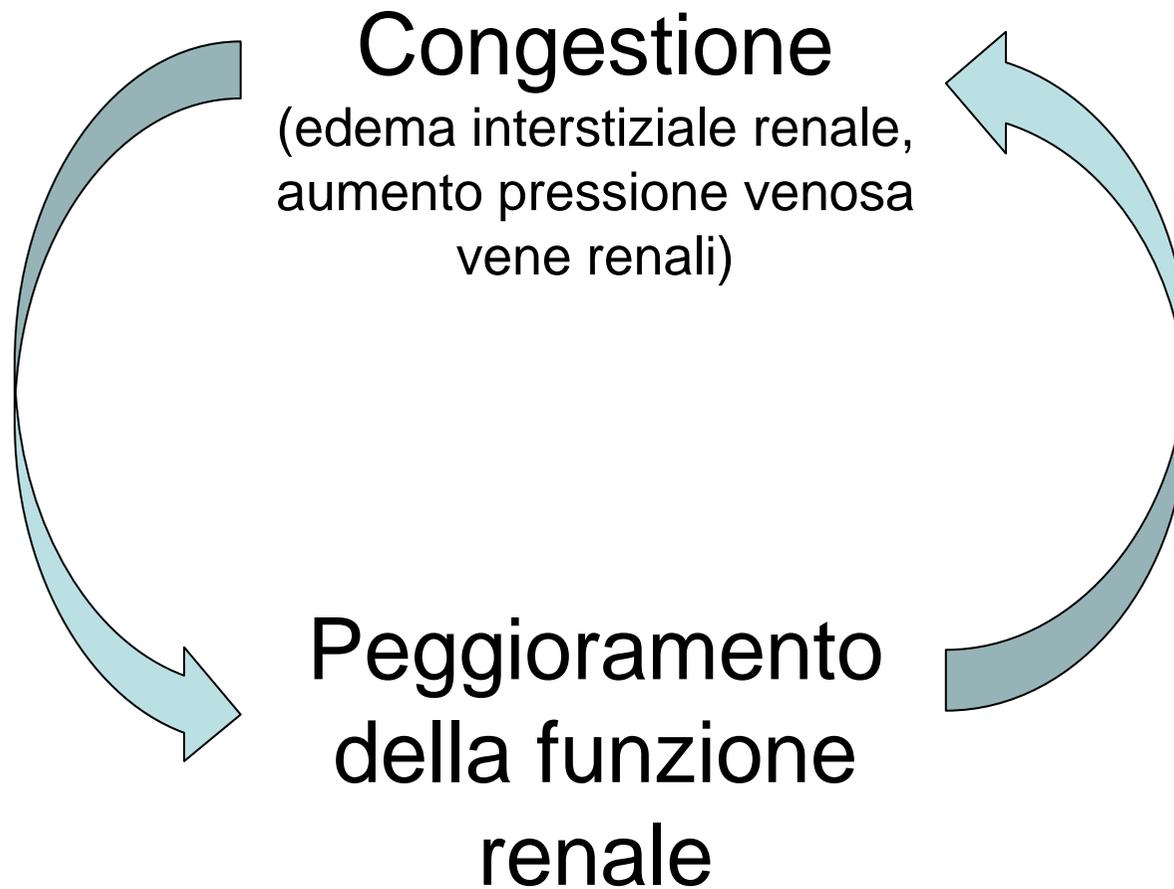


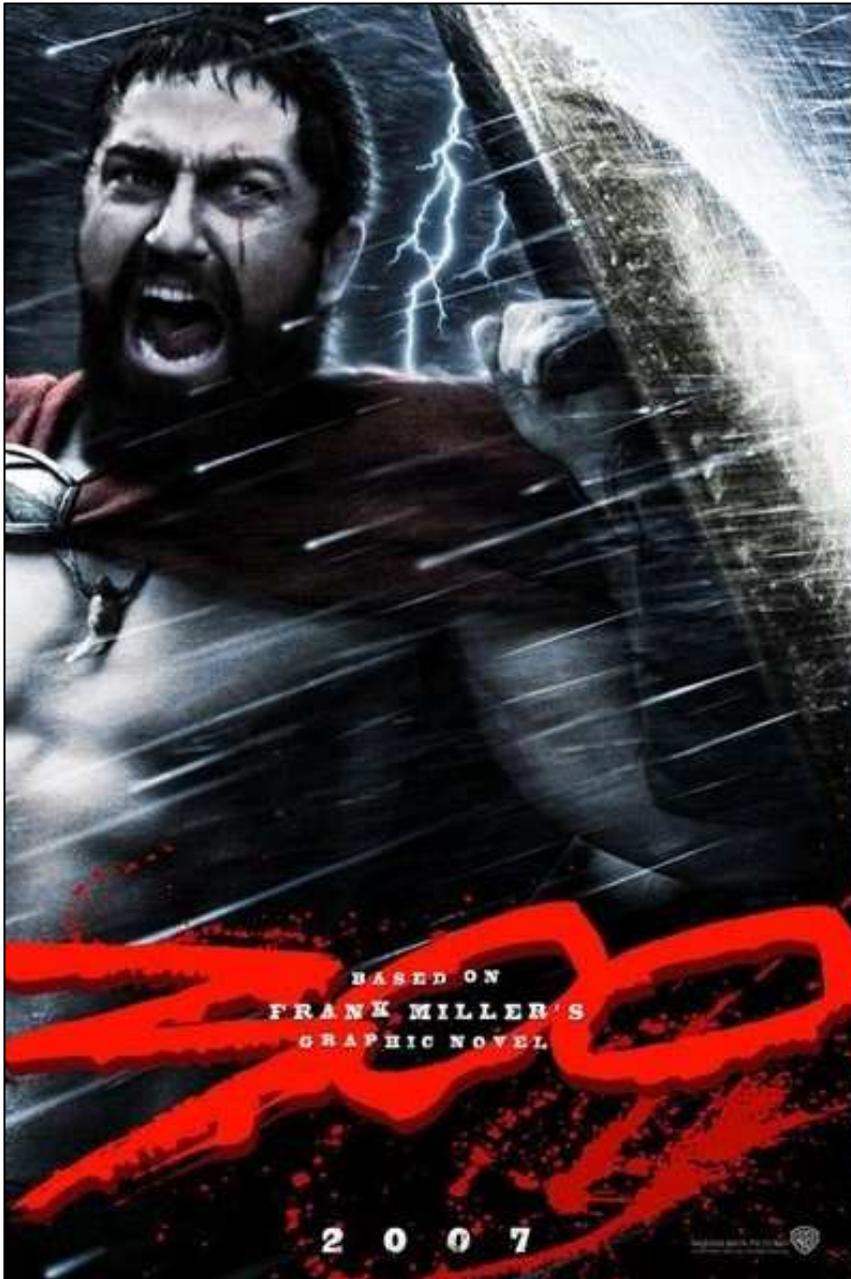
Effetti sistemici e renali della congestione



Prowle, J. R. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 6, 107–115 (2010)

Il circolo vizioso tra congestione e funzione renale nello scompenso cardiaco





**Il rene nello
scompenso
cardiaco: uno
strenuo difensore
dell'omeostasi dei
fluidi e della
funzione cardiaca
(mantenimento del
precarico →
congestione)**

La congestione: una forma di suicidio obbligato per il rene

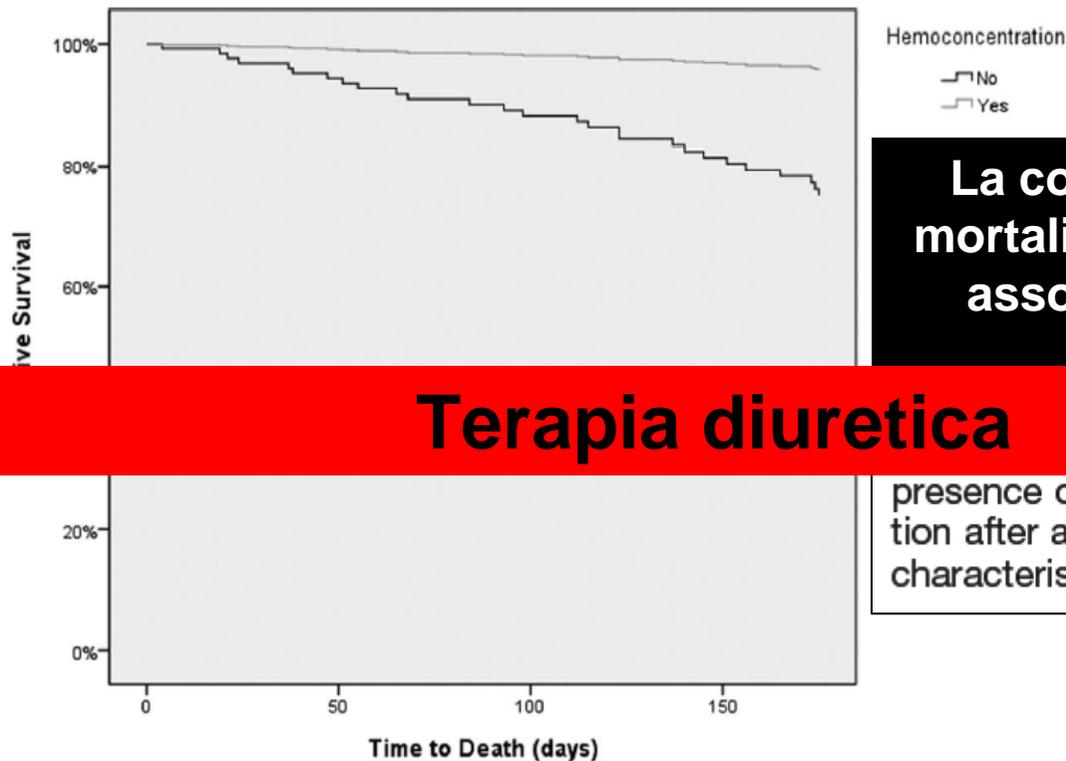


Morte di Seneca
Jean-Louis David, 1773
Paris, Petit Palais Museum.

- Nello scompenso cardiaco il rene difende l'omeostasi attraverso la ritenzione di liquidi (congestione)
- Questo processo e' mantenuto fino al sacrificio della stessa funzione renale (la congestione compromette la funzione renale)
- **Terapie inappropriate possono accelerare il peggioramento della funzione renale aggravando l'ipoperfusione renale. Le stesse terapie, se ben condotte, possono migliorare la funzione renale, attraverso la riduzione della congestione**
- Il problema non e' tanto se trattare la congestione, ma quale e' il target e come raggiungerlo

Potential Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival

Jeffrey M. Testani, MD; Jennifer Chen, BS; Brian D. McCauley, BS;
Stephen E. Kimmel, MD, MSCE; Richard P. Shannon, MD



La congestione aumenta la mortalita', la decongestione si associa ad aumento della sopravvivenza

Terapia diuretica

presence or absence of hemoconcentration after adjustment for baseline characteristics.

