

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Diuretici dell'ansa nello scompenso cardiaco congestizio: sempre utili?

DIURETICI NELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO: RISCHIO RIFLESSO O DANNO DIRETTO?

I diuretici dell'ansa (DiAn) rimangono la pietra angolare nel trattamento della congestione da scompenso cardiaco (HF) cronico: le evidenze sulla loro utilità sono numerose e le linee guida ne raccomandano l'uso. Elevate dosi di DiAn identificano i pazienti con HF ad aumentato rischio, ma non è chiaro se questo sia dovuto a uno stadio di malattia più avanzato e grave o a un loro effetto negativo diretto. Diversi studi sono concordi nel denunciare che la somministrazione di DiAn si accompagna a un esito peggiore (renale, cardio-circolatorio, in termini di re-ricoveri e persino di mortalità). Eppure essi continuano a venire prescritti in modo intensivo nei pazienti con HF avanzato e capacità funzionale compromessa, comorbilità rilevanti, età avanzata, pressione arteriosa bassa o altre condizioni avverse, tutti fattori che stanno a indicare malattie più avanzate e prognosi peggiori. Al fine di superare i *bias* di selezione, il potenziale impatto prognostico dei DiAn è stato testato col *propensity score matching*, che ne ha apparentemente confermato l'influenza negativa nell'HF. L'associazione tra DiAn e aumento di mortalità è stata osservata anche in soggetti senza HF e insufficienza renale (*hazard ratio* – HR – 1.82, numero necessario per provocare danno – NNH – 7.2), ma sono stati sollevati molti dubbi sulla qualità degli articoli che traggono conclusioni dal *propensity score matching* e vi sono seri dubbi in merito all'affidabilità di tali dati. Pertanto, i risultati di tutti gli studi sopra menzionati non sono completamente affidabili. La risposta alla terapia diuretica potrebbe non essere uniforme in tutti i pazienti con HF: alte dosi di diuretici potrebbero essere deleterie nei pazienti con scompenso cardiaco euvolemico, mentre in quelli ipervolemici la dose di diuretico potrebbe non avere implicazioni prognostiche negative. Uno dei motivi che contribuiscono all'effetto positivo dei DiAn potrebbe essere la presenza di sovraccarico di liquidi che richiedeva la decongestione nei pazienti che non usavano diuretici prima dell'ospedalizzazione.

Potenziali meccanismi di danni e di benefici		
Danni	Aumento	Attività sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) Attività simpatica
	Peggioramento	Funzione renale (*)
	Ipovolemia	Ipotensione, cadute, confusione, peggioramento della funzione renale Riduzione della gittata cardiaca
	Squilibri elettrolitici (aritmie anche minacciose)	Ipokaliemia Ipomagnesiemia Iponatremia
	Deficit tiamina	
Benefici	Miglioramento	Emodinamica cardiaca Funzione renale (*) Pressione tele-diastolica (da diminuzione del carico venoso, sistemico, polmonare)
	Diminuzione	Sovraccarico di liquidi Distensione della parete ventricolare
	Soppressione	Attività simpatica cardiaca

(*) Questa apparente contraddizione può essere spiegata dal fatto che riducendo il sovraccarico di liquidi, i diuretici riducono la pressione intra-addominale, con conseguente miglioramento della funzione renale. Pertanto, alte dosi di DiAn potrebbero portare non solo a un peggioramento ma anche a un miglioramento della funzione renale, a seconda delle esigenze individuali. Inoltre, lo stato cardiaco, come determinato da NT-proBNP, sembra essere più importante della funzione renale rispetto alla prognosi.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

VALUTAZIONE AMBULATORIALE DELLO STATO DEI LIQUIDI

Segni clinici e sintomi di congestione nello scompenso	
Segni e sintomi di congestione sinistra	Dispnea (crescente) Ortopnea Dispnea parossistica notturna Bendopnea (mancanza di fiato quando ci si protende in avanti, per es. per allacciarsi le scarpe) Rantoli bilaterali Versamento pleurico (bilaterale) Terzo tono cardiaco Aumento di peso
Segni e sintomi di congestione destra	Dilatazione giugulare Edema periferico bilaterale Epatomegalia congestizia Reflusso epato-giugulare Ascite Sintomi di congestione intestinale (ad es. perdita di appetito) Aumento di peso

Monitoraggio strumentale

Se la valutazione clinica di segni e sintomi lascia incertezze, il secondo passo dovrebbe essere una valutazione strumentale.

