

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Iperpotassiemia in pazienti ambulatoriali con
scompenso cardiaco afferenti
a un centro di terzo livello**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Italo Porto

Candidato:

Giovambattista Antonio De Pietro

Correlatore:

Prof. Pietro Ameri

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

1. INTRODUZIONE	
1.1 Iperpotassiemia: definizione ed eziologia	pag. 3
1.2 L'iperpotassiemia nello scompenso cardiaco: cause ed epidemiologia	10
1.2.1 Cause di iperpotassiemia nello scompenso cardiaco	10
1.2.2 Epidemiologia	17
1.3 Implicazioni cliniche e terapeutiche dell'iperpotassiemia nel paziente scompensato	19
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	25
3. MATERIALI E METODI	26
4. RISULTATI	29
5. DISCUSSIONE	39
6. CONCLUSIONI	41
7. BIBLIOGRAFIA	44
8. RINGRAZIAMENTI	48

1. INTRODUZIONE

1.1 Iperpotassiemia: definizione, eziologia, aspetti fisiopatologici e quadri clinici

Il potassio (K^+) è il catione più abbondante nell'uomo, e il 98% del K^+ è intracellulare (≈ 140 mEq/l) mentre il 2% è extracellulare ($\approx 3,5-5,0$ mEq/l). Si tratta di uno ione essenziale per la normale funzione cellulare e le alterazioni nella regolazione del K^+ possono portare ad anomalie neuromuscolari, gastrointestinali o cardiache. Il contenuto di K^+ e la distribuzione tra i compartimenti corporei dipendono da una complessa interazione di molteplici fattori, tra cui la funzione renale e gastrointestinale, la dieta, i farmaci e gli integratori, lo stato neuormonale e l'equilibrio acido-base. Squilibri in uno di questi fattori possono causare un'interruzione dell'omeostasi del K^+ , portando a concentrazioni anomale dello stesso nell'organismo. In condizioni normali, i reni sono responsabili fino al 90-95% dell'eliminazione del K^+ , mentre l'intestino, in particolare il colon, è responsabile della quota residua di potassio da eliminare fisiologicamente¹.

L'iperpotassiemia (o iperkaliemia), definita come *una concentrazione sierica di potassio (K^+) superiore a 5,0 o superiore a 5,5 mEq / L (mmol / L)* (a seconda della soglia utilizzata in Letteratura), è un'anomalia elettrolitica con conseguenze potenzialmente pericolose per la vita in dipendenza da vari fattori quali il livello di potassiemia raggiunto e la rapidità di insorgenza dell'iperpotassiemia stessa, oltre alla eventuale presenza di comorbidità nel paziente.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia sono rappresentati da:

- Insufficienza renale cronica (IRC, o CKD, Chronic Kidney Disease) avanzata
- Condizioni di insulinopenia o insulino-resistenza (fino al diabete mellito conclamato, DM) che possono indurre l'insorgenza di iperpotassiemia in ragione del fatto che, tra le altre azioni fisiologiche che svolge, l'insulina favorisce anche l'ingresso di potassio nelle cellule, riducendo quindi la concentrazione plasmatica dello ione
- Ipertensione resistente
- Scompenso cardiaco (Heart Failure, HF)
- Infarto del miocardio
- Acidosi metabolica, che induce uno *shift* di H^+ dal LEC (Liquido ExtraCellulare) al LIC (Liquido IntraCellulare) e, per ragioni di equilibrio elettrochimico, lo stesso numero di cariche elettriche positive, rappresentate proprio dallo ione K^+ , compiono il percorso opposto, cioè dal LIC finiscono nel LEC
- Lisi cellulare massiva, come può accadere in caso di esercizio fisico strenuo o, soprattutto, per un accelerato turnover cellulare che si può osservare nelle neoplasie, specie se particolarmente aggressive (e, per la stessa ragione, bisogna sempre tenere presente che è possibile osservare forme di *pseudoiperpotassiemia* da ricondurre all'emolisi del campione di sangue analizzato che può verificarsi ad esempio a causa di una scorretta conservazione dello stesso)
- Eccessivo introito di potassio con la dieta, in particolare nei pazienti nefropatici
- Farmaci come FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei), penicilline, litio, ciclosporina, inibitori di calcineurina, eparina, trimetoprim, pentamidina e diversi farmaci utilizzati in pazienti affetti da HF (vedasi paragrafo 1.2).

La presentazione clinica dell'iperpotassiemia è estremamente variabile: ci sono casi assolutamente asintomatici individuati per riscontro spesso accidentale di un lieve incremento della concentrazione sierica di K^+ , mentre nei pazienti sintomatici le manifestazioni neuromuscolari dell'iperpotassiemia includono principalmente parestesie e fascicolazioni agli arti superiori e inferiori; inoltre, un notevole incremento della potassiemia può arrivare in alcuni casi a dare origine a una paralisi ascendente con eventuale quadriplegia flaccida. Tuttavia, in

genere il tronco, la testa e i muscoli respiratori sono risparmiati e l'insufficienza respiratoria è rara.

Menzione a parte meritano le potenziali anomalie cardiovascolari ed emodinamiche associate all'iperpotassiemia: infatti, l'omeostasi e l'attività delle cellule eccitabili (come quelle cardiache) dipende fortemente dagli equilibri elettrolitici che sussistono tra il LIC e il LEC.

Per comprendere l'importanza delle variazioni di potassiemia e alle sue possibili implicazioni soprattutto nei pazienti affetti da HF (aspetti questi ultimi che verranno ulteriormente approfonditi nei paragrafi successivi) è utile richiamare alcuni concetti di elettrofisiologia cardiaca di base riguardo al potenziale d'azione dei cardiomiociti.

In particolare, i cardiomiociti sviluppano il loro potenziale d'azione a partire da una condizione di riposo nella quale il potenziale transmembrana è negativo (anche se ci sono delle differenze significative di valori di partenza tra i vari gruppi di cardiomiociti, per esempio le cellule pacemaker del NSA, Nodo SenoAtriale, rispetto al cosiddetto miocardio di lavoro non dotato di automatismo, in un range che varia tra -95 mV e -40 mV)².

Al netto delle differenze tra le varie regioni cardiache, prendendo in considerazione ciò che accade nella rete di **fibre di Purkinje** (che origina dal fascio di His e che si occupa di trasmettere l'impulso elettrico al miocardio dei ventricoli) in generale il potenziale d'azione cardiaco viene suddiviso in *cinque fasi* distinte (**Figura 1**):

- **la fase 0** è la fase della depolarizzazione rapida a causa di un brusco aumento dell'afflusso di sodio (Na^+) dentro la cellula, ed è caratterizzata da una rapida velocità di salita e può risultare in un *overshoot*, cioè il rapido cambiamento di potenziale dal RMP (Resting Membrane Potential, ossia il potenziale transmembrana a riposo) negativo a valori di voltaggio positivi, raggiungendo un picco fino a +30 o +40 mV. L'*overshoot* è seguito da un progressivo ritorno a valori negativi, in un processo chiamato *ripolarizzazione*, che include le fasi 1, 2 e 3
- **la fase 1** è caratterizzata da una ripolarizzazione transitoria e relativamente veloce causata da una diminuzione dell'afflusso di sodio e un aumento transitorio dell'efflusso di potassio fuori dalla cellula e dell'afflusso di cloruro (Cl^-)

- **la fase 2** consiste in un plateau di lunga durata, ancora a voltaggio positivo (quindi la cellula in questione sarà ancora depolarizzata), durante la quale il potenziale di membrana rimane quasi costante o diminuisce lentamente a causa di una piccola corrente transmembrana netta dovuta ad un afflusso simultaneo di calcio (Ca^{2+} , in misura minore, di sodio) e all'efflusso di potassio
- **la fase 3** rappresenta l'ampia ripolarizzazione verso il potenziale diastolico, principalmente a causa di un aumento dell'efflusso di potassio e diminuzione dell'afflusso di calcio e sodio
- **la fase 4** rappresenta il ritorno all'RMP della diastole nei cardiomiociti di lavoro e la spontanea depolarizzazione delle cellule pacemaker. Infatti, nei cardiomiociti non dotati di automatismo (ossia che non si eccitano e depolarizzano spontaneamente), il voltaggio cellulare rimane stabile al RMP senza una stimolazione elettrica esterna, mentre nelle cellule dotate di automatismo (le cellule pacemaker del NSA), il potenziale transmembrana cambia verso valori positivi (*depolarizzazione diastolica spontanea*). Quando viene raggiunto il potenziale soglia, si genera un nuovo potenziale d'azione (con l'apertura di specifici canali ionici del sodio) che verrà trasmesso attraverso il sistema di conduzione cardiaco facendo ripartire il ciclo di eventi di accoppiamento elettro-meccanico del cuore.

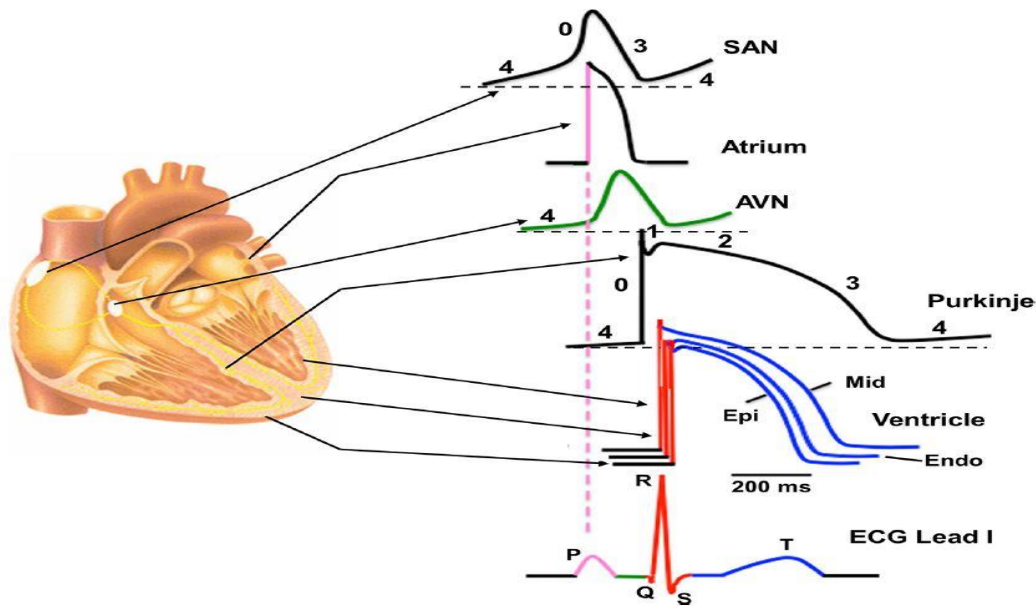


Figura 1

Differenze regionali nelle configurazioni del potenziale d'azione cardiaco. Sezione frontale schematica del cuore che mostra la configurazione del potenziale d'azione corrispondente delle varie regioni cardiache indicate dalle frecce. SAN, SinoAtrial Node (Nodo Seno-Atriale); AVN, AtrioVentricular Node (Nodo AtrioVentricolare); Mid, Midmyocardial (Miocardio medio); Endo, Endocardial (Endocardio); Epi, Epicardial (Epicardio).

(Tratto da “Varró A, et al. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. *Physiol Rev.* 2021”).

Con queste premesse, risulta evidente che l'iperpotassiemia ha degli effetti *depolarizzanti* sul cuore, in quanto si riduce il gradiente fisiologicamente esistente tra LIC e LEC e il K^+ ha una minore tendenza ad uscire dai cardiomiociti; a sua volta, la tendenza alla maggiore depolarizzazione dei cardiomiociti in corso di iperpotassiemia può avere delle conseguenze fisiopatologiche che si manifestano con la presenza di cambiamenti nell'ElettroCardioGramma o ECG (**Figura 2**).

Tali anomalie elettrocardiografiche si osservano in genere progressivamente al crescere del livello di iperpotassiemia stessa arrivando, nei casi più gravi, a determinare aritmie anche potenzialmente fatali:

- Inizialmente, compaiono onde T (che indicano fisiologicamente la ripolarizzazione ventricolare) appuntite che sono alte, strette e simmetriche e possono occasionalmente essere confuse con il cambiamento iperacuto dell'onda T associato a un infarto miocardico con

elevazione del segmento S-T (universalmente detto *STEMI*, acronimo che sta per *S-T Elevated Myocardial Infarction*). Tuttavia, in quest'ultima condizione, le onde T tendono ad essere più ampie e asimmetriche nella forma

- Segue spesso l'evidenza di depressione del segmento S-T
- Si può osservare poi l'allungamento dell'intervallo PR (che indica il tempo che impiega l'impulso elettrico generato dal NSA a raggiungere e depolarizzare i ventricoli ed è fisiologicamente inferiore a 200 msec)
- Comincia ad essere preoccupante il successivo allungamento dell'intervallo QRS (che fisiologicamente ha durata non superiore a 120 msec e indica il periodo di depolarizzazione ventricolare)
- In seguito, può esserci la perdita dell'onda P
- I quadri più gravi, generalmente (ma non necessariamente) dovuti a livelli particolarmente elevati di potassiemia, sono quelli con pattern di tipo sinusoidale: uno sviluppo inquietante e un presagio di imminente Fibrillazione Ventricolare e Asistolia³, condizioni di assoluta emergenza che determinano arresto cardiocircolatorio.