Number at Risk	102	93	80	71	No Hemoconcentration
	49	45	43	39	Yes Hemoconcentration

Potential Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival

Jeffrey M. Testani, MD; Jennifer Chen, BS; Brian D. McCauley, BS;
Stephen E. Kimmel, MD, MSCE; Richard P. Shannon, MD

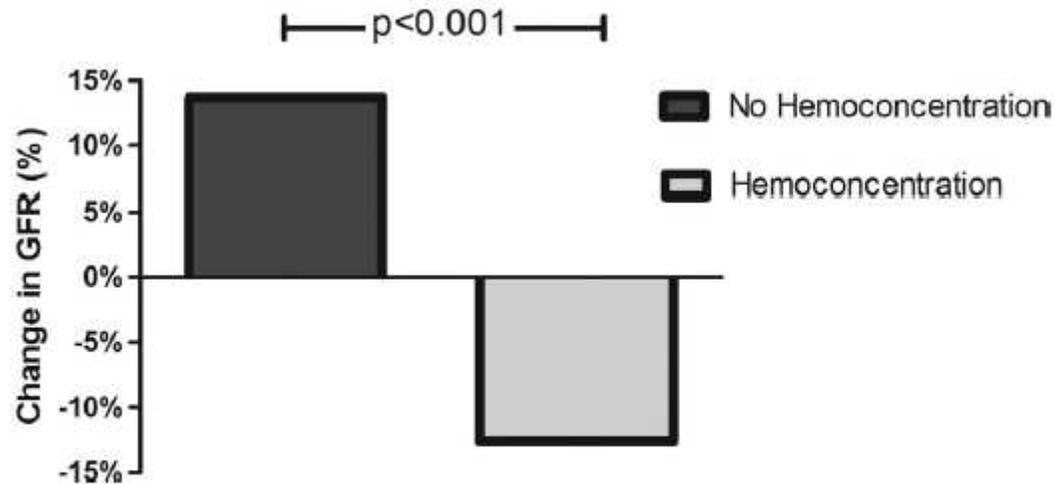
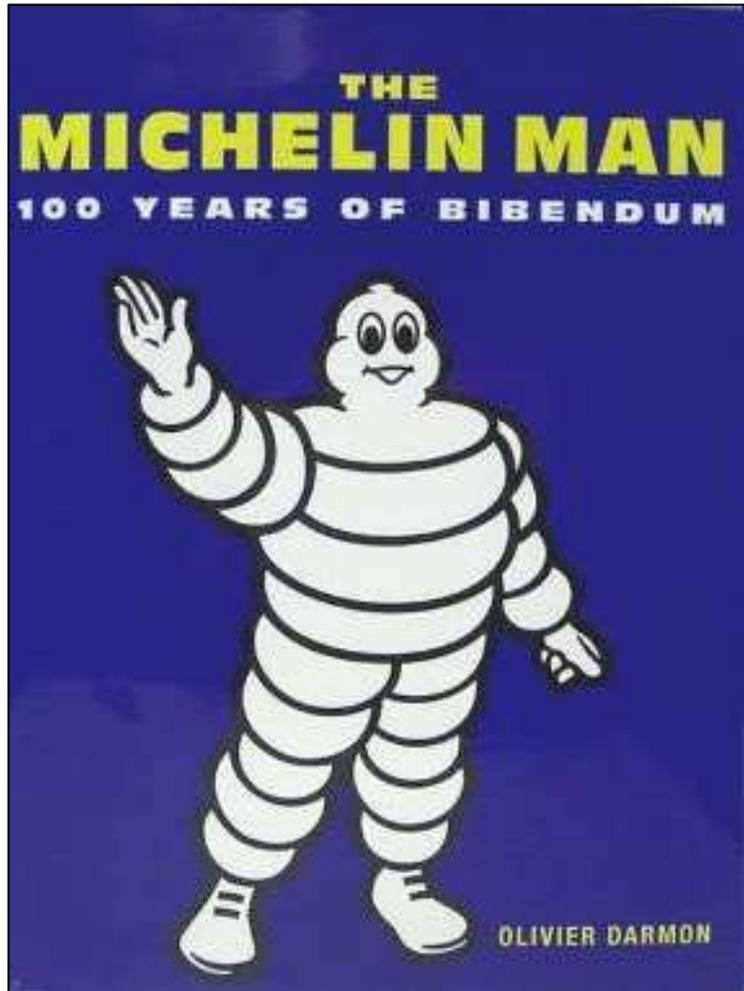


Figure 1. Admission-to-discharge percentage change in GFR grouped by presence or absence of hemoconcentration. Hemoconcentration was defined as ≥ 2 of δ total protein, δ albumin, or δ hematocrit in the highest tertile.

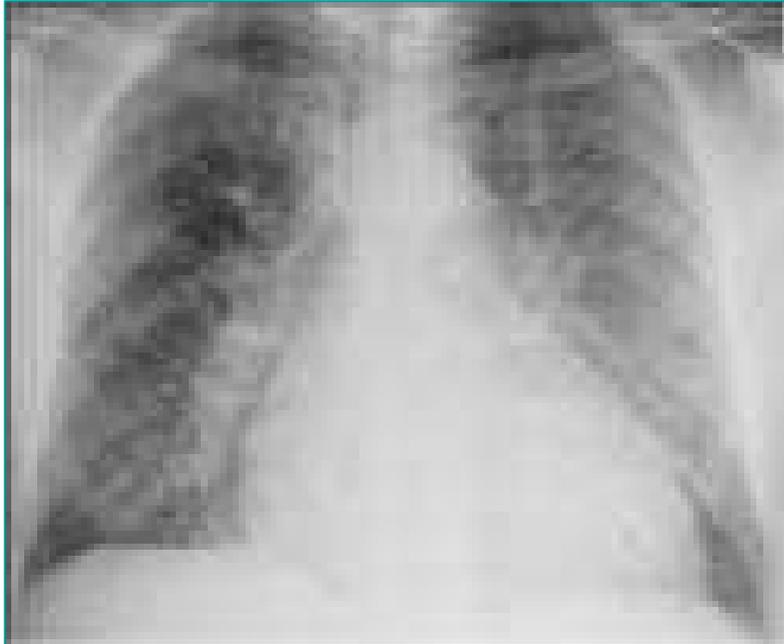
La terapia della congestione migliora la sopravvivenza nonostante un temporaneo peggioramento della funzione renale

Congestione



- Effetti renali negativi della congestione: ruolo patogenetico chiave nel link cardiorenale

La congestione nello scompenso cardiaco: l'impatto clinico



- 1 milione di ricoveri/anno negli USA per insufficienza cardiaca: nel 90% dei casi sono in rapporto a segni e sintomi di congestione
- La correzione del sovraccarico di fluidi e' un target terapeutico spesso non raggiunto
- Molti pazienti vengono dimessi con calo ponderale minimo, assente o addirittura con incremento ponderale

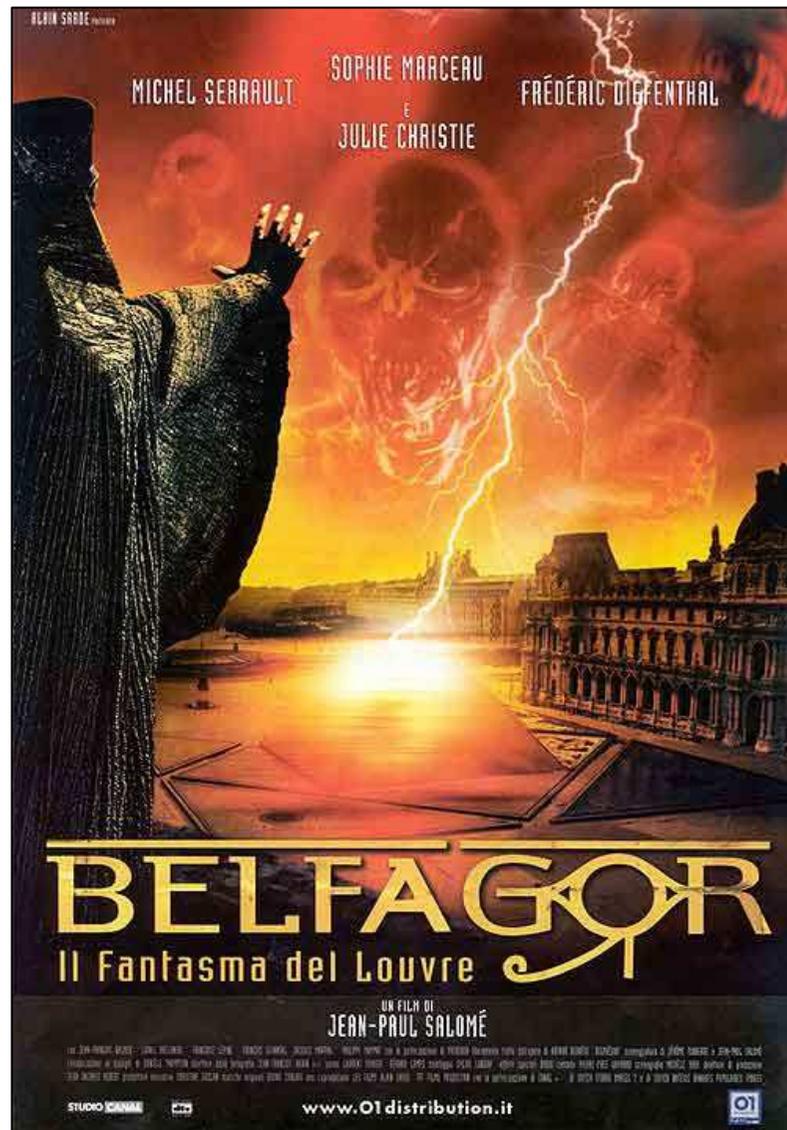
Thom T et al., Circulation 2006; 113; e85-e151
Adams KF et al., Am Heart J 2005; 149:209-216
Drazner MH et al. N Engl J Med 2001; 345:574-581
Androne AS et al., Circulation 2003; 107; 226-229
Gattis WA et al., JACC 2004; 43:1534-1541
Adams RF et al, Am Heart J 2005; 149:209-216

Il rene nello scompenso cardiaco

- Aspetti metodologici: il concetto di bilancio, la valutazione della funzione renale
- Scompenso cardiaco e insufficienza renale
- Congestione e funzione renale nello scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco resistente alla terapia diuretica

- Quando uno scompenso cardiaco e' resistente?
- Cosa fare?
- C'e qualcosa oltre ai diuretici?



