

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E**  
**CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

*DIRETTORE: PROF. ROBERTO VETTOR*

U.O.C. NEFROLOGIA

*DIRETTORE: PROF. LORENZO CALÒ*

*TESI DI LAUREA*

**UTILIZZO DI CVC INFUSIONALE PER SCUF IN RCA: FATTIBILITÀ IN**  
**VITRO DELLA METODICA ULTRAFILTRATIVA**

**RELATORE: PROF. FEDERICO NALESSO**

**LAUREANDO: NICOLÒ MARIN**

**MATRICOLA: 1116829**

*ANNO ACCADEMICO 2022/2023*



## INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	2
1. SCOMPENSO CARDIACO .....	3
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	3
1.2 FISIOPATOLOGIA .....	4
1.2.1 RUOLO DELLA CONGESTIONE .....	5
1.2.2 SINDROME CARDIORENALE DI TIPO 1 .....	7
1.3 TERAPIA ADHF.....	9
1.3.1 IL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO ACUTO SECONDO LE LINEE GUIDA ESC.....	9
1.3.2 LIMITI DELL'ATTUALE TERAPIA.....	12
1.3.3 ULTRAFILTRAZIONE EXTRACORPOREA.....	14
2.SCUF .....	16
2.1 TERAPIA SOSTITUTIVA RENALE (KRT).....	16
2.1.1 TIPOLOGIE DI KRT.....	18
2.1.2 ANTICOAGULAZIONE.....	20
2.2 FUNZIONAMENTO SCUF .....	24
2.2.1 ULTRAFILTRAZIONE .....	26
2.2.2 VANTAGGI TERAPEUTICI DELLA SCUF.....	27
2.3 ACCESSO VASCOLARE.....	28
2.3.1 CARATTERISTICHE CATETERI .....	28
2.3.2 COMPLICANZE DEI CATETERI .....	30
2.3.3 SITO DI INSERZIONE DEL CATETERE .....	32
3. SCOPO DELLO STUDIO.....	34
4. MATERIALI E METODI.....	36
5. RISULTATI .....	38
6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI .....	42
7. APPLICAZIONI FUTURE IN VIVO .....	43
8. BIBLIOGRAFIA.....	45



## RIASSUNTO

**Razionale:** la Slow Continuous Ultrafiltration (SCUF) è un trattamento di ultrafiltrazione extracorporea che può essere utilizzato nella terapia dello scompenso cardiaco acuto e cronico resistente alla terapia medica per ridurre e controllare il sovraccarico volêmico. La SCUF necessita del posizionamento di un CVC (catetere venoso centrale) da emodialisi per prelevare e reinfondere il sangue del paziente. Tuttavia, nei pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco congestizio, che hanno già comunemente posizionato un CVC standard per l'infusione di farmaci e il monitoraggio, potrebbe essere usato un CVC standard da infusione per effettuare la SCUF evitando il posizionamento di un CVC da emodialisi e riducendo quindi rischi e complicanze legati a un'ulteriore cateterizzazione.

**Scopo dello studio:** l'obiettivo dello studio è verificare la possibilità di ottenere un adeguato flusso sanguigno per effettuare la SCUF utilizzando dei CVC standard da infusione.

**Materiali e metodi:** è stato effettuato un modello sperimentale di SCUF in vitro in cui si sono testati un CVC a tre lumi (8Fr × 20 cm Tri-lumen catheter Kit-Envans Extra) e un CVC a quattro lumi 8.5Fr × 20 cm Quad-lumen catheter kit-Benefis Medical Devices) comunemente utilizzati nei reparti di Terapia Intensiva dell'Azienda Ospedaliera di Padova per l'infusione di fluidi e farmaci. Per effettuare la SCUF è stato utilizzato un sistema Prismaflex con un filtro HF-20 (Baxter, IL, USA) in anticoagulazione con sodio citrato. In sostituzione del sangue è stato utilizzato del latte intero mantenuto a una temperatura di 37°C.

**Risultati:** i dati ricavati in vitro confermano la possibilità di utilizzare dei CVC standard da infusione per effettuare una SCUF con un calo peso teorico di 200 mL/h con un intervallo di flusso sanguigno tra i 30 e i 45 mL/min.

**Conclusioni:** il nostro studio ha dimostrato che è tecnicamente possibile utilizzare un CVC standard da infusione per effettuare la SCUF riducendo i rischi e le complicanze associate al posizionamento di un CVC da emodialisi.

## ABSTRACT

**Razionale:** Slow Continuous Ultrafiltration (SCUF) is an extracorporeal ultrafiltration treatment that can be performed in in patients with chronic or acute chronic heart failure unresponsive to medical therapy, to reduce and control fluid overload. SCUF needs the placement of a CVC for hemodialysis (Central Venous Catheter). However, patients admitted to the Intensive Care Units (ICUs) with congestive heart failure already have CVC for medications delivering, so this standard infusion CVC could be used to perform SCUF in order to avoid risks and complications related to an additional catheterization.

**Main goal:** the goal is to confirm the chance of obtain an adequate blood flow to perform SCUF through a standard CVC for medications delivering.

**Materials and methods:** an in vitro SCUF experimental model has been performed by using a triple-lumen (8Fr × 20 cm Tri-lumen catheter Kit-Envans Extra) and a quad-lumen CVC (8.5Fr × 20 cm Quad-lumen catheter kit-Benefis Medical Devices) commonly use in the in the ICUs at the University Hospital in Padova (*Azienda Ospedale-Università di Padova, AOUP*) for fluids and medications infusions. Prismaflex with the HF-20 set (Baxter, IL, USA) has been used to perform the SCUF treatment. Whole milk at a stable 37°C has been used as blood.

**Results:** in vitro data confirm the technical feasibility of the use of standard CVC for fluid infusion to perform a SCUF treatment with a theoretical weight loss of up to 200 ml/h by a blood flow ranging from 30 to 45 ml/min.

**Conclusions:** our study demonstrated that it is feasible to use a standard infusion CVC to perform SCUF, reducing risks and complication related to the placement of a CVC for haemodialysis.

# 1. SCOMPENSO CARDIACO

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA

Lo scompenso cardiaco è una condizione cronica e progressiva largamente diffusa nella popolazione, con una prevalenza di più di 23 milioni nel mondo [1], rappresentando, quindi, un ingente carico per la sanità.

La prevalenza dello scompenso cardiaco aumenta con il crescere dell'età; considerando quindi il progressivo invecchiamento della popolazione e il miglioramento nelle terapie e nella sopravvivenza di diverse condizioni cardiache predisponenti allo sviluppo dello scompenso, come la sindrome coronarica acuta o patologie cardiache congenite, la prevalenza dello scompenso cardiaco è prevista superare il 3,5 % entro il 2030 [2].

La presentazione clinica dello scompenso è caratterizzata soprattutto da segni e sintomi correlati alla congestione e al ridotto output cardiaco quali dispnea, astenia e intolleranza allo sforzo, rantoli polmonari, distensione delle vene giugulari, edemi periferici. Tali segni e sintomi sono altamente debilitanti per i pazienti e determinano un'importante riduzione della loro qualità di vita, portando spesso a rendere indispensabile il ricovero in ospedale dei soggetti affetti.

Lo scompenso cardiaco rappresenta la principale causa di ospedalizzazione nella popolazione over 65 anni [3]. Le ospedalizzazioni, più di 1 milione annualmente negli Stati Uniti [4], sono associate soprattutto a episodi di esacerbazione acuta dello scompenso cardiaco (ADHF - Acute Decompensated Heart Failure), definiti come un "peggioramento graduale o rapido di segni e sintomi dello scompenso tali da richiedere una terapia urgente" [1].

L'ADHF è una sindrome clinica complessa ed eterogenea con una fisiopatologia non ancora ben compresa e di conseguenza con limitate opzioni terapeutiche.

Nonostante i progressi nella gestione dello scompenso cardiaco cronico, che hanno portato a una riduzione della mortalità a esso correlata, mortalità e morbilità legate all'ADHF restano invece alte.

La ricorrenza degli episodi di ADHF e le ripetute ospedalizzazioni sono associate a un peggioramento nella prognosi dei pazienti. Questa rimane infatti scadente con un tasso di mortalità intraospedaliera del 4% e un tasso di re-ospedalizzazione a 30 giorni dalla dimissione del 27%, la più alta tra le condizioni cliniche (6). Il tasso di mortalità a un anno dall'ospedalizzazione è compreso tra il 20 e il 30% e il rischio aumenta ad ogni successiva ospedalizzazione [5].

Tutti questi fattori sembrano avere come denominatori comuni la congestione del circolo sanguigno e il sovraccarico idrico: la congestione rappresenta infatti la principale causa alla base delle ospedalizzazioni [7] e ha un ruolo determinante, insieme al ridotto output cardiaco, nella progressione verso la disfunzione multiorgano e nell'elevata mortalità dello scompenso cardiaco [8].

## 1.2 FISIOPATOLOGIA

L'ADHF è una sindrome complessa ed eterogenea caratterizzata dalla presenza di uno scompenso cardiaco di base a cui si aggiunge un grado variabile di ipoperfusione d'organo e di congestione, che richiede un trattamento urgente.

Alla base della genesi dello scompenso cardiaco c'è la presenza di una sottostante anomalia cardiaca funzionale o strutturale; questo include un grande numero di patologie cardiache acute (ad esempio l'infarto miocardico) e croniche (come la cardiomiopatia dilatativa e la cardiopatia ischemica). La disfunzione cardiaca può derivare da una disfunzione sistolica (scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta), in cui il ventricolo sinistro si contrae in modo insufficiente, o da una disfunzione diastolica (scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata), in cui si ha un difetto di riempimento del ventricolo sinistro; entrambe queste condizioni risultano in una riduzione dell'apporto di sangue e ossigeno ai tessuti periferici.

Per contrastare questo fenomeno l'organismo mette in atto una serie di risposte adattative, come l'iperattivazione del RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone



System) e del sistema nervoso simpatico, o la secrezione di altri fattori neuroormonali (in particolare i peptidi natriuretici), che inizialmente riescono a sopperire alla disfunzione cardiaca; tuttavia, col tempo queste risposte non riescono più a determinare un adeguato compenso e anzi causano una serie di problematiche, come congestione sistemica, rimodellamento cardiaco e disfunzione multiorgano, portando in ultima analisi al peggioramento della funzionalità cardiaca e delle condizioni cliniche [9].

In questo contesto, il peggioramento della congestione e, in generale, un qualsiasi evento che determini una riduzione acuta della funzionalità cardiaca, come un'ischemia del miocardio o la fibrillazione atriale o una disfunzione valvolare, o che richieda un aumento del lavoro miocardico, come ad esempio febbre o infezioni, può aggravare le condizioni cliniche del paziente e accelerare la progressione dello scompenso.

### 1.2.1 RUOLO DELLA CONGESTIONE

Negli ultimi decenni si sta avendo maggiore consapevolezza del ruolo centrale che la congestione svolge nel determinare la scarsa prognosi e l'elevata mortalità dei pazienti con ADHF [10].

Oltre a rappresentare la principale causa alla base delle ospedalizzazioni, la frequente non adeguata decongestione al momento della dimissione è alla base dell'elevato tasso di riospedalizzazioni per ADHF [11].

La congestione è poi il principale determinante di segni e sintomi più comuni in questi pazienti, dal momento che, causando l'aumento delle pressioni di riempimento delle camere cardiache, va a gravare in particolare sul sistema cardio-polmonare e dunque a compromettere gli scambi gassosi nel polmone e la capacità del cuore di garantire una portata cardiaca adeguata.

La congestione, inoltre, attraverso l'aumento della pressione venosa centrale, ostacola il deflusso del sangue venoso dagli organi contribuendo alla loro ridotta perfusione e rappresenta quindi un importante fattore nella progressione dello scompenso cardiaco verso la disfunzione multiorgano.

Nuovi dati indicano una relazione bidirezionale della congestione sia con il rene che con il cuore nel contesto dello sviluppo della sindrome cardiorenale (figura 1), in cui lo scompenso cardiaco acuto si associa al peggioramento della funzione renale e alla comparsa di AKI (Acute Kidney Injury) nella condizione patologica definita come sindrome cardiorenale di tipo 1. In numerosi studi l'aumento della pressione venosa centrale è stato associato al peggioramento della funzione renale, che contribuisce al perpetuarsi della congestione [9].