Anche se facilmente accessibile per i medici di base, l'esame radiografico del torace è più utile nell'impostazione acuta, quindi la terapia diuretica guidata dai raggi X è di scarso valore nell'HF cronico.

L'ecocardiografia Doppler richiede una formazione specifica; tuttavia, consente la valutazione con ragionevole accuratezza dello stato del volume (attraverso la misurazione delle pressioni di riempimento ventricolare), anche se devono essere considerate le limitazioni della valutazione ecocardiografica.

È stato proposto un algoritmo in 3 tappe, le prime due obbligatorie (in parentesi i segni di allarme):

1. valutazione dello stato della vena cava inferiore (diametro > 2.1 cm e collasso < 50% durante ispirazione profonda) e della tricuspide (velocità di eiezione sistolica > 2.8 m/sec);
2. valutazione di flussimetria Doppler e *tissue* Doppler ($E/e' \geq 13$ con FE VS normale o $E/A > 2$ e $DT < 150$ con FE VS depressa);
3. valutazione di altri segni:
 - pressione diastolica dell'arteria polmonare > 13 mm Hg;
 - indice del volume atriale > 34 mL/m²;
 - differenza di durata ≥ 30 msec tra flusso venoso polmonare e flusso mitrale alla contrazione atriale;
 - rapporto tra velocità di flusso sistolica e diastolica della vena polmonare $\leq 40\%$;
 - *pattern* di flusso delle vene epatiche $V_s/V_d < 1$.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

La valutazione ecocardiografica è limitata in caso di:

- scarsa qualità dell'immagine;
- valvole protesiche (soprattutto mitrale);
- grave calcificazione dell'*anulus* mitralico;
- elevate pressioni di riempimento correlate ad altre patologie (es. disfunzione diastolica di tipo 3/4).

Biomarcatori circolanti

Non esiste un singolo biomarcatore ematico per valutare la congestione, ma possono essere utili questi dati:

- variazioni nel tempo di ematocrito, emoglobina, albumina e proteine totali, che riflettono il passaggio da emo-concentrazione a emo-diluizione e viceversa; l'emo-concentrazione è un mezzo ragionevole per guidare la terapia diuretica nell'HF acuto e cronico ma la sua valutazione richiede accuratezza;
- l'aumento della creatinemia durante la somministrazione di diuretici è un segnale di attenzione, che può riflettere l'ipovolemia da efficace decongestione, ma anche la persistenza di congestione;
- gli indicatori relativi al danno epatico dovrebbero essere testati una volta all'anno, poiché una congestione persistente può potenzialmente causare lesioni al fegato;
- i peptidi natriuretici sono biomarcatori di disfunzione cardiaca con eccellente valore prognostico. Svolgono, quindi, un ruolo importante nella diagnosi di HF, ma i risultati clinici non migliorano se la terapia diuretica viene guidata da NT-proBNP e il loro uso per monitorare la congestione è limitato;
- il CD146 solubile, nuovo biomarcatore di congestione rilasciato dai vasi periferici in risposta alla distensione venosa, riflette la congestione, ma è ancora incerto il suo valore nell'impostazione della terapia per HF acuto e cronico.

PROGRAMMA TERAPEUTICO PROPOSTO PER I PAZIENTI AMBULATORIALI

Step 1. Identificazione della congestione

Screening periodico che può essere svolto da infermiere addestrato, medico di medicina generale, cardiologo o specialista di HF.

Se i pazienti sviluppano sintomi, è richiesta l'esecuzione di test di laboratorio: almeno creatinemia ed eGFR, azotemia, sodio e potassio, da ripetere ogni 6 mesi se clinicamente stabili.

