- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

Ultrafiltrazione ed emofiltrazione nel paziente cardiologico

Enrico Fiaccadori[1], Elisabetta Parenti[1], Giuseppe Regolisti[1], Simona Detrenis[2], Michele Meschi[2], Alberto Caiazza[2], Aderville Cabassi[1]

[1]Terapia Intensiva, Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi, Parma, [2]U.O.C. di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina e Diagnostica, Ospedale di Borgo Val di Taro, Azienda USL, Parma

Key words:
Heart failure; Hemofiltration; Renal replacement therapy; Ultrafiltration.

The utilization of renal replacement therapies in cardiac patients has received increasing attention in recent years. In fact, isolated ultrafiltration has been proposed in patients with heart failure as a means for rapidly relieving fluid overload while preserving renal function; moreover, periprocedural hemofiltration (HF) has been suggested for radiocontrast-induced nephropathy (RCIN) prophylaxis.

As a matter of fact fluid overload, with the ensuing systemic and pulmonary congestion, remains a major problem in patients with heart failure, and diuretic resistance is not an uncommon feature in the more advanced stages of the syndrome. In the same way, RCIN is increasingly indicated as a major complication of the use of iodinated contrast media, accounting for a significant number of hospital-acquired acute kidney injury episodes; moreover, it is thought to be associated with short- and long-term adverse effects on patient prognosis and increased economic burden.

This article is aimed at reviewing the background of renal replacement therapies in the clinical context of cardiology wards, with special regard to isolated ultrafiltration and HF, as well as the current evidence regarding the safety and efficacy of these procedures, and their economic impact.

From a theoretical point of view, isolated ultrafiltration could have a number of potential heart- and kidney-related advantages if compared to standard therapy (mainly diuretics). However, currently available clinical evidence does not support these concepts for its widespread utilization. Thus, isolated ultrafiltration should be reserved for selected patients with advanced heart failure and diuretic resistance, as part of a more complex strategy devoted to the control of fluid retention. There is currently no sound evidence for routinely recommending periprocedural HF in coronary angiography procedures, even in patients at high risk for RCIN.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (2): 104-120)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 25 maggio 2009; nuova stesura il 17 giugno 2009; accettato il 29 giugno 2009.

Per la corrispondenza:

Prof. Enrico Fiaccadori

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

Introduzione

L'utilizzazione delle metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale (*renal replacement therapy* o RRT) si è recentemente diffusa anche in ambito cardiologico, con indicazioni che vanno al di là di quelle più classicamente nefrologiche, quali l'insufficienza renale cronica in fase terminale, l'insufficienza renale acuta e le intossicazioni. Su queste basi sono state proposte l'ultrafiltrazione isolata (UFI), per il trattamento dell'insufficienza cardiaca[1], e l'emofiltrazione (HF) periprocedurale, per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato (*radiocontrast-induced nephropathy* o RCIN) dopo esame angiografico del distretto coronarico[2].

Il razionale, le indicazioni ed il rapporto costo/beneficio dell'applicazione delle metodiche di RRT nel paziente cardiologico non risultano a tutt'oggi chiaramente definiti[3]. Ciò è principalmente dovuto all'effettiva scarsità di forti evidenze scientifiche sull'argomento, a fronte di procedure che, seppur da tempo entrate nell'uso comune in campo nefrologico, non risultano del tutto prive di complicazioni, e che comunque potrebbero avere un impatto logistico ed economico non trascurabile nel paziente cardiologico[4].

Questa rassegna si propone di illustrare i principi generali della RRT, con particolare riferimento alle metodiche utilizzate in ambito cardiologico. Saranno approfonditi i meccanismi di trasporto dei fluidi e dei soluti attraverso le membrane semipermeabili, definendo gli aspetti operativi, gestionali ed economici dei differenti trattamenti. Saranno quindi trattati i possibili effetti emodinamici, renali e sul bilancio idrosalino. Si discuteranno infine le evidenze disponibili in letteratura sull'impiego dell'UFI nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e sull'utilizzazione dell'HF periprocedurale nella prevenzione della RCIN.

Principi generali

Con l'eccezione della dialisi peritoneale, qualunque sia la metodica di RRT utilizzata, il sangue proveniente da un accesso venoso (per mezzo di catetere venoso centrale a doppio lume da dialisi, raramente tramite due accessi venosi periferici singoli) percorre il circuito extracorporeo ed

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. L'ultrafiltrazione isolata (UFI) è una metodica di sostituzione della funzione renale (*renal replacement therapy* o RRT) in grado di rimuovere in maniera efficace i fluidi nei pazienti con insufficienza cardiaca, contribuendo alla negativizzazione del bilancio del sodio e dell'acqua. L'UFI migliora la sintomatologia legata alla congestione sistemica e polmonare e può essere utile soprattutto nei casi di refrattarietà all'azione dei diuretici; non dovrebbe, tuttavia, essere intesa come un "diuretico meccanico" più rapido rispetto a quelli tradizionali, né dovrebbe essere utilizzata per risolvere problemi derivanti dall'utilizzo inadeguato dei diuretici stessi. L'UFI non modifica né la sodiemia né l'equilibrio acido-base del paziente ed è ininfluente ai fini della depurazione da sostanze "tossiche" eventualmente presenti nel sangue; non può quindi sostituire, quando necessarie, le metodiche depurative più complesse (emodialisi ed emofiltrazione-HF) nei pazienti con insufficienza cardiaca, insufficienza renale acuta, iperpotassiemia, acidosi metabolica, ecc. L'HF e, soprattutto, l'emodialisi tradizionale, se eseguite precocemente, sono in grado di rimuovere percentuali rilevanti (30-80%) della dose di mezzo di contrasto iodato somministrata per eseguire procedure angiografiche.

Questioni aperte. Al di là dei pazienti con reale refrattarietà ai diuretici, non è noto, attualmente, se la rimozione di fluidi mediante UFI sia in grado di conferire al paziente con insufficienza cardiaca effettivi vantaggi, rispetto a quanto ottenibile con una terapia diuretica ottimizzata (dosi adeguate, vie e modalità di somministrazione corrette, combinazione di diuretici a differente sito d'azione sul nefrone), in assenza di effetti negativi sulla funzione renale. Non è stato stabilito il rapporto costo/beneficio di tale approccio, di non trascurabile impatto logistico ed economico, e non del tutto esente da rischi. L'efficacia della RRT periprocedurale (HF oppure emodialisi) nella profilassi della nefropatia da mezzo di contrasto iodato non appare sufficientemente dimostrata, così come non sono al momento del tutto definiti i meccanismi che potrebbero concorrere a determinare un effetto positivo della RRT in tale contesto clinico. La patogenesi della nefropatia da mezzo di contrasto è infatti complessa, comprendendo sia meccanismi emodinamici estremamente precoci, sia un danno cellulare diretto a livello del rene. Per tali motivi la semplice rimozione dei mezzi di contrasto da parte della RRT potrebbe non garantire un'efficace protezione renale.

Le ipotesi. L'UFI potrebbe essere utile nei pazienti con insufficienza cardiaca, se confrontata alla terapia diuretica, ma occorre dimostrare in maniera più compiuta alcuni dei vantaggi ipotizzati: a) il miglioramento della sintomatologia in acuto, secondario alla rimozione di fluidi, verrebbe mantenuto nel tempo anche a distanza di settimane o mesi, in quanto anche un singolo trattamento consentirebbe la rimodulazione nel tempo dell'omeostasi idroelettrolitica; b) la determinazione di un ultrafiltrato isotonico rispetto al plasma (stessa concentrazione di sodio e basso contenuto di potassio), rispetto a quello determinato dai diuretici dell'ansa (diuresi ipotonica), condizionerebbe un impatto clinico migliore, grazie soprattutto all'aumento della massa di sodio estratta; c) la rimozione di fluidi mediante UFI, bypassando la necessità di perdere sodio attraverso i tubuli renali, consentirebbe di ottenere un livello più basso di attivazione neurormonale rispetto ai diuretici, attraverso una minor stimolazione dei meccanismi basati sulla macula densa e quindi del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'HF potrebbe rivelarsi vantaggiosa nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato in alcuni pazienti ad elevato rischio, se venissero confermati gli effetti positivi sulla funzione renale e sulla prognosi a breve e a lungo termine.

il filtro, per poi essere restituito al paziente per azione di una pompa[5] (Figura 1A).

Il filtro è costituito da un fascio di fibre cave (fibre capillari) rivestite da una membrana semipermeabile di tipo sintetico (ad es. polisulfone, AN69, poliamide, polimetilmetacrilato, ecc.) (Figura 1B), costituita da un sottile strato di materiale plastico poroso, con caratteristiche specifiche di permeabilità selettiva ai differenti soluti e all'acqua (Figura 2). All'interno del filtro, il sangue viene concentrato (emoconcentrazione per rimozione di acqua plasmatica) e/o depurato (rimozione di soluti per trasporto attraverso la membrana del filtro). Il flusso di sangue nel circuito può variare da 20 a 400 ml/min, a seconda dell'accesso vascolare, della modalità di RRT scelta e delle necessità depurative del paziente. Solitamente una circolazione extracorporea per RRT necessita di terapia anticoagulante – classicamente l'eparina – soprattutto se la durata prevista del trattamento è >4h. Ciò consente di evitare la coagulazione del sangue all'interno del filtro e/o del circuito, con conseguente riduzione dell'efficienza del sistema e perdita di sangue: il contenuto ematico di un circuito completo (filtro e sistema di tubi) può variare infatti da 30 a 300 ml[5].

All'interno del filtro e attraverso la sua membrana il trasporto di acqua e soluti avviene sulla base di principi differenti:
- il trasporto dell'acqua per ultrafiltrazione,
- il trasporto dei soluti per diffusione,
- il trasporto dei soluti per convezione.

Il trasporto dell'acqua

Il movimento delle molecole di acqua attraverso la membrana semipermeabile del filtro avviene per ultrafiltrazione, cioè per spostamento di volumi di fluido in seguito alla creazione di una differenza di pressione idrostatica attraverso la membrana (*transmembrane pressure* o TMP) (Figura 3A). Il trasporto avviene dal compartimento con pressioni più elevate (pressione positiva nel compartimento del sangue) verso quello con pressioni minori (pressione negativa nel compartimento dell'ultrafiltrato) (Figura 3B). La modulazione della pressione nel compartimento dell'ultrafiltrato è ottenuta attraverso una seconda pompa, che, creando una pressione negativa, consente di modulare l'entità della rimozione di fluidi per ultrafiltrazione e quindi, in ultima analisi, di controllare il calo ponderale del paziente[5].

Il trasporto dei soluti

I soluti (elettroliti, urea, ecc.) possono essere trasportati in due modi attraverso la membrana semipermeabile: per convezione (Figura 3B) o per diffusione (Figura 4).