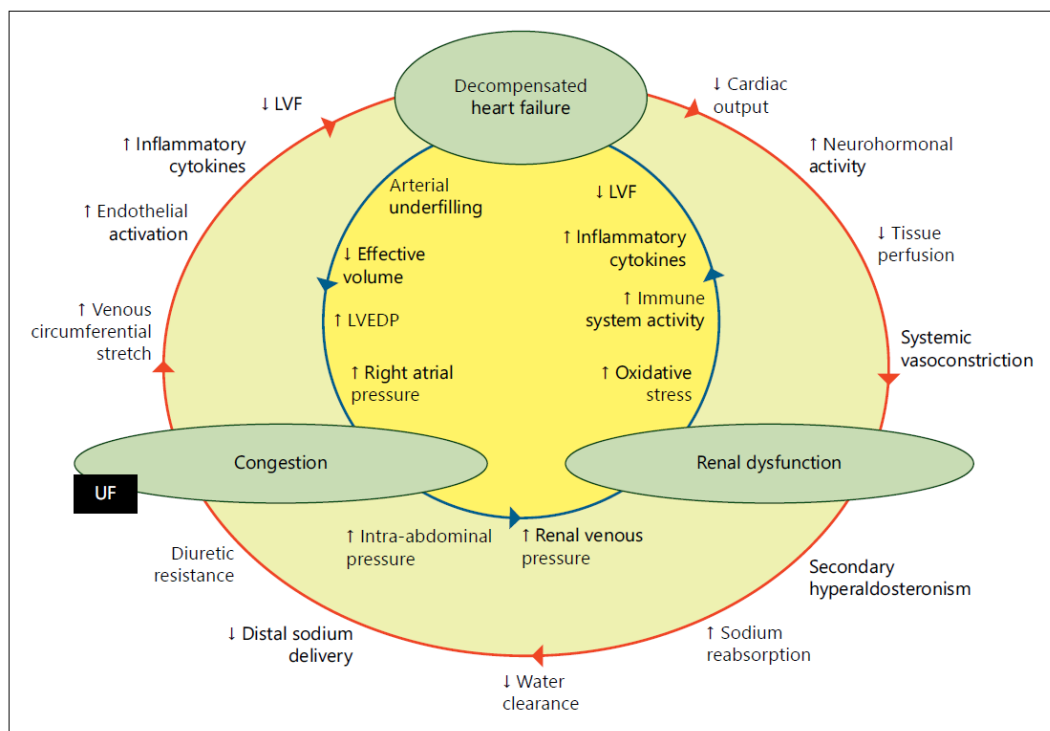


Figura 1 [12].

Sono molti i meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'ADHF che hanno un importante ruolo nello sviluppo e nel mantenimento della congestione.

L'attivazione del RAAS, determinata da una ridotta pressione di perfusione renale che risulta in un' aumentata secrezione di renina, ha come effetto la ritenzione di sodio e acqua da parte del rene con conseguente espansione del volume extracellulare, sovraccarico idrico e congestione; ciò determina un aumento sia del precarico sia del postcarico cardiaco, aggravando il carico di lavoro di un cuore già non performante.

Anche l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico aggrava la congestione: la stimolazione simpatica, infatti, induce una vasocostrizione a livello periferico, soprattutto a livello splancnico, determinando la redistribuzione dei fluidi a livello centrale sovraccaricando il sistema cardio-polmonare.

L'impatto prognostico negativo della congestione e del peggioramento della funzione renale nei pazienti con ADHF è stato ormai largamente riconosciuto. Se il sovraccarico idrico non è trattato adeguatamente si possono sviluppare sindrome cardio-renale e AKI che richiedono l'utilizzo di terapie sostitutive renali (*Kidney Replacement Therapies – KRT*), ovvero terapie extracorporee che svolgono parte della funzione del rene quando questa è ridotta; lo sviluppo di tali condizioni è molto negativa dal punto di vista prognostico, aumentando la mortalità del paziente.

La disfunzione renale, infatti, è uno dei più forti predittori di esito clinico negativo nel contesto dello scompenso ed è riportato che il rischio di mortalità nei pazienti con ridotta GFR (Glomerular Filtration Rate) è più del doppio rispetto ai pazienti senza disfunzione renale [13].

Per tali motivi l'efficacia delle opzioni terapeutiche è principalmente determinata dalla loro capacità di decongestionare adeguatamente i pazienti [6]. L'adeguata decongestione è stata associata a un miglioramento dell'outcome in questi pazienti [14].

### 1.2.2 SINDROME CARDIORENALE DI TIPO 1

Con sindromi cardiorenali (CRS, *Cardio-Renal Syndromes*) si intende un insieme di disordini combinati di cuore e rene in cui disfunzioni acute o croniche di uno dei due organi inducono a loro volta disfunzioni acute o croniche nell'altro. Tali entità cliniche sono state descritte per sottolineare la profonda interconnessione tra i quadri di disfunzione cardiaca e di disfunzione renale [15].

All'interno di tale definizione sono compresi cinque sottotipi di CRS: l'attuale classificazione formale delle CRS è stata proposta nel 2008 dall'ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative Group) e prevede una prima suddivisione in sindromi cardio-renali (tipo 1 e 2) e sindromi reno-cardiache (tipo 3 e 4) in base a quale disfunzione d'organo è primaria, in termini sia di sequenza temporale che di importanza del quadro clinico; nel tipo 1 e 2 l'organo primitivamente disfunzionante è il cuore, nella 3 e 4 il rene. Tale classificazione è poi ulteriormente divisa in base al fatto che la disfunzione d'organo primaria sia acuta (tipo 1 e 3) o cronica (tipo 2 e 4). Infine, la sindrome cardio-renale di tipo 5 rappresenta un quadro clinico in cui una condizione sistemica, quale sepsi o diabete, risulta simultaneamente in un danno cardiaco e renale [16].

La CRS di tipo 1 è caratterizzata dallo sviluppo di AKI (Acute Kidney Injury) e disfunzione renale nel paziente con una patologia cardiaca acuta, nella maggior parte dei casi ADHF (14). Si verifica in circa il 25% dei pazienti ospedalizzati per ADHF e il suo sviluppo si associa a una cattiva prognosi [15].

I meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo della CRS di tipo 1 sono complessi. Un ruolo determinante è svolto dall'ipoperfusione renale che si genera nel contesto dell'ADHF, dovuta in parte alla riduzione della gittata cardiaca e in parte alla congestione venosa conseguente all'aumento della pressione venosa centrale, ma numerosi altri fattori sono coinvolti: disfunzione del sistema nervoso simpatico e attivazione del RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System) in primis, ma anche anemia, disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario, l'infiammazione cronica e disequilibrio nella produzione di specie reattive dell'ossigeno e ossido nitrico contribuiscono tutti allo sviluppo della CRS di tipo 1 [16].

Nella sindrome cardiorenale di tipo 2, invece, una disfunzione cronica cardiaca determina lo svilupparsi di una disfunzione cronica del rene; all'interno di tale sindrome è possibile che si verifichino episodi di SCR di tipo 1 con ulteriore aggravamento del danno cardiaco e quindi renale.

### 1.3 TERAPIA ADHF

Negli ultimi decenni pochi passi avanti sono stati fatti nella terapia e nella gestione dell'ADHF, pochi interventi terapeutici hanno ricevuto un'indicazione di classe I nelle linee guida europee e americane [6]. Inoltre, tutte le opzioni terapeutiche ad oggi utilizzate hanno fallito nel dimostrare un forte impatto sull'outcome a lungo termine.

Le attuali linee guida raccomandano che la terapia dell'ADHF sia rivolta al raggiungimento dell'euvolemia con assenza di segni e sintomi di congestione [11]. I tassi di re-ospedalizzazione e di mortalità risultano infatti considerevolmente più bassi nei pazienti liberi dalla congestione al momento della dimissione [16].

Attualmente, il trattamento iniziale in molti pazienti con ADHF consiste nell'utilizzo della ventilazione non invasiva e di diuretici endovena, a cui possono essere associati anche dei vasodilatatori a breve durata d'azione (ad esempio nitroprussiato o nitroglicerina) [9].

Tuttavia, data la complessità e l'eterogeneità dell'ADHF, dovrebbe essere utilizzato un approccio più individualizzato e dovrebbe inoltre essere mirato alla congestione.

#### 1.3.1 IL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO ACUTO SECONDO LE LINEE GUIDA ESC

Pur non essendo scopo di tale tesi analizzare la terapia dello scompenso cardiaco, si riporta in modo schematico e sintetico quanto riportato nelle linee guida l'European Society of Cardiology (ESC) del 2021 in modo da comprendere il ruolo e le indicazioni della SCUF nella gestione di tali pazienti [36].

In pazienti con scompenso cardiaco acuto è innanzitutto necessario valutare la presenza di shock cardiogeno e/o di insufficienza respiratoria, condizioni che mettono a rischio la sopravvivenza del paziente e che necessitano di intervento immediato tramite terapia farmacologica, supporto ventilatorio e supporto circolatorio meccanico (MCS).

In assenza di tali condizioni emergenziali ci si può concentrare nell'identificazione della patologia cardiaca acuta alla base dello scompenso e iniziare lo specifico trattamento per ogni patologia (figura 2).

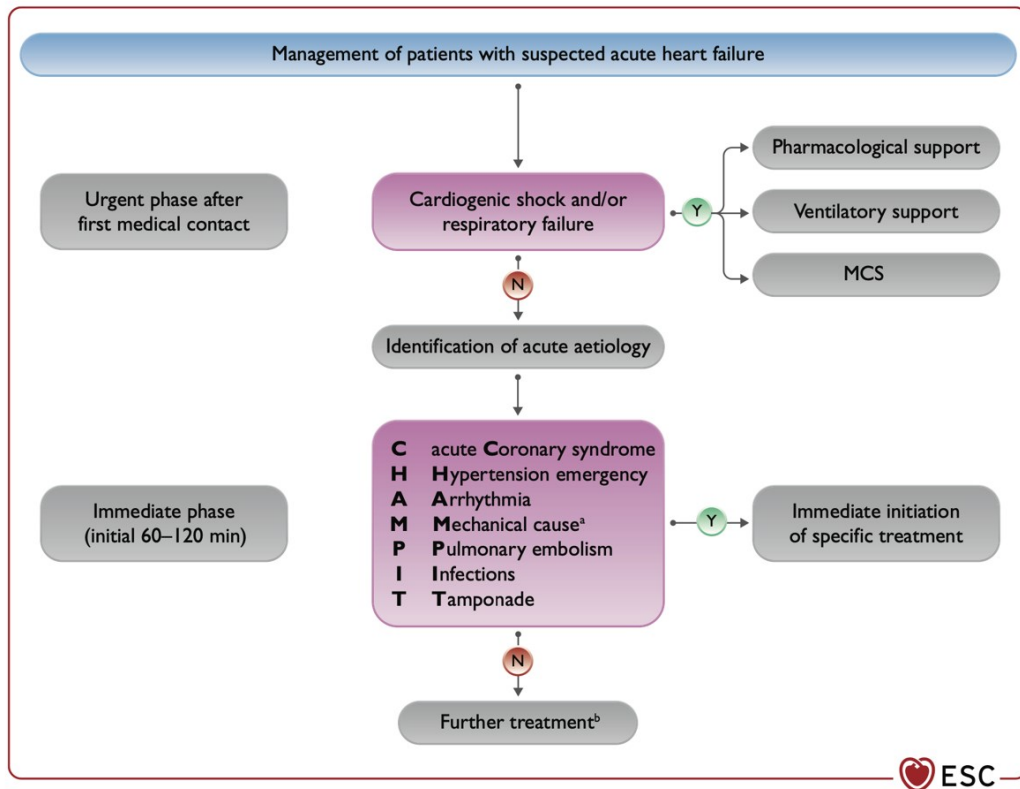


Figura 2 [36]: gestione iniziale dello scompenso cardiaco acuto. MCS=mechanical circulatory support

La terapia cardine nel trattamento dello scompenso cardiaco è la terapia diuretica (in particolare furosemide) che è già frequentemente assunta da tali pazienti come terapia domiciliare per via orale. Nella gestione acuta dell'ADHF si deve passare alla somministrazione endovena dei diuretici, con posologia uguale o raddoppiata rispetto alla terapia usuale del paziente. Se invece il paziente non assume la terapia diuretica è necessario somministrare subito furosemide per via endovenosa con dosaggio da 20-40 mg a salire. La terapia diuretica deve garantire un'adeguata diuresi (superiore a 100-150 ml/h dopo le 6 ore di trattamento) e un'adeguata eliminazione di sodio attraverso le urine (misurata tramite una sodiuria spot dopo 2 ore dall'inizio del trattamento).