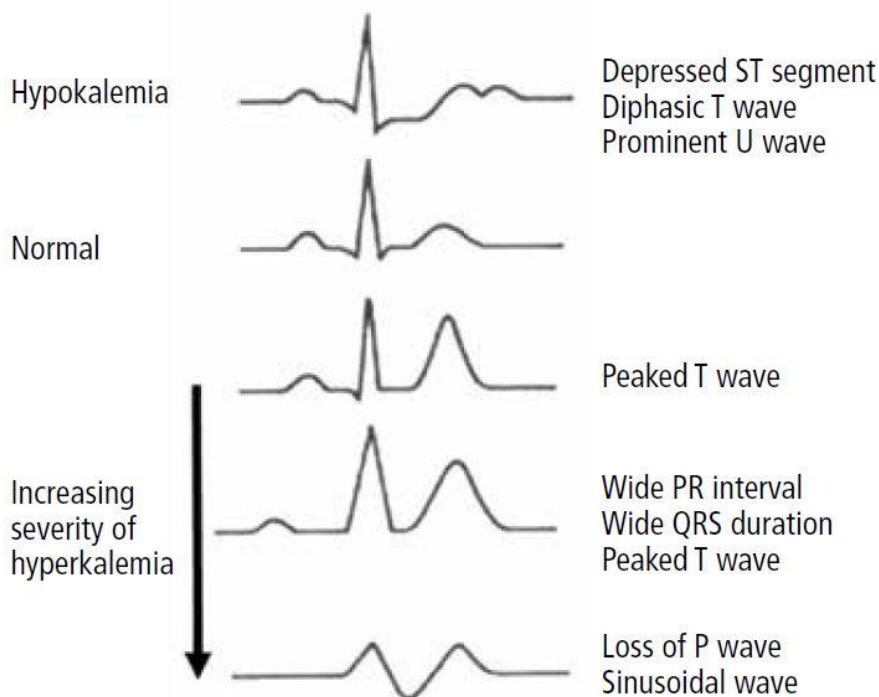


Figura 2

Progressione tipica delle variazioni elettrocardiografiche al variare dei livelli di potassiemia (tratto da “Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. Cleve Clin J Med. 2017”).

Esiste una curva a forma di U (**Figura 3**) che mette in relazione la concentrazione di K^+ sierico e la mortalità, con iperpotassiemia e ipopotassiemia associate a esiti clinici avversi.

Tuttavia, l'esatta concentrazione di K^+ che dovrebbe essere considerata pericolosa per la vita rimane un argomento controverso; infatti, il rischio di iperpotassiemia e l'intervallo ottimale per le concentrazioni sieriche di K^+ variano in base alle comorbidità dei singoli pazienti, come CKD, HF o DM. Ad esempio, un paziente affetto da Blocco AtrioVentricolare (che si identifica in senso generale con un allungamento dell'intervallo PR all'ECG, già citato sopra come possibile manifestazione elettrocardiografica di iperpotassiemia) può manifestare un peggioramento dei sintomi cardiaci a una concentrazione di K^+ inferiore rispetto a un altro paziente senza la stessa condizione.

Deve essere inoltre considerata anche la rapidità con cui si sviluppa l'incremento delle concentrazioni di K^+ , poiché un rapido aumento del K^+ sierico ha solitamente maggiori probabilità di provocare anomalie cardiache rispetto a un lento aumento costante su diversi mesi⁴.

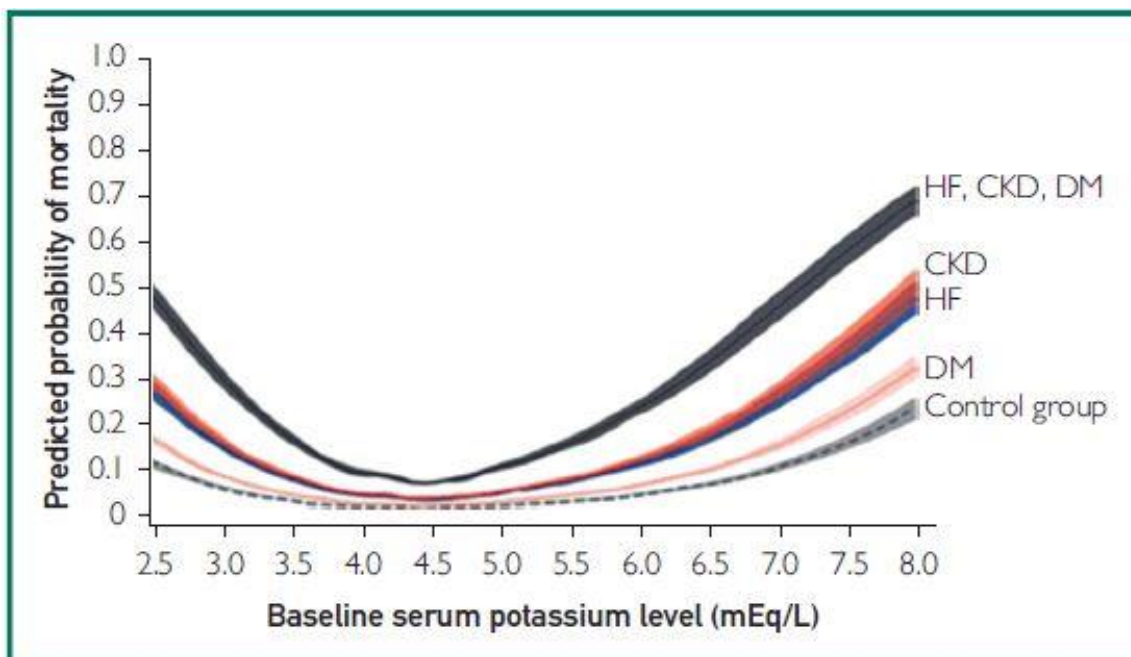


Figura 3

Rappresentazione del rischio di mortalità associata a ipopotassiemia o ad iperpotassiemia con CKD e altre comorbidità (HF, DM) rispetto ad un gruppo di controllo (*control group*) nell'arco di 18 mesi (tratto da "Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. Am J Nephrol. 2017").

1.2 L'iperpotassiemia nello scompenso cardiaco: cause ed epidemiologia

Per poter parlare della genesi, delle cause e del ruolo dell'iperpotassiemia in HF è utile ricordare in modo sintetico come viene definito modernamente⁵ questo disturbo; infatti, *lo scompenso cardiaco (o insufficienza cardiaca, Heart Failure) non costituisce la diagnosi di una singola condizione patologica ma è una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (dispnea, edemi declivi ed affaticabilità), talvolta accompagnati da segni clinici (elevata pressione venosa giugulare, rantoli polmonari ed edema periferico), causata da anomalie cardiache strutturali e/o funzionali che determinano elevate pressioni intracardiache e/o una inadeguata portata cardiaca a riposo e/o sotto sforzo.*

1.2.1 Cause di iperpotassiemia nel paziente affetto da scompenso cardiaco

L'iperpotassiemia nei pazienti con CHF (chronic HF) è uno degli aspetti di maggiore interesse, principalmente a causa delle implicazioni che derivano dall'uso di farmaci considerati fondamentali nella gestione a lungo termine dello stesso CHF; in particolare, le molecole cardine nel trattamento farmacologico dei pazienti affetti da HF agiscono anche, con meccanismi diversi, modulando il controllo dell'omeostasi della potassiemia: i diuretici dell'ansa (ad esempio furosemide) e i diuretici tiazidici come l'idroclorotiazide sono due classi di farmaci che provocano anche un aumento dell'eliminazione del potassio per via renale e dunque possono indurre ipopotassiemia; gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRAs, Mineralcorticoid Receptor Antagonists), gli inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE-I, Angiotensin Converting Enzyme- Inhibitors), i farmaci bloccanti il recettore dell'angiotensina (Angiotensin Receptor Blockers, ARBs), gli ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors, una classe farmacologica nata da pochi anni che ha dimostrato di ridurre il rischio di ospedalizzazione e morte per HF nel trial *PARADIGM-HF*⁶ e della quale oggi è in commercio solo l'associazione di sacubitril, inibitore della neprilisina, e valsartan, un ARB) e

infine i beta-bloccanti, tutte classi di farmaci che possono invece provocare iperpotassiemia; in aggiunta, negli ultimissimi anni è entrata nell'armamentario farmacologico del trattamento di HF anche una nuova classe di farmaci denominati SGLT-2 inibitori (Sodium-GLucose coTransporter-2 inhibitors), con effetti invece protettivi nei confronti dello sviluppo di iperpotassiemia.

In particolare, l'azione di questi farmaci è la seguente:

- Diuretici dell'ansa, che agiscono inibendo il simporto (o co-trasportatore) sodio-potassio-cloro (anche indicato come *NKCC*) del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle, riducendo il riassorbimento di sodio (e, di conseguenza, anche di notevoli volumi di liquidi) a questo livello del nefrone e, proprio per la sua azione, anche quello del potassio (oltre che del cloro) potendo così indurre come effetto collaterale *ipopotassiemia*
- Diuretici tiazidici, che agiscono inibendo il simporto sodio-cloro a livello del tubulo contorto distale, inducendo così una maggiore attività di antiporti (o contro-trasportatori) sodio-potassio presenti nel dotto collettore a valle, i quali riassorbono parte del sodio precedentemente lasciato nella preurina provocando così una maggiore eliminazione di potassio con le urine e, potenzialmente, *ipopotassiemia*
- MRAs, che agiscono antagonizzando il recettore per i mineralcorticoidi (ossia l'aldosterone, ma anche il cortisolo e i suoi derivati sintetici) presente a livello del tubulo contorto distale e del dotto collettore del nefrone; quando lega il proprio ligando, tale recettore induce riassorbimento di sodio dalla preurina ed eliminazione di potassio ed idrogenioni, e perciò l'azione dei farmaci appartenenti a questa classe (ad esempio spironolattone, canrenone ed eplerenone) induce inevitabilmente una ritenzione di ioni potassio (tanto che tali molecole sono anche note comunemente come "diuretici risparmiatori di potassio") e quindi potenzialmente *iperpotassiemia*; tuttavia, è noto che gli MRAs hanno in realtà un'azione pleiotropica, in quanto oltre ad essere dei diuretici (e quindi anche degli antiipertensivi), hanno anche un effetto antifibrotico e antiapoptotico sul muscolo cardiaco, agendo su due eventi fisiopatologici alla base della genesi e progressione del disturbo in questione: da una parte l'iperattivazione neuro-ormonale della cascata del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone o SRAA (anche noto nel mondo anglosassone con l'acronimo *RAAS*, *Renin-*

Angiotensin-Aldosterone System), il quale mantiene la portata cardiaca attraverso una maggiore ritenzione di sale e acqua, la vasocostrizione arteriosa periferica e l'incremento della contrattilità miocardica, e dall'altra il rimodellamento patologico (in senso fibrotico) indotto dal cortisolo e dall'aldosterone sul tessuto cardiaco⁷. Questi meccanismi che si instaurano nel paziente con HF, inizialmente benefici in quanto compensatori, si rivelano deleteri nel lungo termine, portando ad un peggioramento del compenso emodinamico e avendo un effetto dannoso sul sistema cardiovascolare.

Per questa ragione, i farmaci come gli MRAs e in generale anche tutti i RAAS-I (RAAS-Inibitori) propriamente detti costituiscono uno dei principali trattamenti di HF, soprattutto nei pazienti che presentano Frazione di Eiezione ridotta (HFrEF, acronimo di "Heart Failure with reduced Ejection Fraction")⁵

- ACE-I, che agiscono inibendo l'attività del cosiddetto *Angiotensin-Converting Enzyme*, enzima che converte l'angiotensina I (derivata a sua volta dall'angiotensinogeno di origine epatica grazie all'azione della renina) in angiotensina II, la quale ha potente azione vasocostrittrice intrinseca (in particolare sull'arteriola efferente del glomerulo renale, aumentando quindi la filtrazione glomerulare) ma è anche in grado di stimolare il rilascio di aldosterone da parte della *zona glomerulare* della corteccia surrenalica e quindi, grazie all'azione di quest'ultimo ormone, la ritenzione di Na⁺ e acqua e l'eliminazione con le urine di potassio e idrogenioni. Pertanto, agendo gli ACE-I come bloccanti il RAAS (seppure più a monte di quanto facciano gli MRAs), anche questa classe farmacologica può provocare come effetto collaterale *iperpotassiemia* (insieme ad altri effetti indesiderati come la tosse secca che sviluppano alcuni pazienti a causa del fatto che l'enzima ACE si occupa fisiologicamente anche di degradare le bradichinine, che invece con l'azione di questi farmaci si accumulano e irritano i recettori della tosse delle vie aeree)
- ARBs, che agiscono ancora una volta come bloccanti il RAAS ma ad un altro livello della cascata enzimatica; infatti, come suggerisce il nome, inibiscono il recettore di tipo 1 dell'angiotensina II (spesso indicato come *AT1R*, ossia *Angiotensin II Type 1 Receptor*) e, come accade per gli ACE-I, anche in questo caso bloccare la cascata del RAAS si può tradurre nello sviluppo di *iperpotassiemia*; in particolare, i pazienti a maggior rischio di iperkaliemia sono i pazienti anziani, quelli che assumono altri farmaci associati a iperpotassiemia e i soggetti diabetici, a causa del loro più alto rischio di malattia

renovascolare. Oltre agli effetti sulla potassiemia, queste ultime due classi farmacologiche richiedono un adeguato monitoraggio della funzione renale e della creatininemia, in quanto, sebbene siano nefroprotettivi in generale, hanno anche un effetto peggiorativo sulla filtrazione renale, a causa della ridotta sintesi (ACE-I) o attività (ARBs) dell'angiotensina 2, il quale, in acuto e se contenuto, è considerato un indicatore di efficacia del farmaco (è tollerato un incremento di creatininemia dopo inizio della terapia con ACE-I o ARBs fino ad un massimo del 30% del livello basale⁸), mentre se eccessivo e protratto nel tempo richiede un aggiustamento terapeutico