Lo scompenso cardiaco refrattario (resistente)

Lo scompenso cardiaco viene considerato “refrattario” alla terapia medica in base alla persistenza dei sintomi nonostante trattamenti farmacologici di tipo intensivo

E. Braunwald

L'insufficienza cardiaca viene detta “refrattaria” quando pazienti classe III-IV^a NYHA presentano sintomatologia che non migliora o che si aggrava nonostante il potenziamento della terapia

Cody RJ

L'insufficienza cardiaca viene definita “refrattaria” quando la sindrome peggiora nonostante una terapia appropriata ed intensa

Guazzi M

Resistenza al diuretico

- **Resistenza nel paziente domiciliare:**

progressivo incremento ponderale (> 2 Kg/ultimi 7 giorni) nonostante buona compliance a restrizione idrica e salina e 250 mg furosemide per os x 2 + tiazidico e antialdosteronico

- **Resistenza nel paziente ospedalizzato:**

insufficiente calo ponderale (o addirittura incremento) e diuresi non > 1500 ml/24 h nonostante restrizione idrica e sodica + terapia diuretica ottimizzata: almeno 20 mg/h di furosemide + metolazone (10 mg) + acetazolamide 250 mg x 2 + antialdosteronico

**Elementi che concorrono a
definire la resistenza al diuretico:
necessita' di una visione complessiva del paziente**

Paziente

- Stato di idratazione
- Funzione renale
- Restrizione idrica e dieta iposodica

Terapia diuretica: dose cumulativa giornaliera,
modalita' di somministrazione, utilizzazione del
blocco sequenziale del nefrone etc.

Risposta alla terapia

- Volume di diuresi
- Valutazione del bilancio del paziente (peso)

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary

6.4. Stage D

6.4.1. Water Restriction

CLASS IIa

1. Fluid restriction (1.5 to 2 L/d) is reasonable in stage D, especially in patients with hyponatremia, to reduce congestive symptoms. (*Level of Evidence: C*)

J Am Coll Cardiol 2013;62:1495–539.

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary

6.3. Stage C

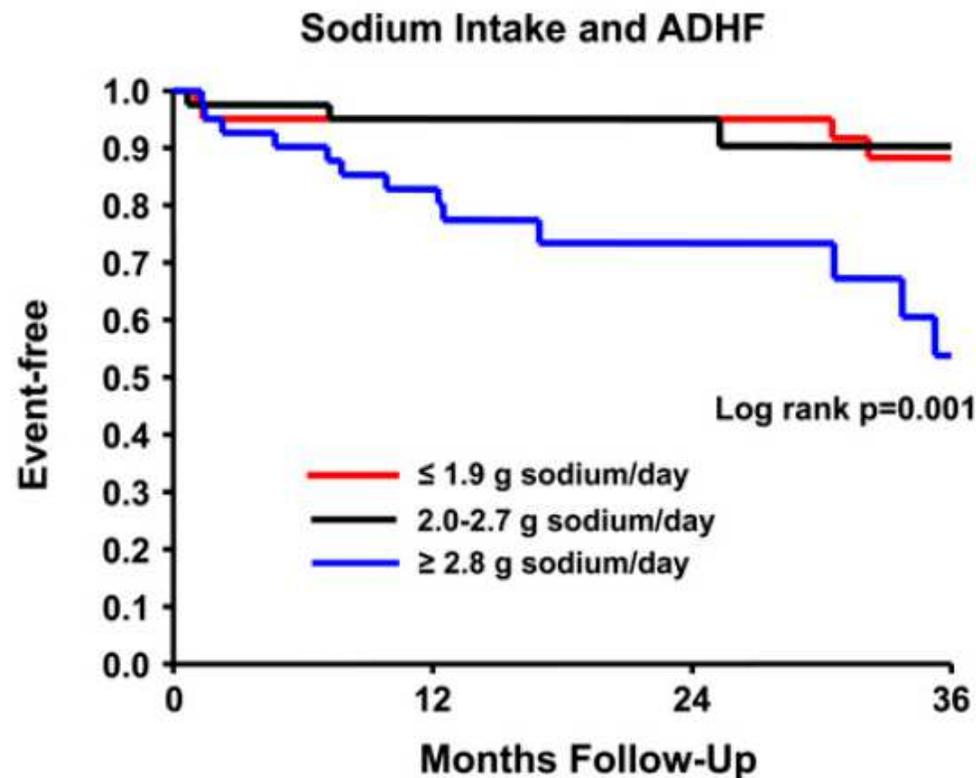
CLASS IIa

1. Sodium restriction is reasonable for patients with symptomatic HF to reduce congestive symptoms. (Level of Evidence: C)

J Am Coll Cardiol 2013;62:1495–539.

A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study¹⁻³

JoAnne Arcand, Joan Ivanov, Alexa Sasson, Vanessa Floras, Abdul Al-Hesayen, Eduardo R Azevedo, Susanna Mak, Johane P Allard, and Gary E Newton



Interventi “semplici” consentono di ridurre gli effetti negativi della congestione e di prevenire le riospedalizzazioni

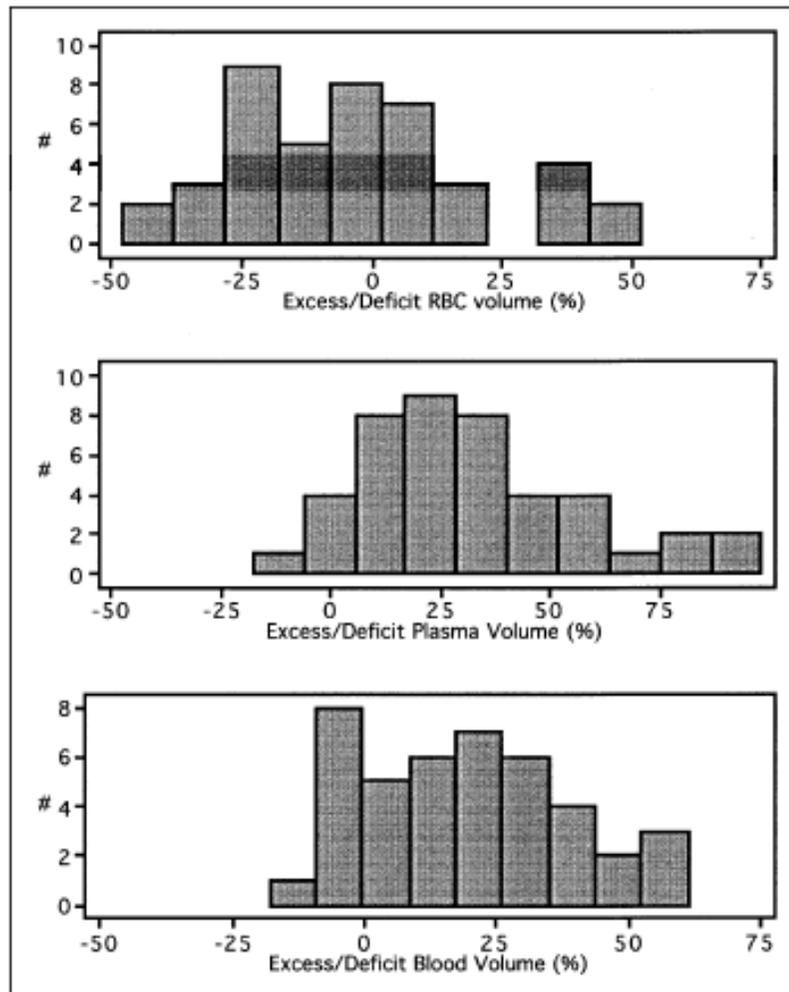
Relation of Unrecognized Hypervolemia in Chronic Heart Failure to Clinical Status, Hemodynamics, and Patient Outcomes

Ana Silvia Androne, MD, Katarzyna Hryniewicz, MD, Alhakam Hudaihied, MD, Donna Mancini, MD, John Lamanca, PhD, and Stuart D. Katz, MD, MS

Clinically unrecognized intravascular volume overload may contribute to worsening symptoms and disease progression in patients with chronic heart failure (CHF). The present study was undertaken to prospectively compare measured blood volume status (determined by radiolabeled albumin technique) with clinical and hemodynamic characteristics and patient outcomes in 43 nonedematous ambulatory patients with CHF. Blood volume analysis demonstrated that 2 subjects (5%) were hypovolemic (mean deviation from normal values $-20 \pm 6\%$), 13 subjects (30%) were normovolemic (mean deviation from normal values $-1 \pm 1\%$), and 28 subjects (65%) were hypervolemic (mean deviation from normal values $+30 \pm 3\%$). Physical findings of congestion were infrequent and not associated with blood volume status. Increased blood volume was associated with increased pulmonary capillary wedge pressure ($p =$

0.01) and greatly increased risk of death or urgent cardiac transplantation during a median follow-up of 719 days (1-year event rate 39% vs 0%, $p < 0.01$ by log-rank test). Systolic blood pressure was significantly lower in hypervolemic patients than in those with normovolemia or hypovolemia (107 ± 2 vs 119 ± 2 mm Hg, $p = 0.008$), and hypotension was independently associated with increased risk of hypervolemia in multivariate analysis (odds ratio 2.64 for a 10-mm Hg decrease in systolic blood pressure, 95% confidence interval 1.13 to 6.19, $p = 0.025$). These findings demonstrate that clinically unrecognized hypervolemia is frequently present in nonedematous patients with CHF and is associated with increased cardiac filling pressures and worse patient outcomes. © 2004 by Excerpta Medica, Inc.

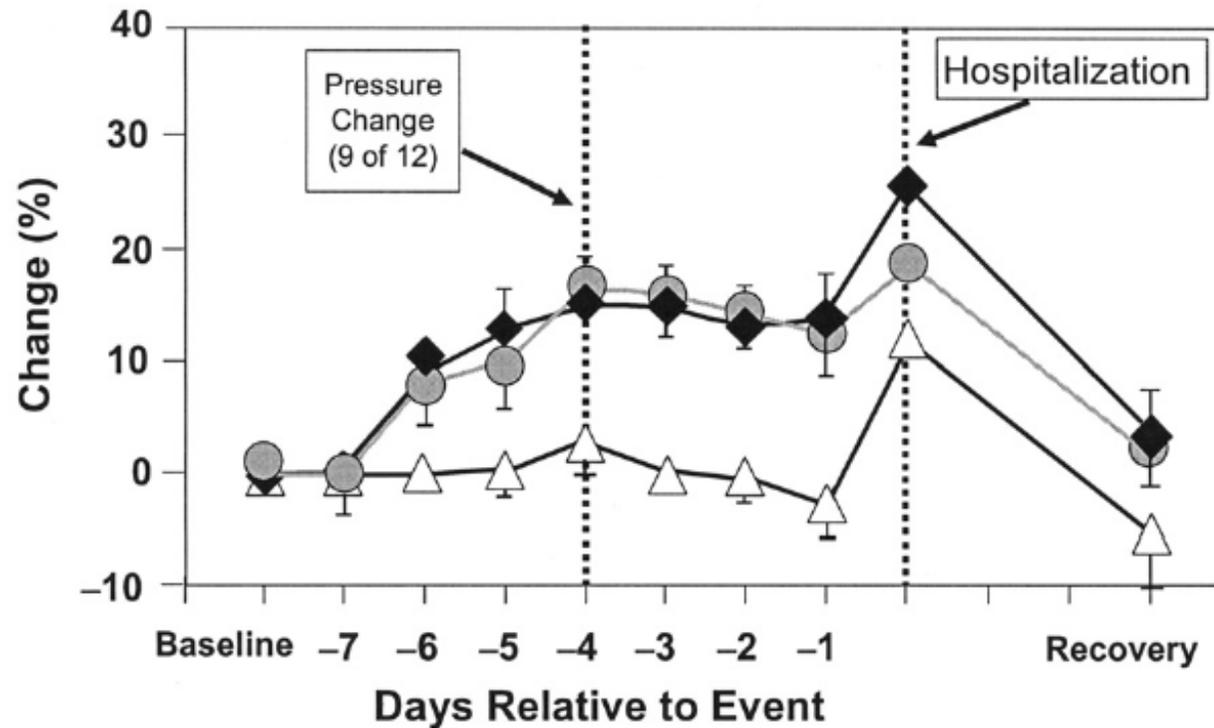
(Am J Cardiol 2004;93:1254-1259)



**65% of patients
“hypervolemic”
but not edematous**

FIGURE 1. Frequency distribution (number of subjects) of red blood cell (RBC) volume (*top panel*), plasma volume (*middle panel*), and blood volume (*bottom panel*) in 43 patients with CHF.