Se gli obiettivi di sodiuria e diuresi vengono raggiunti l'algoritmo indica di ripetere lo stesso dosaggio ogni 12 ore fino alla completa decongestione. In caso contrario, è necessario innanzitutto raddoppiare il dosaggio della terapia diuretica (fino al dosaggio massimale di 400-600 mg giornalieri, che possono salire a 1000 mg in pazienti con severa

disfunzione renale) o considerare una terapia di combinazione con altre classi di diuretici con differenti siti di azione, come tiazidici, metolazone o acetazolamide.

Durante il trattamento è necessario controllare ogni 24 ore i livelli di creatinina sierica e di elettroliti per riconoscere precocemente il possibile sviluppo di una disfunzione renale.

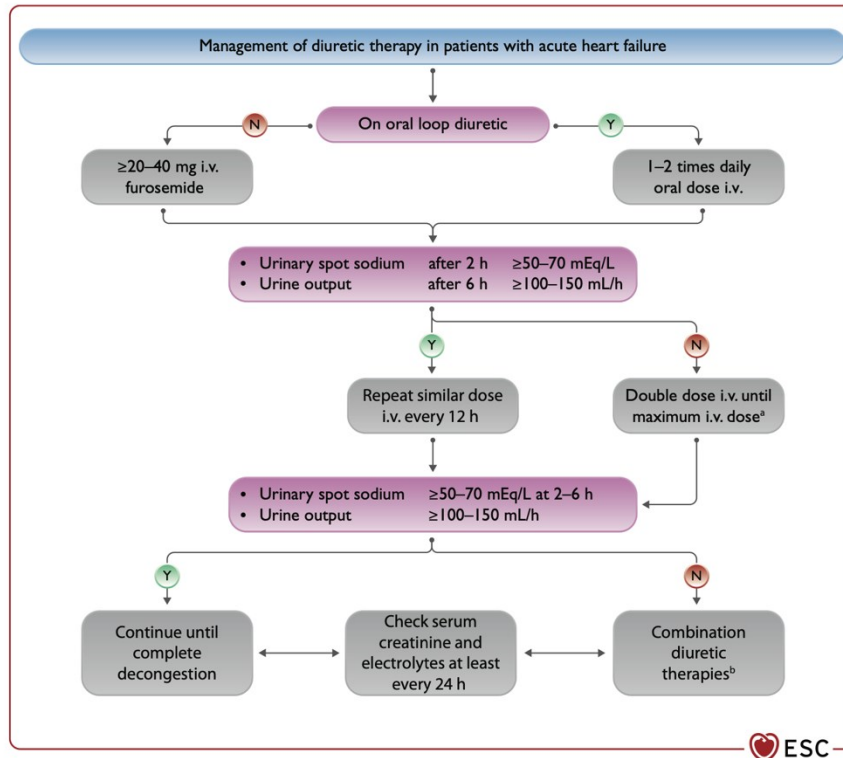


Figura 3 [36]: terapia diuretica (furosemide) nella gestione dello scompenso cardiaco acuto.

In combinazione alla terapia diuretica possono inoltre essere associati farmaci vasodilatatori somministrati per via endovenosa, in particolare nitrati e nitroprussiato; dato il loro effetto ipotensivo vanno considerati solo in pazienti una una pressione sistolica superiore a 110 mmHg e la loro somministrazione necessita di attento monitoraggio per evitare episodi ipotensivi.

In pazienti con ridotta portata cardiaca e con ipotensione può essere considerato l'uso di inotropi e/o vasopressori (indicati in figura 4 con i rispettivi dosaggi), che devono essere tuttavia amministrati con attenzione per l'aumentato rischio di ischemia cardiaca e aritmie che determinano.

**Table 22 Inotropes and/or vasopressors used to treat acute heart failure**

Drug	Infusion rate
Dobutamine	2–20 µg/kg/min (beta+)
Dopamine	3–5 µg/kg/min; inotropic (beta+) >5 µg/kg/min: inotropic (beta+), vasopressor (alpha+)
Milrinone	0.375–0.75 µg/kg/min
Enoximone	5–20 µg/kg/min
Levosimendan	0.1 µg/kg/min, which can be decreased to 0.05 or increased to 0.2 µg/kg/min
Norepinephrine	0.2–1.0 µg/kg/min
Epinephrine	0.05–0.5 µg/kg/min

Figura 4 [36]: farmaci inotropi e/o vasopressori con rispettivi dosaggi nella gestione dello scompenso cardiaco acuto.

### 1.3.2 LIMITI DELL'ATTUALE TERAPIA

I regimi terapeutici attualmente impiegati per ottenere la decongestione si basano fortemente sull'uso dei diuretici; in particolare, i diuretici dell'ansa per via endovenosa sono considerati di prima linea per il miglioramento di segni e sintomi della congestione [6]. Dati di registro indicano che a circa il 90% dei pazienti con ADHF vengono somministrati diuretici dell'ansa, tuttavia, nonostante il loro uso diffuso, persistono importanti incertezze anche riguardo aspetti elementari del loro utilizzo nel contesto della gestione dell'ADHF, come il dosaggio ottimale o la modalità di somministrazione (ad esempio somministrazione intermittente contro bolo continuo) [7].

Sebbene i diuretici dell'ansa abbiano la capacità di determinare una diuresi adeguata e di risolvere la congestione, gli attuali regimi terapeutici sono associati a una serie di problematiche. La terapia diuretica è infatti caratterizzata da una non prevedibilità della risposta terapeutica, da una natriuresi subottimale, con produzione di urina ipotonica, e dallo sviluppo di resistenza con ridotta risposta ai diuretici [11]. Oltre a ciò, può causare disionemie, eccessiva attivazione del RAAS



e del sistema nervoso simpatico e altri effetti indesiderati determinando, in ultima analisi, un peggioramento della congestione e della funzionalità renale e finendo per risultare un fattore precipitante della CRS [15].

Sebbene dati di registro abbiano dimostrato che la somministrazione precoce di diuretici riduca la mortalità in quadri gravi di ADHF, dati osservazionali indicano una possibile associazione tra l'elevato dosaggio della terapia diuretica e un outcome negativo. Tuttavia, dato che i pazienti con congestione più grave richiedono dosi più elevate di diuretici, non è chiaro se l'elevato dosaggio di diuretici sia una causa di outcome negativo o sia invece un indicatore di severità della malattia [17].

Una delle maggiori sfide nella pratica clinica è poi rappresentata dalla resistenza alla terapia diuretica, che consiste in una ridotta risposta ai diuretici; la riduzione della risposta alla terapia diuretica risulta nella persistenza di segni e sintomi della congestione ed è associata al peggioramento dello scompenso durante l'ospedalizzazione, all'aumento della mortalità post dimissione e ad un tasso di reospedalizzazione tre volte più alto [6].

Studi recenti suggeriscono che la mancanza di un'adeguata congestione è più frequente di quanto sospettato. Uno studio che ha raccolto dati di più di 50,000 pazienti ha rivelato che quasi metà dei pazienti ammessi per ADHF e congestione è stato dimesso senza risolvere la congestione [7].

Anche nuovi farmaci come gli antagonisti recettoriali dell'endotelina, gli antagonisti recettoriali della vasopressina e gli antagonisti del recettore A1 dell'adenosina hanno fallito nel dimostrare un ruolo come efficaci e sicure alternative alle terapie convenzionali nell'ottenere la decongestione nei pazienti con ADHF.

Per tali motivi si è tornati ad esplorare terapie non farmacologiche come l'ultrafiltrazione extracorporea (UF), ovvero la rimozione extracorporea dei fluidi

in eccesso dal sangue attraverso il processo fisico di ultrafiltrazione; la rimozione dei fluidi avviene attraverso la produzione di un ultrafiltrato, iso-osmotico al plasma, a partire dal sangue attraverso il passaggio del sangue del paziente in un filtro extracorporeo che permette il passaggio di liquidi e soluti. Attualmente l'UF è praticata tramite la metodica SCUF (*Slow Continuous Ultrafiltration*), ovvero una tipologia di terapia sostitutiva renale non depurativa, ma indirizzata alla sola rimozione di acqua plasmatica dal paziente.

### 1.3.3 ULTRAFILTRAZIONE EXTRACORPOREA

L'ultrafiltrazione (UF) è stata per la prima volta proposta negli anni 70 perché sembrava avere alcuni vantaggi rispetto alla terapia diuretica.

Innanzitutto, la rimozione di fluidi è relativamente più rapida, prevedibile e regolabile con l'UF rispetto alla terapia diuretica. Inoltre, determinando minori fluttuazioni nel volume intravascolare causa una minore attivazione dei sistemi neuroormonali.

A differenza dei diuretici poi, l'UF rimuove fluido isotonico con il plasma; la rimozione di sodio, perciò, è stimata essere significativamente più alta, il che si pensa possa determinare anche un più sostenuto calo di peso nel tempo.

Numerosi studi sono stati eseguiti negli ultimi decenni riguardo l'utilizzo dell'UF nella terapia dell'ADHF. Questi hanno suggerito la capacità dell'UF di determinare una più efficace decongestione e un minor tasso di riospedalizzazione rispetto alla terapia medica. Inoltre, non sembra avere grave effetto negativo sulla funzionalità renale se iniziata precocemente [17].

Tuttavia, permangono ancora dubbi riguardo gli effetti a lungo termine di tale opzione terapeutica e il suo impatto sulla mortalità.

Alcune evidenze, al contrario, suggeriscono possibili effetti avversi correlati alla terapia ultrafiltrativa: l'eccessiva rimozione dei fluidi può determinare infatti la

riduzione della volemia efficace, ipotensione, ipoperfusione renale e in ultima analisi possibile AKI con conseguente necessità di terapia sostitutiva renale; oltre a ciò, l'ultrafiltrazione corporea è una tecnica caratterizzata da un certo grado di complicanze, prime fra tutte quelle associate al posizionamento di cateteri per prelevare il sangue del paziente.

Infine, i benefici precedentemente elencati potrebbero essere ridotti qualora la terapia venga avviata dopo lo sviluppo di disfunzione renale e della sindrome cardiorenale [17].

Nonostante le limitazioni emerse dai recenti studi, l'ultrafiltrazione extracorporea sembra essere vantaggiosa in pazienti con ADHF con sovraccarico idrico e resistenza ai diuretici e pazienti con frequenti riospedalizzazioni per decongestione non adeguata, soprattutto se attuata precocemente nel corso dell'ospedalizzazione e prima dello sviluppo di disfunzione renale.

La terapia ultrafiltrativa dovrebbe essere personalizzata per ogni paziente sulla base delle sue caratteristiche cliniche e della quantità di fluidi da rimuovere [17].

## 2.SCUF

La Slow Continuous Ultrafiltration (SCUF), o ultrafiltrazione lenta continua, è una tecnica di ultrafiltrazione extracorporea che ha lo scopo di controllare i volumi corporei rimuovendo fluidi in eccesso dal sangue in maniera continua e lenta da un punto di vista del volume sottratto per unità di tempo.

L'indicazione principale all'utilizzo di tale trattamento è il sovraccarico idrico refrattario alla terapia diuretica in pazienti con scompenso cardiaco acuto e cronico e, in generale, è indicata per i pazienti con congestione e ipervolemia.

La SCUF rientra nello spettro delle terapie sostitutive renali (Kidney Replacement Therapies - KRT), ovvero dei trattamenti depurativi extracorporei utilizzati per rimuovere liquidi e soluti dal sangue.

In particolare, la SCUF rientra fa parte delle CKRT (*Continuous Kidney Replacement Therapies*) ovvero trattamenti continui progettati per essere somministrati continuamente per un periodo di 24 ore al giorno, che si distinguono da trattamenti intermittenti IKRT (*Intermittent Kidney Replacement Therapy*) che vengono solitamente somministrati in sessioni di 3-5 ore.

La SCUF viene quindi in genere impiegata per un periodo di 24 ore/die per più giorni anche se può essere attuata per intervalli temporali di 8-12 ore al giorno a seconda della tipologia di paziente e della situazione clinica.

### 2.1 TERAPIA SOSTITUTIVA RENALE (KRT)

La terapia sostitutiva renale è un trattamento che viene attuato per supplire a una ridotta funzionalità renale e che permette quindi di rimuovere soluti o liquidi in eccesso dal sangue quando i reni del paziente non sono funzionanti; in tale trattamento il sangue viene prelevato dal paziente attraverso un accesso vascolare, fatto scorrere attraverso un circuito extracorporeo lungo il quale verrà depurato all'interno di un filtro, mediante una serie di processi fisici, per poi essere reinfuso nel paziente.