Il trasporto dei soluti per diffusione presuppone la presenza di liquido di dialisi (dialisato) che scorra sull'altro lato della membrana rispetto al sangue, ed è basato sulla differenza nelle concentrazioni (gradiente di concentrazione) creata ai due lati della membrana stessa. Il passaggio può essere bidirezionale: ad esempio, l'urea diffonderà dal sangue al liquido di dialisi, nel quale è assente, mentre il bicarbonato, solitamente più elevato nel liquido di dialisi rispetto al sangue del paziente, diffonderà dal liquido di dialisi al sangue.

Il trasporto dei soluti per convezione avviene invece durante l'ultrafiltrazione dell'acqua plasmatica, per trascinamento dei soluti da parte del solvente (effetto di *solvent drag*) (Figura 3B). Nel corso dell'ultrafiltrazione l'acqua plasmatica, sospinta dal gradiente di pressione idrostatica, attra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

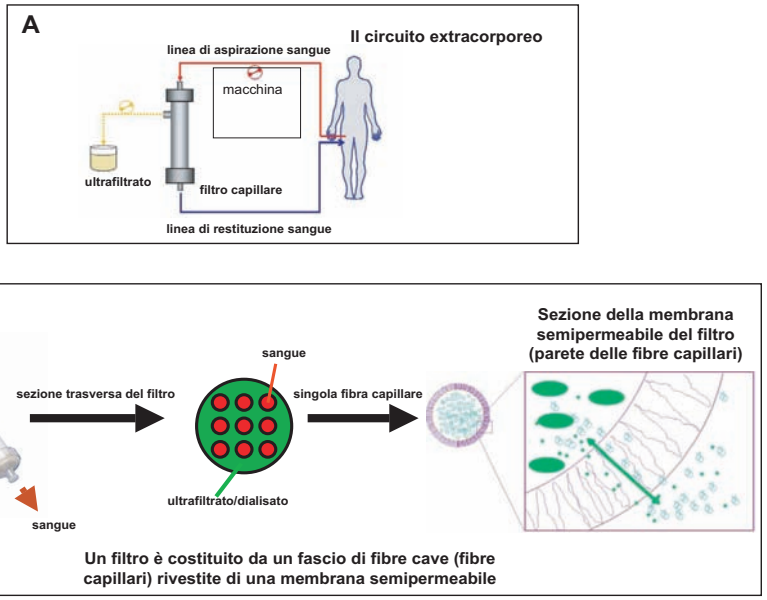

Figura 1. *Il circuito extracorporeo dell'ultrafiltrazione* (A) *e la struttura di un filtro per emodialisi/ultrafiltrazione* (B).

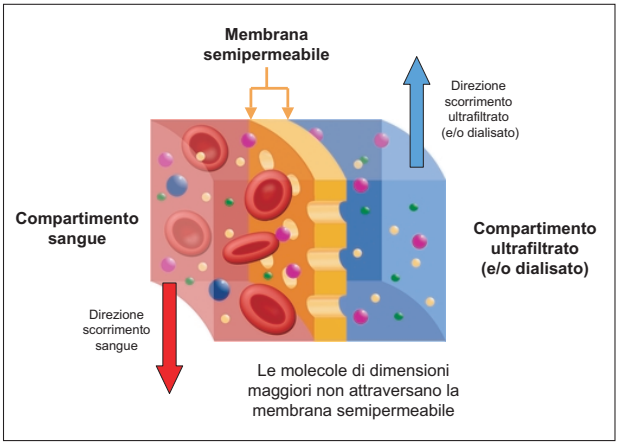

Figura 2. *I compartimenti di un filtro per emodialisi/ultrafiltrazione.*

verserà la membrana trascinando con sé anche i soluti. Insieme all'acqua passeranno solamente i soluti con dimensioni inferiori a quelle dei pori della membrana: ad esempio, l'urea (peso molecolare 60 Da) o gli elettroliti (sodio 23 Da, potassio 35 Da) potranno attraversare senza problemi la membrana, al contrario di albumina (peso molecolare 69 000 Da) o altre sostanze a più elevato peso molecolare[5]. La comprensione dei meccanismi che definiscono i limiti operativi intrinseci dell'ultrafiltrazione ha implicazioni di notevole rilievo nella pratica clinica. In primo luogo, in assenza di ultrafiltrazione, non può avvenire trasporto convettivo di soluti, mentre la diffusione è sempre possibile se è presente liquido di dialisi; questo si verifica comunemente durante l'emodialisi senza calo ponderale (emodialisi con ultrafiltrazione zero). In secondo luogo, i soluti di peso molecolare e dimensioni non eccessive rispetto ai micropori del filtro (come il sodio) verranno "spostati" per trascinamento da parte dell'acqua nel compartimento dell'ul-

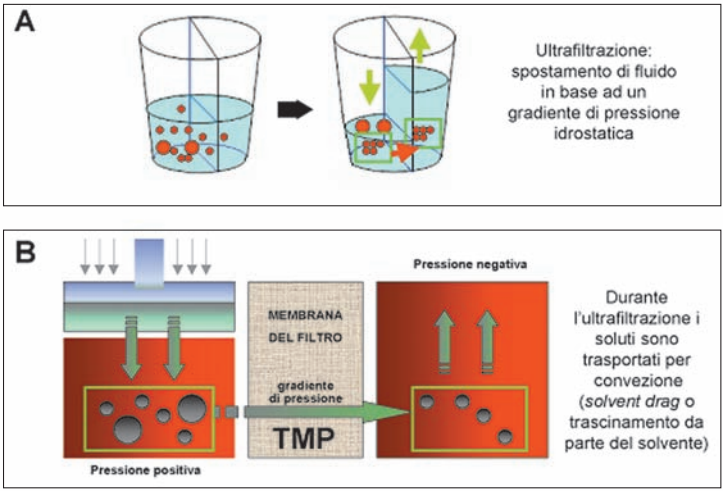

Figura 3. *Il principio dell'ultrafiltrazione* (A) *ed il gradiente pressorio attraverso la membrana del filtro durante l'ultrafiltrazione* (B). *TMP = pressione transmembrana.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

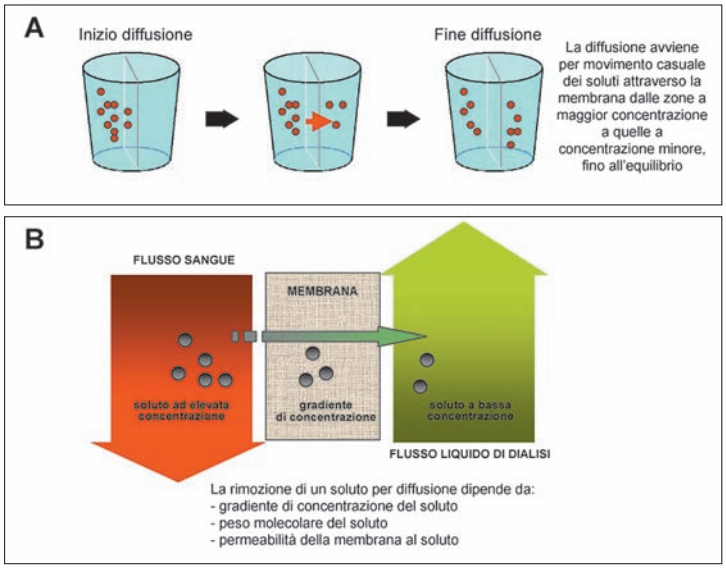

Figura 4. *Il principio della diffusione durante dialisi* (A) *ed il gradiente di diffusione attraverso la membrana del filtro.*

trafiltrato, fino ad arrivare alla stessa concentrazione che avevano nell'acqua plasmatica. Quest'ultima rimarrà immodificata nella sua composizione in soluti e quindi l'ultrafiltrazione non sarà in grado di modificare, di per sé, i livelli di sodiemia o la concentrazione di altre sostanze presenti nel sangue, anche se soggette all'effetto *solvent drag*.

Rimozione di fluidi in ultrafiltrazione e concetto di refilling vascolare

La rimozione di acqua plasmatica per ultrafiltrazione dipende dal gradiente di pressione idrostatica creato nel filtro, oltre che dalle caratteristiche di permeabilità del filtro stesso (filtri a maggiore o minore porosità). La differenza di pressione che quantifica tale gradiente è definita come TMP (Figura 3B), e si misura in mmHg[5]:

TMP (mmHg) = pressione positiva nel compartimento sangue - pressione negativa nel compartimento dell'ultrafiltrato

Poiché la TMP risulta dalla differenza tra una pressione positiva ed una negativa, in realtà i due valori assoluti si sommano: ad esempio, se la pressione positiva nel compartimento sangue è 100 e la pressione negativa creata nel compartimento dell'ultrafiltrato è -50 mmHg, la TMP sarà data da:

TMP = 100 - (-50) = 150 mmHg

Le caratteristiche intrinseche di porosità della membrana per i fluidi sono identificabili in base al coefficiente di ultrafiltrazione tipico del filtro (K_{UF}), parametro che definisce la quantità di acqua plasmatica che attraversa la membrana nell'unità di tempo in presenza di una TMP. Esso è espresso in millilitri di fluido spostabili nell'unità di tempo per ciascun mmHg di TMP creata attraverso la membrana del filtro (ml/mmHg/h). Se ad esempio un filtro ha un K_{UF} di 10 ml/mmHg/h, per una TMP di 150 mmHg, la quantità di ultrafiltrato massimo ottenibile in 1h sarà pari a:

UF oraria = 150 x 10 = 1.5 l/h

Tale volume di fluido corrisponde al calo ponderale del paziente in ultrafiltrazione. Nella pratica clinica le cose sono semplificate dal fatto che sulla macchina si andrà ad impostare la velocità oraria di ultrafiltrazione desiderata e la macchina stessa modulerà automaticamente la TMP necessaria per ottenere il calo desiderato, in base anche al K_{UF} del filtro; è chiaro che, a parità di ultrafiltrato, saranno necessarie TMP maggiori o minori a seconda della porosità (K_{UF}) del filtro scelto.

È possibile ottenere un ampio range di velocità di ultrafiltrazione, tenendo presente che, almeno in ambito nefrologico, sono disponibili filtri con K_{UF} variabile da 5 a 50 ml/mmHg/h e oltre. Il limite alla velocità di ultrafiltrazione ed alla negatività del bilancio di fluidi ottenibile non è quindi tecnico, ma clinico: dipende essenzialmente dalla tolleranza emodinamica da parte del paziente. La tolleranza emodinamica al calo in ultrafiltrazione è legata a diversi fattori, principalmente al volume di ultrafiltrato complessivo (calo ponderale totale per trattamento), alla velocità oraria di ultrafiltrazione (calo ponderale orario), alle condizioni emodinamiche preesistenti, alla risposta del paziente, oltre che al *refilling* vascolare, inteso come riempimento del compartimento vascolare da parte dei fluidi provenienti dall'extravascolare. Quest'ultima variabile è l'unica non quantificabile direttamente[6], ma può essere ricavata dal grado di emoconcentrazione e dalle variazioni di ematocrito[7,8]. Dal punto di vista pratico, cali ponderali orari compresi tra 0.5 e 1 kg (circa 7-10 ml/kg/h di ultrafiltrazione) sono di solito ben tollerati nell'insufficienza cardiaca[8], come del resto è esperienza consolidata in ambito nefrologico nelle popolazioni di pazienti dializzati.