- ARNI, ossia l'associazione dell'inibitore della neprilisina sacubitril con l'ARB valsartan che è raccomandata in sostituzione di un ACE-I nei pazienti affetti da HF sintomatici nonostante la terapia ottimizzata con ACE-I, beta-bloccante e MRA (ma in taluni casi l'ARNI si può utilizzare come terapia di prima linea al posto dell'ACE-I)⁵. La neprilisina è un enzima chiave nella degradazione dei cosiddetti *peptidi natriuretici*, prodotti dai cardiomiociti in risposta alla distensione atriale dovuta all'aumento di pressione venosa (*Atrial Natriuretic Peptide, ANP*, e *Brain -o B-type- Natriuretic Peptide, BNP*) e anche dall'endotelio vascolare (*C-type Natriuretic Peptide, CNP*) che esercitano un effetto di vasodilatazione dell'arteriola afferente e vasocostrizione dell'arteriola efferente provocando un incremento della filtrazione glomerulare e di conseguenza della natriuresi, con riduzione della pressione arteriosa, ma hanno anche effetto antifibrotico e antiproliferativo (utili nel contrastare il rimaneggiamento miocardico che è alla base della genesi e progressione di HF). L'azione del valsartan può essere, in quanto ARB, responsabile dell'*iperpotassiemia*
- Beta-bloccanti, che insieme ai RAAS-inibitori (ACE-I, ARBs e ARNI) e agli MRAs rappresentano la pietra miliare della gestione terapeutica di CHF (grazie alla loro azione cronotropa negativa e di riduzione del consumo di ossigeno da parte del miocardio), agiscono antagonizzando i recettori β -adrenergici, ossia i recettori β_1 , come accade con beta-bloccanti β_1 -selettivi detti anche *cardioselettivi* (quali ad esempio il metoprololo, il bisoprololo, l'atenololo ma anche l'esmololo che, tuttavia, a causa della sua rapida azione e breve emivita, è utilizzato soprattutto in condizioni di emergenza, e il nebivololo, che stimola anche la sintesi di un potente vasodilatatore come l'Ossido Nitrico da parte dell'endotelio) o talora anche gli altri recettori β -adrenergici (come accade per esempio con il propranololo, il timololo, il pindololo e il nadololo, che legano e inibiscono anche i recettori β_2 , espressi ad

esempio a livello bronchiale e la cui inibizione provoca broncocostrizione e quindi è assolutamente da evitare in pazienti asmatici o affetti da BPCO, BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva, e i recettori β_3 espressi principalmente nel tessuto adiposo). Questa classe di farmaci (soprattutto quelli non cardioselettivi) può potenzialmente indurre *iperpotassiemia* in quanto i recettori β_2 adrenergici, quando stimolati dai loro ligandi naturali (cioè le catecolamine, in particolare l'adrenalina più che la noradrenalina), inducono l'ingresso di K^+ nelle cellule, fenomeno che viene quindi ostacolato dall'azione dei β -bloccanti. Inoltre, queste molecole bloccano l'effetto stimolante del sistema nervoso simpatico sul rilascio di renina a livello dell'apparato iuxtaglomerulare renale, agendo quindi in parte anche come modulatori negativi del RAAS

- SGLT-2 inibitori, farmaci nati come ipoglicemizzanti glicosurici (cioè che abbassano la glicemia dei pazienti diabetici inducendo una maggiore eliminazione di glucosio con le urine) la cui autorizzazione all'utilizzo in Europa in pazienti affetti da HFrEF con e senza DM di tipo 2 è avvenuta nel 2020 grazie a specifici risultati del trial *DAPA-HF*⁹ che ha dimostrato come, tra i pazienti con HFrEF, coloro che assumevano dapagliflozin (uno degli SGLT2-inibitori) avevano un minor rischio di peggioramento di HF o di decesso per cause cardiovascolari e miglioramento dei sintomi rispetto a coloro che hanno ricevuto il placebo, indipendentemente dalla presenza o assenza di DM. Queste molecole (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) agiscono inibendo il cotrasportatore SGLT-2 del tubulo contorto prossimale del nefrone inducendo quindi una maggiore eliminazione di glucosio e sodio con le urine (*azione glicosurica e natriuretica*) e manifestando un'attività nefro- e cardioprotettiva.

A proposito dell'effetto di questi farmaci sui livelli di potassiemia dei pazienti, l'azione protettiva degli SGLT-2 inibitori rispetto al rischio di iperpotassiemia (che, come detto, è importante nei pazienti con HF in terapia con RAAS-I) emerge da diverse evidenze, tra le quali si segnala un recente studio¹⁰ pubblicato su *European Heart Journal* che riporta come empagliflozin ha ridotto i tassi di iperkaliemia rispetto al placebo (**Figura 4**) nei pazienti affetti da HF indipendentemente dalla definizione utilizzata (potassio sierico $>5,5$ mmol/L: 8,6% vs. 9,9%, HR 0,85, P = 0,017; potassio sierico $>6,0$ mmol/L: 1,9% vs. 2,9%, HR 0,62, P < 0,001); inoltre, l'incidenza di ipopotassiemia (riportata dai ricercatori o intesa come potassiemia < 3 mmol/L) non risulta significativamente incrementata con l'uso di empagliflozin.

Le potenzialità e i benefici derivanti dall'utilizzo di questi farmaci sono importanti al punto che le Linee Guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento di HF⁵ raccomandano (con evidenze di classe I) l'utilizzo di dapagliflozin ed empagliflozin in pazienti affetti da HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e morte; è inoltre raccomandato con la stessa forza di evidenza l'utilizzo di SGLT-2 inibitori in pazienti affetti da DM di tipo 2 a rischio di eventi CardioVascolari (CV) per ridurre le ospedalizzazioni per HF, gli eventi CV maggiori, l'evoluzione a disfunzione renale end-stage e la morte per cause CV, ma anche (eccetto canagliflozin ed ertugliflozin che non hanno questa indicazione) negli stessi pazienti diabetici già affetti da HFrEF per ridurre le ospedalizzazioni da riacutizzazione dell'HF stesso e la morte per cause CV.

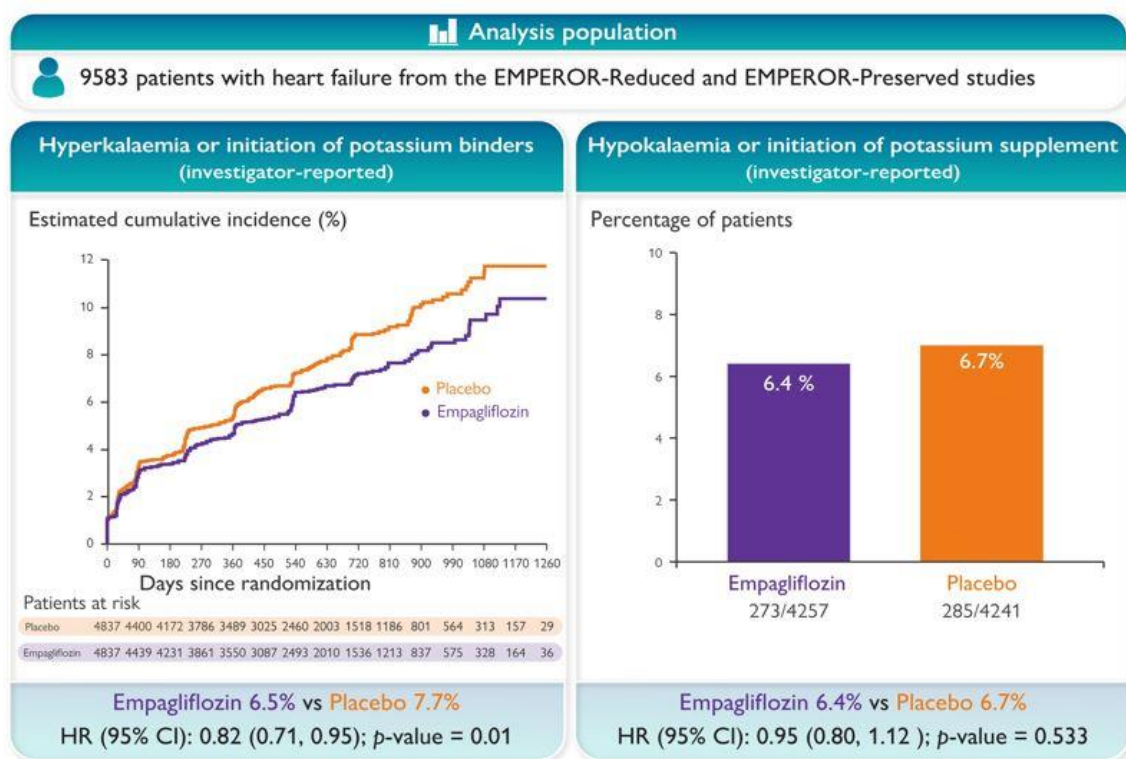


Figura 4

Empagliflozin riduce l'incidenza di iperpotassiemia (o la necessità di iniziare ad utilizzare farmaci leganti il K⁺, vedasi paragrafo 1.3) senza incremento significativo dei casi di ipopotassiemia (o necessità di utilizzare supplementi di potassio) in una popolazione di pazienti affetti da HF a prescindere dal valore della Frazione di Eiezione del ventricolo sinistro (tratto da “Ferreira JP, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. Eur Heart J. 2022”).

In generale gli inibitori del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone sono raccomandati per i pazienti affetti da ipertensione arteriosa, HF, coronaropatia stabile, IRC, nefropatia diabetica e il DM stesso. Si tratta, infatti, di farmaci che migliorano la sopravvivenza in pazienti con IRC, HF, e forniscono anche benefici alla funzionalità renale (riducendo la proteinuria) nei pazienti nefropatici. Tuttavia, molti pazienti che trarrebbero beneficio da RAAS-I o non ricevono questi farmaci, oppure ricevono dosi non ottimali o ancora interrompono la terapia a causa dell'incrementato rischio di iperpotassiemia ricorrente. In aggiunta, come confermato da diverse evidenze in Letteratura tra cui uno studio pubblicato su *American Journal of Managed Care (AJMC)* nel 2015¹¹, i tassi di mortalità sono più alti con il dosaggio non ottimale di RAAS-I tra i pazienti con IRC, DM o HF rispetto ai tassi di mortalità dei pazienti che assumono un dosaggio massimo di RAAS-I e sono in assoluto i più alti tra i pazienti che interrompono il trattamento a base di RAAS-I.

L'iperpotassiemia nel paziente con HF è spesso associata all'uso di RAAS-I (ACE-inibitori/ARB/ARNI) e MRA, ma anche ad età avanzata, DM e IRC (cioè, si sviluppa più frequentemente proprio nei pazienti che beneficiano maggiormente di RAAS-I).

In particolare, rilevante è il legame che sussiste tra la funzione cardiaca e quella renale: infatti un progressivo peggioramento della funzione cardiaca può portare ad un parallelo peggioramento della funzione renale, una condizione chiamata *sindrome cardiorenale*. I meccanismi alla base di questa sindrome sono molteplici: una ridotta perfusione renale, le anomalie neuroormonali, con un'aumentata produzione di mediatori vasocostrittori (adrenalina, angiotensina, endotelina) ed un'alterata sensibilità e/o un alterato rilascio dei mediatori vasodilatatori (peptidi natriuretici, monossido di azoto), le alterazioni microvascolari e macrovascolari¹². Lo sviluppo di IRC, portando ad un alterato funzionamento del principale sistema di regolazione del K⁺ sierico, si associa pertanto frequentemente all'iperpotassiemia.

Come detto, dunque, l'insorgenza di iperpotassiemia spesso limita l'uso di RAAS-I e/o porta alla riduzione della dose e all'interruzione, riducendo così i loro potenziali benefici. In uno studio di portata europea, infatti, si è messo in evidenza che l'iperpotassiemia, la compromissione della funzionalità renale e l'ipotensione sono state le cause principali del non prescrizione o sottodosaggio di RAAS-I¹³. Inoltre, in un'ampia analisi condotta su pazienti inseriti nello *Swedish Heart Failure Registry*, HF, IRC e l'età avanzata erano le principali ragioni per il mancato uso di MRA addirittura indipendentemente dai livelli di K⁺ e altri fattori confondenti¹⁴.

La gravità dell'iperpotassiemia in senso lato è solitamente classificata come *lieve* (da 5,0 a 5,5 mmol/l), *moderata* (da 5,6 a 6,0 mmol/l) e *grave* (>6,0 mmol/l), tuttavia la soglia di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia associata ad emergenze aritmiche e la morte varia ampiamente tra pazienti a seconda della suscettibilità individuale dettata anche da eventuali comorbidità, tra le quali spicca per l'appunto HF; per queste ragioni, un elettrocardiogramma dovrebbe essere effettuato sia nell'iperpotassiemia che nell'ipopotassiemia per rilevare eventuali segni precursori di possibili aritmie. Comunque, nonostante la sensibilità dell'ECG nell'individuare la presenza di disturbi del ritmo cardiaco associati all'iperpotassiemia secondo alcune evidenze sia piuttosto modesta^{15,16}, rimane uno strumento decisionale importante per il trattamento insieme al quadro clinico e al livello di potassiemia riscontrati nel paziente.

1.2.2 Epidemiologia

Dal punto di vista epidemiologico, secondo i dati disponibili pubblicati nel 2014¹⁷, ci sono circa 26 milioni di persone al Mondo che soffrono di HF (più precisamente in Europa l'incidenza stimata è di 3/1000 persone/anno considerando gruppi di ogni età o circa 5/1000 persone/anno negli adulti^{18,19}) e per costoro il rischio di sviluppare iperpotassiemia può essere riconducibile a diverse cause, tra cui le comorbidità che spesso interessano questi pazienti (disordini ormonali come la malattia di Addison, l'ipoadosteronismo iporeninamico, DM e IRC tra le più rilevanti) e/o le terapie farmacologiche a cui sono sottoposti i pazienti in questione (i già citati RAAS-I, i FANS, talora eparina). Questa categoria di pazienti, essendo predisposta allo sviluppo di iperpotassiemia (specie i pazienti affetti da IRC in stadio avanzato), dovrebbe moderare l'assunzione con la dieta di potassio (molto concentrato soprattutto negli insaccati e in generale negli alimenti di origine animale)²⁰.

A conferma di quanto detto, alcuni studi riportano che l'uso di ACE-I è attribuito allo sviluppo di iperkaliemia dal 10% al 38% dei casi di pazienti ricoverati^{21,22}, mentre secondo altre evidenze fino al 10% dei pazienti ambulatoriali sviluppa iperpotassiemia entro 1 anno dalla prescrizione di RAAS-I²³.

Nel già citato trial *PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure)*, invece, nonostante i criteri di ammissibilità basati sulla potassiemia e una fase di run-in dei pazienti, circa il 15% dei pazienti stessi ha sviluppato iperpotassiemia sia nel braccio in cui è stato utilizzato il composto denominato durante lo studio LCZ696 (ossia Sacubitril/Valsartan) che nel braccio Enalapril⁶.