Il filtro macroscopicamente ha una forma cilindrica ed è costituito da decine di migliaia di fibre cave, ciascuna con un diametro interno mediamente di 180-220  $\mu\text{m}$ , al cui interno scorre il sangue. All'esterno di tali fibre si trova il compartimento in cui scorre il liquido dializzante (una soluzione contenente una concentrazione di soluti diversa da quella del sangue che permette di garantire una differenza di concentrazione con sangue, utile alla depurazione) o in cui si raccoglie il prodotto dell'ultrafiltrazione, a seconda del processo fisico depurativo applicato. All'interfaccia tra questi compartimenti si trova la membrana dialitica, una membrana semipermeabile in materiale sintetico che permette il passaggio di liquidi e soluti che si vuole rimuovere dal sangue.

Le componenti che costituiscono il circuito extracorporeo (*figura 5*) sono:

- accesso vascolare e catetere venoso;
- linea arteriosa del circuito dialitico (*in rosso nella figura*), da cui arriva il sangue prelevato dal paziente;
- sacca di pre-diluizione (*20 in arancio*), che contiene una soluzione che si può infondere nella linea arteriosa;
- pompa di pre-diluizione (*Pre-Blood Pump – PBP; 5 nell'immagine*), che permette di infondere una soluzione per pre-diluire il sangue;
- pompa per il sangue (*4*);
- filtro (*8*);
- sacca (*20 in verde*) e pompa per l'infusione della soluzione dializzante (*17*) (non utilizzate nella metodica SCUF);

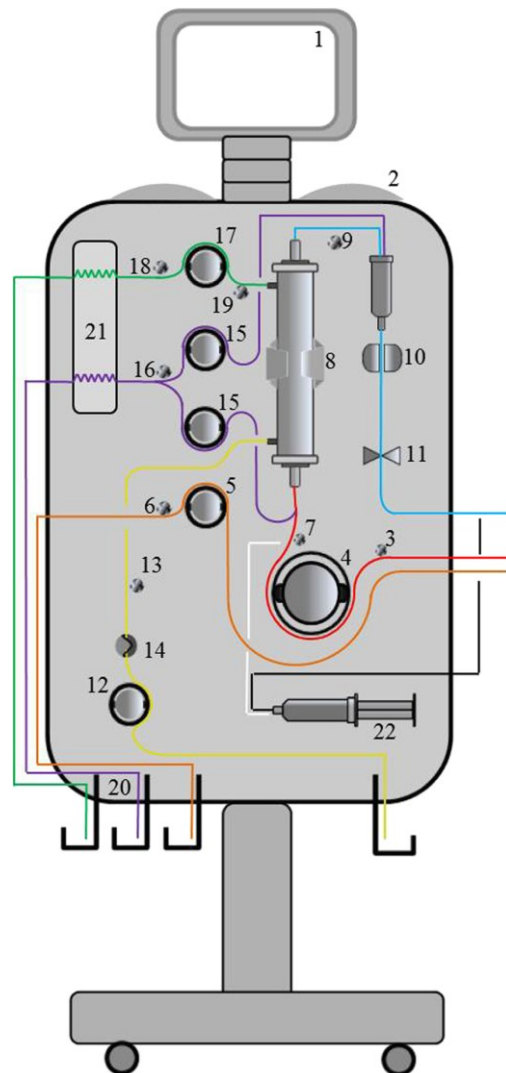


Figura 5 [18]: macchinario per la KRT

- linea di uscita dell'effluente (*in giallo*), che raccoglie l'ultrafiltrato o il dialisato;
- pompa per il controllo dell'effluente (12);
- linea venosa del circuito dialitico (*in azzurro*);
- sacca di reinfusione (20 *in viola*) pre-filtro (pre-diluizione) o post-filtro (post-diluizione);
- pompa di reinfusione (15);
- sistema per l'infusione di una soluzione di calcio cloruro o gluconato nel protocollo con anticoagulazione regionale con citrato;
- pompa dell'anticoagulante (22) per la somministrazione della soluzione di sodio citrato.

### 2.1.1 TIPOLOGIE DI KRT

La KRT sfrutta principalmente quattro processi fisici [19]:

- ultrafiltrazione: processo di filtrazione di un liquido biologico da un lato all'altro di una membrana semipermeabile, guidato da un gradiente di pressione tra i due lati della membrana ed è appunto il processo sfruttato dalla SCUF;
- diffusione: processo per cui le molecole tendono a trasferirsi attraverso una membrana semipermeabile da un compartimento a maggiore concentrazione verso uno a minore concentrazione fino al raggiungimento di un equilibrio. Ciò necessita della presenza di un liquido dializzante (dialisato) per permettere un'adeguata differenza di concentrazione tra il sangue ed il dialisato in modo da creare il driver fisico alla diffusione;
- convezione: processo in cui l'acqua plasmatica attraversa una membrana semipermeabile grazie al suo trascinarsi dovuto al movimento del solvente, ossia l'acqua plasmatica (*solvent drag*); tale flusso è determinato dal gradiente pressorio tra compartimento ematico e di ultrafiltrazione [20]. Tale processo permette di trasportare soluti con peso molecolare maggiore rispetto alla diffusione;

- adsorbimento: processo per cui le molecole disciolte nel plasma, anche di grande peso molecolare, si legano alla superficie della membrana o di altre sostanze adsorbenti, quali resine, gel o carbone attivo, e vengono così rimosse dal circolo ematico

Le principali tecniche su cui si basa la terapia sostitutiva renale sfruttano isolatamente o in combinazione tali processi fisici; nelle IKRT esse sono:

- emodialisi (HD): sfrutta principalmente il meccanismo della diffusione per depurare il sangue e viene utilizzata per rimuovere soluti a basso peso molecolare; tali soluti diffondono dal sangue verso la soluzione dializzante, una soluzione che contiene una concentrazione inferiore dei soluti che si vuole rimuovere rispetto al sangue, che solitamente scorre controcorrente rispetto al flusso del sangue per mantenere alta tale differenza di concentrazione;
- emofiltrazione (HF): sfrutta il meccanismo della convezione per rimuovere molecole a più elevato peso molecolare e, a differenza dell'emodialisi, non utilizza una soluzione dializzante; sfruttando l'ultrafiltrazione determina una perdita di liquidi e può necessitare quindi della reinfusione di un liquido sostitutivo per mantenere la volemia e il peso del paziente;
- emodiafiltrazione (HDF): tale metodica combina i due precedenti meccanismi e permette di sfruttare i pregi di entrambe le metodiche in una sola.

Queste tecniche si traducono poi in tipologie di CKRT che vengono scelte in base al tipo di depurazione che necessita il sangue del paziente; esse sono:

- SCUF (*Slow Continuous Ultrafiltration*);
- CVVH (*Continuous Veno-Venous HemoFiltration*);
- CVVHD (*Continuous Veno-Venous HemoDialysis*);
- CVVHDF (*Continuous Veno-Venous HemoDiaFiltration*).

### 2.1.2 ANTICOAGULAZIONE

Uno dei principali problemi della CKRT è rappresentata dalla coagulazione del circuito extracorporeo. Il contatto del sangue con la superficie estranea del circuito extracorporeo causa l'attivazione delle vie della coagulazione. La prevenzione della coagulazione richiede quindi delle forme di anticoagulazione.

La coagulazione del sangue nel circuito extracorporeo è la principale causa di interruzione della CKRT. Le principali cause alla base della coagulazione del circuito sono un'alta frazione di filtrazione (FF), un'anticoagulazione non adeguata e un malfunzionamento dell'accesso vascolare che determina un calo del flusso e la stasi del sangue nel circuito extracorporeo [21].

Le conseguenze di questa evenienza sono molto rilevanti, e tra esse si annoverano: crollo dell'efficacia della terapia, ridotta durata del filtro e del circuito extracorporeo, perdita del volume ematico contenuto nel circuito extracorporeo (circa 200 ml, variabile in dipendenza del filtro e del circuito utilizzato), aumento del carico di lavoro per il personale sanitario e dei costi associati alla terapia [22].

Per ridurre il rischio di coagulazione nel circuito, per prima cosa è necessario mantenere la frazione di filtrazione (FF) al di sotto del 20-25%. La frazione di filtrazione è un rapporto che rappresenta la percentuale di acqua plasmatica che viene persa come ultrafiltrato nel processo di emofiltrazione; tale percentuale indica la "disidratazione" del sangue con aumento dell'ematocrito e correla con l'emoconcentrazione del sangue nel circuito ed il rischio di conseguente coagulazione. Maggiore è la frazione di filtrazione, e quindi la rimozione di ultrafiltrato dal sangue, maggiore è l'emoconcentrazione e di conseguenza più alto è il rischio di coagulazione del sangue.

La frazione di filtrazione (FF) è il rapporto fra la velocità di ultrafiltrazione e il flusso plasmatico in entrata nel filtro, ed è definita dalla seguente formula:

$$FF = \frac{Q_{UF}}{Q_P} = \frac{Q_{UF}}{Q_B(1 - Hct)}$$



dove:

- $Q_{UF}$  è la velocità di ultrafiltrazione (flusso di ultrafiltrato prodotto);
- $Q_p$  è il flusso plasmatico nel filtro;
- $Q_B$  è il flusso ematico;
- $Hct$  è l'ematocrito.

La FF non dovrebbe mai superare il 20-25%, ciò in maniera schematica e riduttiva significa che il flusso ematico deve eccedere di 4-5 volte quello dell'ultrafiltrato.

Questo si può ottenere mantenendo il flusso di sangue sopra a una certa soglia, in relazione al calo peso che si vuole ottenere, o riducendo la rimozione di acqua plasmatica per unità di tempo aumentando le ore di trattamento.

Un'ulteriore tecnica utilizzata per ridurre il rischio di coagulazione del circuito è appunto utilizzare l'anticoagulazione. Essa si può attuare essenzialmente in due modalità: sistemica o regionale. Esiste in realtà anche una terza possibilità, che consiste nell'utilizzare membrane funzionalizzate con molecole di eparina legate alla superficie della membrana stessa, ma il loro utilizzo diventa di difficile applicazione nella pratica clinica, soprattutto da parte di personale non esperto.

L'anticoagulazione sistemica è attuata tramite la somministrazione di eparina a basso peso molecolare (LMWH) o eparina non frazionata (UFH) direttamente nel circolo ematico del paziente. L'anticoagulazione con eparina, nel paziente acuto, era quella maggiormente usata, per l'ampia disponibilità, il basso costo e la facilità di monitoraggio dell'uso (tramite il tempo di tromboplastina parziale attivata, APTT). Tuttavia, presenta degli svantaggi, tra i quali l'elevato rischio emorragico e il possibile sviluppo di trombocitopenia indotta da eparina (HIT, *Heparin-Induced Thrombocytopenia*) e di eparino-resistenza per la riduzione di ATIII, con conseguente minore durata dell'emofiltro.

Visti i possibili svantaggi derivanti dall'anticoagulazione sistemica, sono state sviluppate delle tecniche di anticoagulazione regionale i cui effetti sono limitati, almeno teoricamente, solo al filtro ed al circuito extracorporeo. Tra di esse, l'anticoagulazione regionale con citrato (RCA, Regional Citrate Anticoagulation) è la più utilizzata, in quanto la più sicura ed efficace.

La RCA prevede l'infusione di una soluzione di citrato di sodio (tri-sodio citrato) tramite una pompa nella linea arteriosa del circuito. A pH plasmatico il citrato di sodio si trova in forma totalmente ionizzata liberando quindi sodio e acido citrico ( $C_6H_8O_7$ ); l'acido citrico è un acido tricarbossilico ed è quindi in grado di legare cationi liberi a livello plasmatico.

Il principio della RCA si basa appunto sulla capacità dell'acido citrico di chelare gli ioni calcio liberi a livello del circuito extracorporeo formando così complessi di calcio-citrato (CCC), per ottenere una concentrazione di calcio ionizzato a livello del filtro in un range tra 0.25-0.45 mmol/l. Il calcio ionizzato è un cofattore fondamentale per l'attivazione di entrambe le vie della coagulazione, intrinseca ed estrinseca. In questo modo, con l'infusione del citrato si previene l'attivazione della trombina a livello del filtro e del circuito extracorporeo, con efficace anticoagulazione [23].