In most patients with heart failure significant changes in right ventricular and pulmonary artery pressures can be detected 2-4 days before symptomatic decompensation and hospitalization

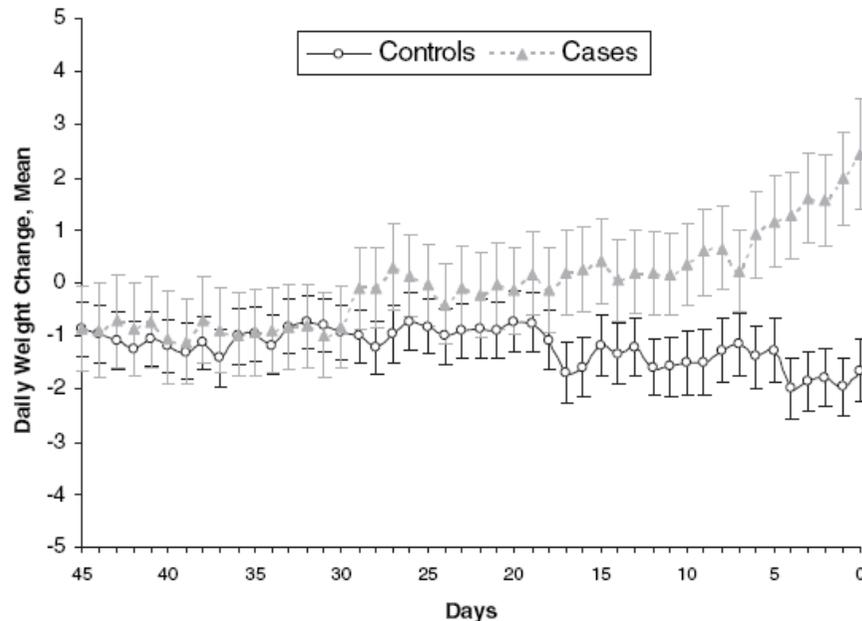


Change from baseline in heart rate (*triangles*), right ventricular systolic pressure (*circles*), and estimated pulmonary artery diastolic pressure (*diamonds*) before and during admission for acute heart failure.

Adamson PB, et al., *J Am Coll Cardiol* 2003;41:565–571

Patterns of Weight Change Preceding Hospitalization for Heart Failure

Sarwat I. Chaudhry, MD; Yongfei Wang, MS; John Concato, MD, MPH;
Thomas M. Gill, MD; Harlan M. Krumholz, MD, SM

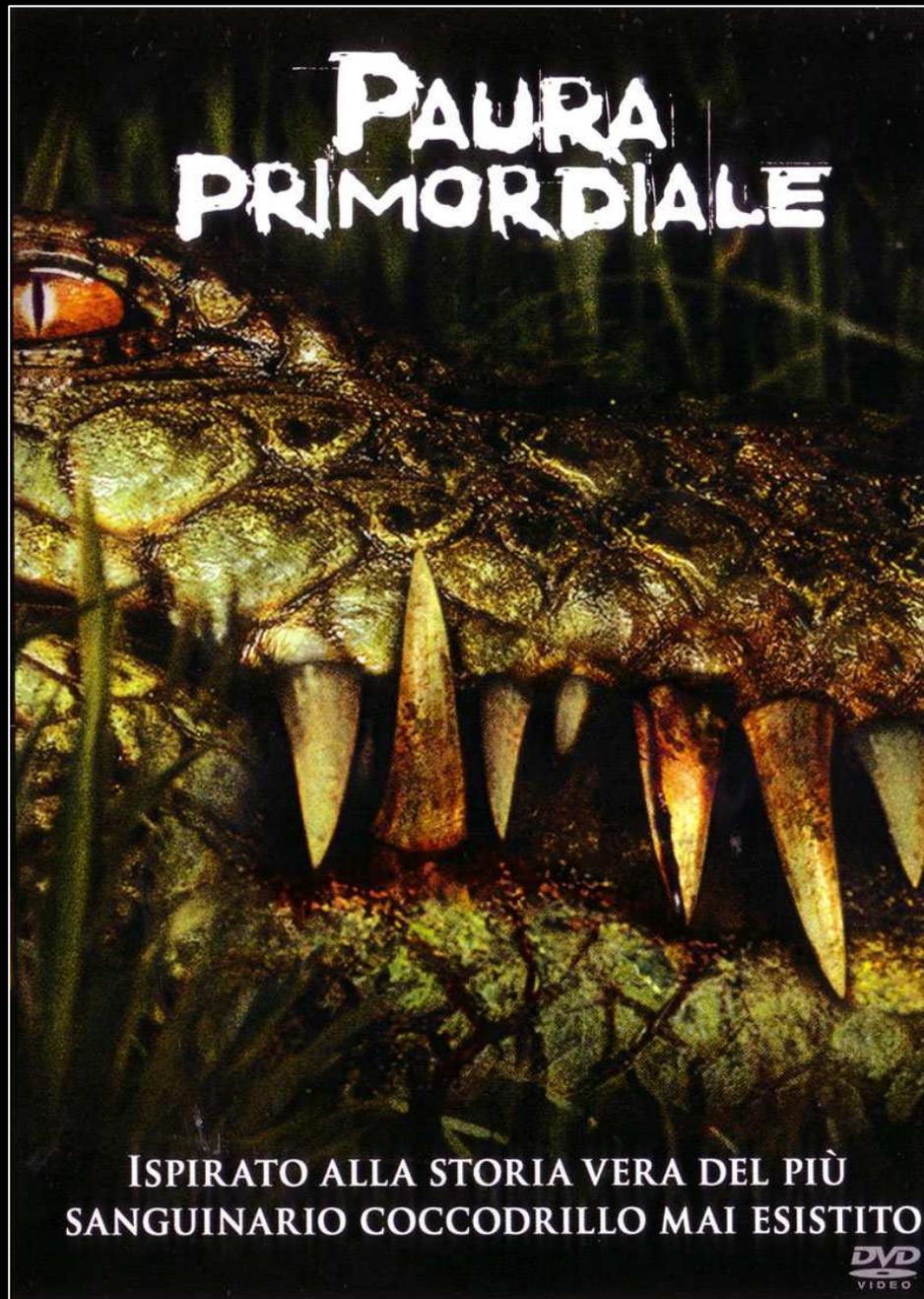


Increases in body weight are associated with hospitalization for heart failure and begin at least 1 week before admission

Figure 1. Daily weight change before heart failure hospitalization: cases vs controls. n=268. “Days” on the x-axis denotes days before hospital admission in case patients. The difference in daily weight changes between case and control patients within 30 days before (case) hospitalization was statistically significant ($P < 0.001$) on the basis of a generalized linear model with daily weight change as the dependent variable.

Come sono utilizzati i diuretici (il problema dell'ottimizzazione)

- Dosi
- Via di somministrazione
- Modalita' di somministrazione
- Utilizzo di associazioni

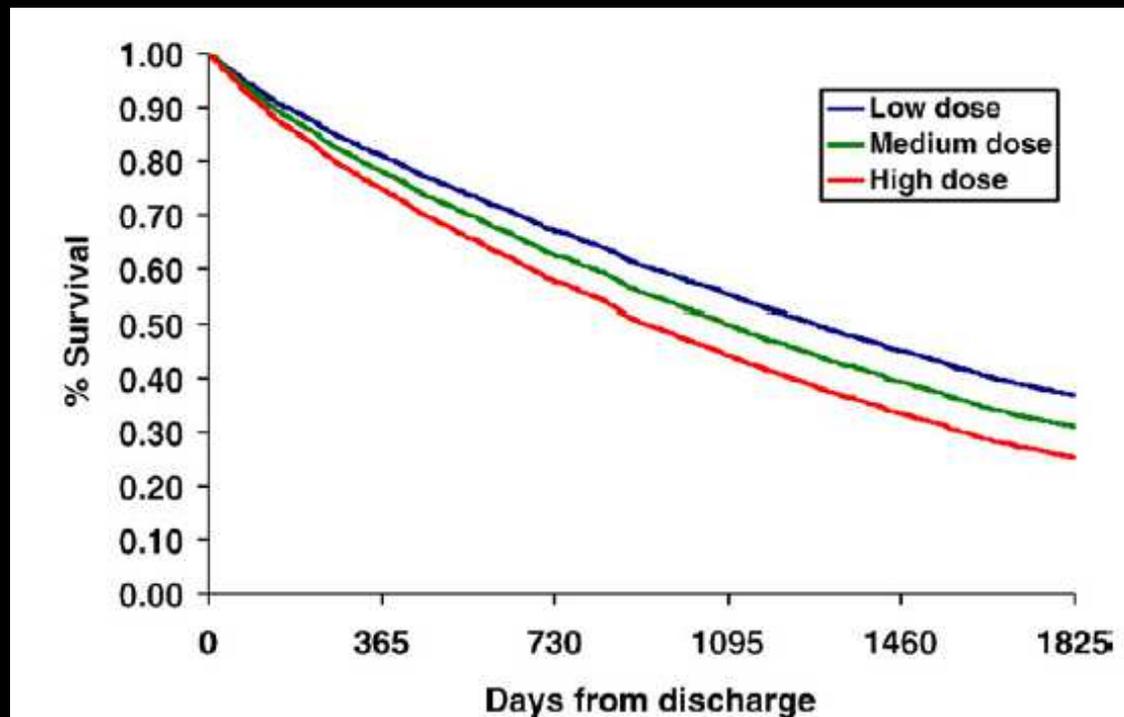


**Diuretici nello
scompenso
cardiaco:**

**“Fanno male e
spesso non
funzionano
bene”**

Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization

Husam M. Abdel-Qadir, MD,^a Jack V. Tu, MD, PhD,^{a,b,c} Lingsong Yun, MSc,^b Peter C. Austin, PhD,^{b,d} Gary E. Newton, MD,^{a,e} and Douglas S. Lee, MD, PhD^{a,b,e} *Toronto, Ontario, Canada*



Adjusted Kaplan-Meier curves showing survival after hospital discharge, stratified by discharge dose category (log-rank, $P < .001$).