Al di fuori di condizioni di urgenza (quali l'edema polmonare acuto) e nel caso si renda necessario ottenere un maggiore bilancio negativo complessivo, senza superare il limite orario prudenziale sopra indicato, sarà necessario prolungare la durata del trattamento, oppure si dovrà distribuire il calo ponderale totale nell'arco di trattamenti successivi. Quindi, ad esempio, mentre un calo ponderale di 2 kg sarà con buona probabilità ben tollerato se distribuito nell'arco di 4h (0.5 kg/h), un calo di 4 kg dovrà essere distribuito su almeno 8h di trattamento nel caso di una singola seduta di ultrafiltrazione, o di due trattamenti da 4h eseguiti in giorni consecutivi.

Oltre che dallo stato emodinamico del paziente (presenza di ipotensione e/o instabilità emodinamica), il limite della velocità di ultrafiltrazione oraria deriva, come si è detto, anche dall'entità del *refilling*, o riempimento vascolare a partire

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

dall'extravascolare, che a sua volta dipenderà dalla velocità di mobilizzazione del fluido interstiziale[6] (Figura 5). L'ultrafiltrazione infatti sottrae fluidi direttamente dal compartimento plasmatico (un quarto dell'extracellulare), che a sua volta è in equilibrio con l'interstizio (tre quarti dell'extracellulare). Quindi, in condizioni ottimali, in parallelo alla sottrazione di fluidi dal compartimento plasmatico, quest'ultimo si ricarica di fluido mobilizzato dall'interstizio, principalmente per effetto dell'aumento della pressione oncotica creata dalle proteine che si concentrano durante l'ultrafiltrazione nel compartimento vascolare stesso. La velocità di passaggio di tale fluido, proveniente in parte anche dalle zone di accumulo (edemi) definisce la velocità di *refilling (refilling rate)*. Se c'è equilibrio tra velocità di ultrafiltrazione e *refilling rate,* non ci saranno variazioni di rilievo del volume plasmatico[8]; invece, tanto maggiore sarà la discrepanza che si viene a creare (velocità di ultrafiltrazione molto maggiore rispetto alla *refilling rate*), tanto più il paziente sarà a rischio di ipovolemia, di ipotensione durante il trattamento e di eventuale peggioramento della funzione renale per ipoperfusione renale (Figura 5). La velocità di *refilling* non è direttamente quantificabile nella pratica clinica, ma può essere stimata in circa 7-10 ml/kg/h o 15 ml/min[8,9]. In alcune condizioni cliniche il *refilling* potrà essere rallentato, come ad esempio in caso di vasocostrizione intensa, per maggiore compartimentalizzazione dei fluidi corporei, oppure di ipoalbuminemia.

L'emofiltrazione

I termini "ultrafiltrazione" ed "emofiltrazione" vengono spesso utilizzati come sinonimi, ma si tratta di due metodiche di RRT notevolmente differenti (Figura 6).

Si è già precisato che il termine "ultrafiltrazione" può indicare sia il meccanismo di trasporto dei fluidi (trasporto di acqua plasmatica attraverso una membrana semipermeabile in base a gradienti di pressione) che una modalità di RRT (sottrazione di fluidi isolata durante una circolazione extracorporea). In realtà l'ultrafiltrazione, almeno in nefrologia e per maggiore chiarezza, è di solito chiamata UFI, sia per evitare confusioni con il meccanismo (ultrafiltrazione), sia per sottolineare le differenze con l'HF. Nell'UFI vengono infatti sottratti fluidi al paziente senza che avvenga passaggio di liquido di dialisi e senza rimpiazzo di liquidi (Figura 6): se non vengono somministrati fluidi attraverso altre vie, la velocità di ultrafiltrazione viene quindi a corrispondere al calo ponderale.

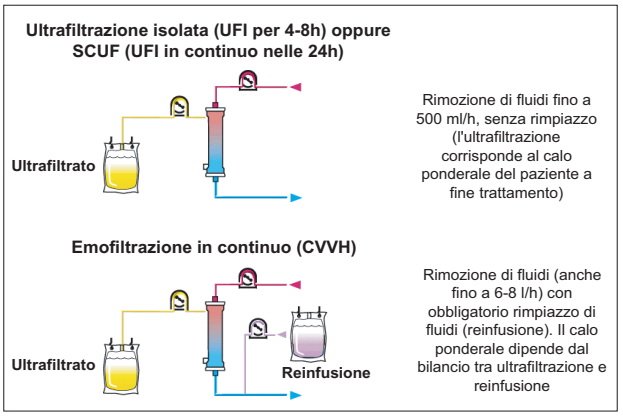

Figura 6. *Ultrafiltrazione ed emofiltrazione in continuo (CVVH). SCUF = ultrafiltrazione lenta continua; UFI = ultrafiltrazione isolata.*

Nell'HF, in parallelo alla sottrazione di fluidi per ultrafiltrazione, deve avvenire necessariamente sempre una reinfusione totale o parziale di fluidi attraverso il circuito (in media 2-3 l/h nelle emofiltrazioni in continuo o CVVH, ma anche fino a 6-8 l/h nelle HF ed emodiafiltrazioni ad alti volumi eseguite in nefrologia)[10] (Figura 6). Nell'HF quindi il calo ponderale dipenderà dal bilancio tra uscite (quantità di ultrafiltrato prodotta) ed entrate (quantità di fluidi rimpiazzati attraverso il circuito). Può verificarsi anche il caso in cui, anche per volumi elevati di fluidi sottratti, non si verifichi alcun calo ponderale, se in parallelo avviene la reinfusione di fluidi in quantità pari all'entità dell'ultrafiltrazione. Al termine del trattamento una rilevante quantità di acqua plasmatica sarà stata sostituita con liquido di reinfusione, di composizione sovrapponibile all'acqua plasmatica "pulita", e quindi il paziente sarà stato "depurato".

Se, ad esempio, una UFI prevede un calo ponderale di 0.6 kg/h per 8h, al termine del trattamento al paziente verranno sottratti 4.8 litri di acqua plasmatica senza rimpiazzo, con un

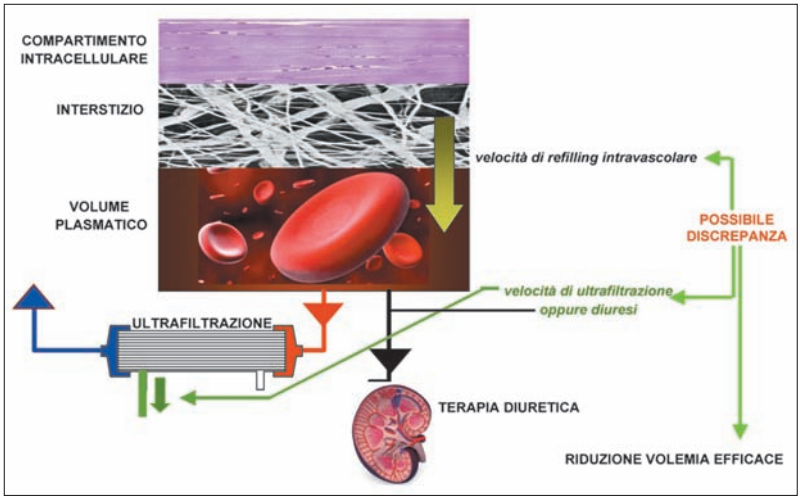

Figura 5. *L'equilibrio tra sottrazione di fluidi in ultrafiltrazione (o per effetto dei diuretici) e refilling vascolare assicura il mantenimento della volemia del paziente e quindi la sua stabilità emodinamica.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

calo ponderale corrispondente di 4.8 kg. Nel caso di una CVVH eseguita nelle 24h, lo stesso calo ponderale potrà essere ottenuto impostando una velocità di ultrafiltrazione di 3 l/h e reinfondendo in parallelo solo 2800 ml/h della soluzione di reinfusione. A parte il calo ponderale, che è sovrapponibile nei due trattamenti, durante le 24h di CVVH saranno stati sottratti complessivamente 72 litri di acqua plasmatica, parzialmente sostituiti con 67.2 litri di soluzione di reinfusione.

È intuitivo come la capacità depurativa dell'HF sia notevolmente maggiore e, in teoria, senza limitazioni rispetto all'UFI, nella quale invece i volumi di fluidi rimossi sono limitati dal calo ponderale e dal rischio di ipovolemia. In definitiva, sia l'UFI che l'HF si basano sull'ultrafiltrazione come meccanismo di rimozione dei fluidi, ma l'UFI può servire solamente ad ottenere un calo ponderale, mentre l'HF può consentire anche la depurazione del paziente. Infatti in quest'ultima metodica, insieme all'acqua plasmatica "sporca" rimossa in quantità elevate, verranno rimosse anche sostanze "indesiderate" (come urea, creatinina, potassio, fosforo, ecc.). Dato che in parallelo avviene il rimpiazzo con acqua plasmatica "pulita", le concentrazioni di alcune sostanze diminuiranno progressivamente durante il trattamento. L'HF può essere eseguita in maniera intermittente (ad es. 4-8h scambiando volumi elevati), oppure continua nell'arco di 24h (CVVH)[10] e, contrariamente all'UFI, è in grado di correggere efficacemente l'uremia, gli squilibri acido-base, l'iposodiemia e l'iperpotassiemia. L'efficienza depurativa dipenderà dai volumi complessivi scambiati per trattamento o nelle 24h, pertanto è intuitivo come l'esecuzione di HF in continuo con volumi ≤1 l/h abbia una scarsa efficienza depurativa.

Ultrafiltrazione isolata ed emofiltrazione: complicanze ed aspetti economici del trattamento

L'UFI e l'HF possono presentare le stesse complicanze che si osservano in genere nel corso di RRT basate su di una circolazione extracorporea. Le più importanti, oltre a quelle legate al posizionamento ed alla gestione del catetere venoso centrale, sono quelle di tipo emodinamico (ipotensione), e quelle emorragiche legate all'uso dell'anticoagulante per il circuito in trattamenti di durata >4h (Tabella 1). La complicanza più frequente è sicuramente l'ipovolemia da eccessivo calo orario e/o complessivo di fluidi, con conseguenti fenomeni di ipotensione, ipoperfusione renale e rischio di successivo peggioramento della funzione renale[4,5,11].