I complessi di calcio-citrato raggiungono poi l'organismo del paziente dove il citrato viene metabolizzato tramite il ciclo di Krebs, in particolare nel fegato, e il calcio viene liberato nel sangue ripristinando un'adeguata coagulazione nel paziente. Il metabolismo del citrato, producendo energia e bicarbonato, determina un aumento del pH che va quindi monitorato, ma che può risultare utile in pazienti con disfunzione renale e scompenso cardiaco, che hanno spesso acidosi metabolica.

Tuttavia, una quota rilevante dei complessi calcio-citrato, fino al 50%, viene rimossa per diffusione o convezione nel processo di depurazione extracorporea; questo determina quindi la perdita di un'importante quota di calcio dal sangue con una conseguente ipocalcemia nel paziente e le complicazioni, anche mortali, ad essa legate. Per compensarne la perdita è necessario reinfondere del calcio nel paziente sottoforma di cloruro di calcio ( $CaCl_2$ ) o di calcio gluconato a livello della

linea venosa del circuito della CKRT o direttamente nel paziente via CVC infusionale; le macchine ad oggi disponibili compensano il calcio perso a livello dell'effluente grazie ad un algoritmo del software. La reinfusione viene impostata come parametro operativo del monitor, sotto forma di percentuale del calcio perso nell'effluente o di valore assoluto di calcio da infondere in mmol/h.

L'anticoagulazione regionale in citrato è una metodica efficace e sicura, ma solamente se applicata con un protocollo appropriato, da personale preparato, competente ed esperto e sotto stretto monitoraggio clinico e biochimico. Non è infatti scevra da complicanze, anche gravi e potenzialmente letali [24].

La RCA, infatti, oltre alla già citata ipocalcemia, può anche causare ipercalcemia, nel caso il compenso del calcio dovesse essere eccessivo o la clearance dei CCC insufficiente, e altre disionemie come ipernatriemia, dato che il citrato viene infuso sottoforma di citrato di sodio, e ipomagnesemia, per azione chelante del citrato su altri cationi.

Una scorretta somministrazione di citrato può inoltre causare alterazioni dell'equilibrio acido-base: la somministrazione eccessiva di citrato può causare sia alcalosi metabolica, per l'elevata produzione di bicarbonato se il sovraccarico di citrato non supera la capacità metabolizzante dell'organismo e viene dunque totalmente metabolizzato, che acidosi metabolica per accumulo dell'acido citrico, nel caso in cui invece l'organismo non riesca a metabolizzarlo tutto (questo avviene soprattutto in caso di insufficienza epatica, ipoperfusione tissutale e shock circolatorio, intossicazione da farmaci che compromettono la funzione mitocondriale e deficit congeniti del metabolismo mitocondriale, che rappresentano appunto controindicazioni, seppure relative, all'utilizzo del citrato). L'acidosi metabolica può anche essere causata da una non sufficiente somministrazione di citrato e una conseguente bassa produzione di bicarbonato, il cui potere tampone non è sufficiente a contrastare l'acidosi metabolica già presente nel paziente, derivante dalle sue condizioni cliniche.

L'anticoagulazione con sodio-citrato presenta importanti vantaggi rispetto all'eparina: non aumenta il rischio emorragico del paziente, aumenta la durata della vita del filtro, riduce il rischio di sviluppare HIT e il rischio complessivo di coagulazione del circuito extracorporeo.

Le linee guida KDIGO del 2012 [25] raccomandano di utilizzare l'anticoagulazione durante la CKRT se il paziente non ha un aumentato rischio di sanguinamento o disturbi della coagulazione e non sta già ricevendo una anticoagulazione sistemica (1B).

Suggeriscono poi la RCA come prima scelta in pazienti senza controindicazioni al suo uso (2B). Per i pazienti che hanno invece controindicazioni all'utilizzo del citrato si suggerisce l'uso di eparina a basso peso molecolare (LMWH) o eparina non frazionata (UFH) (2C).

Si suggerisce di usare la RCA anche in caso di rischio emorragico aumentato, piuttosto che non utilizzare nessun tipo di anticoagulante (2C), mentre in questo caso si sconsiglia di usare l'anticoagulazione con eparina (2C).

## 2.2 FUNZIONAMENTO SCUF

La SCUF, come già detto, è una tecnica di KRT che sfrutta esclusivamente il principio dell'ultrafiltrazione e il cui obiettivo è esclusivamente la rimozione di fluidi in eccesso dal paziente senza la necessità di un rimpiazzo tramite un liquido di reinfusione (cosa che viene invece fatta in altre tecniche come la CVVHF e la CVVHDF in cui si ha una perdita di liquidi indesiderata).

Il sangue viene prelevato dal paziente attraverso un accesso vascolare venoso tramite dei cateteri a doppio lume. Ad oggi è utilizzata soprattutto la tecnica "veno-venosa" per cui il sangue è prelevato da una vena tramite un lume e viene poi reimpresso nella stessa vena attraverso l'altro lume [19].

Il sangue viene quindi fatto scorrere lungo la linea arteriosa della macchina della CKRT sfruttando come spinta la pressione stessa del sangue del paziente o una pompa che crea una pressione negativa a livello della linea arteriosa, garantendo l'uniformità e la costanza nel flusso. Tale flusso è indicato con  $Q_B$  (ml/min) ed indica appunto il volume di sangue che viene estratto dal paziente e che scorre nel circuito dialitico nell'unità di tempo.

Il sangue scorre quindi nel filtro, dove avviene l'ultrafiltrazione. L'ultrafiltrato ( $Q_{UF}^{NET}$ ) esce dal filtro tramite la linea dell'effluente (*linea gialla in figura 6*) e viene raccolto in una sacca; il flusso di ultrafiltrato corrisponde al calo peso del paziente. Il sangue uscito dal filtro esce poi dal circuito dialitico attraverso la linea venosa e viene reimmesso nel paziente.

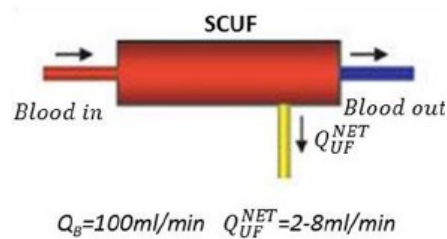


Figura 6 [12]

Nella SCUF il flusso ematico ( $Q_B$ ) in entrata è generalmente compreso fra 90 e 150 ml/min mentre la velocità di ultrafiltrazione ( $Q_{UF}^{NET}$ ), programmata varia da 2 a 10 ml/min, generalmente 100-200 mL/h.

È necessario un flusso ematico ( $Q_B$ ) adeguato per mantenere la frazione di filtrazione (FF) al di sotto del 20-25% ed evitare l'eccessiva emoconcentrazione del sangue all'interno del circuito, la quale aumenta il rischio di formazione di coaguli e l'occlusione del circuito.

Per rispettare la FF del 20-25% (che si ricorda essere il rapporto tra il flusso dell'ultrafiltrato  $Q_{UF}^{NET}$  e il flusso di sangue  $Q_B$ ),. Considerando che la SCUF prevede in genere un'ultrafiltrazione netta inferiore ai 10 ml/min, sarebbe teoricamente sufficiente un flusso ematico di 20-50 ml/min per garantire un trattamento efficace in termine di rimozione di fluidi. In altre metodiche di CKRT che prevedono un tasso di ultrafiltrazione più alto sarà necessario un flusso ematico maggiore per evitare elevate FF e la coagulazione del filtro.

## 2.2.1 ULTRAFILTRAZIONE

L'ultrafiltrazione è il processo che porta alla produzione di una soluzione, detta ultrafiltrato, a partire dal sangue attraverso una membrana semipermeabile. L'ultrafiltrato prodotto contiene elettroliti alla stessa concentrazione di quella plasmatica, ma non cellule o proteine [26].

Il processo di ultrafiltrazione si basa sulla presenza di un gradiente pressorio tra i due lati della membrana dialitica, cioè tra il compartimento ematico, dove scorre il sangue, e il compartimento dell'ultrafiltrato/dialisato, nel quale si crea l'ultrafiltrato che uscirà dal filtro attraverso la linea dell'effluente e verrà raccolto in una sacca.

Quantitativamente l'UF è definita dal tasso di ultrafiltrazione rappresentato dalla formula:

$$Q_{UF} = DK_{UF} \cdot TMP$$

dove :

- $DK_{UF}$  è il coefficiente di ultrafiltrazione di membrana (ml/h/mmHg/m<sup>2</sup>);
- $TMP$  è la pressione transmembrana.

La  $TMP$  a sua volta viene definita dall'equazione di Starling, che è la stessa che descrive l'equilibrio tra le varie forze a livello dei capillari:

$$TMP = \Delta P - \Delta \pi = (P_B - P_D) - (\pi_B - \pi_D)$$

dove:

- $P_B$  è la pressione idrostatica del compartimento ematico (determinata dalla pressione sanguigna o dalla pompa per il sangue);
- $P_D$  è la pressione idrostatica del compartimento del dialisato/ultrafiltrato;
- $\pi_B$  è la pressione oncotica del compartimento ematico;
- $\pi_D$  è la pressione oncotica del compartimento del dialisato (solitamente omessa in quanto trascurabile).

Perciò l'ultrafiltrazione necessita della generazione di una pressione idrostatica positiva all'interno del filtro, la quale può essere generata dalla pressione sistemica del paziente o dalla pompa-sangue presente nel monitor del circuito extracorporeo. La pompa-sangue permette di fare a meno di un accesso arterioso per creare un adeguato gradiente di pressione e quindi di utilizzare un accesso vascolare veno venoso.

La pressione idrostatica nel compartimento dell'ultrafiltrato è mantenuta bassa dal fatto che l'ultrafiltrato viene rimosso dalla linea dell'effluente e raccolto in una sacca.

### 2.2.2 VANTAGGI TERAPEUTICI DELLA SCUF

A differenza dei diuretici, che rimuovono un fluido ipotonico rispetto al plasma attraverso le urine, l'ultrafiltrazione rimuove un liquido isoosmotico al sangue; perciò, per ogni quantità di liquido rimossa una maggior quantità di sodio è rimossa dall'ultrafiltrazione [9]. Ciò è alla base della maggior capacità decongestionante dell'ultrafiltrazione, poiché una riduzione della quantità di sodio nell'organismo permette la riduzione del sovraccarico idrico.

I diuretici invece, producendo urina ipotonica, determinano una riduzione della captazione di NaCl da parte della macula densa aumentando di conseguenza la secrezione di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari e causano quindi una maggior attivazione del RAAS. L'aumentata attivazione neurormonale promuove la ritenzione di sodio e acqua riducendo, in ultima analisi, la capacità decongestionante della terapia diuretica.

L'ultrafiltrazione, al contrario, non stimola l'attivazione del RAAS e ciò sembra essere associato a un più prolungato calo della volemia nel tempo.

Con appropriati tassi di ultrafiltrazione il fluido extracellulare passa gradualmente nel compartimento ematico andando a sostituire il plasma rimosso mantenendo la volemia invariata. Applicando tassi di ultrafiltrazione troppo elevati, tuttavia, la rimozione di plasma dal sangue potrebbe eccedere la capacità di riassorbimento

di liquido dall'interstizio causando riduzione della volemia efficace e ipotensione. Ciò può causare a sua volta una ridotta perfusione renale e lo sviluppo di disfunzione renale fino all'AKI.

È quindi fondamentale l'accurata determinazione della quantità di fluido da rimuovere e ottimizzare il tasso di ultrafiltrazione in modo da mantenere un adeguato volume plasmatico.

## 2.3 ACCESSO VASCOLARE

La presenza di un adeguato accesso vascolare e di cateteri efficienti è fondamentale per garantire un adeguato flusso sanguigno nel circuito extracorporeo. Ad oggi i cateteri venosi centrali (CVC) per emodialisi rappresentano l'accesso vascolare di scelta per attuare la KRT in pazienti acuti. Le prestazioni di tali cateteri devono essere adeguate a garantire il raggiungimento di un adeguato flusso sanguigno per permettere l'utilizzo della KRT.

### 2.3.1 CARATTERISTICHE CATETERI

Le prestazioni e le caratteristiche operative dei cateteri dipendono fortemente dal materiale, dal design e dalla geometria delle cannule [27].

Le cannule possono essere costituite da diversi polimeri sintetici (tra i più frequenti ci sono polivinilcloruro, politetrafluoroetilene, polietilene, poliuretano, elastomeri siliconici), i quali sono i principali determinanti della rigidità e di altre proprietà dei cateteri che hanno poi dei risvolti pratici nel loro utilizzo. Ad esempio, i cateteri rigidi e semirigidi hanno il vantaggio di essere più facilmente inseribili per via percutanea, tramite il metodo Seldinger; invece, cateteri più morbidi e flessibili (ad esempio quelli in silicone) hanno altri vantaggi come un minor impatto traumatico sulla parete venosa e una maggior biocompatibilità con il sangue, possono inoltre essere tunnellizzati a livello sottocutaneo e a questo scopo possono avere sistemi di ancoraggio sottocutaneo.



