

Ultrafiltrazione peritoneale e sindrome cardiorenale: gestione del sovraccarico di fluidi e ruolo del sodio

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche
2019, Vol. 31(2) 100–105

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0394936219846414

journals.sagepub.com/home/gtn



Luca Di Lullo¹, Claudio Ronco², Fulvio Floccari³,
Antonio De Pascalis⁴, Rodolfo Rivera⁵, Antonio Granata⁶
e Antonio Bellasi⁷

Abstract

Peritoneal ultrafiltration and cardiorenal syndrome: management of fluid congestion and role of sodium

Congestion represents a crucial clinical component of both heart failure and cardiorenal syndrome and it has been postulated to modulate heart and kidney cross-link. Diuretic therapy is a corner stone in the treatment patients with heart failure, and renal replacement therapies are mainly used for patients with refractory heart failure who have not reached the worst stages of renal dysfunction. Peritoneal dialysis is a home-based therapeutic modality providing both solute clearance and ultrafiltration, together with relief from congestion in decompensated heart failure patients. The following review will focus on sodium removal in refractory decompensated heart failure patients undergoing peritoneal dialysis.

Keywords

Heart failure, Cardiorenal syndrome, Peritoneal dialysis, Sodium removal

Introduzione

La presenza di uno stato congestizio rappresenta un aspetto clinico fondamentale in corso di scompenso cardiaco (heart failure, HF) e di sindrome cardiorenale, e si configura come un vero cross-link tra rene e cuore. La terapia diuretica è sicuramente un presidio di primaria importanza nei pazienti affetti da HF con le terapie sostitutive della funzione renale che entrano in gioco nei casi di HF refrattari alla terapia medica. Nell'ambito delle tecniche sostitutive, la dialisi peritoneale si è ritagliata uno spazio nella gestione dei pazienti affetti da HF. La presente rassegna si concentrerà su alcuni aspetti dell'impiego della dialisi peritoneale in questa popolazione di pazienti, con particolare riguardo alla gestione delle concentrazioni di sodio.

Come noto, lo HF rappresenta un problema evidente di salute pubblica anche a causa di un incremento cospicuo della sua incidenza, delle sue comorbidità e del suo impatto in termini di costi di ospedalizzazione.

La prevalenza di HF aumenta con l'età e coinvolge, a lungo termine, oltre il 20% della popolazione negli USA.¹

Il marcatore clinico peculiare dello HF è rappresentato dalla congestione, la quale si configura come la principale causa di ricovero ospedaliero ed è anche responsabile della progressione di malattia.²

Nei pazienti affetti da HF, la presenza di un quadro di interessamento renale è estremamente frequente e determina un impatto significativo sull'approccio terapeutico, sul decorso clinico e sugli outcome.

¹UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "L. Parodi – Delfino", Colferro, Italy

²Università degli Studi di Padova, DIMED – International Renal Research Institute, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza, Italy

³UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Paolo", Civitavecchia, Italy

⁴UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "V. Fazzi", Lecce, Italy

⁵Clinica Nefrologica, Ospedale "S. Gerardo", Monza, Italy

⁶UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Giovanni di Dio", Agrigento, Italy

⁷Department of Research, Innovation and Brand Reputation, ASST (Azienda Socio-Sanitaria Territoriale) Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

Corrispondenza:

Luca Di Lullo, UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "L. Parodi – Delfino", Piazza Aldo Moro, 1, 00034 Colferro, Roma, Italy.

E-mail: dilulloluca69@gmail.com

Questa popolazione di pazienti affetta da una forma tipica di sindrome cardiorenale (SCR) è in continuo aumento, sia dal punto di vista di un quadro acuto che di uno cronico.^{2,3}

La fisiopatologia dell'HF è molto complessa e diversi meccanismi intervengono nella gestione dei rapporti tra cuore e reni nell'ambito di una patologia a primitiva partenza cardiaca che può avere un esordio acuto (SCR di tipo 1) oppure cronico (SCR di tipo 2).