I costi dell'UFI non sono facilmente quantificabili, in quanto dipendono non solo dal tipo di macchina e dal materiale di consumo utilizzato, ma anche dal numero dei trattamenti eseguiti e, soprattutto, dalla situazione organizzativa e logistica nella quale viene eseguito il trattamento (in cardiologia, nefrologia o in terapia intensiva). Pur essendo state proposte a livello sperimentale macchine miniaturizzate "indossabili" dal paziente[12], nella pratica clinica corrente l'UFI può essere eseguita con tre tipologie differenti di macchine (Tabella 2):

a) macchine "dedicate", di recente introduzione sul mercato, dotate di circuiti con filtri di superficie molto ridotta (0.12-0.25 m^2), K_{UF} basse (intorno a 5 ml/mmHg/h), ma dal costo elevato (circa 25 000$ per la macchina e fino a 900$ per un circuito negli Stati Uniti)[13];
b) macchine da terapia intensiva ottimizzate per le RRT in continuo (tipo CVVH);
c) macchine da emodialisi/HF standard, come quelle utilizza-

Tabella 1. Complicanze dell'ultrafiltrazione e dell'emofiltrazione.

Complicanze	Meccanismo	Conseguenze
Tecniche		
Embolia gassosa	Aria entra nel circuito extracorporeo per disconnessione nel segmento tra accesso venoso e pompa sangue	Insufficienza respiratoria acuta
Emolisi	Difetti nei tubatismi; creazione di pressioni fortemente negative nel circuito durante aspirazione del sangue	Insufficienza renale acuta Iperpotassiemia
Reazione da filtro	Liberazione di bradichinine o su base allergica	Complicanza rara. Possibile in caso di disinfezione con ossido di etilene
Coagulazione circuito	Attivazione dell'emostasi nei punti deboli del circuito (interfaccia aria-sangue, filtro, segmenti con ristagno)	Anemizzazione Aumentato fabbisogno trasfusionale
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 e basse pressioni di lavoro
Rottura del filtro	TMP eccessiva	Coagulazione del circuito, perdite ematiche
Emorragie	Anticoagulazione sistemica oltre a quella del circuito	Anemizzazione
Emodinamiche		
Ipotensione	Velocità di ultrafiltrazione maggiore della refilling rate	Sincope, shock
Perdita funzione renale	Ipotensione prolungata durante il trattamento	Oliguria post-UFI
CVC		
Puntura arteriosa	Puntura accidentale di vasi arteriosi durante posizionamento CVC	Emorragie locali, ematomi, emotorace (arteria succlavia)
Pneumotorace	Puntura pleurica accidentale durante posizionamento CVC	Insufficienza respiratoria acuta
Infezione	Infezione del sito di inserzione, passaggio intraluminale di patogeni, di solito Gram-positivi	Sepsi, shock settico, endocardite, ecc.
Occlusione CVC	Trombizzazione del lume del CVC	Malfunzionamento CVC
Stenosi venosa	Stenosi della vena centrale nella quale è posizionato il CVC (di solito succlavia)	Edema arto superiore, malfunzionamento CVC
Malfunzionamento	Collabimento della linea arteriosa durante aspirazione del sangue, occlusione parziale o totale della linea venosa del CVC	Durata ridotta del trattamento

CVC = catetere venoso centrale; TMP = pressione transmembrana; UFI = ultrafiltrazione isolata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

Tabella 2. Macchine per ultrafiltrazione ed emofiltrazione.

Macchine dedicate[a]	Macchine per terapia sostituiva di funzione renale in continuo[b]	Macchine per emodialisi/filtrazione standard[c]
Aquadex Flexflow 100 (CHF Solutions Inc)	Prismaflex (Gambro-Hospal)	AK 200 ULTRA S (Gambro)
Dedyca (Bellco)	Multiflow (Fresenius)	Artis (Gambro)
	Genius (Fresenius)	4008 H (Fresenius)
	Lynda (Bellco)	5008 (Fresenius)
	Aquarius (Edwards)	Formula (Bellco)
		Integra (Bellco)

[a]solo ultrafiltrazione, utilizzabile anche con accesso venoso periferico; [b]presuppongono l'utilizzo di sacche sterili per il liquido di reinfusione; [c]produzione del liquido di dialisi/reinfusione on-line.

te comunemente in nefrologia. Queste ultime rappresentano la soluzione più economica, dato che il costo di un filtro di ottima qualità ed ampia superficie (circa 1.3-2 m^2), con relativo circuito, è compreso tra 20 e 50€. Solamente le ultime due categorie di macchine sono in grado di eseguire anche l'HF, che nel caso delle macchine da terapia intensiva utilizzerà liquido di rimpiazzo sterile del commercio sotto forma di sacche, mentre nel caso delle macchine da emodialisi/HF utilizzerà liquido di reinfusione prodotto on-line da concentrati di sali, cioè in tempo reale dalla macchina durante il trattamento, con costi notevolmente inferiori (pochi centesimi di euro al litro).

I liquidi di reinfusione del commercio sono confezionati in sacche di liquido sterile da 5 litri a composizione relativamente standard per quanto riguarda il sodio, mentre è differente la quota di basi (presenti sotto forma di bicarbonato e/o di lattato, a concentrazioni di circa 30-32 mmol/l) e di potassio (esistono sacche con concentrazioni di potassio comprese tra 2 e 4 mmol/l). Il liquido di reinfusione prodotto on-line dalle macchine per HF utilizzate in nefrologia è a composizione variabile ma sovrapponibile al precedente; in questo caso, a differenza delle sacche del commercio, sarà possibile intervenire sulla composizione del liquido prodotto in un ampio range di concentrazioni per sodio, bicarbonato e potassio (ad es. nel caso del bicarbonato è possibile modificare la concentrazione in un range da 20 a 40 mmol/l, nel caso del potassio da 3 a 5 mmol/l).

Il costo di una HF dipende essenzialmente dai volumi scambiati (una sacca di liquido sterile da 5 litri costa circa 10€) e dal filtro/circuito utilizzati: a parità di qualità del materiale i costi sono di circa 150-250€ nel caso delle macchine per RRT in continuo da terapia intensiva, e di 20-50€ nel caso delle macchine per emodialisi/HF utilizzate in nefrologia.

Ultrafiltrazione nell'insufficienza cardiaca

Razionale, meccanismi ed obiettivi terapeutici

Le componenti del razionale per l'utilizzazione dell'UFI nel paziente cardiologico sono illustrate in Tabella 3. In parallelo vengono indicati e commentati i possibili obiettivi terapeutici proposti in letteratura[13-16], alla luce dei principi e delle caratteristiche operative del trattamento stesso prima descritti.

Il razionale più importante per l'UFI è sicuramente rappresentato dalla rimozione di fluidi. La ritenzione idrosalina e la conseguente congestione polmonare e sistemica sono infatti una caratteristica fondamentale nel paziente con insufficienza cardiaca[17-20], rappresentano un meccanismo centrale nella progressione della sindrome[21], oltre ad essere il principale fat-

Tabella 3. Razionale ed obiettivi terapeutici dell'ultrafiltrazione isolata (UFI) nell'insufficienza cardiaca.

Razionale	Obiettivo terapeutico	Commento
Regolazione bilancio fluidi	Risoluzione congestione sistemica e/o polmonare in tempi più brevi rispetto alla terapia tradizionale con diuretici	Rappresenta il razionale più importante per l'utilizzo dell'UFI nell'insufficienza cardiaca
Regolazione bilancio soluti	Correzione iposodiemia Correzione iperpotassiemia Correzione acidosi metabolica	Per le caratteristiche operative intrinseche del trattamento, una o anche più UFI non sono in grado di modificare nessuno di questi parametri
	Correzione uremia	Per le caratteristiche operative intrinseche del trattamento, una o anche più UFI hanno una capacità depurativa ininfluente ai fini della correzione dell'uremia
	Rimozione sostanze ad effetto miocardiodepressivo (citochine)	Tale razionale, oltre ad 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 il diuretico dell'ansa
Controllo omeostasi	Ripristino sensibilità ai diuretici	Razionale plausibile, ma non sufficientemente dimostrato
	Reset osmocettoriale	Non dimostrato
	Riduzione attivazione neurormonale	Possibile
Altro	Facilitazione nutrizione parenterale e/o enterale	Si tratta di un razionale puramente teorico, sulla base del numero e dei ritmi di UFI solitamente applicati in cardiologia
	Facilitazione somministrazione emoderivati	Con l'introduzione dell'eritropoietina in cardiologia le necessità trasfusionali dei pazienti con insufficienza cardiaca si sono ridotte, e comunque tale razionale di per sé non è sufficiente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

tore responsabile della sintomatologia critica nelle fasi di scompenso acuto[18] ed un fattore prognostico negativo sulla funzione renale[22] e sulla sopravvivenza[18]. Senza dubbio l'UFI è in grado di ridurre la congestione, l'espansione volemica ed anche l'edema interstiziale presente a livello dei vari organi ed apparati (compreso il cuore)[21]; particolarmente interessante sarebbe inoltre l'effetto di riduzione della pressione endoaddominale, documentato di recente nei pazienti con insufficienza cardiaca ed ascite[23]. Altre componenti del razionale dell'uso dell'UFI, basate su meccanismi di rimozione di soluti "miocardio-depressivi"[24], possono essere ragionevolmente escluse date le caratteristiche operative dell'UFI prima illustrate: per questo scopo sarebbero necessari trattamenti ben più efficienti, che rientrano nelle RRT ad elevata capacità di depurazione, come ad esempio l'emodiafiltrazione[25] o l'HF ad alti volumi[26]. Importanti obiezioni mosse all'uso dell'UFI per la rimozione di citochine sono riconducibili ad alcuni dati obiettivi: la discrepanza tra i ritmi elevati di produzione di citochine e la ridotta massa rimossa di tali soluti durante i trattamenti, il peso molecolare di tali sostanze (che può superare i 50 000 Da), l'emivita molto breve, infine l'aspecificità del trasporto convettivo, che rimuoverebbe sia sostanze proinfiammatorie che antinfiammatorie[27].