Nel 2015, anno dopo la pubblicazione del trial PARADIGM-HF che ha sdoganato l'uso degli ARNI dimostrandone i benefici nei pazienti scompensati (in particolare affetti da HFrEF), viene pubblicato uno studio caso-controllo basato su una popolazione di 19194 pazienti²⁴ affetti da HF per individuare i fattori di rischio di sviluppo di iperpotassiemia nel quale l'11.3% di essi sviluppava iperpotassiemia nell'arco di un follow-up medio di 3.9 ± 3.2 anni con un'incidenza di 2,9/100 persone/anno (intervallo di confidenza al 95% [CI]: 2,78-3,02), a ribadire quanto si tratti di un problema frequente nel paziente con HF e, fra le altre cose, confermando il ruolo dei RAAS-I come fattore di rischio per iperpotassiemia.

Tuttavia, sebbene in generale l'iperpotassiemia sia una condizione di comune riscontro nella pratica clinica^{25,26}, dati epidemiologici su prevalenza ed incidenza nei pazienti con CHF sono limitati e discordanti, in parte anche a causa dell'eterogeneità dei cut-off adottati in Letteratura. I dati dell'ESC-HFA EORP (Heart Failure Association EURObservational Research Programme) Heart Failure Long-Term Registry, che arruola pazienti con diagnosi di HF sia acuto che cronico, mostrano una prevalenza di iperpotassiemia del 17%, definita sempre come $K^+ \geq 5$ mmol/l; inoltre, in questi pazienti bisogna prestare particolare attenzione al DM, all'età avanzata, al sesso maschile e all'IRC, che si associano ad un ulteriore incremento del rischio di sviluppare iperpotassiemia²⁷, come d'altronde è già stato sottolineato in precedenza. Oltretutto, secondo ulteriori dati di questo registro europeo, meno di un terzo dei pazienti arruolati riceve dosi target di inibitori del RAAS (29.3% per gli ACE-inibitori; 24.1% per gli ARB; 30.5% per gli MRA).

Un altro studio, condotto su un registro danese che includeva oltre 30000 pazienti al primo ricovero per HF, ha rilevato una incidenza di iperpotassiemia del 39% ad un follow-up medio di 2 anni, con un tasso di incidenza di 178/1000 persone-anno. Il 20% della popolazione sviluppava iperpotassiemia moderato-severa ($K > 5.5$ mmol/l)²⁸.

1.3 Implicazioni cliniche e terapeutiche dell'iperpotassiemia nel paziente scompensato

Per quanto visto finora, l'iperpotassiemia nel paziente scompensato rappresenta una conseguenza importante del trattamento farmacologico e una delle principali limitanti alla titolazione dei farmaci cardine per la cura di questi pazienti. Una delle sfide più importanti rimane quella di riuscire a gestire e ottimizzare la terapia con farmaci indispensabili per garantire una migliore qualità di vita e una maggiore sopravvivenza ai pazienti senza incorrere in ostacoli come l'insorgenza di iperpotassiemia, la quale spesso diventa un forte deterrente per i clinici e impedisce di impostare un trattamento a lungo termine adeguato per il singolo paziente a base di RAAS-I.

A proposito del delicato e complesso equilibrio tra la gestione della terapia con RAAS-I e i livelli di potassio sierico, secondo i dati dello studio *BIOSTAT-CHF* (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), che includeva pazienti con nuova diagnosi di HF o con un peggioramento della patologia, che dovevano iniziare o incrementare ACE-I/ARB e betabloccanti, solo il 24% riusciva ad ottimizzare la terapia con ACE-I. Potassiemie basali più elevate erano associate ad una più bassa probabilità di riuscita dell'ottimizzazione terapeutica (Odds ratio 0.77, $p=0.016$), anche dopo correzione per i principali fattori confondenti (età, sesso, eGFR ossia estimated Glomerular Filtration Rate, pressione arteriosa, DM e uso di betabloccanti)²⁹.

Il ruolo importante dell'iperpotassiemia nell'ostacolare la titolazione della terapia con inibitori del RAAS è stato ulteriormente confermato da uno studio, già citato precedentemente⁹, condotto su un'ampia popolazione statunitense di pazienti (205108) in trattamento con questi farmaci per diverse condizioni cliniche. Nel 47% dei casi, dopo il riscontro di iperpotassiemia moderata-grave ($K^+ \geq 5.5$ mmol/l), i pazienti in trattamento con una dose massimale di inibitore del RAAS sono andati incontro a una riduzione della terapia, mentre i pazienti in trattamento con dosi non massimali di inibitore del RAAS andavano incontro a una sospensione della terapia nel 27% dei casi.

In aggiunta, in un recente studio osservazionale che ha incluso tutti i cittadini di Stoccolma che hanno iniziato la terapia con MRA, lo sviluppo di iperpotassiemia entro un anno è stato associato

a un rischio quattro volte significativamente più elevato di mortalità complessiva, con risultati coerenti nella sottopopolazione di pazienti con HF; a seguito del riscontro di iperpotassiemia, il 47% ha interrotto il trattamento con MRA mentre solo il 10% ha ridotto la dose prescritta e, sorprendentemente, quando l'assunzione di MRA è stata interrotta, la maggior parte dei pazienti (76%) non riprendeva la terapia con MRA durante l'anno successivo³⁰.

Pertanto l'iperpotassiemia, al di là delle sue (importantissime) proprietà pro-aritmogene potenzialmente letali già citate (vedasi paragrafo 1.1), può essere considerata nel paziente con HF un biomcatore/ predittore di sottoutilizzo e sottodosaggio di RAAS-I e un *trigger* per la successiva eventuale interruzione del trattamento con questi farmaci, aspetti potenzialmente associati a scarsi *outcomes* nei pazienti nefropatici, diabetici e, soprattutto, in quelli affetti da HF¹¹, stratificando (**Figura 5**) a seconda dei dosaggi assunti dai pazienti. In particolare, quasi il 60% dei pazienti con HF che ha interrotto la terapia con RAAS-I ha avuto *outcomes* peggiori o addirittura è deceduta rispetto al 52.3% dei pazienti in trattamento con dosi submassimali e al 44.3% dei pazienti trattati con dosaggi massimali di questi farmaci ($p < 0.05$ in tutti i casi).

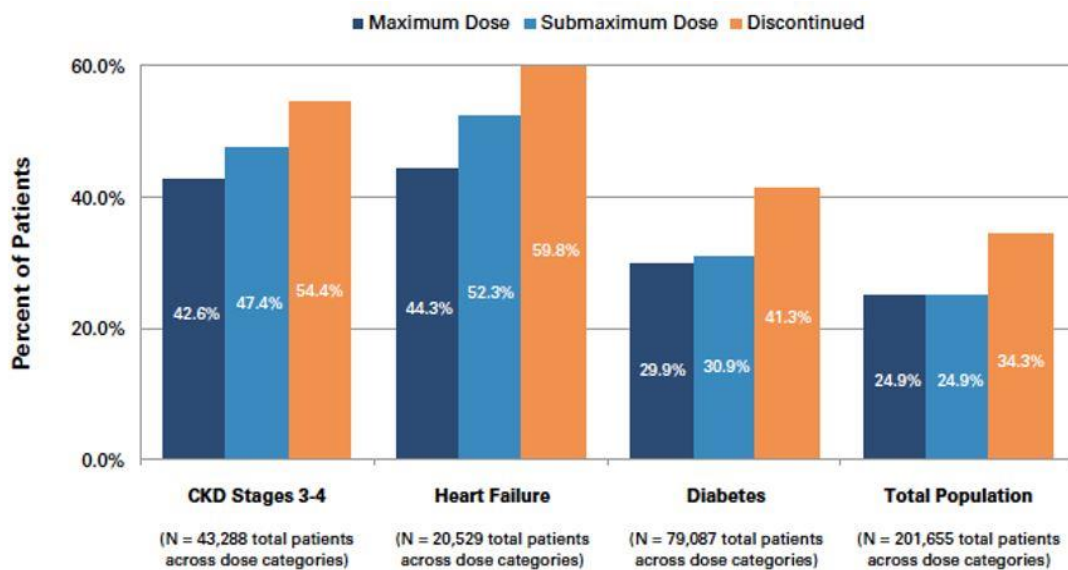


Figura 5

Nel grafico a barre è indicata la percentuale di pazienti (raggruppati per patologia) che hanno avuto *outcomes* avversi o decesso in base ai vari dosaggi di RAAS-I utilizzati. In particolare, si può notare come nel gruppo “Heart Failure” la massima incidenza di eventi avversi si osserva tra i pazienti che interrompono la terapia con RAAS-I (tratto da “Epstein M, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Am J Manag Care. 2015).

La rilevanza che assume il controllo dell'iperpotassiemia come parametro di valutazione e monitoraggio della terapia con RAAS-I è confermata anche dalle evidenze emerse dalla già citata analisi dell'*ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry*²⁵: infatti, in questo ampio studio contemporaneo della popolazione internazionale affetta da CHF (Congestive Heart Failure), l'iper- e l'ipopotassiemia, così come il mancato utilizzo di ACE-I/ARB erano associati ad outcomes peggiori. È significativo però che, se non si considera l'interruzione di un RAAS-I (ACE-I/ARB o anche di un MRA, l'iperpotassiemia non risulta associata ad un rischio incrementato di peggiori outcomes dei pazienti, suggerendo che l'iperpotassiemia in sé è un determinante importante per l'interruzione del trattamento con RAAS-I e, in tal modo, diventa più un predittore che un fattore di rischio per prognosi peggiore³¹. In particolare, l'iperkaliemia, anche in fase iniziale, rappresenta un ostacolo importante all'utilizzo di MRA, e per questa ragione il suo trattamento e/o la prevenzione di recidive in corso di trattamento con RAAS-I rappresenta indubbiamente un target terapeutico per questi pazienti.

A dimostrazione ulteriore dell'implicazione prognostica negativa dell'iperpotassiemia, questa volta nei pazienti affetti da HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction), da un'analisi *post-hoc* dello studio *TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist)*³² emerge il dato di un incremento di 1.7 volte del rischio relativo di decesso in pazienti con livelli di $[K^+] > 5.5$ mmol/L.

Ulteriori dati provenienti dalla Letteratura Scientifica confermano che l'iperpotassiemia si associa ad una prognosi sfavorevole, sia in termini di mortalità che di ospedalizzazioni. Infatti, uno studio condotto su oltre 15 000 pazienti affetti da ipertensione arteriosa e HF in trattamento con ACE-I/ARB, beta-bloccanti o MRA e con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) media di 55 ml/min, ha evidenziato come i pazienti con iperpotassiemia, circa il 25% del campione, presentassero un'incidenza aumentata di morte per tutte le cause (6.25 vs 2.92%, $p=0.0001$) e di ospedalizzazione per tutte le cause (7.80 vs 5.04%, $p=0.0001$), rispetto ai soggetti con normopotassiemia³³.

In un'altra analisi, condotta su 19 549 pazienti affetti da HF in terapia RAAS-I, il 7% dei pazienti andava incontro a morte entro 90 giorni dalla misurazione basale del potassio. Il rischio di morte era significativamente maggiore nei pazienti che presentavano ipopotassiemia ($[K^+] 2.8-3.4$ mmol/l, $p<0.001$) e iperpotassiemia ($[K^+] > 5.1$ mmol/l, $p<0.001$)³⁴.

La stessa associazione tra alterata potassiemia e mortalità è stata confermata da uno studio retrospettivo osservazionale pubblicato nel 2019 condotto nel Regno Unito su una corte di oltre 20 000 pazienti³⁵; in particolare, è emerso che nei pazienti con nuova diagnosi di HF sia l'ipokaliemia che l'iperpotassiemia sono associate a maggior rischio di mortalità e l'iperpotassiemia è anche associata con un'incrementata probabilità di interruzione del trattamento con RAAS-I.

Sul piano terapeutico, l'uso di farmaci leganti il potassio efficaci e sicuri offre oggi l'opportunità di valutare e ottimizzare l'utilizzo di RAAS-I nei pazienti scompensati e iperpotassiemici. Infatti, il trial randomizzato controllato *DIAMOND* ha confermato l'impatto favorevole sugli outcomes clinici di una strategia terapeutica basata sulla somministrazione di Patiromer (ossia uno dei suddetti nuovi farmaci leganti il potassio a livello del tratto gastrointestinale insieme al Ciclosilicato di Sodio e Zirconio) comparata con placebo, in pazienti affetti da HFrEF con iperpotassiemia durante la terapia con RAAS-I o con una storia di iperpotassiemia con conseguente riduzione di dosaggio o interruzione di un farmaco RAAS-I; in particolare, lo studio ha dimostrato (**Figura 6**) che l'uso di Patiromer in questi pazienti, oltre ad essere sicuro e ben tollerato, è associato con una significativa riduzione della potassiemia, minore frequenza di episodi di iperpotassiemia, concomitante utilizzo di alte dosi di MRA e utilizzo di dosi complessivamente più alte di RAAS-I³⁶.

Key Question

To investigate the impact of patiromer on serum potassium level and its ability to enable specified target doses of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors (RAASi) in patients with heart failure and a reduced ejection fraction (HFrEF).

Key Finding

Patiromer significantly reduced serum K⁺ versus placebo; treatment also reduced mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) discontinuation or dose reductions, the number of hyperkalemia events and the win-ratio for hyperkalemia-related morbidity adjusted outcomes versus placebo.

Take Home Message

Patiromer use simultaneously reduces the risk of recurrent hyperkalemia and enables specified target doses of RAASi.