Nei pazienti con scompenso cardiaco la piu' bassa sopravvivenza e' associata all'utilizzazione delle dosi piu' elevate di diuretico dell'ansa

Studi osservazionali possono solamente individuare la presenza di una associazione, ma non di un rapporto causa-effetto



L'outcome negativo e' dovuto alla terapia diuretica, oppure al motivo per cui i diuretici sono stati prescritti?

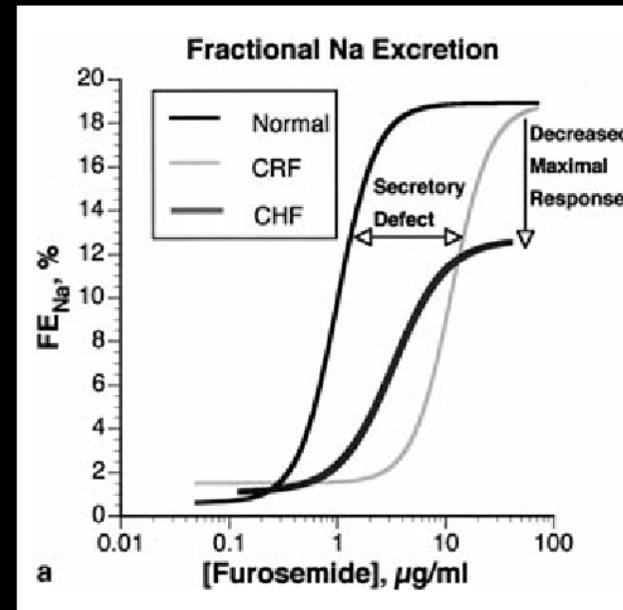
Meccanismi di resistenza di tipo farmacocinetico (interferenza sulla disponibilità di farmaco ai siti d'azione)

determinano

Spostamento a destra della curva dose-risposta → la concentrazione di diuretico nel lume tubulare e' ridotta

Cause

- ridotto assorb. intestinale
- ridotta perfusione renale
- aumento volume distribuzione
- alterata secrezione tubulare



cosa fare?

Provvedimenti

- Aumento dose
- Per os → e.v.
- Boli (x 2/die)
- Infusione e.v.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 3, 2011

VOL. 364 NO. 9

Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

G. Michael Felker, M.D., M.H.S., Kerry L. Lee, Ph.D., David A. Bull, M.D., Margaret M. Redfield, M.D.,
Lynne W. Stevenson, M.D., Steven R. Goldsmith, M.D., Martin M. LeWinter, M.D., Anita Deswal, M.D., M.P.H.,
Jean L. Rouleau, M.D., Elizabeth O. Ofili, M.D., M.P.H., Kevin J. Anstrom, Ph.D., Adrian F. Hernandez, M.D.,
Steven E. McNulty, M.S., Eric J. Velazquez, M.D., Abdallah G. Kfoury, M.D., Horng H. Chen, M.B., B.Ch.,
Michael M. Givertz, M.D., Marc J. Semigran, M.D., Bradley A. Bart, M.D., Alice M. Mascette, M.D.,
Eugene Braunwald, M.D., and Christopher M. O'Connor, M.D.,
for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network*

N Engl J Med 2011;364:797-805.

Studio DOSE

Studio DOSE: non differenze di mortalita' legate alla dose di diuretico dell'ansa (elevata vs bassa), ma maggiore calo ponderale

Table 2. Secondary End Points for Each Treatment Comparison.*

End Point	Bolus Every 12 Hr (N=156)	Continuous Infusion (N=152)	P Value	Low Dose (N=151)	High Dose (N=157)	P Value
AUC for dyspnea at 72 hr	4456±1468	4699±1573	0.36	4478±1550	4668±1496	0.04
Freedom from congestion at 72 hr — no./total no. (%)	22/153 (14)	22/144 (15)	0.78	16/143 (11)	28/154 (18)	0.09
Change in weight at 72 hr — lb	-6.8±7.8	-8.1±10.3	0.20	-6.1±9.5	-8.7±8.5	0.01
Net fluid loss at 72 hr — ml	4237±3208	4249±3104	0.89	3575±2635	4899±3479	0.001
Change in NT-proBNP at 72 hr — pg/ml	-1316±4364	-1773±3828	0.44	-1194±4094	-1882±4105	0.06
Worsening or persistent heart failure — no./total no. (%)	38/154 (25)	34/145 (23)	0.78	38/145 (26)	34/154 (22)	0.40
Treatment failure — no./total no. (%)†	59/155 (38)	57/147 (39)	0.88	54/147 (37)	62/155 (40)	0.56
Increase in creatinine of >0.3 mg/dl within 72 hr — no./total no. (%)	27/155 (17)	28/146 (19)	0.64	20/147 (14)	35/154 (23)	0.04
Length of stay in hospital — days			0.97			0.55
Median	5	5		6	5	
Interquartile range	3-9	3-8		4-9	3-8	
Alive and out of hospital — days			0.36			0.42
Median	51	51		50	52	
Interquartile range	42-55	38-55		39-54	42-56	

N Engl J Med 2011;364:797-805.

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary

6.3. Stage C

CLASS I

1. Diuretics are recommended in patients with HFrEF who have evidence of fluid retention, unless contraindicated, to improve symptoms. (*Level of Evidence: C*)

J Am Coll Cardiol 2013;62:1495–539.

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary

Table 10. Oral Diuretics Recommended for Use in the Treatment of Chronic HF

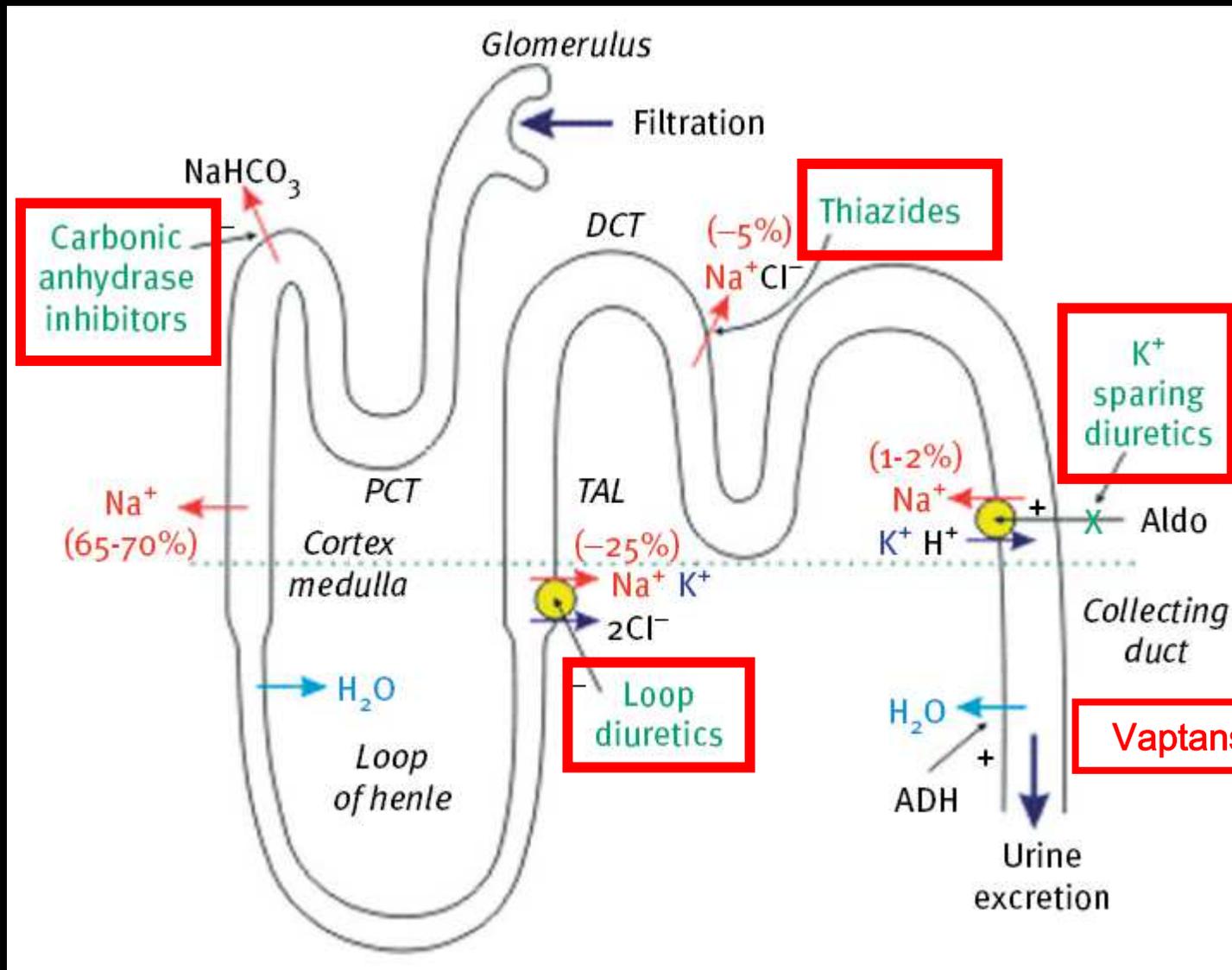
Drug	Initial Daily Dose(s)	Maximum Total Daily Dose	Duration of Action
Loop diuretics			
Bumetanide	0.5 to 1.0 mg once or twice	10 mg	4 to 6 h
Furosemide	20 to 40 mg once or twice	600 mg	6 to 8 h
Torsemide	10 to 20 mg once	200 mg	12 to 16 h
Thiazide diuretics			
Chlorothiazide	250 to 500 mg once or twice	1000 mg	6 to 12 h
Chlorthalidone	12.5 to 25.0 mg once	100 mg	24 to 72 h
Hydrochlorothiazide	25 mg once or twice	200 mg	6 to 12 h
Indapamide	2.5 mg once	5 mg	36 h
Metolazone	2.5 mg once	20 mg	12 to 24 h
Potassium-sparing diuretics*			
Amiloride	5 mg once	20 mg	24 h
Spironolactone	12.5 to 25.0 mg once	50 mg†	1 to 3 h
Triamterene	50 to 75 mg twice	200 mg	7 to 9 h

Il blocco sequenziale del nefrone



una preziosa
opportunità
terapeutica
ancora
sottoutilizzata

Farmaci ad effetto diuretico e loro siti d'azione



Meccanismi di resistenza di tipo farmacodinamico

(interferenza sulla risposta da parte dell'organo bersaglio)



determinano

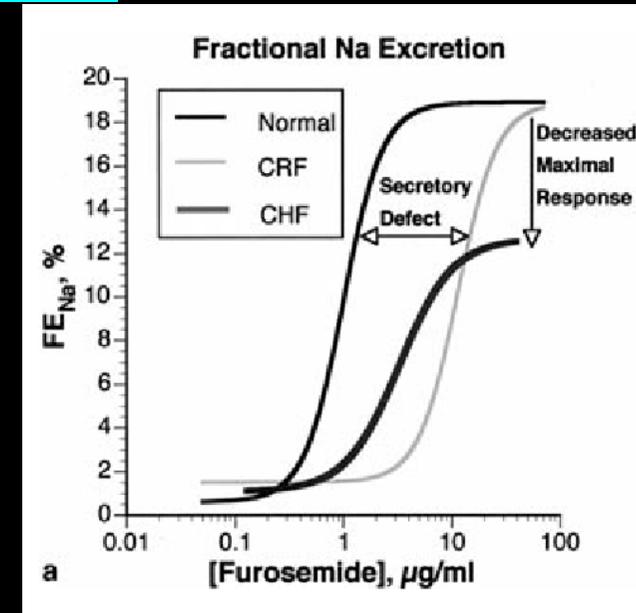
Riduzione della risposta diuretica nonostante il farmaco arrivi al sito d'azione

Cause

- late braking (ipertrofia cell tub dist)
- rebound post-diuretico
- insufficienza renale



cosa fare?