Valutare la funzionalità epatica ogni 12 mesi nei pazienti stabili o prima in casi di congestione clinica: l'aumento degli enzimi epatici (oltre il raddoppio del livello di riferimento) o valori di bilirubina totale > 3 mg/dL richiedono – se la congestione non è ovvia – una valutazione strumentale. In caso di congestione severa è indicato il ricovero.

Step 2. Trattamento della congestione

Severa: considerare il ricovero.

Lieve moderata: vedi tabella.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Trattamento ambulatoriale della congestione lieve-moderata		
Utilizzatori di diuretici	Presenza di insufficienza renale cronica (IRC)	GFR 30-60 mL/min: aumentare la dose di DiAn del 50-100% GFR < 30 mL/min: aumentare la dose di DiAn dal 100 al 150% <i>Follow-up</i> intensificato
	Assenza di IRC	GFR > 60 mL/min: aumentare la dose di DiAn del 50-100% <i>Follow-up</i> : usuale se la congestione è lieve, o intensificato se moderata
Non utilizzatori di diuretici	Presenza di IRC	GFR 30-60 mL/min: dosi basse di DiAn (furosemide ≤ 40 mg/d) GFR < 30 mL/min: dosi moderate di DiAn (furosemide 40-100 mg/d) <i>Follow-up</i> intensificato
	Assenza di IRC	GFR > 60 mL/min: dosi basse di DiAn <i>Follow-up</i> : usuale se la congestione è lieve, o intensificato se moderata

Possibili cause di resistenza e pseudo-resistenza ai diuretici	
Problemi correlati a diagnosi o compliance	Assunzione d'acqua eccessiva Non assunzione del farmaco Eccessivo apporto di sodio Nessun monitoraggio del peso corporeo Terapia diuretica inadeguata (troppo scarsa o troppo poco frequente) Diagnosi errata (ad es. edema linfatico)
Cause renali	Assorbimento tubulare del diuretico compromesso dalle tossine uremiche Diminuzione del flusso sanguigno renale Diminuzione della massa renale funzionale Bassa GFR Non risposta relativa all'attivazione del RAAS Adattamento nefronale Proteinuria
Cause cardio-vascolari	HF grave Aritmie Ipertensione e ipotensione Ischemia Malattia valvolare Endocardite
Cause iatrogene	FANS Inotropi negativi Probenecid Litio Alcuni farmaci anti-ipertensivi

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Comorbidità acute e croniche	Polmonite Embolia polmonare BPCO Tireopatie Anemia Stress correlato a chirurgia Squilibrio elettrolitico Ridotto assorbimento da edema intestinale Ipoperfusione intestinale Ipoproteinemia SIADH
-------------------------------------	---

Step 3. Rivalutazione (entro 1 settimana in caso di *follow-up* intensivo, altrimenti dopo 2 settimane)

- Segni e sintomi
- Na, K, GFR, BNP/NT-proBNP, emocromo
- Esami strumentali (ecocardiografia > bioimpedenziometria > ecografia polmonare)

Se si ripristina lo stato di euvoemia, passa allo *step* successivo

Step 4. Stabilizzazione

Ottimizzazione del trattamento medico con ulteriore *follow-up* entro 4 settimane: se stabile, rivalutare dopo 3 mesi oppure diminuire o sospendere il farmaco.

CONCLUSIONI

Non è stata ancora adeguatamente studiata l'importanza di una valutazione approfondita della ritenzione di liquidi. Anche se rimane incerto quali pazienti beneficino dei diuretici e quali possibili danni possano derivare dal loro utilizzo, è probabile che vi sia una risposta individuale. Sono necessari grandi studi clinici prospettici randomizzati di pazienti con HF cronico per valutare i diversi approcci per l'uso dei diuretici e i mezzi di valutazione dello stato dei liquidi. È attualmente in corso un piccolo studio in doppio cieco per valutare sicurezza e tollerabilità della sospensione della furosemide nell'HF cronico stabile. Fino a quando non saranno disponibili quei dati, il migliore approccio potrebbe essere uno *screening* attento, anche strumentale, per verificare la presenza di congestione e trattarla con la minima dose efficace di diuretico.

BIBLIOGRAFIA

1. Simonavičius J, et al. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? Heart Failure Reviews [2019, 24: 17-30](#).