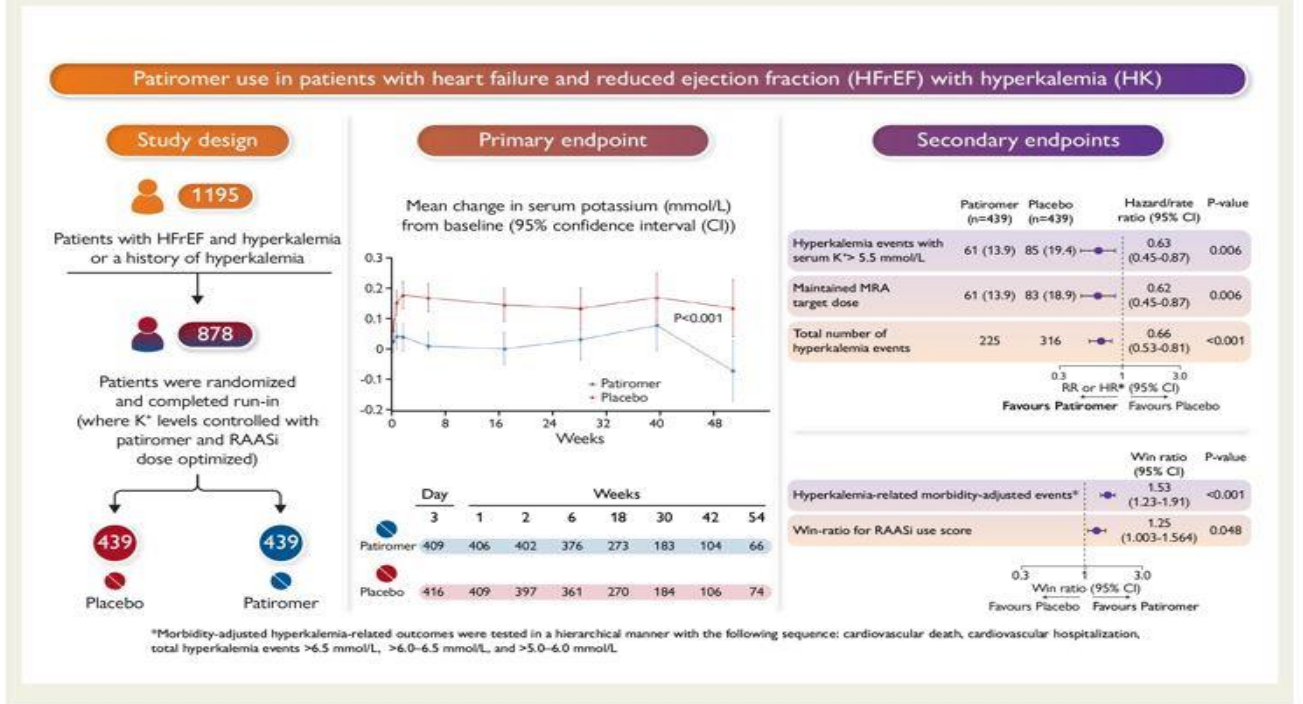


Figura 6

Sintesi schematica degli obiettivi e dei risultati del trial DIAMOND (tratto da “Butler J, Anker SD, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. Eur Heart J. 2022”).

In linea generale, comunque, altre possibili strategie per mantenere la terapia con RAAS-I in tali pazienti possono essere l'interruzione dell'utilizzo di eventuali integratori di potassio o composti contenenti sali di potassio (o comunque devono essere usati con giudizio e sotto supervisione), oppure potrebbe essere preferibile usare dosi inferiori di RAAS-I e MRA insieme piuttosto che dosi maggiori di una e non usare l'altra classe di farmaci.

È oggi ampiamente dimostrato che, se somministrabili, dosi più elevate di ACE-I e ARB sono associate con risultati migliori in pazienti con HFrEF^{37,38}; tuttavia, questo vantaggio è modesto e

dosi più basse risultano meglio tollerate negli studi in questione. Pertanto, è meglio utilizzare dosaggi più bassi di RAAS-I che non assumere affatto questi farmaci.

Inoltre, in caso di peggioramento della funzionalità renale, il rischio di iperkaliemia e tasso di declino della funzionalità renale stessa dovrebbe essere valutati e monitorati nel tempo.

In particolare, nei pazienti con iperpotassiemia cronica o ricorrente in trattamento con inibitori del RAAS, un legante del K⁺ può essere iniziato non appena il livello di K⁺ sierico è >5 mmol/l; il trattamento con inibitori del RAAS, quando possibile, deve essere somministrato a dosi ottimali. È raccomandata la riduzione o l'interruzione della terapia con inibitori del RAAS solamente quando i livelli sierici di K⁺ sono >6.5 mmol/l⁵.

Secondo altre evidenze³⁹, la somministrazione dei nuovi leganti del K⁺ è consigliata nei pazienti con K⁺ tra 5 e 6.5 mmol/l che assumono dosaggi massimali di inibitori del RAAS (così da non doverne potenzialmente ridurre la dose) e nei pazienti con gli stessi valori di K⁺ che non assumono inibitori del RAAS alle dosi massimali, in modo da poterne eventualmente incrementare il dosaggio. In caso di valori di K⁺ compresi tra 4.5 e 5 mmol/l, si consiglia di titolare gli inibitori del RAAS fino alla dose ottimale, monitorando periodicamente i livelli di K⁺, e di iniziare i nuovi agenti se questi superino i 5 mmol/l.

In definitiva, si può desumere dalle evidenze della Letteratura Scientifica citate, che lo sviluppo di iperpotassiemia, frequente nei pazienti con HF e in trattamento con inibitori del RAAS, ha ragionevolmente un impatto prognostico negativo laddove determini la riduzione della dose o la sospensione della terapia con inibitori del RAAS, visto il ruolo determinante sul piano fisiopatologico che il RAAS stesso gioca nella progressione dell'HF.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Alla luce delle evidenze sopracitate, emerge quindi una certa omogeneità di risultati a favore del fatto che l'iperpotassiemia sia associata a maggiore mortalità nel paziente scompensato, principalmente sul lungo termine (a causa delle difficoltà a titolare adeguatamente la terapia con RAAS-I) ma anche (sebbene sia meno comune e solitamente nei casi di pazienti con valori di potassiemia molto elevati) sul breve termine (dato il potenziale effetto pro-aritmogeno del potassio ad alte concentrazioni plasmatiche).

Lo scopo del lavoro su cui verte la Presente Tesi è quello di andare a valutare, su una casistica di pazienti afferenti ad un centro di terzo livello quale l'Ambulatorio Scompenso Cardiaco dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, l'incidenza di iperpotassiemia, la gestione della terapia neuro-ormonale (ossia con farmaci RAAS-I, MRA e beta-bloccanti) e la mortalità dei pazienti affetti da HF con e senza riscontro di iperpotassiemia analizzati, al fine di confrontare i risultati ottenuti con quelli già noti nella Letteratura Scientifica internazionale.

3. MATERIALI E METODI

Il mio compito principale in questo Studio, iniziato nell'Ottobre 2021, è consistito nell'analisi delle cartelle cliniche elettroniche di 885 pazienti con diagnosi di HF seguiti dall'Ambulatorio fino al 2021 per individuare coloro nei quali è emersa la presenza di iperpotassiemia (intesa come concentrazione ematica di $K^+ \geq 5,2$ mEq/L) in almeno una occasione durante il follow-up. I criteri di inclusione nello studio, monocentrico, osservazionale e retrospettivo, sono stati i seguenti:

- Avere ricevuto una diagnosi di scompenso cardiaco cronico
- Essere seguiti dall'Ambulatorio Scompenso Cardiaco dell'Ospedale San Martino di Genova a partire dal 2014 fino al 2021
- Avere le relazioni disponibili di almeno 2 visite successive presso l'Ambulatorio
- Aver avuto almeno un episodio di iperpotassiemia, che fosse riportato in cartella clinica.

Di un totale di 1603 pazienti valutati presso l'Ambulatorio, ci si è focalizzati su quelli afferiti dal 2014 in poi (n=885), poiché l'Ambulatorio prima del 2014 era gestito da altri specialisti e avrebbe potuto crearsi un *bias* dovuto alla disomogeneità di trattamento rispetto all'attuale équipe. Peraltro, nel 2014 è stato pubblicato il trial clinico registrativo di sacubitril-valsartan. Inoltre, degli 885 pazienti analizzati, 195 sono stati considerati persi durante il follow-up in quanto non erano disponibili dati completi sulla terapia assunta e/o di almeno due visite ambulatoriali diverse; pertanto, sono 690 i pazienti che rispettano i criteri di inclusione e su cui si basano le analisi eseguite.

Nei casi che ho individuato di pazienti iperpotassiemici, ho registrato, laddove disponibili, la data di riscontro dell'iperpotassiemia (specificandone il valore espresso in mEq/L, se indicato), l'età, il sesso, la terapia in atto per HF e il valore di creatininemia.

Si specifica che tutti i dati che ho raccolto personalmente e riportato sono quelli indicati in cartella clinica *al momento della visita nella quale è stata riscontrata l'iperpotassiemia*, in modo da analizzarli insieme a quelli delle altre visite di follow-up. Inoltre, se per la stessa persona fossero stati riportati più episodi di iperpotassiemia in momenti diversi della propria storia clinica,

in caso di valori diversi ho indicato il riscontro col valore di potassiemia più elevato, mentre per valori di potassiemia identici ho indicato il riscontro più recente.

Ulteriori dati riguardanti i pazienti che avessero sviluppato iperpotassiemia al follow-up e quelli che invece non la avessero mai presentata sono stati ricavati da un database dell'Ambulatorio Scompenso Cardiaco che viene aggiornato periodicamente e la cui ultima integrazione è stata effettuata nel 2021, coincidendo quindi con la fine del periodo di osservazione del presente studio. Segnatamente, le variabili raccolte ed incluse nelle analisi descritte di seguito sono state:

- Età
- Sesso
- BMI
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- Diabete mellito
- Fumo di sigaretta
- Classe NYHA I-II
- Eziologia ischemica
- FEVS (Frazione d'Eiezione del Ventricolo Sinistro) < 40%
- FC (Frequenza Cardiaca) media
- PAS (Pressione Arteriosa Sistolica) media
- PAD (Pressione Arteriosa Diastolica) media
- [Hb] (g/dL)
- Creatininemia (mg/dL)
- eGFR (ml/min/1.73 m²)
- [K⁺] (mEq/L)
- [NT-pro-BNP] (pg/mL)
- Assunzione di ACE-I/ARB/ARNI
- Assunzione di beta-bloccanti
- Assunzione di MRA
- Assunzione di diuretici dell'ansa.

Per poter valutare accuratamente l'evoluzione clinico-laboratoristica e gli aggiustamenti terapeutici che ne sono conseguiti, sono stati raccolti gli stessi dati e parametri in diversi momenti cronologici del follow-up dei pazienti, a partire dalla prima visita fino all'ultima disponibile.

Tra i parametri di maggiore interesse associati al dato dell'iperpotassiemia spicca l'utilizzo di ACE-I/ARB/ARNI e di MRA e la variazione dei loro dosaggi nel tempo, proprio per le già citate ragioni fisiopatologiche che legano l'assunzione di queste molecole al rischio di iperpotassiemia da una parte e al miglioramento della gestione sintomatologica e della sopravvivenza dei pazienti scompensati dall'altra.

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono presentate come numero (% del totale) e sono state confrontate tra gruppi mediante il test del chi-quadrato o test di Fisher. Le variabili continue sono invece presentate come mediana [range interquartile] e sono state confrontate con test di Wilcoxon, in quanto non distribuite normalmente alla valutazione con test di Kolmogorov-Smirnov.

La dose degli inibitori neuro-ormonali a ciascun punto di osservazione del follow-up è stata espressa come percentuale della dose target secondo le linee guida e confrontata tra pazienti con iperpotassiemia e pazienti senza iperpotassiemia nel tempo mediante analisi di regressione ordinale.

Infine, la mortalità per qualsiasi causa nei due gruppi è stata analizzata mediante metodo di Kaplan-Meier.

La significatività statistica è stata definita per $p < 0,05$.

4. RISULTATI

Dall'analisi dei dati dei 690 pazienti affetti da HF e seguiti a partire dal 2014, è emerso che 110 pazienti (15.9%) hanno avuto *almeno un riscontro di iperpotassiemia* (riportato come tale in cartella clinica e/o per qualunque valore di potassiemia ≥ 5.2 mEq/L individuato) durante gli esami laboratoristici effettuati negli anni, mentre 580 pazienti (84.1%) sono risultati sempre *normopotassiemici*.

Confrontando i dati raccolti dai due sottogruppi alla prima visita effettuata presso l'Ambulatorio Scompenso Cardiaco del Policlinico San Martino il pool di 110 pazienti è risultato avere un'età media maggiore rispetto al gruppo di pazienti non iperpotassiemici (73 anni vs. 68 anni, $p < 0.001$), 78 pazienti erano uomini (70.9% vs. 70%), più frequentemente erano diabetici (42% vs. 27%, $p < 0.002$), 54 pazienti (cioè il 49% di 110 vs. 38% di 580) avevano un'eziologia su base ischemica di HF ($p = 0.06$), una percentuale maggiore di pazienti iperpotassiemici (77% vs. 67% dell'altro gruppo, $p = 0.03$) aveva una FEVS $< 40\%$, i livelli di emoglobina mediana erano inferiori rispetto ai 580 pazienti non iperpotassiemici (12.2 vs. 13 g/dL, $p = 0.04$), la creatinemia mediana era più elevata rispetto al gruppo di pazienti non iperpotassiemici (1.3 mg/dL vs. 1.1 mg/dL, $p < 0.001$), eGFR più bassa (48.1 vs. 65.6 mL/min/1.73 m², $p < 0.001$), potassiemia mediana alla prima visita già maggiore (4.6 vs 4.2 mEq/L, $p < 0.001$), livelli di NT-proBNP (che è un marcatore del livello di distensione e stress meccanico dei cardiomiociti in corso di HF e anche dell'efficacia della terapia ad eccezione di quella a base di ARNI i quali, per l'azione della Neprilisina, tendono a mantenerne più elevate le concentrazioni anche in caso di miglioramento clinico-strumentale del Paziente) mediana più alti (6480 vs. 2900 pg/mL, $p = 0.003$) e anche un più frequente impiego di diuretici dell'ansa nei pazienti iperpotassiemici rispetto ai non iperpotassiemici (88% vs. 76%, $p < 0.006$).

Si segnala poi che, nel confronto tra i pazienti che sono stati seguiti lungo tutto il follow-up e quelli considerati senza adeguato follow-up, al *baseline* (cioè alla prima visita) non ci sono differenze significative nelle caratteristiche clinico-laboratoristiche di interesse ad eccezione del valore di potassiemia: infatti, dei 195 pazienti persi al follow up, 14 risultavano iperpotassiemici con valore medio di potassiemia 5.3 mEq/L alla prima visita rispetto al valore medio alla prima visita (già riportato sopra) di 4.6 mEq/L dei 110 pazienti che hanno avuto storia di iperpotassiemia durante il follow-up ($p = 0.02$).