Nel secondo caso, soprattutto, una sorta di maladattamento determina una ritenzione di acqua e soluti (soprattutto sodio) che porta a congestione venosa, attivazione cellulare a livello endoteliale, infiammazione sistemica e progressivo deterioramento della funzione renale fino ad arrivare ad un quadro di malattia renale cronica terminale (end-stage renal disease, ESRD).⁴

In una quota non trascurabile di pazienti affetti da HF, la riduzione della gittata cardiaca e la redistribuzione dei fluidi extracorporei determina una riduzione della perfusione renale; i meccanismi di compenso, rappresentati dall'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), cercano di favorire un maggior assorbimento di acqua e sodio nel tentativo di preservare la perfusione renale, la pressione trasglomerulare e la frazione di filtrazione glomerulare.

A lungo termine, però, questi meccanismi di compenso potrebbero determinare effetti deleteri sia a livello cardiaco che renale promuovendo fibrosi, apoptosi, stress ossidativo, attivazione di meccanismi pro-infiammatori e rimodellamento ventricolare sinistro.⁵

Diversi studi, inoltre, hanno puntato il dito anche sull'associazione tra elevate pressioni venose e progressione del danno renale; un aumento del regime pressorio all'interno del sistema venoso renale comporta una riduzione della pressione di filtrazione con una riduzione della frazione di filtrazione glomerulare ed una conseguente riduzione dell'escrezione renale di sodio e acqua.⁶

Diventa così intuibile come la congestione sistemica rappresenti un bersaglio chiave del trattamento in pazienti con SCR di tipo 2; il controllo della congestione di circolo non solo migliora la sintomatologia clinica dei pazienti, ma si associa anche ad un miglioramento degli outcome prevenendo, probabilmente, anche il progressivo deterioramento della funzione renale.⁷

Anche se il trattamento con farmaci diuretici rimane la "pietra angolare" del trattamento decongestionante nei pazienti con SCR di tipo 1 e HF acuto, le tecniche di ultrafiltrazione extracorporea sono state nuovamente rivalutate come valida alternativa per una serie di indubbi vantaggi costituiti da una efficiente rimozione dei fluidi e del sodio in eccesso, nonché da una riduzione della frequenza dei ricoveri ospedalieri.⁸

Nei pazienti affetti da SCR di tipo 2 (pazienti con un quadro di HF cronico), l'ultrafiltrazione mediante dialisi

peritoneale (PD) può rappresentare una più che valida alternativa, soprattutto in un setting di terapia domiciliare che consente di rimuovere gradualmente e continuamente acqua e sodio in maniera controllata.

Tra l'altro, quest'approccio può essere valido sia in pazienti con malattia renale cronica terminale, sia in pazienti con malattia renale cronica non terminale nei quali il problema principale è proprio rappresentato dall'eccesso di liquidi.

Ultrafiltrazione peritoneale e rimozione del sodio

Diversi studi clinici hanno convalidato l'impiego della dialisi peritoneale per il trattamento della congestione di circolo in pazienti con HF refrattario e malattia renale cronica, come nel caso della sindrome cardiorenale.⁹

L'impiego della dialisi peritoneale per la gestione dei pazienti con HF rappresenta una delle migliori opportunità per una fattiva collaborazione tra cardiologi e nefrologi per combattere una battaglia comune nei confronti di una patologia tanto diffusa quanto costosa.

I risultati dei suddetti studi si sono dimostrati incoraggianti dal punto di vista degli outcome clinici correlati a HF, quali quelli rappresentati da un miglioramento della classe funzionale NYHA e dall'incremento della frazione d'eiezione ventricolare sinistra, nonché da una riduzione della degenza media.¹⁰

In questa particolare popolazione di pazienti, il controllo del volume extracellulare è di fondamentale importanza per due motivi: rappresenta il motivo principale per il quale i pazienti affetti da HF si ricoverano in ambiente ospedaliero e, in secondo luogo, rappresenta il parametro fondamentale per la valutazione dell'adeguatezza del trattamento dialitico peritoneale.