Il materiale, la morbidezza e la regolarità della superficie possono inoltre influire sulla trombogenicità della cannula.

Per quanto riguarda il design, i cateteri possono essere a singolo lume o a doppio lume. Per la KRT solitamente vengono preferiti i cateteri a doppio lume che hanno un lume che preleva il sangue che scorrerà nella linea arteriosa del circuito dialitico, e un altro lume che permette la rinfusione del sangue proveniente dalla linea venosa. I cateteri a singolo lume invece devono alternare un flusso in entrata e un flusso in uscita, necessitano di uno specifico strumento di monitoraggio che permette di alternare i due flussi e sono in genere utilizzati in situazioni di attesa o in caso di necessità in terapie salvavita.

Il design del lume e delle estremità distali dei cateteri varia in maniera importante (*figura 7*). Semplicisticamente si possono suddividere in due gruppi: cateteri con un unico sito di entrata e un design a linee unite e cateteri con siti di entrata e linee separati e indipendenti. Ciò ha un importante impatto sulla funzionalità: è stato infatti provato che i cateteri con linee indipendenti permettono un flusso di sangue maggiore e più adeguato.

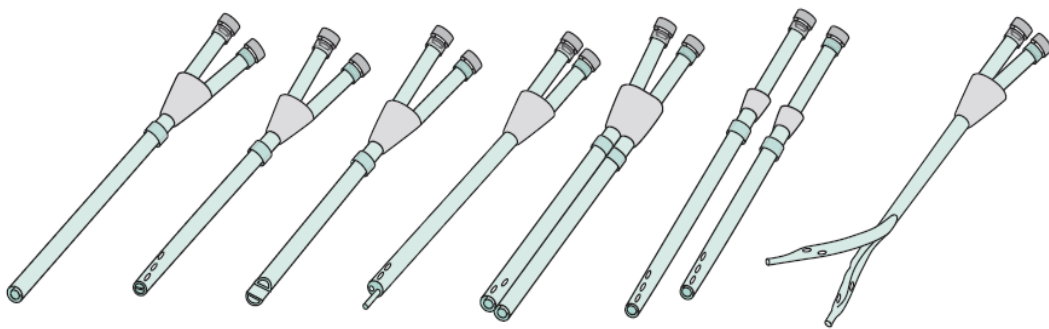


Figura 7 [27]: design cateteri a doppio lume.

La proprietà fondamentale dei cateteri, tuttavia, è quella di riuscire a garantire un adeguato flusso di sangue. Il flusso del sangue è inversamente proporzionale alla resistenza opposta dal catetere, il catetere sono quindi studiati per garantire una bassa resistenza.

La resistenza  $R$  opposta dal catetere può essere ricavata dalla legge di Poiseuille ed è descritta dalla seguente formula:

$$R = \frac{8\mu L}{\pi r^4}$$

dove:

- $\mu$  è la viscosità del sangue;
- $L$  è la lunghezza del catetere;
- $r$  è il raggio del catetere, che rappresenta il surrogato del diametro interno del lume.

La resistenza è dunque direttamente proporzionale alla lunghezza del catetere e inversamente proporzionale al suo raggio (elevato alla quarta). Considerando in maniera schematica che dimezzare la lunghezza del catetere equivale a ridurre della metà la resistenza e che, invece, raddoppiare il raggio del catetere equivale a ridurre la resistenza di 16 volte, è molto più conveniente aumentare il diametro interno del catetere che ridurre la lunghezza.

### 2.3.2 COMPLICANZE DEI CATETERI

Il posizionamento di un catetere è una procedura invasiva e in quanto tale non è esente da rischi e complicanze, sia a breve che a lungo termine. Queste complicanze esitano in aumentate morbidity e mortalità nei pazienti. Tra le principali complicanze dei cateteri si riscontrano la disfunzione del catetere, complicanze trombotiche, complicanze traumatiche con stravaso ematico e formazione di ematomi, flebiti e infezioni (Catheter-Related Bloodstream Infection - CRBSI) [27].

La disfunzione del catetere è una delle più frequenti complicanze nel contesto della CKRT. Questa in genere è associata a occlusione parziale o totale del lume o a perforazione del catetere che determinano un aumento della resistenza e una conseguente diminuzione del flusso sanguigno.

La disfunzione precoce dopo il posizionamento è in genere dovuta a problematiche meccaniche, come il mal posizionamento della punta del catetere, la piegatura o la compressione del catetere.

Disfunzioni tardive (dopo la settimana dall'inserzione) sono più spesso causate da trombosi endoluminali, trombosi o stenosi della vena incannulata o formazione di guaine di fibrina esternamente o internamente al catetere.

Anche le complicanze trombotiche sono abbastanza comuni e vanno sospettate in caso di disfunzione del catetere o in caso di segni e sintomi quali febbre non spiegata oppure edema, rossore, calore o dolore lungo il decorso della vena incannulata.

Il rischio di trombosi è determinato da diversi fattori quali i materiali da cui è composta la cannula, la modalità di inserzione, la prolungata permanenza del catetere e il profilo coagulativo e infiammatorio del paziente. Quest'ultimo è un fattore di rischio che va approfonditamente indagato prima del posizionamento del catetere; è necessario ricercare nel paziente la presenza di condizioni trombofiliche e di una storia pregressa di trombosi.

CBRSI rappresentano principale causa di morbidità e mortalità nei pazienti cateterizzati, con un'incidenza riportata da 1,1 a 5,5 episodi per 1000 giorni di posizionamento del catetere [28], costituendo un'importante peso per la salute pubblica. È quindi essenziale cercare di prevenirle attraverso il rispetto delle linee guida per la corretta gestione dell'accesso vascolare.

Si possono distinguere delle infezioni locali, localizzate a livello dell'accesso cutaneo, e infezioni sistemiche, le quali sono più gravi e possono causare setticemia, shock settico, endocarditi, osteomieliti, ascessi cerebrali o polmonari, e mettono a rischio la sopravvivenza del paziente.

I tassi di ospedalizzazione e mortalità nei pazienti sottoposti a emodialisi tramite CVC sono alti e sono attribuiti all'aumento di batteriemia/sepsi osservati in seguito all'aumentato uso dei CVC [28].

Le infezioni che compaiono precocemente sono in genere associate a contaminazione avvenute durante il posizionamento del catetere, per una non adeguata disinfezione della pelle o trasmissione di agenti patogeni tramite le mani o aerosol.

Infezioni tardive sono invece maggiormente associate a contaminazioni endoluminali e alla formazione di un biofilm, il cui rischio cresce con l'aumentare della permanenza del catetere.

Le CRSBI devono essere sospettate ogni qual volta nel paziente con CVC si presenti una condizione settica di non meglio spiegata origine.

Risulta quindi fondamentale cercare di prevenire le infezioni mettendo in pratica le indicazioni dei protocolli e seguendo rigide regole di asepsi ogni qual volta si maneggia il catetere [28]. È innanzitutto necessario da parte dell'operatore un'adeguata decontaminazione delle mani e l'utilizzo di dispositivi di barriera quali guanti, maschere e camice sterile; fondamentale è l'appropriata selezione del sito di inserzione, l'accurata disinfezione della pelle e il mantenimento della sterilità del sito. In ultima analisi, la presenza di un adeguato personale medico, sia in termini di numero che di competenza, e l'educazione di tale personale tramite iniziative di miglioramento della qualità delle cure contribuisce in maniera determinante alla riduzione e alla prevenzione delle CRBSI [29].

### 2.3.3 SITO DI INSERZIONE DEL CATETERE

La scelta del sito di inserzione del catetere dipende dallo stato di salute del paziente, dalla condizione di emergenza o meno e dall'esperienza dell'operatore che deve posizionare il catetere.

Le linee guida KDIGO indicano di considerare come prima scelta la vena giugulare destra, come seconda scelta la vena femorale, come terza scelta la vena giugulare sinistra e come ultima scelta la vena succlavia con preferenza del lato dominante. Inoltre, le linee guida raccomandano l'uso di una guida ecografica per l'inserzione del catetere (1A) e di effettuare una radiografia del torace subito dopo il

posizionamento del catetere e prima dell'utilizzo di un catetere in giugulare o in succlavia (1B) [25].

### 3. SCOPO DELLO STUDIO

Nei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco vengono routinariamente posizionati dei CVC standard per effettuare procedure mediche quali l'infusione di farmaci, monitoraggio e prelievi di campioni di sangue. Tali CVC standard sono in genere cateteri multilume, cioè presentano più lumi interni con fori d'uscita separati lungo il catetere che permettono di effettuare le diverse procedure.

Lo scopo dello studio è verificare la possibilità di usare due dei lumi di questi CVC standard da infusione per ottenere un adeguato flusso sanguigno ( $Q_B$ ) per attuare la SCUF. L'incognita principale è rappresentata dal fatto che i lumi di questi CVC da infusione hanno in genere un calibro minore rispetto ai lumi dei cateteri sfruttati normalmente per l'emodialisi; tuttavia, considerando il fatto che la tecnica SCUF necessita di un basso flusso di sangue per ricavare un'adeguata ultrafiltrazione [18], il loro calibro potrebbe comunque essere sufficiente a garantire un flusso sanguigno adeguato.

L'obiettivo dello sfruttamento di questi CVC già posizionati per effettuare la SCUF è la possibilità di evitare, a questi pazienti, una seconda cateterizzazione per posizionare il catetere da emodialisi; ogni procedura di cateterizzazione comporta, infatti, una serie di rischi per il paziente, in particolare infezioni e tromboembolismo venoso, che andrebbero ad aumentare il tasso di morbidità e mortalità già elevato in pazienti con ADHF e sovraccarico idrico.

A sostegno di tale preoccupazione, nel trial randomizzato CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure), che ha coinvolto dei pazienti ricoverati per ADHF trattati con terapia medica o ultrafiltrazione, una percentuale più alta di gravi eventi avversi, tra cui infezioni associate ai cateteri, è stata riscontrata nel gruppo di pazienti trattati con ultrafiltrazione [30].

A tal riguardo, già in passato è stato proposto l'uso di CVC inseriti a livello periferico (peripherally inserted central venous catheters – PICCs), quindi con

minor calibro, per effettuare la SCUF in pazienti con scompenso cardiaco e sovraccarico idrico [31].

## 4. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato effettuato realizzando un modello sperimentale in vitro in cui si è praticata una SCUF attraverso due dei lumi di un CVC a tre lumi (8Fr × 20 cm Tri-lumen catheter Kit—Envans Extra) e di un CVC a quattro lumi (8.5Fr × 20 cm Quad-lumen catheter kit—Benefis Medical Devices), comunemente utilizzati nei reparti di terapia intensiva dell’Azienda Ospedaliera di Padova. Come controllo è stato utilizzato un CVC per emodialisi (12 Fr × 20 cm Bi-lumen catheter Kit—ABLE).

In sostituzione del sangue è stato utilizzato del latte intero, mantenuto ad una temperatura costante di 37°C grazie all’uso di un riscaldatore. È stato scelto il latte intero per le sue proprietà di fluido non newtoniano e una viscosità simile a quella del sangue ( $0.03\text{--}0.04\text{ gcm}^{-1}\text{ s}^{-1}$  per il sangue e  $0.03\text{ gcm}^{-1}\text{ s}^{-1}$  per il latte) [32,33].

È stata settata una SCUF in RCA. L’anticoagulazione regionale in citrato è stata utilizzata per ridurre al minimo il rischio di coagulazione del circuito, considerato elevato dato il basso flusso sanguigno ottenibile da dei CVC standard da infusione. Per l’infusione della soluzione di anticoagulante in pre-diluizione è stata utilizzata la linea della PBP; come anticoagulante è stato usato il citrato di sodio in una soluzione al 4% (Citrasol 4%, B. Braun Avitum A, Melsungen, Germany).

È stato usato un sistema Prismaflex con un filtro HF-20 (Baxter, IL, USA). Tale filtro ha una superficie piccola ( $0,2\text{ m}^2$ ) ed è adatto per attuare la CKRT in pazienti con un peso fino a 20 kg. In questo modello è stato scelto questo filtro per sfruttare la sua capacità di ultrafiltrazione con una superficie più piccola, che espone il filtro a un minore rischio di coagulazione in vivo. Secondo le indicazioni del produttore, il filtro HF-20, con un flusso sangue di 50 ml/min, è in grado di assicurare una ultrafiltrazione massima di 17 ml/min (cioè circa 1 L/h).