Provvedimenti

- dosi frazionate nelle 24 ore
- blocco sequenziale del nefrone

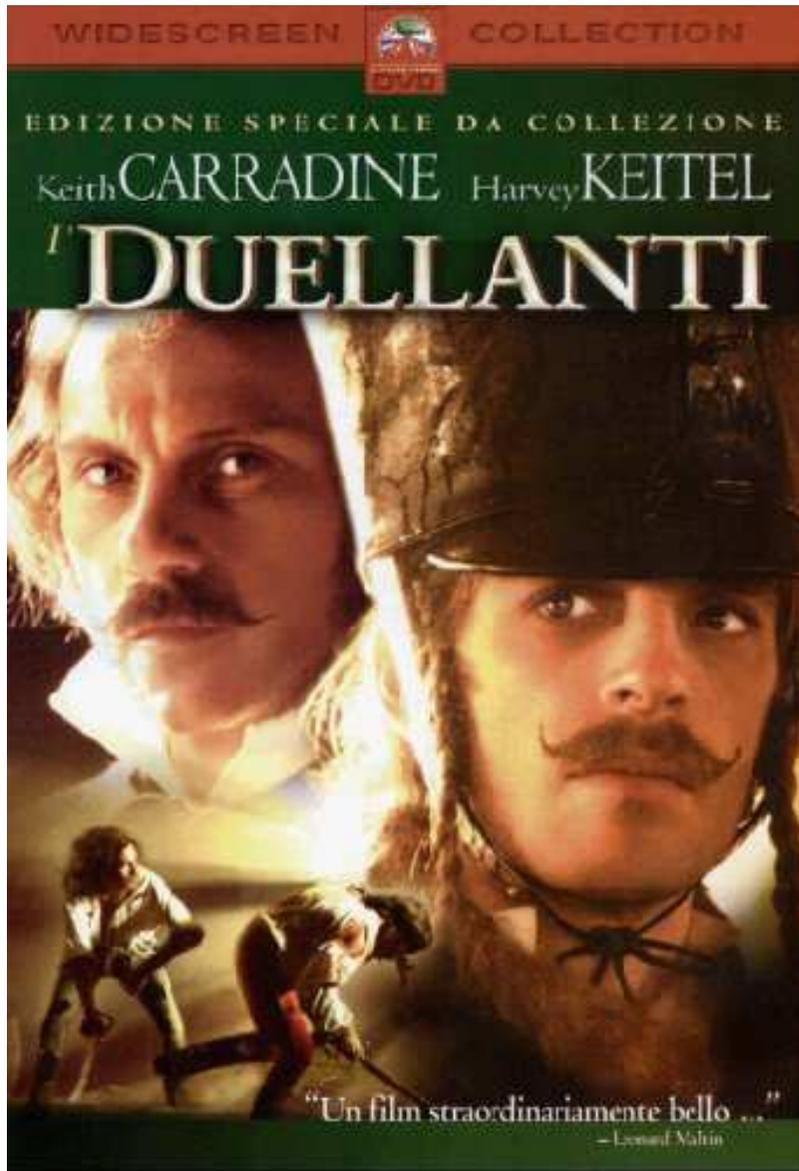


**Cosa c'e' al
di la' dei
diuretici
nello
scompenso
cardiaco?**

Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction. The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial

In participants with acute heart failure and renal dysfunction, neither low-dose dopamine (2 gamma/Kg/min) nor low-dose nesiritide enhanced decongestion or improved renal function when added to diuretic therapy

Chen HH et al., JAMA 2013; 310:2533-2543

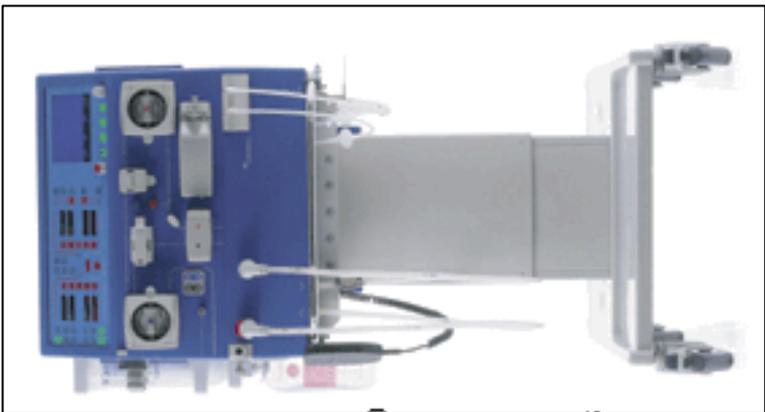
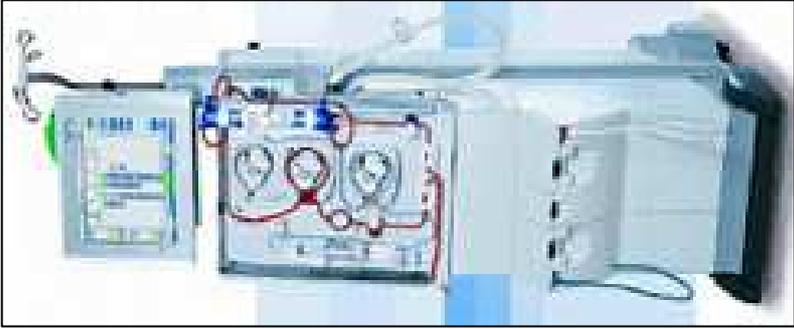


Terapia della Congestione nello scompenso cardiaco

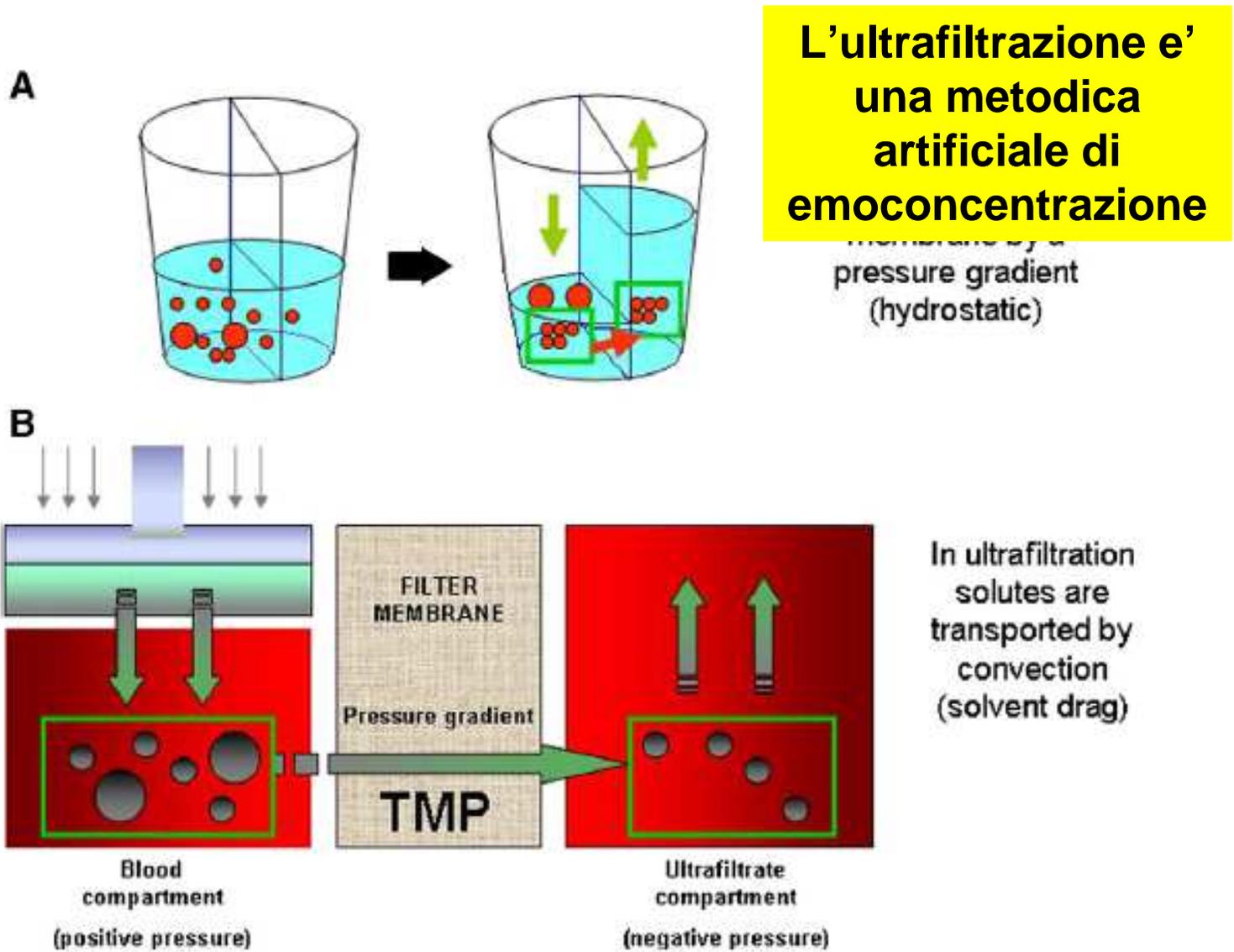
Terapia
convenzionale
(diuretici)

vs

Ultrafiltrazione



Meccanismo dell'ultrafiltrazione



Ultrafiltrazione nello scompenso cardiaco: quale razionale

Table II. Rationale and therapeutic goals of IU in HF

Rationale	Therapeutic target	Comments
Fluid balance regulation	More rapid relief of systemic and pulmonary congestion as compared to usual therapy with diuretics	The main component of the rationale for IU in HF
Solute regulation	Correction of hyponatremia, hyperkalemia, and metabolic acidosis Reduced incidence of hypokalemia Correction of azotemia	Because of its operational characteristics, IU is unable to correct serum electrolyte/acid-base derangements IU leaves unchanged serum potassium levels Because of its operational characteristics, IU does not significantly improve BUN levels
	Removal of cytokines and myocardial depressant factors	No evidence. Unrealistic based on the operational characteristics of the treatment and filter performances
	Higher mass clearance of sodium, with more effective reduction of sodium pool as compared to diuretics	The ultrafiltrate has a higher sodium concentration if compared to urine after loop diuretics
Homeostasis control	Restoring sensitivity to diuretics Osmoreceptor resetting Reduced neurohormonal activation (reduced activation of the macula densa mechanisms and TGF, sympathetic nervous system, and RAAS axis)	Scarce evidence Not demonstrated Limited data available
Reduced costs	Shortened hospital LOS Decreased rate of readmission	Partially supported by the cost-effectiveness analyses available so far
Other	Facilitation to parenteral/enteral nutrition Facilitation to blood component transfusion	A purely theoretical rationale Iron and erythropoietin therapies are able to reduce transfusional needs in patients with HF

BUN, Blood urea nitrogen; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone axis; TGF, tubuloglomerular feedback.