Si è già ampiamente discusso sul fatto che, proprio per le sue caratteristiche operative intrinseche, l'UFI non può correggere l'iposodiemia, l'iperpotassiemia, l'acidosi metabolica e altri squilibri. D'altra parte anche la necessità di nutrizione parenterale o enterale o la trasfusione di emoderivati, di per se stesse, difficilmente possono rappresentare indicazioni clinicamente rilevanti. Infine, anche il possibile effetto positivo dell'UFI legato alla differente composizione in sodio dell'ultrafiltrato rispetto alle urine (isotonicità rispetto a ipotonicità), non rappresenta al momento un razionale sufficiente. Occorre sottolineare il fatto che una diuresi isotonica, o anche moderatamente ipertonica in sodio, può essere ottenuta anche con i diuretici, se si associano farmaci a diverso meccanismo d'azione, che permetta di ottenere un blocco sequenziale del nefrone (ad es. diuretici dell'ansa + tiazidici + antialdosteronici)[28]. Maggiore peso clinico potrebbe avere, almeno in teoria, la più agevole prevedibilità in termini temporali e quantitativi dell'effetto depletivo dell'UFI rispetto al diuretico, con più facile modulazione del calo ponderale in rapporto alla *refilling rate*. Non è da escludere, infine, che l'ultrafiltrazione possa comportare una minore attivazione della macula densa rispetto ai diuretici dell'ansa, per l'arrivo ad essa di un minore carico di sodio, con conseguente ridotta attivazione neurormonale attraverso il sistema renina-angiotensina-aldosterone[29]. Anche in questo caso, tuttavia, al momento non sono disponibili dati di superiorità dell'UFI sui diuretici che possano dare utili indicazioni ai fini clinici; sotto questo punto di vista invece potrebbe essere razionale l'associazione di antagonisti dei recettori A1 per l'adenosina ai diuretici[29,30].

Effetti emodinamici, respiratori e neurormonali dell'ultrafiltrazione isolata

Gli effetti emodinamici dell'UFI sono illustrati nella Tabella 4. In pazienti in classe NYHA II-IV l'UFI, qualora eseguita impostando un calo ponderale che non ecceda la velocità di *refilling,* non sarebbe associata ad effetti negativi di rilievo sulla portata cardiaca, sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa sistemica[8]; le resistenze vascolari periferiche sono invariate o ridotte, così come le resistenze vascolari polmonari, mentre le pressioni atriale destra, di incuneamento e polmonare sono ridotte; in parallelo migliora l'ossigenazione[31-35]. Un approccio aggressivo al calo ponderale può comportare effetti negativi, sia in termini emodinamici che sulla funzione renale[31]; a tale proposito, se necessario, nei pazienti con instabilità emodinamica l'UFI può essere eseguita nel corso delle 24h[36]. Gli effetti positivi dell'UFI sono stati interpretati sulla base di differenti meccanismi, alcuni dei quali fanno riferimento al miglioramento complessivo della funzione cardiopolmonare, in particolare ad una più favorevole interazione cuore/polmone, oltre che alla riduzione del lavoro respiratorio (Tabella 5). A supporto dell'ipotesi di una ridotta attivazione neurormonale viene indicata la riduzione dei livelli di noradrenalina[33], spiegata con meccanismi non completamente definiti: rimozione durante l'ultrafiltrazione; aumento della clearance metabolica per miglioramento della perfusione e riduzione della congestione, con conseguente aumento della metabolizzazione renale e polmonare; riduzione dello *spillover* renale; riattivazione dello stimolo inibitorio riflesso a partenza dal cuore, attraverso la riduzione del volume diastolico, nonché dello stimolo inibitorio riflesso a partenza dai polmoni, attraverso la risoluzione della congestione polmonare; infine, modulazione della sensibilità barocettoriale[33].

Gli studi clinici sull'ultrafiltrazione isolata in cardiologia

L'UFI è impiegata in ambito nefrologico da circa 60 anni allo scopo di ridurre la congestione polmonare e sistemica[37-40]. Viene solitamente eseguita durante l'emodialisi come parte

Tabella 4. Effetti emodinamici dell'ultrafiltrazione isolata nell'insufficienza cardiaca.

Parametro emodinamico	Effetti dell'ultrafiltrazione isolata
Indice cardiaco	Invariato o aumentato
Frequenza cardiaca	Invariata
Pressione arteriosa media	Invariata
Resistenze vascolari periferiche	Invariate o ridotte
Pressione atriale destra	Ridotta
Pressione polmonare	Ridotta
Pressione capillare polmonare	Ridotta
Resistenze vascolari polmonari	Invariate o ridotte

Tabella 5. Effetti positivi dell'ultrafiltrazione isolata sulla funzione cardiopolmonare nell'insufficienza cardiaca: meccanismi proposti.

Cuore e circolo periferico	Polmone
Riduzione edema cardiaco	Riduzione acqua extravascolare polmonare
Miglioramento funzione diastolica (miglioramento interazione cuore/polmone)	Miglioramento degli scambi gassosi (riduzione effetto shunt)
Riduzione postcarico (ridotta vasocostrizione periferica per aumentata clearance delle catecolamine) (?)	Riduzione spazio morto, aumento capacità vitale, aumento compliance polmonare
Riduzione sostanze ad azione miocardiodepressiva (?)	Riduzione lavoro respiratorio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

Tabella 6. Studi clinici recenti sugli effetti dell'ultrafiltrazione isolata nell'insufficienza cardiaca.

Studio	Tipologia pazienti e trattamento	Endpoint	Risultati	Quantità UF e calo ponderale	Commenti
Bart et al.[48], 2005 RAPID-CHF	Studio randomizzato - 20 UFI periferica (1 UFI 8h) - 20 terapia standard	Calo ponderale a 24h Rimozione fluidi 24-48 CHF e dyspnea score Δ elettroliti plasmatici durata ospedalizzazione	Maggiore rimozione fluidi in UF, con miglioramento CHF e dyspnea score Non differenze nel calo ponderale, non Δ creatinina	4650 vs 2838 ml con diuretico Calo ponderale 2.5 vs 1.86 kg Dosi diuretico: 160 mg Furosemide ev gruppo terapia standard, 80 mg gruppo UFI	UFI periferica in pazienti con ADHF Esclusi pazienti con instabilità dinamica
Costanzo et al.[51], 2005 EUPHORIA	Serie di casi ADHF Pazienti "resistenti al diuretico" 1 UFI/ pazienti "early UFI" a circa 5h dal ricovero 2.6 UFI/paziente UFI 8h	MLWHFQ BNP classe NYHA	60% dei pazienti dimessi in 3 giorni Miglioramento MLWHFQ Riduzione BNP Miglioramento classe NYHA Miglioramento clinico persistente a 30 e 90 giorni	8654 ± 4205 ml Calo ponderale 6 kg Dosi diuretico: non indicate	A 90 giorni aumento della percentuale di pazienti in trattamento con diuretici, β-bloccanti, ACEI e ARB
Liang et al.[52], 2006	Serie di casi ADHF 11 pazienti Pazienti "resistenti al diuretico" 32 trattamenti	Δ creatinina e BUN ↓ fluidi complessiva Complicanze (emorragie, ecc.)	Calo ponderale Non Δ creatinina e BUN	32 trattamenti 13: >3500 ml 11: 2500-3500 ml 8: ≤2500 ml 5 pazienti: ↑ creatinina >0.3 mg/dl, 5 pazienti: HD Mortalità 6 mesi 55%	UFI periferica
Dahle et al.[53], 2006	Serie di casi 9 pazienti	Δ peso corporeo ↓ fluidi totale in UFI	Calo ponderale Rimozione di fluidi in UFI	Velocità UFI 400 ml/h per 4h, poi 200 ml/h Durata 33.3 ± 20h UFI totale 7.0 ± 4.9 l Calo ponderale 6.2 ± 5 kg	
Costanzo et al.[54], 2007 UNLOAD	200 pazienti con ADHF random 100 UFI periferiche 100 trattamento diuretico 1 singola UFI entro 24h dal ricovero (Durata a discrezione del medico)	Endpoint primari: - calo ponderale - dispnea a 48h Endpoint secondari: - calo ponderale a 48h - valutazione dispnea - riospedalizzazione Sicurezza: Δ funzione renale, Δ elettroliti, Δ PA	Maggior calo ponderale rispetto al gruppo in trattamento diuretico Dyspnea score simile ↓ riospedalizzazione Non Δ creatinina Non Δ ipotensione	Rimozione media 241 ml/h per 12.3 ± 12h (max 500 ml/h) Calo ponderale 5.0 ± 3.1 vs 3.1 ± 3.5 kg con diuretici	UFI con accesso venoso periferico o attraverso CVC (non definite le percentuali relative)
Jaski et al.[55], 2008	Serie di casi 100 pazienti 1 o più sessioni UFI			UFI 7.1 ± 3.9 l (mediana 6.3 l) in 2 ± 1.2 sedute UF (2-6 l in 8-12 sedute)	Calo ponderale 6.3 ± 6.4 kg (mediana 6 kg)

ACEI = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ADHF = insufficienza cardiaca avanzata; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; BNP = peptide natriuretico cerebrale; BUN = azoto ureico ematico; CHF = insufficienza cardiaca congestizia; HD = pazienti trattati con emodialisi; MLWHFQ = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; PA = pressione arteriosa; UFI = ultrafiltrazione isolata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

integrante ed insostituibile del trattamento dei pazienti uremici in RRT cronica. A partire dalla fine degli anni '80, con la pubblicazione degli studi sugli effetti cardiopolmonari dell'UFI nel paziente con insufficienza cardiaca[31-35,41-46], il suo uso si è esteso anche in ambito cardiologico al di fuori delle unità di dialisi. È tuttavia in anni recenti, anche in seguito alla commercializzazione di macchine semplificate, che l'interesse verso la metodica è aumentato, soprattutto in ambiente cardiologico[47-55]. Nella Tabella 6[48,51-55] vengono riassunti alcuni dei lavori più recenti sull'argomento. Complessivamente – questo vale anche per gli studi pubblicati in precedenza – nella maggior parte dei casi si tratta di descrizioni di casistiche di scarsa numerosità, senza gruppo di controllo, e con follow-up limitato al massimo a 90 giorni. Fa eccezione uno studio randomizzato del 2007, indicato con l'acronimo UNLOAD[54], nel quale gli autori hanno confrontato l'UFI (una singola UFI entro 24h dal ricovero) con la terapia diuretica in pazienti relativamente stabili, valutando come endpoint primari il calo ponderale e la dispnea a 48h, oltre al tasso di riospedalizzazione. Il lavoro, seppur importante, soffre di alcuni limiti metodologici (Tabella 7), e ad una lettura attenta non si dimostra in grado di documentare l'effettiva superiorità dell'UFI sulla terapia diuretica, quest'ultima attuata tra l'altro in maniera inadeguata rispetto agli attuali standard cardiologici[3,56].

In conclusione, l'obiettivo del controllo del bilancio idrosalino e la correzione della congestione sistemica e polmonare rivestono sicuramente un ruolo centrale nella patogenesi, nel trattamento e presumibilmente nella prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca, oltre a rappresentare il razionale più forte per l'utilizzo dei trattamenti depletivi. Appare tuttavia prematuro concludere in favore della dimostrazione definitiva che tale approccio sia in grado di modificare la prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca; ciò indipendentemente da come venga raggiunto l'obiettivo terapeutico: antagonisti dell'ormone antidiuretico[57,58], diuretici[59] o UFI[54]. A tale riguardo, un limite metodologico importante potrebbe essere rappresentato dal fatto che, al di là dell'obiettivo della terapia depletiva, quantificato nel calo ponderale, potrebbero essere importanti anche le modalità di raggiungimento dell'obiettivo stesso. In altre parole, strategie differenti di correzione della ritenzione idrosalina e della congestione potrebbero avere un diverso impatto sulla prognosi dei pazienti, indipendentemente dalla rispettiva capacità di consentire il raggiungimento del peso secco.