Per quanto riguarda la gestione e titolazione della terapia con RAAS-I (ma anche MRA e beta-bloccanti), i risultati ottenuti (riportati nelle **Tabelle 1,2,3,4,5 e 6**) indicano l'assenza di differenze significative tra i due sottogruppi di pazienti iperpotassiemici e non iperpotassiemici, considerando anche il naturale calo della numerosità campionaria ai vari timepoint considerati.

In particolare, sono riportati nelle tabelle il numero di pazienti che assume ognuna delle classi farmacologiche di interesse per la terapia a lungo termine di HF (ACE-I, ARB, ARNI, MRA e beta-bloccanti) e la dose media di RAAS-I assunta (espressa come percentuale del dosaggio target raccomandato dalle Linee Guida ESC⁵ per ciascuna classe, cioè per gli ACE-I come ramipril ed equivalenti 5mg *bis in die*, per gli ARB come valsartan ed equivalenti 160 mg b.i.d. e per gli ARNI, ovvero sacubitril/valsartan, 97/103 mg b.i.d.).

	Hyperkalemia	No-Hyperkalemia	
Basal	(N=110)	(N=580)	P
RAAS-I, n (%)	82 (75)	428 (74)	1
RAAS-I, % target dose	50 [25 – 50]	50 [25 – 50]	
ACE-I, n (%)	58 (53)	314 (54)	0.84
ARB, n (%)	13 (12)	72 (12)	1
ARNI, n (%)	11 (10)	43 (7)	0.72
MRA, n (%)	68 (62)	329 (57)	0.40
Beta-blockers, n (%)	99 (90)	515 (89)	0.95

Tabella 1

	Hyperkalemia	No-Hyperkalemia	
Timepoint A	(N=100)	(N=545)	P
Time, months (9 [5-13])	10 [7-13]	8 [5-12]	0.10
RAAS-I, n (%)	71 (71)	436 (80)	0.07
RAAS-I, % target dose	25 [25 – 50]	50 [25-50]	
ACE-I, n (%)	46 (46)	276 (51)	0.44
ARB, n (%)	10 (10)	76 (14)	0.34
ARNI, n (%)	15 (15)	86 (16)	1
MRA, n (%)	57 (57)	322 (59)	0.75
Beta-blockers, n (%)	89 (89)	498 (91)	0.73

Tabella 2

	Hyperkaliemia	No-Hyperkaliemia	
Timepoint B	(N=74)	(N=333)	P
Time, months 23 [18-28]	26 [20-30]	23 [18-27]	0.01
RAAS-I, n (%)	52 (70)	276 (83)	0.01
RAAS-I, % target dose	50 [25 – 50]	25 [25 – 50]	
ACE-I, n (%)	30 (41)	158 (47)	0.34
ARB, n (%)	6 (8)	57 (17)	0.05
ARNI, n (%)	16 (22)	64 (19)	0.63
MRA, n (%)	36 (49)	191 (57)	0.21
Beta-blockers, n (%)	66 (89)	304 (91)	0.67

Tabella 3

	Hyperkalemia	No-Hyperkalemia	
Timepoint C	(N=49)	(N=182)	P
Time, months 36 [31 – 42]	37 [30-42]	36 [31-42]	0.73
RAAS-I, n (%)	37 (76)	151 (83)	0.47
RAAS-I, % target dose	25 [25-50]	50 [25-100]	
ACE-I, n (%)	20 (41)	85 (47)	0.65
ARB, n (%)	8 (16)	32 (18)	1
ARNI, n (%)	9 (18)	34 (19)	1
MRA, n (%)	26 (53)	72 (40)	0.53
Beta-blockers, n (%)	46 (94)	167 (92)	0.85

Tabella 4

	Hyperkalemia	No-Hyperkalemia	
Timepoint D	(N=25)	(N=104)	P
Time, months 49 [44-55]	49 [45-55]	49 [43-54]	0.78
RAAS-I, n (%)	21 (84)	89 (86)	1
RAAS-I, % target dose	25 [25 – 50]	30 [25 – 75]	
ACE-I, n (%)	10 (40)	43 (41)	1
ARB, n (%)	6 (24)	21 (20)	0.78
ARNI, n (%)	5 (20)	25 (24)	0.80
MRA, n (%)	10 (40)	60 (58)	0.17
Beta-blockers, n (%)	22 (88)	94 (90)	1

Tabella 5

	Hyperkalemia	No-Hyperkalemia	
Timepoint E	(N=13)	(N=35)	P
Time, months 67 [62-72]	65 [63-72]	67 [62-72]	0.75
RAAS-I, n (%)	10 (77)	31 (89)	0.37
RAAS-I, % target dose	25 [25-50]	25 [25-100]	
ACE-I, n (%)	4 (31)	8 (23)	0.71
ARB, n (%)	3 (23)	8 (23)	1
ARNI, n (%)	3 (23)	15 (43)	0.32
MRA, n (%)	6 (46)	21 (60)	0.51
Beta-blockers, n (%)	9 (69)	33 (94)	0.04

Tabella 6

Tabella 1-6

Dalle tabelle si evince la non significatività complessiva delle differenze nella terapia dei due gruppi durante il follow-up.

Gli stessi dati indicati nelle varie tabelle sono stati sintetizzati (**Figura 7**) in modo da evidenziare con maggiore immediatezza la sostanziale sovrapposibilità complessiva della gestione terapeutica dei due gruppi di pazienti nel tempo, eccezion fatta per due differenze statisticamente significative al 23° mese di follow-up mediano: una riduzione nell'uso di ARB nei pazienti iperpotassiemici vs. non iperpotassiemici ($p=0.05$) e una riduzione complessiva dell'utilizzo di RAAS-I da parte dei pazienti iperpotassiemici vs. non iperpotassiemici ($p=0.01$).

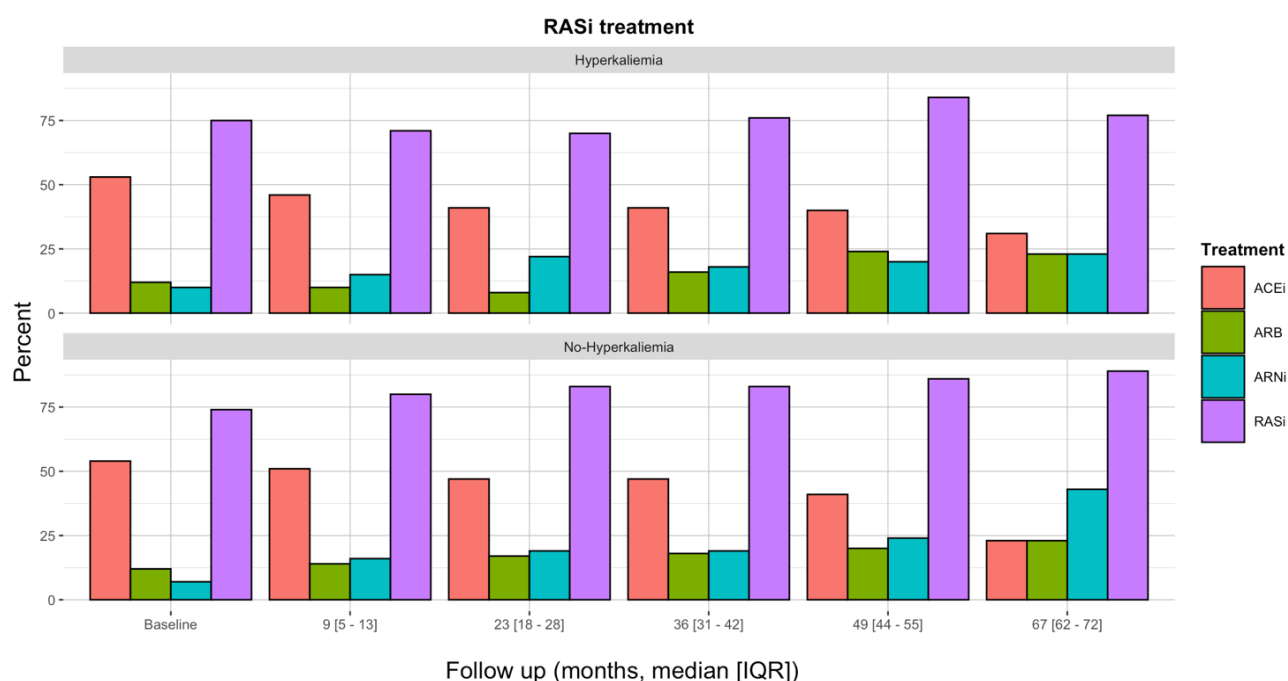


Figura 7

Grafico a barre che mostra l'andamento nel tempo del trattamento farmacologico di HF nei due gruppi di pazienti, "Hyperkalemia" (iperpotassiemici) in alto e "No-Hyperkalemia" (non iperpotassiemici) in basso. Al 23° mese di follow-up mediano si segnala la ridotta assunzione di ARB e di RAAS-I in generale nei pazienti iperpotassiemici vs. non iperpotassiemici, ma nel complesso non ci sono differenze significative tra i due gruppi lungo tutto il follow-up.

Come anticipato, la variazione del dosaggio di RAAS-I nel tempo nei pazienti iperpotassiemici vs. pazienti non iperpotassiemici ha rappresentato uno degli elementi di maggiore interesse sui quali è centrato lo studio; in particolare, questo aspetto è stato valutato tramite un'analisi di regressione ordinale che ha dimostrato (**Figura 8**) che la dose mediana di RAAS-I utilizzata, espressa come percentuale della dose target raccomandata, non differisce significativamente nei due gruppi e nel tempo (interazione gruppo/timepoint $p=0.27$).

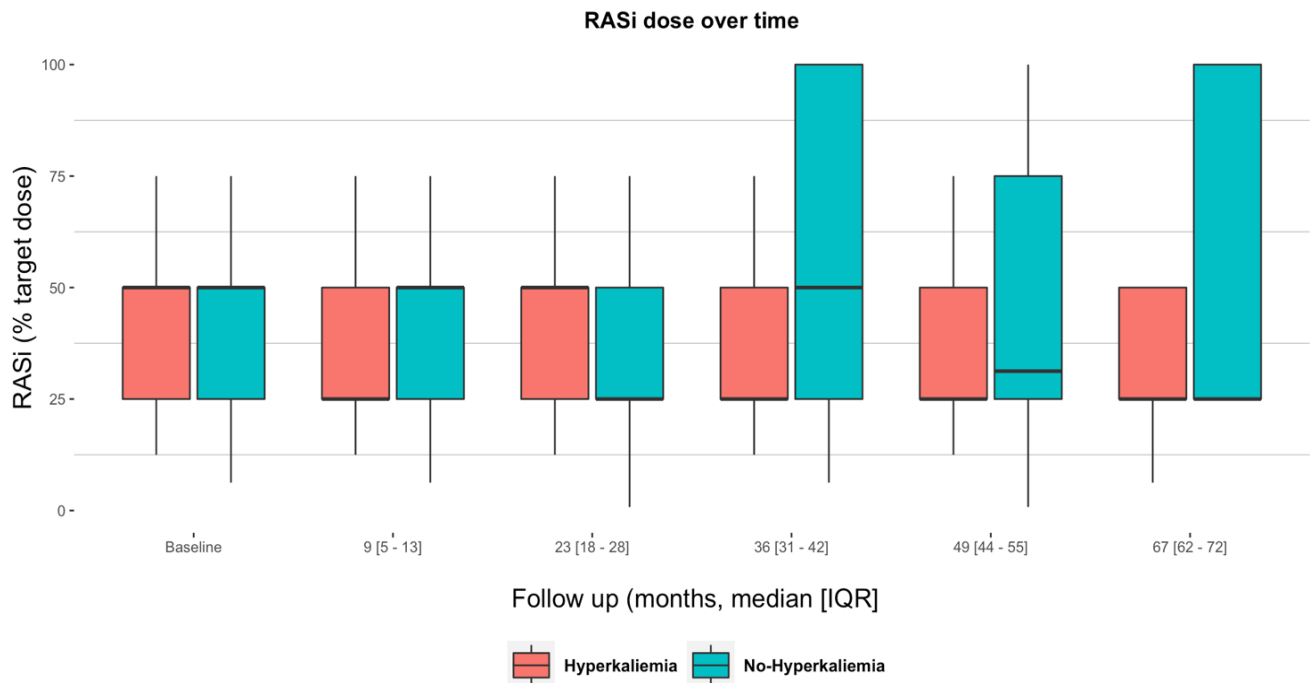


Figura 8

Grafico a barre che mostra le variazioni di percentuale della dose target raccomandata di RAAS-I raggiunta lungo il follow-up nei due gruppi di pazienti, iperpotassiemici e non iperpotassiemici. Come si può notare, non ci sono differenze significative nonostante il riscontro di iperpotassiemia (gruppo indicato in rosso) rispetto ai pazienti non iperpotassiemici (gruppo indicato in verde).

L'utilizzo di MRA nel corso del tempo (**Figura 9**) nei due gruppi non ha mostrato differenze significative, indicando come la percentuale di pazienti affetti da HF seguiti dall'Ambulatorio dell'Ospedale San Martino che ricevono una terapia adeguata secondo le Linee Guida ESC⁵ sia sostanzialmente stabile nel tempo anche a fronte dell'eventuale riscontro di iperpotassiemia nel corso del follow-up.