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

12.2.2.3 Ultrafiltration

Venovenous isolated ultrafiltration is sometimes used to remove fluid in patients with HF,²³² although is usually reserved for those unresponsive or resistant to diuretics.

L'ultrafiltrazione nello scompenso: e' meglio dei diuretici?



L'incredulita' di san Tommaso
(Caravaggio, 1601-1602, Neues Palais, Potsdam)

ORIGINAL ARTICLE

Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome

Bradley A. Bart, M.D., Steven R. Goldsmith, M.D., Kerry L. Lee, Ph.D.,
Michael M. Givertz, M.D., Christopher M. O'Connor, M.D., David A. Bull, M.D.,
Margaret M. Redfield, M.D., Anita Deswal, M.D., M.P.H., Jean L. Rouleau, M.D.,
Martin M. LeWinter, M.D., Elizabeth O. Ofili, M.D., M.P.H.,
Lynne W. Stevenson, M.D., Marc J. Semigran, M.D., G. Michael Felker, M.D.,
Horng H. Chen, M.D., Adrian F. Hernandez, M.D., Kevin J. Anstrom, Ph.D.,
Steven E. McNulty, M.S., Eric J. Velazquez, M.D., Jenny C. Ibarra, R.N., M.S.N.,
Alice M. Mascette, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.,
for the Heart Failure Clinical Research Network

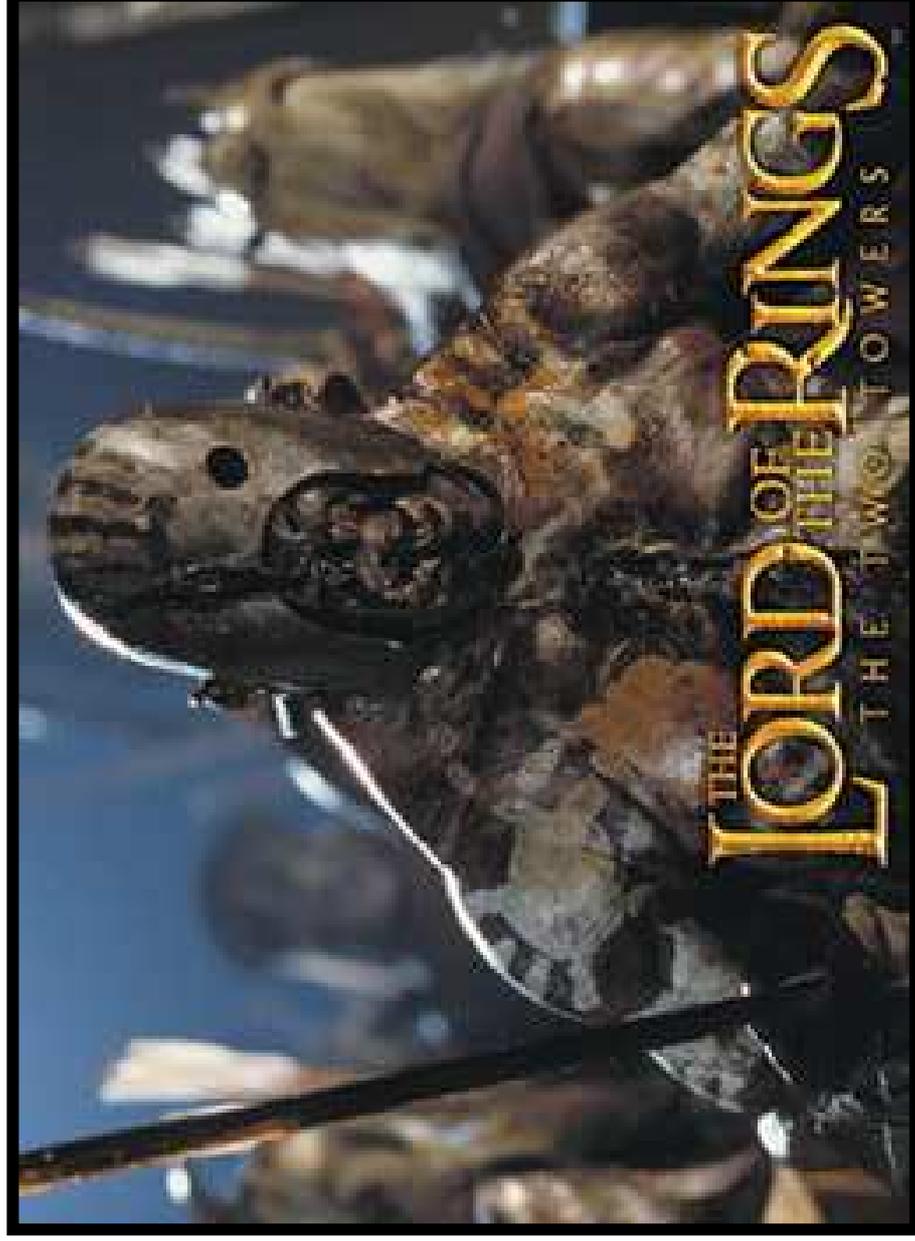
CARRESS-HF TRIAL

N Engl J Med 2012.

DOI: [10.1056/NEJMoa1210357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210357)

Ultrafiltration in acute decompensated heart failure: friend or foe for the kidney?

Giuseppe Regolisti, Enrico Fiaccadori



Lo scompenso cardiaco resistente alla terapia diuretica

- Quando uno scompenso cardiaco e' resistente?
- Cosa fare?
- C'e qualcosa oltre ai diuretici?

Backup slides

Classificazione NKF della Chronic Kidney Disease (CKD)

Table 3. Chronic Kidney Disease: A Clinical Action Plan

Stage	Description	GFR (mL/min/1.73 m ²)	Action*
	At increased risk	≥60 (with CKD risk factors)	Screening, CKD risk reduction
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90	Diagnosis and treatment, Treatment of comorbid conditions, Slowing progression, CVD risk reduction
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60–89	Estimating progression
3	Moderate ↓ GFR	30–59	Evaluating and treating complications
4	Severe ↓ GFR	15–29	Preparation for kidney replacement therapy
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)	Replacement (if uremia present)

IRC

Shaded area identifies patients who have chronic kidney disease; unshaded area designates individuals who are at increased risk for developing chronic kidney disease. Chronic kidney disease is defined as either kidney damage or GFR <60 mL/min/1.73 m² for ≥3 months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine tests or imaging studies.

* Includes actions from preceding stages.

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease

Table 2. Clinical Classifications of Heart Failure Severity.*

NYHA Functional Classification		ACC-AHA Stages of Heart Failure	
Class I	No limitation of physical activity; ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, or dyspnea	Stage A	At high risk for heart failure; no identified structural or functional abnormality; no signs or symptoms
Class II	Slight limitation of physical activity; comfortable at rest, but ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, or dyspnea	Stage B	Developed structural heart disease that is strongly associated with the development of heart failure but without signs or symptoms
Class III	Marked limitation of physical activity; comfortable at rest, but less than ordinary activity results in fatigue, palpitation, or dyspnea	Stage C	Symptomatic heart failure associated with underlying structural heart disease
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort; symptoms present at rest; if any physical activity is undertaken, discomfort is increased	Stage D	Advanced structural heart disease and marked symptoms of heart failure at rest despite maximal medical therapy

* The American College of Cardiology (ACC)–American Heart Association (AHA) classification is from Hunt et al.⁸ The New York Heart Association (NYHA) functional classification is from the Criteria Committee of the New York Heart Association.¹²

Table 3 Hemodynamic congestion versus clinical congestion

- *Hemodynamic congestion* refers to the state of volume overload resulting in increased left ventricular filling pressure.
- *Clinical congestion* refers to the constellation of signs and symptoms that result from increased left ventricular filling pressure.
- Clinical congestion can be thought to consist of cardiopulmonary congestion (respiratory distress, third heart sound, rales, interstitial/alveolar edema, chest x-ray findings) and systemic congestion (jugular venous distention, peripheral edema).
- Hemodynamic congestion precedes cardiopulmonary congestion by several days.
 - In its preclinical state, hemodynamic congestion can exist without clinical manifestation.
 - Intervention in preclinical hemodynamic congestion may prevent development of clinical congestion that generally requires hospitalization contributing to heart failure progression.
- Resolution of clinical congestion can occur with persistent hemodynamic congestion.