Non sono attualmente disponibili studi controllati sugli effetti dell'UFI sulla mortalità, così come d'altronde nel caso dei diuretici[60].

Tabella 7. Limiti dello studio UNLOAD[54].

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 ev raccomandata dalle linee guida ACC/AHA 2005
Vie e modalità di somministrazione non ottimali dei diuretici dell'ansa
Difficoltà nella valutazione del sovraccarico di fluidi nei due gruppi
Velocità di ultrafiltrazione e durata dell'UFI a discrezione del medico
L'endpoint primario (calo ponderale in UFI) in uno dei due gruppi era direttamente influenzabile dal medico
Mancata dimostrazione della maggiore "fisiologicità" neurormonale ipotizzata per la rimozione di fluidi in UFI rispetto a quella ottenuta con i diuretici
I due gruppi non erano controllati in merito alla quantità totale di fluidi rimossi al termine del trattamento
Il minor tasso di ricovero dopo UFI spiegabile almeno in parte con effetto trial e con maggior 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 (circa 900$/UFI)

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; UFI = ultrafiltrazione isolata.

Ultrafiltrazione isolata e funzione renale

In corso di insufficienza cardiaca la compromissione della funzione renale è frequente e spesso misconosciuta, ed è considerata un fattore di rischio indipendente per aumentata morbilità e mortalità ospedaliera[61-65]. In tale condizione clinica la funzione renale assumerebbe addirittura una rilevanza prognostica pari, se non superiore, a quella della stessa funzione cardiaca[65,66].

Un effetto peggiorativo sulla prognosi è stato attribuito all'uso dei diuretici ad elevato dosaggio, fornendo in questo modo un razionale per l'utilizzo di metodiche alternative ai fini della sottrazione di fluidi, come ad esempio l'UFI. A tale proposito è da sottolineare che l'effetto prognostico negativo dei diuretici è dimostrato solamente in studi di associazione[67-69]; per tale motivo l'uso di diuretici dell'ansa ad elevato dosaggio – e la stessa condizione di resistenza ad essi, quasi sempre definita in maniera inadeguata sulla base di dose, vie e modalità di somministrazione dei farmaci – potrebbero semplicemente rappresentare marker di gravità, più che agenti causali[69].

I dati sui possibili effetti (positivi o negativi) dell'UFI sulla funzione renale nel paziente cardiologico sono scarsi e derivano quasi esclusivamente da studi di tipo osservazionale in casistiche di limitata numerosità, con pazienti che ricevevano 1-2 trattamenti (fino a 5 UFI solamente in uno studio) (Tabella 8)[48,51-55,70]. Con l'eccezione di un solo studio, nel quale erano misurati velocità di filtrazione glomerulare e flusso plasmatico renale[70], negli altri la funzione renale era valutata esclusivamente in base ai valori di creatininemia; in generale non si osservavano variazioni significative della funzione renale né, come si è detto, vantaggi evidenti quando il trattamento era confrontato con la terapia diuretica[71].

Le indicazioni all'ultrafiltrazione isolata nel paziente cardiologico

Le indicazioni proposte per l'UFI nel paziente cardiologico sulla base di quanto è disponibile nelle linee guida sono illustrate nella Tabella 9[72-76]. L'unica vera indicazione che attualmente emerge è quella legata alla correzione del sovraccarico di fluidi (sistemico e/o polmonare), in presenza di una condizione di reale refrattarietà ai diuretici e/o di situazioni di emergenza, legate ad insufficienza respiratoria acuta (ad es. l'edema polmonare in un paziente oligurico). Restano aperti alcuni problemi per quanto riguarda la definizione di refrattarietà ai diuretici (dose di diuretico e/o volume di diuresi e/o calo ponderale, ecc.), nonché il *timing,* il ritmo e la durata dei trattamenti, oltre che per l'individuazione dei pazienti ad essi candidati. A tale proposito è da sottolineare che, negli studi fisiopatologici inizialmente condotti sull'UFI nell'insufficienza cardiaca, le casistiche studiate comprendevano anche pazienti in classe NHYA II-III[32-35]: tale scelta può essere giustificata nel contesto della valutazione degli effetti emodinamici e cardio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

Tabella 8. Effetti renali dell'ultrafiltrazione isolata.

Studio	Disegno studio e protocollo	N. pazienti	Modalità UFI	Creatininemia pre-UFI (mg/dl)	Creatininemia post-UFI (mg/dl)	Commenti
Bart et al.[48], 2005 RAPID-CHF	Studio randomizzato e controllato Precoce, singola UFI di 8h + terapia tradizionale soltanto (sedute aggiuntive di UF intraprese solo una volta raggiunti gli obiettivi a 24h)	40	Velocità di ultrafiltrazione 500 ml/h Volume di UF 4650 ml a 24h nel gruppo sottoposto a UFI	1.6	1.9	Non differenze significative nella funzione renale tra il gruppo UF e il gruppo in terapia diuretica (in quest'ultimo, creatininemia basale 1.8 mg/dl e creatininemia a 48h da UFI 1.9 mg/dl)
Costanzo et al.[51], 2005 EUPHORIA	Assenza di gruppo di controllo 1 seduta di UFI per ogni paziente	20	Massima velocità 500 ml/h UF interrotta alla risoluzione dei sintomi	2.12	2.2	Non variazioni significative di funzione renale
Liang et al.[52], 2006	Assenza di gruppo di controllo Numero di sedute di UFI a discrezione del medico (da 1 a 5 sedute)	11	32 sedute di UFI in totale, ciascuna di 8h	2.2	2.3 (in 5 pazienti aumento della creatininemia >0.3 mg/dl)	Non variazioni significative nei valori medi di creatininemia In 4 pazienti necessità di dialisi durante il ricovero 1 paziente sottoposto a dialisi in un ricovero successivo
Dahle et al.[53], 2006	Serie di casi Sedute di UFI interrotte a discrezione del medico	9	400 ml/h per 4h, quindi 200 ml/h Durata media UFI: 33.3 ± 20h	1.4	1.4	Non variazioni significative di funzione renale
Costanzo et al.[54], 2007 UNLOAD	Studio randomizzato controllato Singola, precoce seduta UFI (entro 24h dal ricovero) Durata e velocità di ultrafiltrazione a discrezione del medico	200 200	Velocità di ultrafiltrazione 500 ml/h Rimozione media 241 ml/h per 12.3 ± 12h	1.5	Trend verso aumento nel gruppo UFI	Non variazioni significative di funzione renale tra gruppo in UFI e gruppo in terapia diuretica Percentuale di pazienti con incremento di creatininemia >0.3 mg/dl maggiore nel gruppo UF a 24h, 48h e alla dimissione (sebbene senza significatività statistica)
Jaski et al.[55], 2008	Assenza di gruppo di controllo Analisi retrospettiva Ogni paziente con 1 o più sedute di UFI	100	In ogni seduta, 2-6 l di fluido rimosso in 8-12h (totale 7 l in 2.1 sedute per ospedalizzazione)	1.8	1.9	Non variazioni significative di funzione renale
Rogers et al.[70], 2008	Studio randomizzato controllato Singola seduta di UFI entro le prime 24h dal ricovero (sottostudio del trial UNLOAD)	19	Velocità di ultrafiltrazione 500 ml/h	GFR 37 ml/min	Non nota	Non differenze significative in GFR, RBF e FF tra il gruppo in UFI e il gruppo in terapia diuretica Impiego dello iotalamato per la misurazione della GFR Decremento di GFR di 3.4 ml/min nel gruppo UFI e di 3.6 ml/min nel gruppo in terapia diuretica

FF = frazione di filtrazione; GFR = velocità di filtrazione glomerulare; RBF = flusso ematico renale; UFI = ultrafiltrazione isolata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

Tabella 9. Indicazioni all'ultrafiltrazione isolata nell'insufficienza cardiaca in base alle linee guida disponibili[72-76].

American College of Cardiology/American Heart Association	In presenza di disfunzione renale severa o di edema refrattario al trattamento, l'ultrafiltrazione o l'emofiltrazione può rendersi necessaria al fine di conseguire un adeguato controllo della ritenzione dei fluidi, determinando un rilevante beneficio clinico e ripristinando la responsività ai diuretici dell'ansa somministrati a dosaggio standard
European Society of Cardiology	Nell'insufficienza cardiaca acuta possono essere prese in considerazione l'ultrafiltrazione o la dialisi nel caso di resistenza ai diuretici, se coesiste insufficienza renale
Heart Failure Society of America	Se la congestione non migliora dopo terapia diuretica, possono essere prese in considerazione le seguenti alternative: - restrizione sodica e di fluidi, - aumento del dosaggio dei diuretici dell'ansa, - infusione continua dei diuretici dell'ansa, oppure - aggiunta di un secondo tipo di diuretico per via orale (metolazone o spironolattone) o endovenosa (clorotiazide) Come quinta opzione, può essere presa in considerazione l'ultrafiltrazione (forza di evidenza C)
Canadian Cardiovascular Society	In pazienti altamente selezionati, può essere presa in considerazione l'ultrafiltrazione veno-venosa lenta continua eseguita in maniera intermittente, previa consultazione di un nefrologo o uno specialista, esperti nell'utilizzo dell'ultrafiltrazione in pazienti ospedalizzati sotto stretta osservazione
American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association	L'ultrafiltrazione rappresenta un'opzione ragionevole nei pazienti con congestione refrattaria non responsivi alla terapia medica (classe IIa, livello di evidenza B)

polmonari della metodica, ma difficilmente può vedere un'estesa applicazione nella pratica clinica. Per il momento, quindi, l'UFI rimane un provvedimento terapeutico da considerare non alternativo ma complementare ai diuretici, da riservare a quelle situazioni di reale refrattarietà al trattamento farmacologico, in cui il paziente rimane in bilancio positivo di fluidi nonostante una corretta restrizione idrosalina ed un trattamento diuretico ottimale (dosi massimali, infusione endovenosa, blocco sequenziale del nefrone, ecc.). Infine, nel caso in cui il paziente, oltre alla refrattarietà vera ai diuretici (spesso associata ad oliguria) presenti anche necessità di depurazione (iperpotassiemia, azotemia, acidosi metabolica, ecc.), non vi è indicazione all'UFI, ma è necessario passare direttamente ad altre modalità di RRT ad elevata efficienza depurativa (emodialisi o HF)[1,4].