Ciononostante, gli schemi di trattamento mediante PD in questi pazienti affetti da HF sono molto simili a quelli impiegati nei pazienti affetti da malattia renale cronica terminale e non sono "personalizzati" per i pazienti affetti da congestione di circolo ma con funzione renale ancora parzialmente conservata.¹¹

Un ruolo fondamentale nella gestione del bilancio dei fluidi in corso di HF ma anche in quella del trattamento dialitico è giocato dal sodio, la cui escrezione comincia ad essere deficitaria sin dalla fase subclinica dell'HF.¹²

Come ben documentato, il sodio risulta essere il determinante maggiore dell'osmolarità del volume extracellulare, così come è riconosciuto il suo ruolo nella ritenzione dei liquidi e nello sviluppo di un quadro congestizio.

Proprio per questo motivo, si è cominciata a manifestare l'esigenza di avere la possibilità di un'ottimizzazione della rimozione di sodio mediante PD come primo obiettivo nel trattamento di pazienti affetti da HF e SCR, soprattutto nei casi in cui ci sia una valida funzione renale residua.

Del resto, che la PD rappresenti un trattamento sostitutivo della funzione renale in grado di garantire

un'efficace rimozione di sodio è cosa nota. Inoltre, è anche ben noto come la terapia con diuretici d'ansa tenda a far produrre urine ipotoniche con concentrazioni di sodio pari al 50% rispetto a quanto si può dosare a livello di ultrafiltrato peritoneale.¹³

Il trasporto di acqua e soluti in corso di PD non rappresenta un qualcosa di statico, bensì trattasi di un processo dinamico che cambia ad ogni pausa tra gli scambi. A riguardo del trasporto di sodio, ogni ciclo può essere suddiviso in due momenti successivi: una prima fase precoce, nella quale l'attivazione delle acquaporine determina una rimozione transcellulare di acqua priva di sodio, quindi una successiva flessione della concentrazione di sodio nel dialisato, conseguenza del fatto che l'acqua abbandona il letto vascolare per entrare nel compartimento intraperitoneale attraverso i pori della membrana peritoneale. Diventa quindi interessante, alla luce di queste osservazioni, come allo scopo di ottimizzare la gestione dei volumi, si possano modificare queste due fasi eliminando la prima, ovvero allungando la tempistica dei due cicli allo scopo di ottenere un'efficiente rimozione di sodio subito dopo la prima fase.

Per quanto concerne invece i pazienti affetti da HF con iponatremia che effettuano scambi con pause ridotte, questi potrebbero vedere incrementati i livelli plasmatici di sodio per l'aumentata clearance di acqua libera nella fase precoce della pausa.

Essendo la PD un tipo di trattamento sostanzialmente flessibile, la scelta del tipo di trattamento, e delle soluzioni impiegate rappresentano tutte variabili in grado di influenzare l'ottimizzazione dello status dei fluidi.

Allo stato attuale, esistono diversi metodi in grado di incrementare la rimozione di sodio nei pazienti con HF nei quali si è deciso di impiegare la PD come trattamento decongestionante.

Il dibattito su quale delle due tipologie di trattamento di PD, dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), oppure dialisi peritoneale automatizzata (APD), sia maggiormente efficace in termini di rimozione del sodio è tuttora molto vivace.

Allo stato attuale, si ritiene che la CAPD garantisca una migliore rimozione del sodio rispetto alla APD sulla base del fatto che la CAPD si connota per l'effettuazione di cicli di scambio più lunghi e meno frequenti.¹⁴

Allo stesso tempo, però, diversi Autori hanno suggerito che anche con APD si potrebbero raggiungere i medesimi risultati in termini di rimozione del sodio, a patto che la prescrizione dialitica sia ottimale.¹⁵

Un esempio è quello fornito da uno studio condotto su quasi 160 pazienti prevalenti nel quale non sono state riscontrate differenze in termini di rapporto tra volume totale dei fluidi extracellulari ed acqua corporea totale tra pazienti sottoposti a CAPD ed altri sottoposti ad APD; il dato, però, poteva essere inficiato dal fatto che in circa l'80% dei pazienti in trattamento con APD veniva lasciata

in addome icodestrina con una concomitante riduzione degli scambi notturni.