Il sistema Prismaflex è stato settato con una SCUF in RCA prescrivendo un calo peso di 200 ml/h, flusso di citrato di 2 mmol/L e una compensazione calcio del 100%. Nel modello sperimentale la SCUF è stata ottenuta utilizzando il programma



del monitor per la CVVHD non inserendo il flusso del dialisato (scelta tecnica per lo studio di altri parametri non oggetto di tale tesi di laurea).

La circolazione extracorporea è durata 4 ore per ogni CVC testato, per un totale di due test.

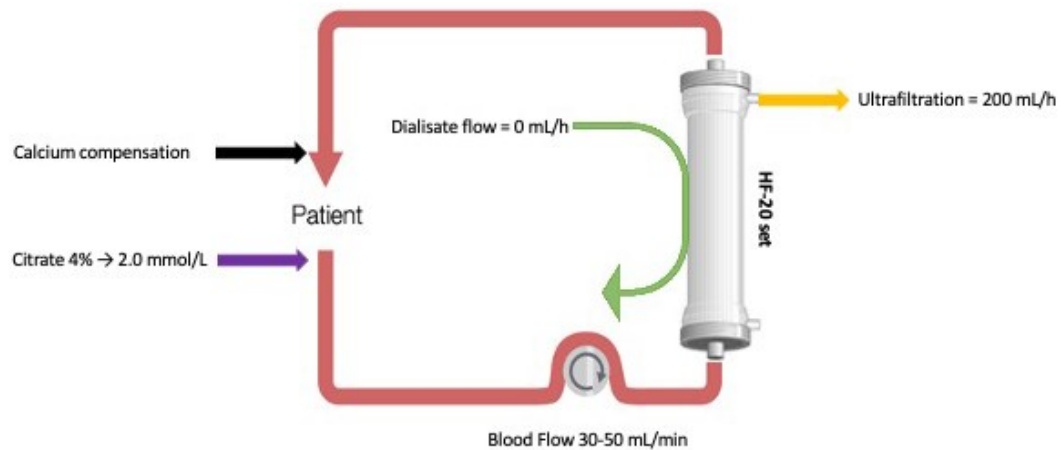


Figura 8: SCUF in RCA nel modello in vitro.

Il CVC a tre lumi era costituito da un lume 14 G come linea arteriosa e da un lume 17 G come linea venosa; il CVC a quattro lumi presentava sempre un lume 14 G come linea arteriosa e un lume 16 G come linea venosa. I lumi 18 G non sono stati testati perché con un calibro troppo piccolo per ottenere un adeguato flusso sanguigno. Il CVC di controllo presentava due lumi 12 G sia come linea arteriosa che come linea venosa.

Per ogni CVC è stato testato un range di flusso sanguigno da 30 a 50 ml/min con incrementi di 5 ml/min.

## 5. RISULTATI

Nella tabella (*Tabella 1*) sono riportate le pressioni registrate nei lumi dei cateteri. La misurazione della pressione è stata effettuata quando il flusso sanguigno ha raggiunto uno stato stazionario, dopo 5 minuti dall'avvio del circuito, usando i sensori di pressione presenti nel sistema Prismaflex, localizzati lungo la linea arteriosa e la linea venosa. La *figura 9* mostra la curva ottenuta dalle pressioni registrate nei lumi utilizzati come linee arteriose, mentre la curva delle pressioni registrate nelle linee arteriose è mostrata in *figura 10*.

Flusso sanguigno (mL/h)	14G CVC quattro lumi - linea arteriosa (mmHg)	16G CVC quattro lumi - linea venosa (mmHg)	14G CVC tre lumi - linea arteriosa (mmHg)	17G CVC tre lumi - linea venosa (mmHg)	12 G CVC controllo - linea arteriosa (mmHg)	12 G CVC controllo - linea arteriosa (mmHg)
<b>30</b>	50	120	75	138	10	30
<b>35</b>	65	140	87	160	15	40
<b>40</b>	80	170	103	190	20	50
<b>45</b>	100	210	122	220	28	55
<b>50</b>	128	240	180	290	33	60

*Tabella 1*

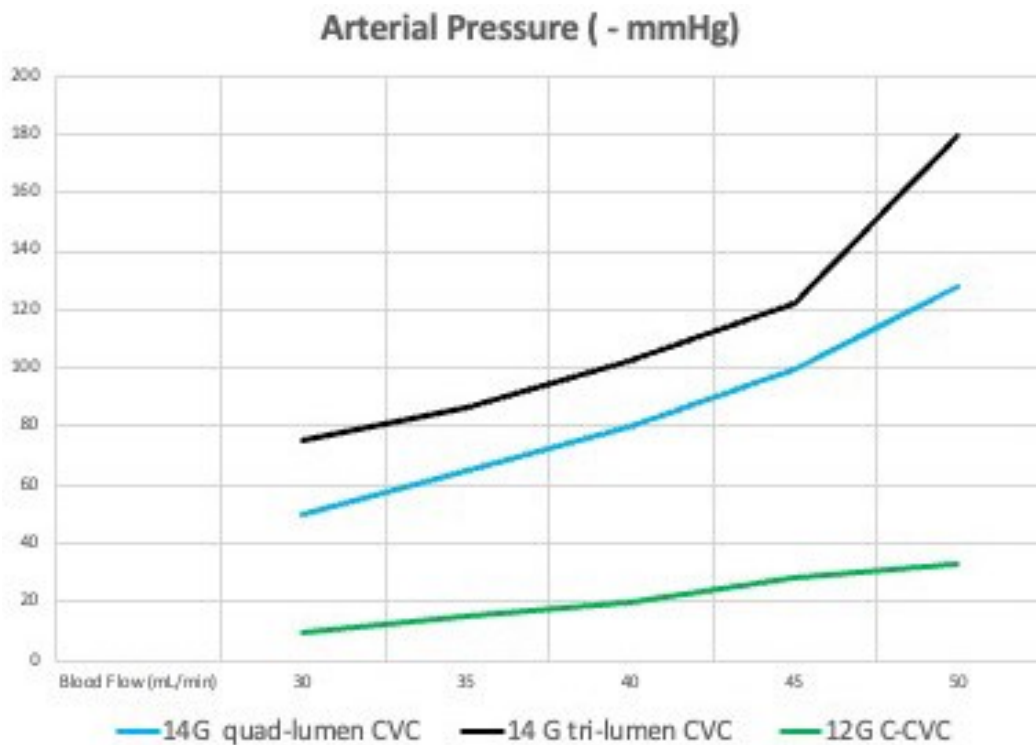


Figura 9: pressioni (mmHg) nelle linee arteriose dei CVC in relazione ai diversi flussi sanguie.

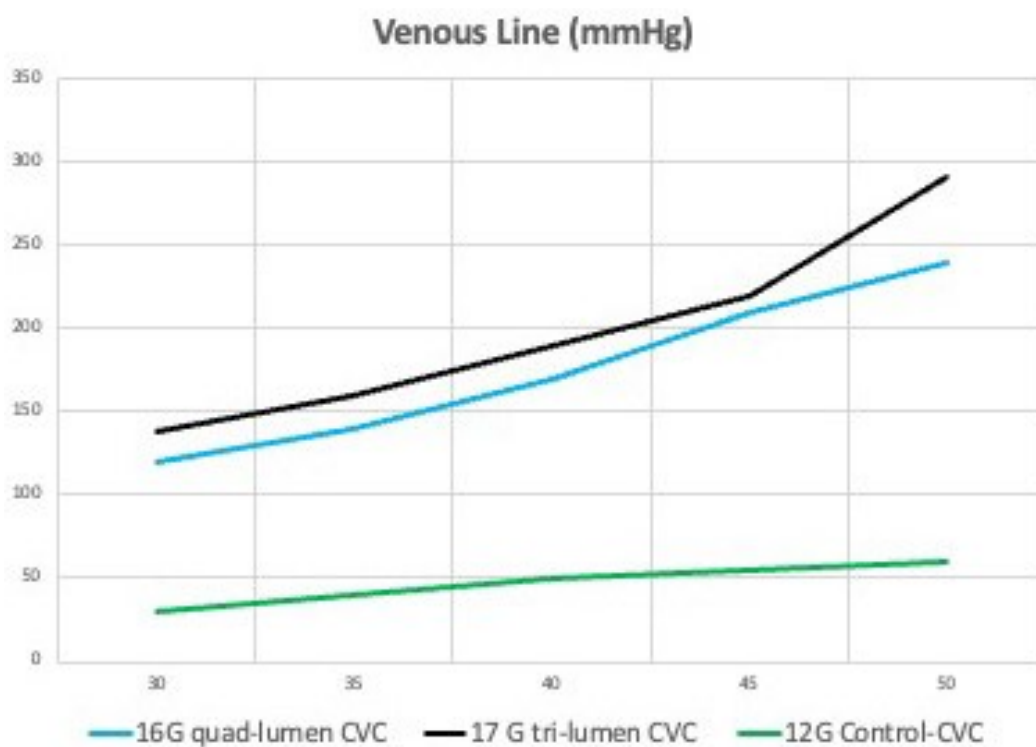


Figura 10: pressioni (mmHg) nelle linee venose dei CVC in relazione ai diversi flussi sanguie.

I fluidi all'interno dei cateteri si comportano seguendo le leggi della fluidodinamica, in particolare il loro comportamento è descritto dalla legge di Poiseuille che mette in relazione la caduta di pressione e la portata (o flusso) di un fluido che scorre all'interno di un conduttore; la legge di Poiseuille è descritta dalla seguente formula:

$$\Delta p = \frac{8\mu L Q}{\pi r^2}$$

dove:

- $\mu$  è la viscosità del fluido;
- L lunghezza del conduttore (in questo caso del catetere);
- Q è la portata (o flusso)
- r è il raggio del conduttore.

Dalla formula si evince che la pressione di un fluido all'interno di un conduttore è direttamente proporzionale alla portata (flusso) e alla lunghezza del conduttore e inversamente proporzionale al raggio del conduttore.

Perciò, al crescere del valore di flusso sanguigno che si vuole raggiungere cresce anche il valore di pressione che si crea all'interno del catetere; questo è importante considerando che i cateteri presi in esame nello studio hanno un raggio minore rispetto ai cateteri comunemente usati per l'emodialisi e, essendo la pressione inversamente proporzionale al raggio, ciò determina che, a parità di flusso che si vuole raggiungere, la pressione sarà maggiore in cateteri con calibro minore.

Valori troppo elevati di pressione determinano un'instabilità del flusso all'interno del catetere, mettendo a repentaglio anche l'integrità del catetere stesso, e aumentano il rischio di emolisi in vivo; la possibilità di ottenere il flusso sanguigno desiderato è quindi limitata dal valore di pressione raggiunta all'interno del catetere. Questo limite, in alcuni cateteri, potrebbe compromettere la possibilità di mantenere la frazione di filtrazione (FF) al di sotto del 20%, determinando un aumento del rischio di coagulazione del circuito, e impedire di raggiungere un calo peso adeguato.

Le pressioni misurate nei CVC presi in analisi, nell'intervallo di flusso sanguigno di 30-45 ml/L, sono significativamente superiori alle pressioni osservate nei CVC normalmente utilizzati per l'emodialisi, conformemente a quanto atteso in base alla legge di Poiseuille; tuttavia, tali valori sono significativamente inferiori a quelli necessari per causare emolisi in vivo e pertanto consentono l'utilizzo dei CVC da infusione presi in esame. Questo intervallo di flusso sanguigno, valori dell'ematocrito del paziente permettendo, assicura una frazione di filtrazione (FF) in vivo inferiore al 20%, adeguata quindi per minimizzare il rischio di coagulazione del circuito.

Tuttavia, l'esperimento mostra come a un flusso di 50 ml/min, nei cateteri presi in esame, i valori di pressione riscontrati siano eccessivamente elevati per garantire la sicurezza del trattamento potendo determinare emolisi del sangue.

Durante l'esperimento il sistema Prismaflex non ha mai segnalato allarmi dovuti ad alterazioni delle pressioni nelle linee venose e arteriose dimostrando la stabilità della circolazione corporea nell'intervallo di flussi sangue analizzati. La stabilità è stata confermata mantenendo il trattamento a un flusso sanguigno di 45 ml/min senza riscontrare allarmi. La stabilità del circuito e l'assenza di allarmi dimostra la sicurezza del trattamento.