L'emofiltrazione nella profilassi della nefropatia da mezzo di contrasto iodato

L'utilizzazione delle metodiche di RRT è stata proposta per la prevenzione della RCIN, che rappresenta una delle forme di insufficienza renale acuta più frequenti nel paziente ospedalizzato ed un problema clinico rilevante per l'aumento del numero di pazienti a rischio (soprattutto con insufficienza renale cronica e diabete)[77]. La patogenesi della RCIN è complessa e ad essa concorrono diversi fattori (vasocostrizione, effetto citotossico diretto, ecc.), che agiscono presumibilmente in tempi differenti; il danno inizierebbe tuttavia piuttosto precocemente, e probabilmente già durante i primi minuti della somministrazione del mezzo di contrasto (MdC)[78-80].

La maggior parte delle modalità di RRT consente un'agevole rimozione dei MdC in tempi relativamente brevi[81-83]. I MdC iodati infatti hanno caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche che ne consentono un'ottima clearance da parte dei filtri comunemente utilizzati, essendo essi costituiti da molecole idrosolubili con peso molecolare relativamente basso (620-850 Da per i MdC a bassa osmolarità, come iomeprolo, iopromide, iohexolo e iopentolo; 1550-1650 Da per i MdC iso-osmolari come iodixanolo e iotrolan), con legame farmaco-proteico minimo e volume di distribuzione corrispondente al volume extracellulare[83]. Gli studi in letteratura documentano rimozioni fino al 75-80% della dose di MdC somministrata dopo 4h di trattamento[81-83]. Purtroppo, anche a fronte di una rimozione efficiente, la maggior parte degli studi (basati soprattutto sull'emodialisi postprocedurale) non ha consentito di sostanziare effettivi positivi rilevanti con l'applicazione di metodiche di RRT nella profilassi della RCIN (Tabella 10)[2,84-92]. L'HF, sotto forma di CVVH iniziata contemporaneamente[89] o subito prima della procedura e ripresa immediatamente dopo[2,90], sarebbe associata invece ad una riduzione dell'incidenza di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min). È da sottolineare che, complessivamente, i dati della letteratura sono di difficile interpretazione e sicuramente non definitivi per problemi di numerosità delle casistiche, di metodo e di disomogeneità dei protocolli attuati (ad es. per le notevoli differenze nelle quantità di MdC utilizzato). Facendo riferimento specifico all'HF sono state avanzate numerose obiezioni[93,94]. In tali studi, 6h di HF pre-somministrazione e 18h post-somministrazione di MdC si associavano ad una significativa riduzione dell'incidenza di RCIN, valutata in base alla creatininemia (5 vs 50%, p <0.001), a una riduzione della mortalità ospedaliera (2 vs 14%, p = 0.02) e della mortalità ad 1 anno (10 vs 30%, p = 0.01)[2]. Tali dati erano confermati da un secondo studio degli stessi autori[90]. Questi lavori presentano tuttavia problemi importanti per quanto riguarda la valutazione dell'endpoint primario: dopo circa 30h di HF i valori di creatininemia risultano comunque favorevolmente modificati dalla metodica depurativa di per se stessa e, pertanto, scarsamente attendibili ai fini della dia-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

Tabella 10. Studi clinici sull'impiego delle metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato.

Studio e tipo MdC	Dose di MdC (ml)	Creatininemia (mg/dl)	Procedure impiegate	Modalità	Incidenza di RCIN
Moon et al.[84], 1995 Iohexolo	HD 102 ± 67	4.58 ± 1.45 (n=13)	Idratazione prima e dopo, al fine di ottenere elevato volume di diuresi	HD 1-4h dopo MdC Cuprophan 1 m^2 (polisulfone in 1 paziente) Durata della seduta 6h QB 190 (100-300) ml/min	Nessun episodio di RCIN
Lehnert et al.[85], 1998 Ipo-osmolare	Non-HD 224 ± 96 HD 245 ± 130	2.25 ± 0.20 (n=15) 2.57 ± 0.24 (n=15)	Idratazione salina prima e dopo MdC in tutti i pazienti	HD il prima possibile Polisulfone 1 m^2 Durata della seduta 3h QB 139 ± 8 ml/min	Non-HD 47% p = NS HD 53%
Vogt et al.[86], 2001 Iopentolo	Non-HD 143 ± 115 HD 210 ± 143	3.48 ± 1.19 (n=58) 3.57 ± 1.27 (n=55)	Sol. salina 1 ml/kg/h, 12h prima e dopo MdC Sol. salina 12h prima del MdC	HD 30-280 min dopo MdC Polisulfone 1-1.3 m^2 Durata della seduta 3.1 ± 0.7h QB 180 ± 42 ml/min	Non-HD 26% HD 31% p = NS
Huber et al.[87], 2002 Iomeprolo	HD 278 ± 160	3.98 ± 1.78 (n=31)	Urea (40 mmol/l) nel dialisato per evitare disequilibrio	HD 60 min dopo MDC Polisulfone 1.3 m^2 Durata della seduta 4.3 ± 1h QB 247 ± 57 ml/min	HD 61%
Marenzi et al.[2], 2003 Iopentolo	Non-CVVH 258 ± 132 CVVH 264 ± 88	3.1 ± 1.0 (n=56) 3.0 ± 1.0 (n=58)	Idratazione salina (0.5-1 ml/kg/h da prima a 24h dopo MdC)	CVVH 4-6h prima del MdC fino a 18-24h dopo MdC Polisulfone 0.7 m^2 UF 1000 ml/h Rapporto UF/reinfusione: 1	50% 5% p <0.001
Frank et al.[88], 2003 Iomeprolo	Non-HD 86 ± 21 HD 77 ± 27	4.18 ± 1.09 (n=10) 3.88 ± 1.29 (n=7)	Sol. salina 1 l 6h prima e dopo MdC, sia nei pazienti non-HD che in quelli HD	HD concomitante al MdC Polisulfone 1.3 m^2 Durata della seduta 4h QB 200 ml/min	
Gabutti et al.[89], 2003 Ioxeholo	CVVHDF 208 ± 146	2.59 ± 0.6 (n=26)		CVVHDF immediatamente prima del MdC, per 10h PAN 0.9 m^2 QB 150 ml/min	37%
Marenzi et al.[90], 2006 Iopentolo	Non-CVVH 232 ± 144 Post-CVVH 237 ± 122 Pre-CVVH 223 ± 131	n=30 n=31 n=31	Idratazione salina 12h prima e per 12h dopo MdC Idratazione 12h prima seguita da CVVH (18-24h) CVVH 6h prima e per 17-24h dopo MdC	Velocità di UF 1000 ml/h e rapporto UF/reinfusione: 1 sia in post- che in pre-CVVH	40% 26% 3% p = 0.013
Reinecke et al.[91], 2007 Iopromide	Idratazione 184 ± 132 Idratazione+HD 184 ± 80 Idratazione – NAC 197 ± 80	1.4 (n=140) 1.5 (n=138) 1.5 (n=146)	Pre: 500 ml glucosio 5% + 500 ml isotonica NaCl per 12h Post: 500 ml 5% glucosio + 500 ml isotonica NaCl per 12h NAC per os 4 dosi da 600 mg	HD per 120 min, flusso ematico 180 ml/min, velocità totale di ultrafiltrazione = 0 Polisulfone 1.6 m^2	6.1% 15.9% 5.3%
Lee et al.[92], 2007 Iohexolo	HD+idratazione 106.8 ± 44 Idratazione 108.1 ± 32.6	4.9 ± 1.3 (n=42) 4.9 ± 16 (n=40)	Sol. salina 1 ml/kg/h per 6h prima e 12h dopo MdC	Membrana polisulfone alto flusso, QB 150 ml/min, durata 4h	CrCl a 4 giorni (ml/min/1.73 m^2): 12.8 ± 3.5 → HD 10.4 ± 4.4 → idratazione

CrCl = clearance della creatinina; CVVH = emofiltrazione veno-venosa continua; CVVHDF = emodiafiltrazione veno-venosa continua; HD = pazienti trattati con emodialisi; MdC = mezzo di contrasto; NAC = N-acetilcisteina; Non-HD, pazienti non trattati con emodialisi; PAN = poliacrilonitrile; QB = velocità di flusso ematico; RCIN = nefropatia da mezzo di contrasto iodato; UF = ultrafiltrazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

gnosi di RCIN, o della valutazione della funzione renale. Inoltre in tali studi i pazienti sottoposti ad HF erano ricoverati in ambiente intensivo per consentire l'esecuzione della RRT: in tale contesto esso poteva quindi giovarsi di un regime di monitoraggio e di terapia non paragonabile a quello del gruppo di controllo (collocato in un reparto di degenza ordinaria). Va poi segnalato che i pazienti sottoposti ad HF erano sottoposti a terapia anticoagulante con eparina in infusione continua, necessaria per l'esecuzione della terapia depurativa, non praticata nel gruppo di controllo. Tale regime di trattamento, oltre a creare un'evidente discrepanza tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo, potrebbe in parte giustificare la minor incidenza di complicanze e di eventi avversi registrata nei pazienti sottoposti ad HF. Altre obiezioni derivano dall'analisi delle modalità operative della metodica di HF utilizzata, caratterizzata da una bassissima efficienza di rimozione del MdC (1 l/h di volumi scambiati), mentre l'alcalinizzazione inevitabilmente ottenuta nei pazienti in HF (e non praticata nel gruppo di controllo) potrebbe contribuire a spiegare, almeno in parte, il beneficio osservato, anche alla luce dei risultati positivi degli studi sull'utilizzazione del bicarbonato nella profilassi della RCIN[95]. Infine è da tenere in considerazione che un'HF periprocedurale attuata in continuo, come proposto dagli autori, potrebbe avere un impatto logistico difficilmente sostenibile, visto il numero di pazienti teoricamente da trattare, oltre che presentare costi particolarmente elevati in caso di implementazione su larga scala[96]. In conclusione, sono necessari ulteriori studi prima di poter estendere l'impiego dell'HF nella pratica clinica per la profilassi della RCIN.

Riassunto

Le metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale si sono recentemente diffuse anche in ambito cardiologico, con indicazioni che vanno al di là di quelle più classicamente nefrologiche, quali l'insufficienza renale cronica in fase terminale, l'insufficienza renale acuta, le intossicazioni, ecc. Su queste basi è stato proposto l'impiego dell'ultrafiltrazione isolata (UFI) per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e dell'emofiltrazione (HF) periprocedurale per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato (RCIN).

Il sovraccarico di fluidi, con la congestione sistemica e polmonare che ne consegue, permane un problema cruciale nei pazienti con scompenso cardiaco, e la ritenzione di liquidi è una caratteristica non infrequente negli stadi più avanzati di questa sindrome. Allo stesso modo, la RCIN rappresenta sempre più una complicanza maggiore derivante dall'uso dei mezzi di contrasto iodati, responsabile di un significativo numero di episodi di danno renale acuto in pazienti ospedalizzati; inoltre, si ritiene che la RCIN sia associata a effetti avversi a breve e lungo termine sulla prognosi dei pazienti e sui costi.