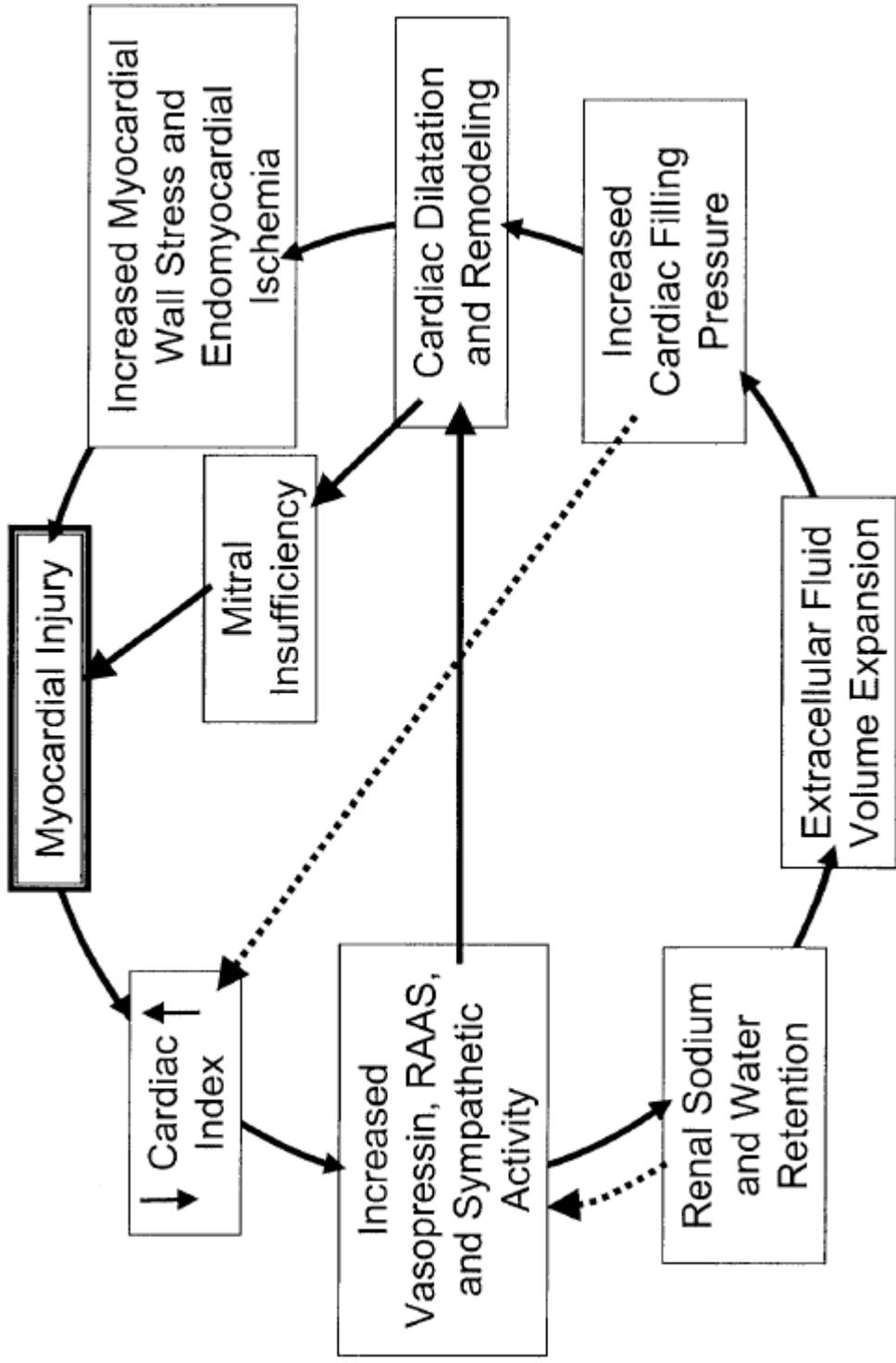


Tabella 1. Creatininemia come indice di funzione renale: limiti e problemi interpretativi.

Possibili limitazioni	Conseguenze fisiopatologiche	Interpretazione clinica
Relazione esponenziale con la VFG	A parità di variazione dei valori di creatininemia, le variazioni di VFG possono essere notevolmente differenti	<ul style="list-style-type: none"> • Modeste variazioni nel range basso dei valori di creatininemia possono esprimere variazioni considerevoli della VFG. • Variazioni di rilievo nel range elevato di creatininemia esprimono modeste variazioni della VFG
Dipendenza della generazione dalla massa magra	A parità di funzione renale i livelli sierici sono più bassi nei soggetti malnutriti, nelle donne e negli anziani, in quanto la generazione è ridotta	<ul style="list-style-type: none"> • Valori di creatininemia nel range di normalità non escludono riduzione della VFG (ad es. insufficienza cardiaca con malnutrizione grave)
Cinetica relativamente lenta (emivita di 5.5-7 ore)	In seguito a variazioni della funzione renale sono necessarie 24-48 ore (almeno 5 emivite) perché i valori di creatininemia riflettano adeguatamente il GFR	<ul style="list-style-type: none"> • In caso di funzione renale instabile e/o variazioni acute della stessa, la creatininemia non riflette con immediatezza le variazioni della funzione renale • Limitata utilità come marker funzionale per la diagnosi precoce (<12-24 ore)
Secrezione tubulare rilevante per valori di creatininemia nel range elevato	L'eliminazione renale di creatinina diventa parzialmente indipendente dalla filtrazione glomerulare	<ul style="list-style-type: none"> • Sovrastima della funzione renale e interferenza sulla precisione delle formule di stima del GFR (sovrastima C_{ICr} e VFG)
Diluzione o concentrazione dei valori sierici per variazioni acute del bilancio idrico	Riduzione dei valori di concentrazione plasmatica per sovraccarico di volume con emodiluzione	<ul style="list-style-type: none"> • Sovrastima della funzione renale e interferenza sulla precisione delle formule di stima della VFG (sovrastima C_{ICr} e VFG)
Parzialmente sensibile a variazioni dell'emodinamica renale e della VFG in assenza di danno strutturale renale	Possibile aumento in caso di insufficienza renale prerenale come espressione di riduzione della riserva funzionale renale, pur in assenza di danno parenchimale acuto	<ul style="list-style-type: none"> • Sottostima della funzione renale per interferenza sulle formule di stima della VFG (sottostima C_{ICr} e VFG)

Table 1. Criteria for Chronic Kidney Disease*

Markers of kidney damage (≥ 1 for >3 mo)

Albuminuria (AER ≥ 30 mg/d; ACR ≥ 30 mg/g)

Urinary sediment abnormalities

Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders

Abnormalities detected by histology

Structural abnormalities detected by imaging

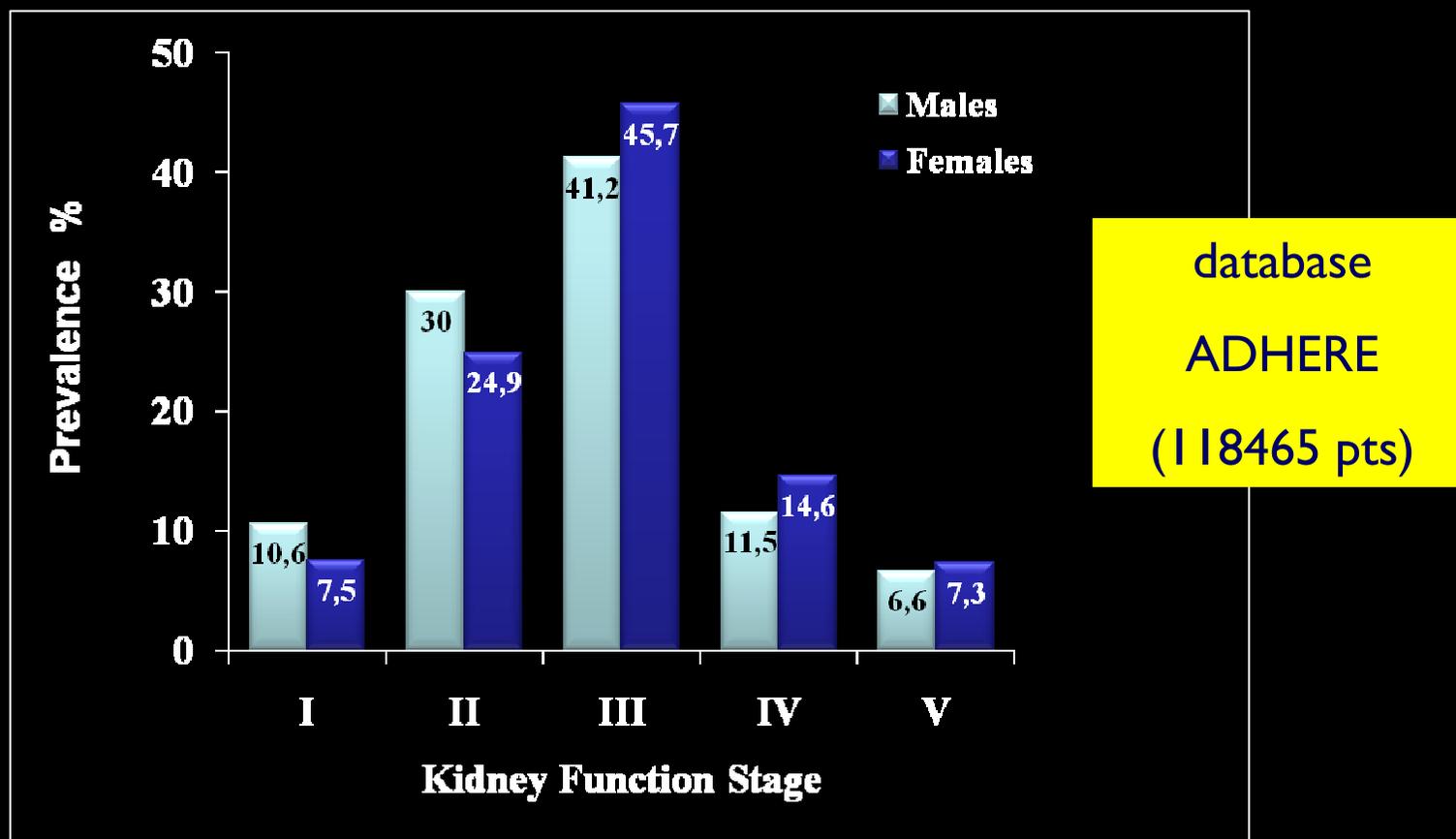
History of kidney transplantation

Decreased GFR (for >3 mo)

GFR <60 mL/min per 1.73 m² (GFR categories G3a–G5)

ACR = albumin–creatinine ratio; AER = albumin excretion rate; GFR = glomerular filtration rate.

Elevata prevalenza di disfunzione renale nei pazienti con scompenso cardiaco in fase acuta



La dose del diuretico dell'ansa

ACC - www.acc.org
AHA - www.americanheart.org

Hunt *et al.* 2005
ACC/AHA Practice Guidelines

Table 5. Intravenous Diuretic Medications Useful for the Treatment of Severe Heart Failure

Drug	Initial Dose	Maximum Single Dose
Loop diuretics		
Bumetanide	1.0 mg	4 to 8 mg
Furosemide	40 mg	160 to 200 mg
Torsemide	10 mg	100 to 200 mg
Thiazide diuretics		
Chlorothiazide	500 mg	1000 mg
Sequential nephron blockade		
Chlorothiazide		500 to 1000 mg IV once or twice plus loop diuretics once; multiple doses per day
Metolazone (as Zaroxolyn or Diulo)		2.5 to 5 mg PO once or twice daily with loop diuretic
Intravenous infusions		
Bumetanide		1-mg IV load, then 0.5 to 2 mg per hour infusion
Furosemide		40-mg IV load, then 10 to 40 mg per hour infusion
Torsemide		20-mg IV load, then 5 to 20 mg per hour infusion

mg indicates milligrams; IV, intravenous.

*Higher doses may occasionally be used with close monitoring.