I risultati dimostrano che i CVC standard da infusione presi in esame sono adeguati a ottenere dei flussi sangue nell'intervallo di 30-45 ml/min per effettuare la SCUF, garantendo un calo peso teorico fino a 200 ml/h. In tale intervallo di flusso sangue la frazione di filtrazione (FF) è mantenuta sotto il 20% mantenendo quindi basso il rischio di coagulazione del filtro.

## 6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I dati ricavati da questo esperimento in vitro confermano la fattibilità tecnica dell'uso di CVC standard da infusione per effettuare la SCUF. Tali risultati permettono di considerare, nei pazienti con congestione e sovraccarico idrico con diuretico resistenza, l'utilizzo di CVC da infusione già posizionati per effettuare la SCUF; ciò permetterebbe di non esporre il paziente a una seconda cateterizzazione riducendo i rischi e le complicazioni relative al posizionamento di un catetere per emodialisi.

Inoltre, come ulteriore vantaggio, la stabilità della circolazione extracorporea, confermata dall'assenza di segnali di allarme, e il volume di ultrafiltrazione quotidiana al di sotto dei 5 litri riducono la necessità dell'intervento del personale infermieristico per il cambio sacche con un impatto positivo sul carico di lavoro del personale e sulla sicurezza dei pazienti [34].

I dati, quindi, dimostrano che da un punto di vista strettamente tecnico è possibile ottenere una circolazione extracorporea efficace e stabile per il raggiungimento di una ultrafiltrazione massima di 200 mL/min, valore questo che può determinare nelle 24 ore la rimozione di quasi 5L di acqua plasmatica. Il vantaggio di raggiungere il peso secco ideale del paziente con una metodica ultrafiltrativa continua e lenta permette di non esporre il paziente a variazioni acute della volemia con possibile scompenso di circolo, ma soprattutto induzione di una AKI prerenale per eccessiva riduzione della volemia.

La combinazione diuretico-SCUF potrebbe permettere di ottimizzare la terapia di tali pazienti personalizzando la rimozione extracorporea di liquidi rispettando e mantenendo la diuresi naturale del paziente massimamente stimolata dal diuretico (ed in acuto non sufficiente alla recovery dello scompenso cardiaco).

Il passaggio successivo alla dimostrazione di fattibilità sarà l'applicazione clinica di tale trattamento che risulta no off-label da un punto di vista regolatorio in quanto il monitor per SCUF richiede un collegamento al paziente attraverso un dispositivo vascolare quale CVC, o aghi cannula/aghi fistola. Il CVC utilizzato per tale sperimentazione in vitro rispecchia tutte le caratteristiche richieste per essere considerato idoneo alla circolazione extracorporea.

## 7. APPLICAZIONI FUTURE IN VIVO

Durante la stesura della presente tesi è stata eseguita la prima SCUF-RCA su paziente. L'applicazione clinica in vivo di tale studio è già stata effettuata e riportata in un caso clinico [35] riguardante un paziente ricoverato nel reparto di terapia intensiva cardiologica (UCIC) dell'Azienda Ospedaliera di Padova con una diagnosi di ADHF con grave sovraccarico idrico resistente ai diuretici, con progressiva riduzione della diuresi, dispnea ingravescente e un aumento ponderale di 12 kg nell'arco di 7 giorni. Nonostante la terapia diuretica massimale, al momento della consulenza nefrologica la diuresi era inferiore a 0,3 mL/kg/h nelle precedenti 6 ore.

Per trattare il sovraccarico idrico è stata prescritta una SCUF in RCA con un flusso sanguigno ( $Q_B$ ) di 35 ml/min, un calo peso (UF) di 100 ml/h, citratemia a 3 mmol/L (citrato di sodio 4%) e compensazione calcio al 100%, con una frazione di filtrazione (FF) del 7%.

Come accesso vascolare per la CKRT è stato sfruttato un CVC multilume da infusione già presente, evitando dunque di sottoporre il paziente a un'ulteriore cateterizzazione per posizionare un catetere da emodialisi; il CVC utilizzato è lo stesso catetere a quattro lumi testato nel nostro esperimento (8.5 Fr x 20 cm Quad-lumen catheter kit—Benefis Medical Devices; lume di 14 G per la linea arteriosa e lume di 16 G per la linea venosa), posizionato nella vena giugulare destra, che ha appunto dimostrato in vitro la capacità di poter raggiungere un flusso sanguigno adeguato a produrre un'ultrafiltrazione di 200 mL/h.

Sono stati inoltre usati lo stesso sistema Prismaflex (Baxter, IL, USA) e lo stesso filtro HF-20 (Baxter, IL, USA) utilizzati nel nostro esperimento in vitro.

Durante il trattamento le pressioni medie misurate sono state -65 mmHg nella linea venosa e 140 mmHg nella linea arteriosa, con minime oscillazioni ( $\pm 15$  mmHg).

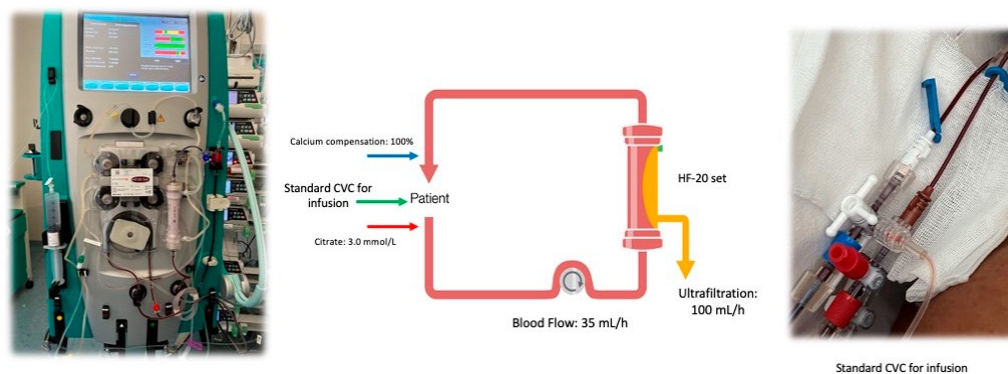


Figura 11 [35]

Dopo 10 ore, in cui il paziente ha perso 1kg di peso corporeo, il trattamento è stato interrotto per il miglioramento dell'emodinamica del paziente, con una riduzione della pressione venosa centrale e un aumento della pressione sanguigna, e il recupero di una diuresi adeguata, fino a 200 mL/h, con un progressivo miglioramento della funzione renale. Alla dimissione dal reparto il paziente presentava un calo ponderale di circa 10 kg rispetto al momento dell'ammissione, nel quale pesava 12 kg in più rispetto a 7 giorni prima; dopo la ripresa della diuresi, si è verificato un episodio di sepsi, probabilmente originato da una perforazione addominale, che ha condotto al decesso del paziente.

Il trattamento, tuttavia, si è svolto senza il verificarsi di complicanze tecniche e cliniche e ha permesso di ridurre il sovraccarico idrico del paziente.

Questo caso clinico dimostra la fattibilità in vivo e la sicurezza dell'utilizzo di un CVC standard da infusione a più lumi per effettuare la SCUF in RCA in un paziente con sovraccarico idrico resistente alla terapia diuretica, evitando quindi la necessità di posizionare un catetere da emodialisi. Ciò ha conseguenze importanti perché permette di evitare un'ulteriore procedura invasiva, come la cateterizzazione, e i rischi ad essa associati, in pazienti già di per sé fragili e ricoverati spesso in reparti di terapia intensiva, caratterizzati da una tendenza all'errore medico e da elevato rischio infettivologico.



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Roger VL: Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113: 646–659.
2. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 123: 933–944, 2011). Koratala A, Kazory A. Extracorporeal ultrafiltration for acute heart failure: lost battle or lasting opportunity? *Blood Purif.* 2017;43(1–3): 1–10.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics—2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 123: e18–e209, 2011.
4. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; 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: 209–216.
5. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154:260-266.
  6. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Dec;12(6):367-78.
  7. Kazory A. Cardiorenal syndrome: ultrafiltration therapy for heart failure-- trials and tribulations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;8(10):1816-28.
  8. Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1468-1486.
  9. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Mar 5;6(1):16.
  10. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators: Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial. *JAMA* 294: 1625–1633, 2005.
  11. Costanzo MR. The role of ultrafiltration in the management of heart failure. *Congest Heart Fail*. 2008 Jan-Feb;14(1):19-24.
  12. Kazory A: Ultrafiltration therapy for heart failure: balancing likely benefits against possible risks. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1463–1471.
  13. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL: Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455–469.
  14. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, Creaser JA, Stevenson LW: Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 840–847.
  15. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney

- dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60(12):1031-42.
16. L. di Lullo, P. B. Reeves, A. Bellasi, and C. Ronco, "Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury," *Semin Nephrol*, vol. 39, no. 1, pp. 31–40, Jan. 2019, , doi: 10.1016/J.SEMNEPHROL.2018.10.003
  17. Koratala A, Kazory A. Extracorporeal ultrafiltration for acute heart failure: lost battle or lasting opportunity? *Blood Purif*. 2017;43(1–3): 1–10.
  18. Villa G, Neri M, Bellomo R, Cerda J, De Gaudio AR, De Rosa S, Garzotto F, Honore PM, Kellum J, Lorenzin A, Payen D, Ricci Z, Samoni S, Vincent JL, Wendon J, Zaccaria M, Ronco C; Nomenclature Standardization Initiative (NSI) Alliance. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications. *Crit Care*. 2016 Oct 10;20(1):283.
  19. Lorenzin A, Neri M, Garzotto F, Ronco C. Chapter 165—solute and water kinetics in continuous therapies. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical care nephrology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
  20. C. Ronco and W. R. Clark, "Haemodialysis membranes," *Nature Reviews Nephrology* 2018 14:6, vol. 14, no. 6, pp. 394–410, May 2018.
  21. A. Karkar and C. Ronco, "Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy," *Ann Intensive Care*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020.
  22. M. Bai et al., "Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs," *Intensive Care Med*, vol. 41, no. 12, pp. 2098– 2110, Dec. 2015.
  23. H. M. Oudemans-van Straaten, J. A. Kellum, and R. Bellomo, "Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate?," *Crit Care*, vol. 15, no. 1, p. 202, 2010.
  24. A. G. Schneider and O. Joannes-Boyau, "Regional citrate anticoagulation for CRRT: Still hesitating?," *Anaesth Crit Care Pain Med*, vol. 40, no. 2, p. 100855, Apr. 2021.
  25. "KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury", doi: 10.1038/kisup.2012.1.

26. C. Ronco, *Nefrologia medica*, 1st ed. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2020. Accessed: Dec. 26, 2022.
27. Lorenzin A, Neri M, Garzotto F, Ronco C. Chapter 167—solute and water kinetics in continuous therapies. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical care nephrology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
28. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al; KDOQI Vascular Access Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(4)(suppl 2):S1-S164.
29. Velasquez Reyes DC, Bloomer M, Morphet J. Prevention of central venous line associated bloodstream infections in adult intensive care units: a systematic review. *Intensive Crit Care Nurs*. 2017;43:12–22.
30. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al.; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296–304.
31. Poletti F, Coccino C, Monolo D, Crespi P, Ciccioli G, Cordio G, et al. Efficacy and safety of peripherally inserted central venous catheters in acute cardiac care management. *J Vasc Access*. 2018;19(5):455–60.
32. Garzotto F, Zaccaria M, Vidal E, Ricci Z, Lorenzin A, Neri M, et al. Choice of catheter size for infants in continuous renal replacement therapy: bigger is not always better. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(3):e170–9.
33. Stevens-Harris I, Raffaj D, Davies P. Pressure-related flow rates for continuous renal replacement therapy in very small children: an in vitro study. *BMJ Paediatr Open*. 2017;1(1):e000013.
34. Nalesso F, Garzotto F, Rossi B, Cattarin L, Simioni F, Carretta G, et al. Proactive approach for the patient safety in the extracorporeal blood purification treatments in nephrology. *G Ital Nefrol*. 2018;35(4):42–9.
35. Nalesso F, Stefanelli F, Cattarin L, Billo M, Gnappi M, Partesano G, Cacciapuoti M, Babuin L, Calò LA. Slow Continuous Ultrafiltration in Regional Citrate Anticoagulation Performed with a Standard Fluid Infusion Central Venous Catheter in Intensive Care Unit for Fluid Overload in Acute on Chronic Heart Failure: A Case Report. *J Clin Med*. 2023 Jan 27;12(3):988.

36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.