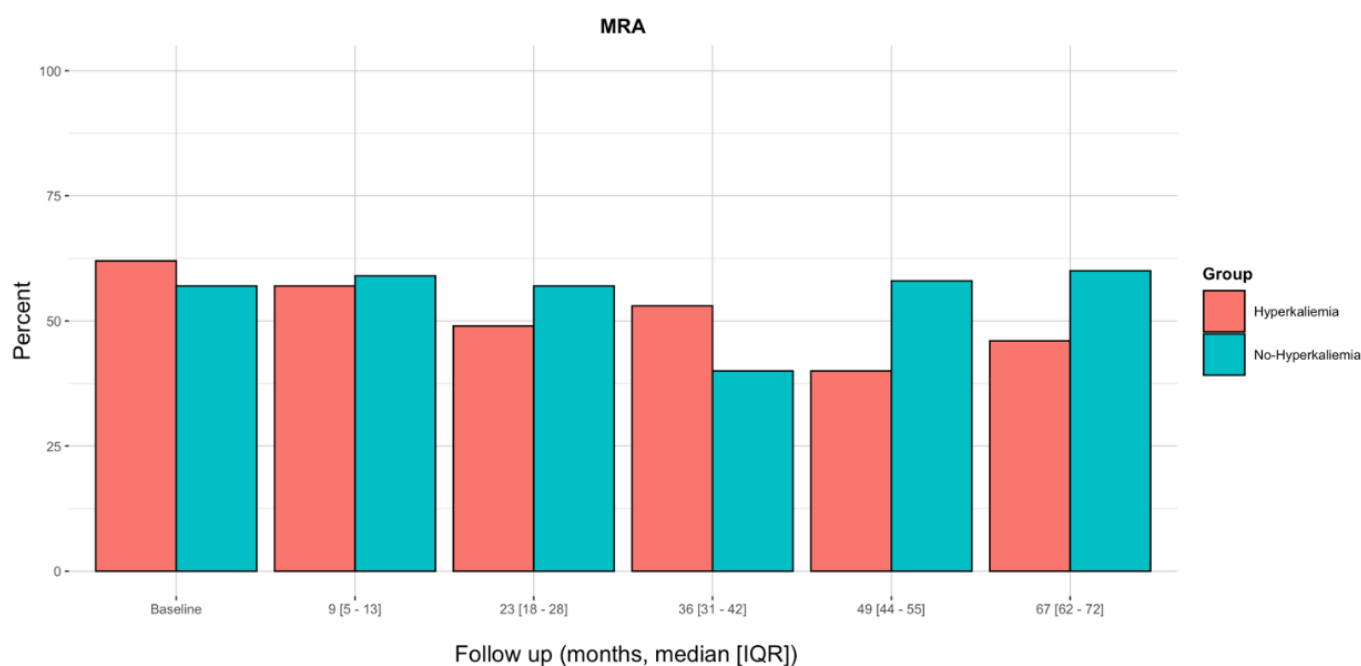


Figura 9

Grafico a barre che mostra la percentuale dei pazienti iperpotassiemici (indicati in rosso) e non iperpotassiemici (indicati in verde) che assumono MRA nel corso dei mesi di follow-up. I pazienti iperpotassiemici hanno una tendenza in leggero calo nel corso dei mesi e quelli non iperpotassiemici hanno una tendenza leggermente in crescita, ma si tratta di oscillazioni non significative.

Anche l'utilizzo di beta-bloccanti è stato analizzato nei due gruppi di pazienti nel corso del tempo e riportato graficamente (**Figura 10**): tra i pazienti iperpotassiemici si segnala un calo nell'utilizzo di questa classe di farmaci tra il timepoint D (follow-up mediano a 49 mesi) e il timepoint E (follow-up mediano a 67 mesi), ascrivibile verosimilmente anche alla riduzione del numero di pazienti del gruppo "iperpotassiemia" che rende il dato meno affidabile, mentre nei

pazienti non iperpotassiemici la percentuale di pazienti in trattamento con beta-bloccanti è sostanzialmente stabile nel corso del tempo ($p=0.004$), a dimostrazione dell'importanza dell'utilizzo di questi farmaci nella gestione a lungo termine dei pazienti con CHF.

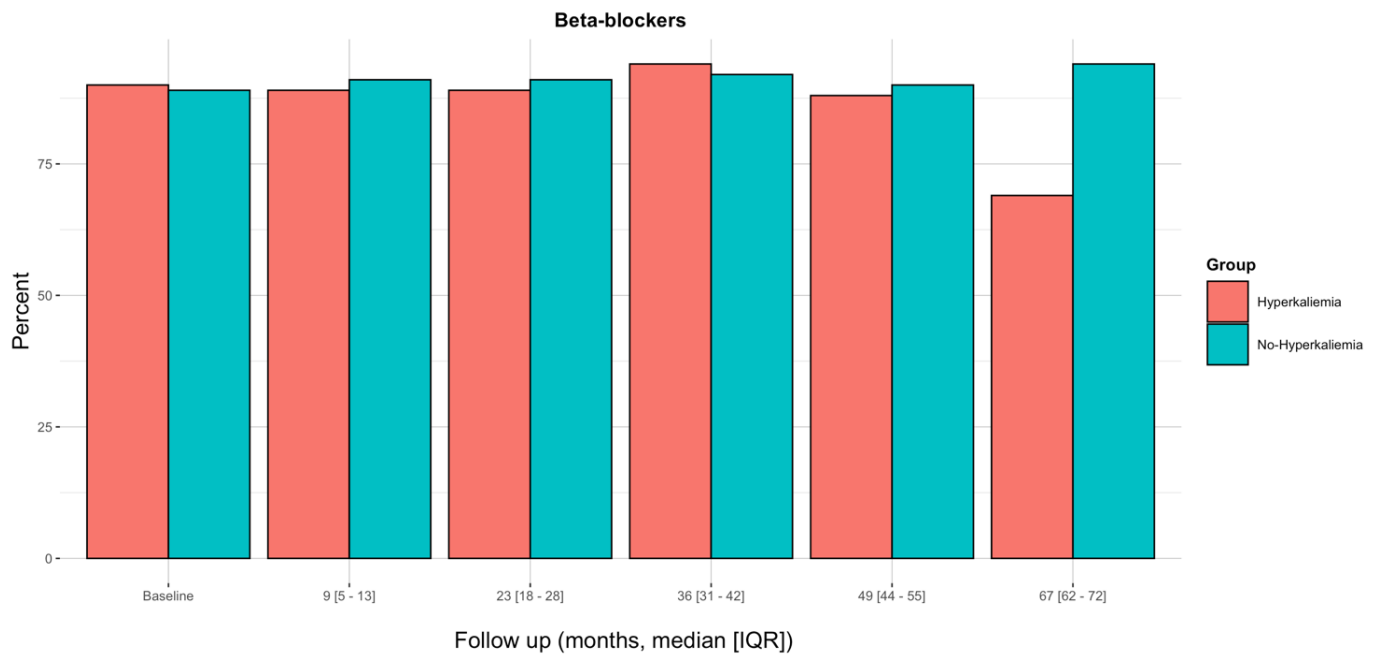


Figura 10

Grafico a barre che mostra la percentuale di pazienti iperpotassiemici (indicati in rosso) e non iperpotassiemici (indicati in verde) che assumono beta-bloccanti nel corso del tempo. Il primo gruppo ha una tendenza in calo evidente tra i 49 e i 67 mesi di follow-up mediano, mentre è piuttosto stabile la percentuale di pazienti del secondo gruppo che utilizzano questi farmaci durante il follow-up.

Da una prima analisi sulla sopravvivenza a medio-lungo termine di questo sottogruppo di 110 pazienti che hanno sperimentato tutti almeno un riscontro di iperpotassiemia (*quale che sia il livello misurato di $[K^+]$*) durante il follow-up rispetto ai 580 pazienti non iperpotassiemici, è emerso (**Figura 11**) che la mortalità per tutte le cause a 60 mesi era sostanzialmente sovrapponibile tra i due gruppi, diversamente da quanto atteso sulla base delle numerose evidenze scientifiche che suggeriscono una maggiore mortalità dei pazienti affetti da HF cronico e iperpotassiemici rispetto ai non iperpotassiemici.

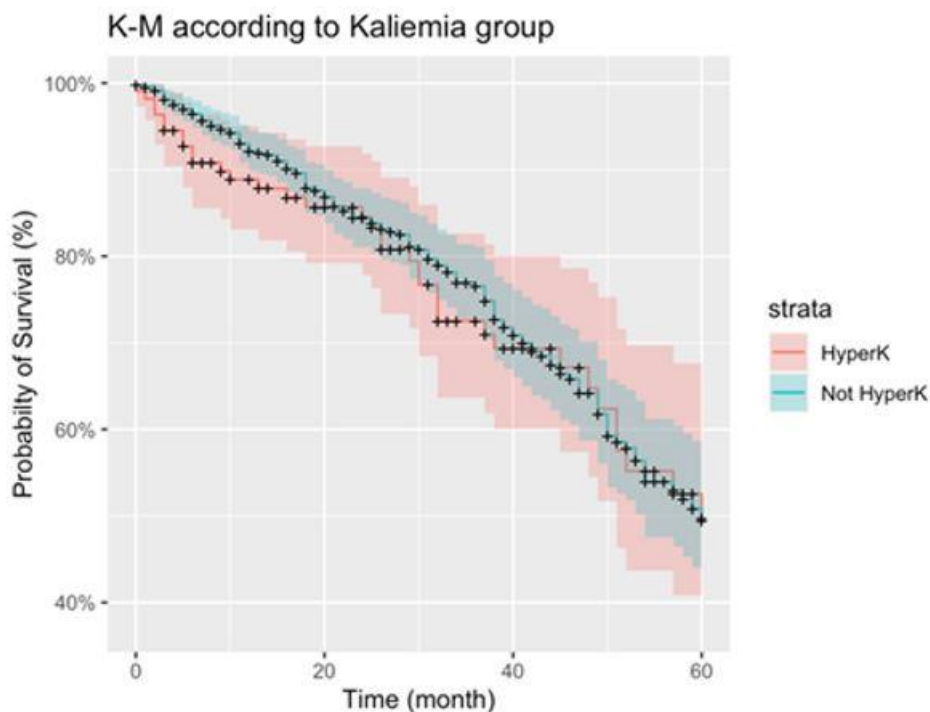


Figura 11

Curve di Kaplan-Meier che mostrano la sopravvivenza dei due gruppi di pazienti affetti da HF (iperpotassiemici, indicati con “HyperK”, e non iperpotassiemici, indicati con “Not HyperK”). In particolare, dal grafico risulta che la sopravvivenza dei pazienti di entrambi i gruppi a 60 mesi dalla prima visita riportata è di circa il 50 %.

5. DISCUSSIONE

L'obiettivo dichiarato dello studio, cioè quello di evidenziare le variazioni nella gestione della terapia e la mortalità dei pazienti affetti da HF a seconda del riscontro o meno di iperpotassiemia durante il follow-up nella nostra casistica, sembra in contrasto con quanto dimostrato dalla Letteratura.

Infatti, le varie analisi statistiche applicate sui dati dei due gruppi di pazienti, hanno messo in evidenza l'assenza di differenze significative per quanto riguarda l'utilizzo di ACE-I, ARB, ARNI (quindi nel complesso tutti i RAAS-I propriamente detti), MRA e beta-bloccanti fra il gruppo di pazienti iperpotassiemici e quello di pazienti non iperpotassiemici nel corso del tempo e, soprattutto, la mortalità per tutte le cause a 60 mesi dalla prima visita è assolutamente sovrapponibile (circa il 50%, a voler ricordare quanto comunque rimanga infausta la prognosi di una patologia come HF), mentre i dati della Letteratura Scientifica internazionale sono piuttosto concordi nell'indicare una maggiore prudenza di molti clinici nell'utilizzo soprattutto di RAAS-I e MRA nei pazienti scompensati e iperpotassiemici rispetto a quelli normopotassiemici e una mortalità maggiore dei primi rispetto ai secondi, proprio in virtù del sottoutilizzo di farmaci fondamentali per rallentare la progressione di malattia e migliorare la sintomatologia dei pazienti.

Questo aspetto è indicativo di come l'iperpotassiemia sia più un campanello d'allarme di un'inadeguata titolazione dei farmaci sopracitati (per il timore che gli stessi ne siano la causa o comunque possano peggiorare l'iperpotassiemia) che il reale *primum movens* della ridotta sopravvivenza dei pazienti in cui vengono riscontrati alti livelli di potassiemia agli esami di laboratorio di routine. A tal proposito, la gestione molto individuale dei singoli centri ma anche da parte dei Medici di Medicina Generale del paziente affetto da HF dal punto di vista della terapia farmacologica fa sì che non ci sia unanimità nel rispettare le Linee Guida e le principali raccomandazioni in merito, portando ad un *undertreatment* di molti pazienti (quelli iperpotassiemici in questo caso) che alla lunga si traduce in una riduzione della sopravvivenza degli stessi.

Tuttavia, i dati emersi dall'esperienza dell'Ambulatorio Scompenso Cardiaco dell'Ospedale San Martino di Genova devono essere considerati come un monito a gestire con attenzione ma anche con coraggio un paziente fragile come quello affetto da CHF: infatti, titolando adeguatamente la terapia in termini di dosaggio e utilizzo delle varie classi farmacologiche raccomandate senza che l'iperpotassiemia diventi un deterrente eccessivo, i pazienti iperpotassiemici hanno un calo della mortalità (che diventa simile a quella dei normopotassiemici) rispetto a quanto riportato da molte evidenze scientifiche sull'argomento.

6. CONCLUSIONI

Lo scompenso cardiaco è una sindrome estremamente frequente, considerando che rappresenta l'esito finale comune a tutte le patologie dell'apparato cardiovascolare di maggior rilievo che cronicizzano e non sono adeguatamente trattate (dall'ipertensione arteriosa all'infarto del miocardio, solo per citare due delle cause più importanti) e non di rado i pazienti con HF sono anche affetti da comorbidità (DM e IRC su tutte) che ne peggiorano la prognosi.

Nonostante i progressi nella prevenzione e nella gestione della patologia, essa rappresenta nella sua forma riacutizzata una delle più comuni cause di accesso in Pronto Soccorso e ha in generale una mortalità notevole⁴⁰ in tutte le varie fasi della sua storia naturale (**Figura 12**), specie sul lungo termine dove i pazienti cronici hanno una sopravvivenza a 5 anni di circa il 50% (in linea con i risultati dello Studio oggetto di questa Tesi e riportati in Figura 11).