Questa rassegna si propone di illustrare i principi generali della terapia sostitutiva della funzione renale, facendo riferimento alle metodiche utilizzate in ambito cardiologico. Saranno approfonditi i meccanismi di trasporto dei fluidi e dei soluti attraverso le membrane semipermeabili, definendo gli aspetti operativi, gestionali ed economici dei differenti trattamenti ed illustrando gli effetti emodinamici, renali e sul bilancio idrosalino. Saranno inoltre discusse le evidenze disponibili in letteratura sull'impiego dell'UFI nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e sull'utilizzo dell'HF periprocedurale nella prevenzione della RCIN.

Il razionale, le indicazioni, il rapporto costo/beneficio dell'applicazione delle metodiche di sostituzione della funzione renale nel paziente cardiologico non risultano a tutt'oggi chiaramente definiti. Ciò è principalmente dovuto ad un'effettiva scarsità di forti evidenze scientifiche sull'argomento, a fronte di metodiche che, seppur entrate da tempo nell'uso comune in campo nefrologico, non risultano del tutto prive di complicanze, oltre ad avere un impatto logistico ed economico non trascurabile nel paziente cardiologico.

La principale indicazione per l'UFI è attualmente l'insufficienza cardiaca associata a congestione sistemica e/o polmonare di grado severo, con refrattarietà alla terapia diuretica attuata in maniera ottimale. A tale proposito, occorre sottolineare l'importanza di una visione integrata delle differenti principali opzioni terapeutiche disponibili per il controllo della ritenzione idrosalina (restrizione idrica e salina, diuretici, acquaretici, UFI), nell'ambito di una strategia complessiva di controllo della ritenzione di fluidi.

Nel caso della RCIN, l'utilizzazione dell'HF periprocedurale, così come di altre metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale, non appare al momento consigliabile sulla base delle evidenze disponibili.

Parole chiave: Emofiltrazione; Insufficienza cardiaca; Terapia sostitutiva della funzione renale; Ultrafiltrazione.

Bibliografia

1. Udani SM, Murray PT. The use of renal replacement therapy in acute decompensated heart failure. Semin Dial 2009; 22: 173-9.
2. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. N Engl J Med 2003; 349: 1333-40.
3. Kazory A, Ejaz AA, Ross EA. Ultrafiltration for heart failure: how fast should we move? Am Heart J 2009; 157: 205-7.
4. **Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. Circulation 2008; 117: 975-83.**
   In questa rassegna vengono discussi i vantaggi e gli svantaggi legati all'utilizzazione dell'ultrafiltrazione nel paziente cardiologico, alla luce dell'esperienza nefrologica con la metodica.
5. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis. 4th edition. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins, 2007.
6. Boyle A, Sobotka PA. Redefining the therapeutic objective in decompensated heart failure: hemoconcentration as a surrogate for plasma refill rate. J Card Fail 2006; 12: 247-9.
7. 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.
8. 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.
9. Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? J Am Coll Cardiol 2009; 53: 597-9.
10. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. N Engl J Med 1997; 336: 1303-9.
11. 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.
12. Gura V, Ronco C, Nalesso F, et al. A wearable hemofilter for continuous ambulatory ultrafiltration. Kidney Int 2008; 73: 497-502.
13. Wertman BM, Gura V, Schwartz ER. Ultrafiltration for the management of acute decompensated heart failure. J Card Fail 2008; 14: 754-9.
14. Costanzo MR. Ultrafiltration in the management of heart failure. Curr Opin Crit Care 2008; 14: 524-30.
15. Guglin M, Polavaram L. Ultrafiltration in heart failure. Cardiol Rev 2007; 15: 226-30.
16. Sharma A, Hermann DD, Mehta RL. Clinical benefit and approach of ultrafiltration in acute heart failure. Cardiology 2001; 96: 144-54.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

17. 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.
18. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al, for the Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. Eur Heart J 2006; 27: 1207-15.
19. Metra M, Dei Cas L, Bristow MR. The pathophysiology of acute heart failure - it is a lot about fluid accumulation. Am Heart J 2008; 155: 1-5.
20. Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure - is it all about fluid accumulation? Am Heart J 2008; 155: 9-18.
21. 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.
22. 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.
23. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? J Am Coll Cardiol 2008; 51: 300-6.
24. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, Fouad-Tarazi F, Sakura N, Paganini EP. Isolation of "myocardial depressant factor(s)" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. ASAIO J 1996; 42: M911-M915.
25. Libetta C, Sepe V, Zucchi M, et al. Intermittent haemodiafiltration in refractory congestive heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2013-9.
26. Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. Semin Dial 2009; 22: 160-4.
27. **De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? Intensive Care Med 1999; 25: 903-10.**
    In questo studio fondamentale vengono analizzati e dimostrati i limiti delle metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale nella rimozione delle citochine.
28. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. Cardiology 2001; 96: 132-43.
29. Gottlieb SS, Skettino SL, Wolff A, et al. Effects of BG9719 (CVT-124), an A1-adenosine receptor antagonist, and furosemide on glomerular filtration rate and natriuresis in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 56-9.
30. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation 2002; 105: 1348-53.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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; 793-8.
35. 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.
36. 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.
37. Kolff WJ, Leonards JR. Reduction of otherwise intractable edema by dialysis or filtration. Cleve Clin Q 1954; 21: 61-71.
38. Simpson JA, Rae AP, Simpson K, et al. Ultrafiltration in the management of refractory congestive heart failure. Br Heart J 1986; 55: 344-7.
39. Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, Henderson LW. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. N Engl J Med 1974; 291: 747-51.
40. Asaba H, Bergström J, Fürst P, Shaldon S, Wiklund S. Treatment of diuretic-resistant fluid retention with ultrafiltration. Acta Med Scand 1978; 204: 145-9.
41. Donato L, Biagini A, Contini C, et al. Treatment of end-stage congestive heart failure by extracorporeal ultrafiltration. Am J Cardiol 1987; 59: 379-80.
42. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella PD, et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. Am J Med 1987; 83: 43-8.
43. Simpson IA, Simpson K, Rae AP, Boulton-Jones JM, Allison ME, Hutton I. Ultrafiltration in diuretic-resistant cardiac failure. Ren Fail 1987; 10: 115–9.
44. Dileo M, Pacitti A, Bergerone S, et al. Ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. Clin Cardiol 1988; 11: 449-52.
45. Susini G, Zucchetti M, Bortone F, et al. Isolated ultrafiltration in cardiogenic pulmonary edema. Crit Care Med 1990; 18: 14-7.
46. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 424-31.
47. Sheppard R, Panyon J, Powhani AL, et al. Intermittent outpatient ultrafiltration for the treatment of severe refractory congestive heart failure. J Card Fail 2004; 10: 380-3.
48. 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.
49. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Hemodynamic response to fluid withdrawal in overhydrated patients treated with intermittent ultrafiltration and slow continuous ultrafiltration: role of blood volume monitoring. Cardiology 2001; 96: 196-201.
50. 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.
51. Costanzo 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.
52. Liang KV, Hiniker AR, Williams AW, Karon BL, Greene EL, Redfield MM. Use of a novel ultrafiltration device as a treatment strategy for diuretic resistant, refractory heart failure: initial clinical experience in a single center. J Card Fail 2006; 12: 707-14.
53. 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 Fail 2006; 12: 349-52.
54. **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.**
    È lo studio più importante dal punto di vista della casistica, e l'unico randomizzato, sull'utilizzo dell'ultrafiltrazione isolata nell'insufficienza cardiaca.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

55. Jaski BE, Romeo A, Ortiz B, et al. Outcomes of volume-overloaded cardiovascular patients treated with ultrafiltration. J Card Fail 2008; 14: 515-20.
56. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2005; 20; 46: e1-e82.
57. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al, for the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA 2007; 297: 1319-31.
58. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al, for the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. JAMA 2007; 297: 1332-43.
59. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al, for the ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. JAMA 2005; 294: 1625-33.
60. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 557-73.
61. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1593-600.
62. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al, for the APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6427 patients with heart failure and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1587-92.
63. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2195-203.
64. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al, for the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation 2006; 113: 671-8.
65. 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.
66. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 102: 203-10.
67. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart Am Heart J 1999; 138 (2 Pt 1): 285-90.
68. Sun WY, Reiser IW, Chou SY. Risk factors for acute renal insufficiency induced by diuretics in patients with congestive heart failure. Am J Kidney Dis 2006; 47: 798-808.
69. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. Am Heart J 2004; 147: 331-8.
70. 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.
71. Kazory A, Ross EA. Ultrafiltration for decompensated heart failure: renal implications. Heart 2009; 95: 1047-51.
72. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Circulation 2005; 112: e154-e235.
73. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.
74. Heart Failure Society of America. HFSA 2006 Comprehensive heart failure practice guideline. J Card Fail 2006; 12: e1-e2.
75. 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.
76. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the International Society of Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1343-82.
77. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1419-28.
78. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 288-96.
79. Möckel M, Radovic M, Kühnle Y, et al. Acute renal haemodynamic effects of radiocontrast media in patients undergoing left ventricular and coronary angiography. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1588-94.
80. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE, Persson PB. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. Radiology 2009; 251: 697-704.
81. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. Kidney Int Suppl 2006; 69: S25-S29.
82. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. Am J Kidney Dis 2006; 48: 361-71.
83. Rodby RA. Preventing complications of radiographic contrast media: is there a role for dialysis? Semin Dial 2007; 20: 19-23.
84. Moon SS, Bäck SE, Kurkus J, Nilsson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. Nephron 1995; 70: 430-7.
85. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schäffner T, Pavenstädt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 358-62.
86. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. Am J Med 2001; 111: 692-8.
87. Huber W, Jeschke B, Kreymann B, et al. Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. Invest Radiol 2002; 37: 471-81.
88. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. Clin Nephrol 2003; 60: 176-82.
89. Gabutti L, Marone C, Monti M, et al. Does continuous venovenous hemodiafiltration concomitant with radiological procedures provide a significant and safe removal of the iodinated contrast ioversol? Blood Purif 2003; 21: 152-7.
90. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. Am J Med 2006; 119: 155-62.
91. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, et al. A randomized con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 22:30:31

trolled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. Clin Res Cardiol 2007; 96: 130-9.
92. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1015-20.
93. Goel R, Berns JS. Can continuous venovenous hemofiltration prevent contrast-induced nephropathy: is the dye already cast? Semin Dial 2007; 20: 93-5.
94. **Cruz DN, Perazella MA, Ronco C. The role of extracorporeal blood purification therapies in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. Int J Artif Organs 2008; 31: 515-24.**
Si tratta della rassegna più recente e completa sull'utilizzo delle metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato in cardiologia.
95. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2009; 53: 617-27.
96. Klarenbach SW, Pannu N, Tonelli MA, Manns BJ. Cost-effectiveness of hemofiltration to prevent contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease. Crit Care Med 2006; 34: 1044-51.