La terapia di questa sindrome ha come obiettivi quello di migliorare il quadro clinico del paziente (alleviando sintomi e segni quali dispnea, astenia, edemi declivi, rantoli polmonari, ortopnea cioè la necessità di respirare con il tronco parzialmente o totalmente sollevato) principalmente con l'utilizzo di farmaci diuretici che riducono il post-carico e riducono di conseguenza il lavoro cardiaco, e quello di ridurre il rimodellamento miocardico e tutti gli eventi fisiopatologici riconducibili ad un'iperattivazione del RAAS (e che provocano una progressiva riduzione della funzione cardiaca nel tempo) al fine di migliorare la sopravvivenza stessa grazie ad ACE-I, ARB, ARNI (quindi i cosiddetti RAAS-I), MRA e beta-bloccanti. Considerando il loro meccanismo d'azione, la possibilità di ottimizzare l'utilizzo e il dosaggio di questi farmaci è vincolata ai livelli di pressione arteriosa, funzione renale, frequenza cardiaca e potassiemia.

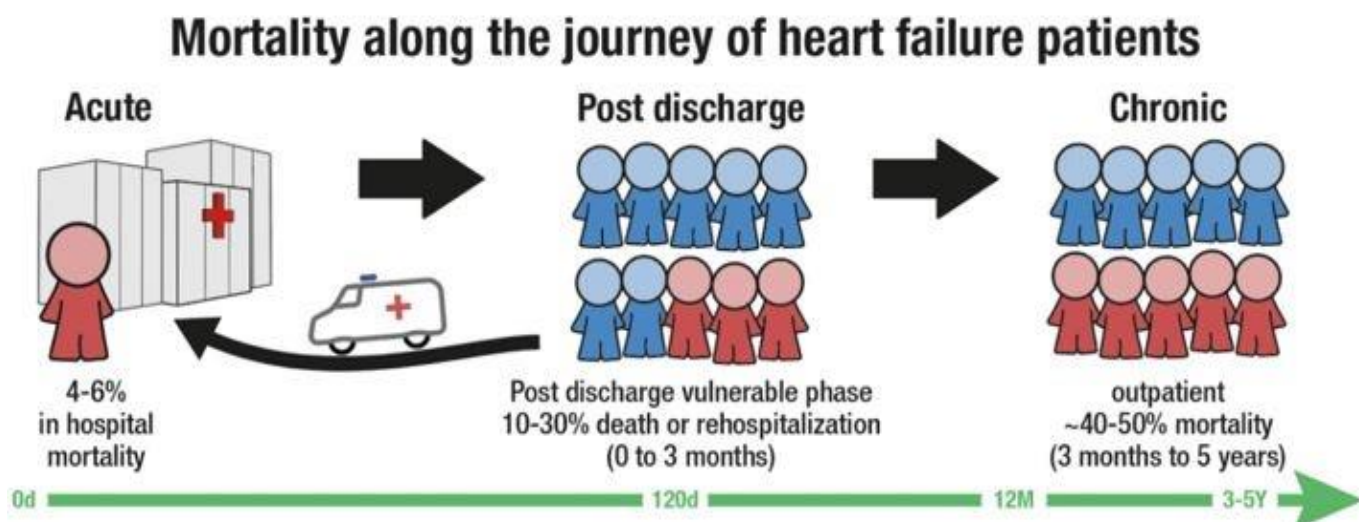


Figura 12

Rappresentazione delle varie fasi della storia clinica classica dei pazienti affetti da HF. Il 4-6% muore in Ospedale durante la fase acuta; il 10-30% entro 3 mesi dalla dimissione decede o riaccede in Ospedale; infine, la sopravvivenza dei pazienti ambulatoriali è di circa il 40-50% a 5 anni (tratto da “Abdin A, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Kindermann I, Lainscak M, Lund LH, Metra M, Mullens W, Rosano G, Slawik J, Wintrich J, Böhm M. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. ESC Heart Fail. 2021”).

L'iperpotassiemia nei pazienti affetti da HF è un evento piuttosto frequente, in parte correlato alla fisiopatologia del disturbo e alle comorbidità spesso associate, ma soprattutto a causa dell'utilizzo di farmaci che agiscono sul sistema neuro-ormonale Renina-Angiotensina-Aldosterone che pure sono indispensabili nella gestione a lungo termine del disturbo. Inoltre, è ampiamente dimostrato da molti lavori pubblicati anche su prestigiose riviste scientifiche internazionali che i pazienti scompensati affetti da iperpotassiemia hanno una mortalità maggiore di quelli normopotassiemici, principalmente per il sottoutilizzo di RAAS-I e MRA nei primi proprio per il timore di aver provocato o di peggiorare l'iperpotassiemia con il rischio che questa possa anche diventare un fattore di rischio pro-aritmogeno per questi pazienti, che in quanto cardiopatici sono già maggiormente predisposti a questo tipo di eventi potenzialmente anche fatali.

Il rischio di non titolare adeguatamente i suddetti farmaci è ascrivibile anche alla prudenza dei clinici meno esperti nell'utilizzo di tali molecole, e questo ha un impatto non indifferente sulla prognosi dei pazienti affetti da HF.

I dati emersi da questo lavoro sui pazienti dell'Ambulatorio Scompenso Cardiaco dell'Ospedale San Martino di Genova hanno dimostrato come la gestione dei pazienti iperpotassiemici in un centro di terzo livello sia assimilabile a quella dei pazienti normopotassiemici in termini di somministrazione e adeguata titolazione di RAAS-I e MRA, e ciò comporta un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti nel corso degli anni. Inoltre, il suggerimento che emerge da queste evidenze è anche quello di cercare di sfruttare i benefici del trattamento farmacologico dell'HF da parte di tutti gli specialisti e anche dei Medici di Medicina Generale, che hanno sicuramente un rapporto più diretto con i pazienti, senza lasciarsi intimorire eccessivamente da un eventuale riscontro di una minima iperpotassiemia che pure è molto frequente, riferendo comunque i pazienti più fragili e complessi agli specialisti cardiologi.

In definitiva, si può comunque affermare che i pazienti che afferiscono a centri ad alto volume e con grande esperienza nel monitoraggio e trattamento di HF possono beneficiare di una gestione farmacologica e una sopravvivenza migliori e che non risentono eccessivamente dell'eventuale riscontro di iperpotassiemia durante il follow-up.

7. BIBLIOGRAFIA

¹ Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, Pitt B, Anker SD, Kosiborod M, Lund LH, Bakris GL, Weir MR, Zannad F. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 9;75(22):2836-2850. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.021. PMID: 32498812.

² Varró A, Tomek J, Nagy N, Virág L, Passini E, Rodriguez B, Baczkó I. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. *Physiol Rev*. 2021 Jul 1;101(3):1083-1176. doi: 10.1152/physrev.00024.2019. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33118864.

³ Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med*. 2017 Dec;84(12):934-942. doi: 10.3949/ccjm.84a.17056. PMID: 29244647.

⁴ Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol*. 2017;46(3):213-221

⁵ Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

⁶ McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.

⁷ Funder JW. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe? *F1000Res*. 2017 Sep 22;6:1738. doi: 10.12688/f1000research.11887.1. PMID: 29034087; PMCID: PMC5615771.

⁸ Momoniat T, Ilyas D, Bhandari S. ACE inhibitors and ARBs: Managing potassium and renal function. *Cleve Clin J Med*. 2019 Sep;86(9):601-607. doi: 10.3949/ccjm.86a.18024. PMID: 31498767.

⁹ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.

-
- ¹⁰ Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filipattos G, Ritter I, Schüler E, Kraus BJ, Pocock SJ, Anker SD, Packer M. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J*. 2022 Aug 14;43(31):2984-2993. doi: 10.1093/eurheartj/ehac306. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 22;: PMID: 35687107.
- ¹¹ Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21(11, suppl):S212-S220.
- ¹² Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
- ¹³ Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–84.
- ¹⁴ Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, et al. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1326–34.
- ¹⁵ Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, Hollenberg SM, Peacock WF, Emmett M, Epstein M, Kovesdy CP, Yilmaz MB, Stough WG, Gayat E, Pitt B, Zannad F, Mebazaa A. Emergency management of severe hyperkalemia: Guideline for best practice and opportunities for the future. *Pharmacol Res*. 2016 Nov;113(Pt A):585-591. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.039. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27693804.
- ¹⁶ Dépret F, Peacock WF, Liu KD, Rafique Z, Rossignol P, Legrand M. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. *Ann Intensive Care*. 2019 Feb 28;9(1):32. doi: 10.1186/s13613-019-0509-8. PMID: 30820692; PMCID: PMC6395464.
- ¹⁷ Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014 Sep;1(1):4-25. doi: 10.1002/ehf2.12005. PMID: 28834669.
- ¹⁸ Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2015 Apr;104(4):342-50. doi: 10.1007/s00392-014-0788-x. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25398254.
- ¹⁹ Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1424-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehf066. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23470495.
- ²⁰ Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalemia in Patients with Decreased Kidney Function. *Nutrients*. 2018 Feb 25;10(3):261. doi: 10.3390/nu10030261. PMID: 29495340; PMCID: PMC5872679.
- ²¹ Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, et al. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998;158: 917–24.

-
- ²² Ahuja TS, Freeman D Jr., Mahnken JD, et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol* 2000;20:268–72.
- ²³ Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med* 1998;158:26–32
- ²⁴ Michel, Alexander, Mar Martín-Pérez, Ana Ruigómez, e Luis A. García Rodríguez. «Risk Factors for Hyperkalaemia in a Cohort of Patients with Newly Diagnosed Heart Failure: A Nested Case–Control Study in UK General Practice». *European Journal of Heart Failure* 17, n. 2 (2015): 205–13. <https://doi.org/10.1002/ejhf.226>.
- ²⁵ Conway R, Creagh D, Byrne DG, O’Riordan D, Silke B. Serum potassium levels as an outcome determinant in acute medical admissions. *Clin Med* 2015;15:239-43.
- ²⁶ Kovesdy CP. Management of hyperkalemia: an update for the internist. *Am J Med* 2015;128:1281-7.
- ²⁷ Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;8:1378-89.
- ²⁸ Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated potassium levels in patients with congestive heart failure: occurrence, risk factors, and clinical outcomes: a Danish population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008912.
- ²⁹ Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, et al. Potassium and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: data from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2018;20:923-30.
- ³⁰ Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1217–1226.
- ³¹ Lund LH, Pitt B. Is hyperkalaemia in heart failure a risk factor or a risk marker? Implications for renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor use. *Eur J Heart Fail* 2018;20:931–932.
- ³² Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Claggett B, Fleg J, Lewis EF, McKinlay S, O’Meara E, Shah SJ, Sweitzer NK, Solomon S, Pitt B. Incident Hyperkalemia, Hypokalemia, and Clinical Outcomes During Spironolactone Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Analysis of the TOPCAT Trial. *J Card Fail*. 2018 May;24(5):313-320. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.002. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29572190.
- ³³ Jain N, Kotla S, Little BB, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol* 2012;109:1510-3.
- ³⁴ Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2017;38:2890-6.
- ³⁵ Linde C, Qin L, Bakhai A, et al. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Fail* 2019;6:280-9.
- ³⁶ Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, Friede T, Fabien V, Kosiborod M, Metra M, Piña IL, Pinto F, Rossignol P, van der Meer P, Bahit C, Belohlavek J, Böhm M, Brugs JJ, Cleland JG, Ezekowitz J, Bayes-Genis A, Gotsman I, Goudev A, Khintibidze I, Lindenfeld J, Mentz RJ, Merkely B, Montes EC, Mullens W, Nicolau JC, Parkhomenko A, Ponikowski P, Seferovic PM, Senni 46

M, Shlyakhto E, Cohen-Solal A, Szecsödy P, Jensen K, Dorigotti F, Weir MR, Pitt B. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J*. 2022 Jul 28;ehac401. doi: 10.1093/eurheartj/ehac401. Epub ahead of print. PMID: 35900838.

³⁷ Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312–8.

³⁸ Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al., HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840–8

³⁹ Romani S, Porcari A, Fabris E, Sinagra G. Iperpotassiemia nello scompenso cardiaco: nuove soluzioni per un vecchio problema. *G Ital Cardiol* 2019;20:543-51.

⁴⁰ Abdin A, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Kindermann I, Lainscak M, Lund LH, Metra M, Mullens W, Rosano G, Slawik J, Wintrich J, Böhm M. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. *ESC Heart Fail*. 2021 Dec;8(6):4444-4453. doi: 10.1002/ehf2.13646. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34655282; PMCID: PMC8712849.

8. RINGRAZIAMENTI

Questa giornata conclude un capitolo importante del mio percorso di vita che ho potuto affrontare contando sulle mie forze ma senza dubbio anche sul sostegno e la presenza di persone speciali e che meritano almeno una menzione.

Mia Madre, matrice di forza e amore, che con il coraggio di una leonessa mi ha guidato sin dai miei primi passi insegnandomi l'educazione e il rispetto per gli altri, ma anche che "viene prima il dovere e poi il piacere", e con le stesse amorevoli mani con cui mi stringeva a sé quando ero ancora in fasce, ha saputo accompagnarmi e sostenermi in questo lungo e impegnativo viaggio.

I miei amici, in particolare Alfonso, grande compagno di studi, amico sincero, persona splendida e fonte di ispirazione assieme alla sua meravigliosa famiglia e ai suoi dolcissimi nonni che sento ormai un po' miei.

Le mie care coinquiline, che nel corso degli anni mi hanno sempre garantito una convivenza piacevole in una casa e una città così lontane e diverse dalle mie.

La mia cara amica Natasha, piacevole recente scoperta, che mi è sempre vicina e alla quale sono particolarmente affezionato.

I miei Docenti delle Scuole Superiori, in particolare il Prof. La Malfa e il caro Prof. Rizzo, che mi hanno ispirato come uomini prima ancora che come eccellenti insegnanti.

Molti miei familiari, che nonostante la distanza fisica mi sono stati sempre vicini con grande affetto e disponibilità.

In ultimo, ma certamente non meno importanti, coloro che mi hanno permesso di sviluppare questo lavoro per la mia tesi di Laurea: il mio Relatore Prof. Porto e il mio Correlatore Prof. Ameri e tutto il suo team (in particolare il Dott. Matteo Toma, che ha svolto un grande lavoro indispensabile per portare avanti lo Studio) che mi hanno seguito e aiutato ormai da un anno a questa parte.

Non posso che ringraziarvi di vero *cuore*,

Gianni