A testimonianza di quanto detto a proposito della CAPD, una metanalisi abbastanza recente ha concluso come la CAPD sia più performante, rispetto alla APD, in termini di rimozione di sodio;¹⁶ considerato, inoltre, come l'APD rappresenti la modalità di PD più diffusa, lo scopo di diversi gruppi di lavoro è stato quello di esplorare metodiche di APD (tidal APD ovvero il cosiddetto scambio di "mid-day") in grado di garantire un'adeguata rimozione di sodio onde evitare lo "switching" a CAPD.

Come ben noto, la tidal PD si basa sulla parziale rimozione del volume iniziale di fluido da rimuovere per poi rimpiazzarlo con nuovo liquido di dialisi durante ogni ciclo del trattamento. Alla fine della sessione tidal, l'intero volume di dialisato viene poi drenato dalla cavità peritoneale; è stato quindi postulato che tale metodica possa incrementare il tempo di contatto tra peritoneo e grandi quantità di dialisato in quanto, come detto, solo una parte di soluzione dialitica viene drenata per essere rimpiazzata da dialisato fresco.¹⁷

Comunque sia, sono emersi dati piuttosto conflittuali a riguardo dell'eventuale ruolo della tidal PD in merito alla rimozione del sodio.

Mentre sembra abbastanza certo che implementare la tidal PD non conduce ad un incremento della rimozione di sodio nei cosiddetti "trasportatori veloci", qualche beneficio potrebbe emergere nei "trasportatori lenti".¹⁷

Se per la tidal PD ci sarà bisogno di ulteriori trials clinici, un altro approccio proposto per aumentare la rimozione del sodio in corso di APD è apportare delle modifiche "manuali" al programma già impostato. In un trial randomizzato, controllato, è stato dimostrato che l'aggiunta di uno scambio manuale ad una APD a basso flusso si concretizza in un significativo aumento della rimozione di sodio anche se può accompagnarsi a modificazioni, in senso negativo, della qualità di vita incrementando, allo stesso tempo, il rischio di sviluppo di infezioni legate al trattamento peritoneale.

Un altro punto da tenere in considerazione è quello riguardante il volume del dialisato peritoneale: volumi di dialisato più cospicui coinvolgono un'area maggiore della membrana peritoneale ed impattano favorevolmente sulla rimozione del sodio in virtù di un reclutamento di un sempre maggiore numero di "pori" di membrana peritoneale.¹⁸

Allo stesso tempo, però, elevati volumi di dialisato contribuiscono a generare elevate pressioni intraperitoneali in grado di facilitare la retrodiffusione di sodio, impattando anche sulla performance cardiaca.¹⁹

Un altro punto fondamentale riguardante il trasporto del sodio è quello relativo alla modalità di trasporto dello stesso in corso di dialisi peritoneale; dato che il sodio si muove in gran parte per convezione, un incremento del tasso di ultrafiltrazione mediante potenziamento del sistema di trasporto convettivo potrebbe esitare in un potenziamento della rimozione di sodio.¹³ La correlazione

tra volume di ultrafiltrazione e rimozione di sodio potrebbe essere maggiore nei pazienti trattati con CAPD, probabilmente in relazione al fatto che in corso di APD la maggior parte dell'ultrafiltrato deriva da acqua libera di sodio.¹⁶

Alcuni Autori hanno anche postulato come la posizione supina possa garantire un aumento di circa il 30% della superficie di scambio peritoneale deputata allo scambio di sodio rispetto alla posizione seduta; la limitazione principale dello studio, sebbene esso abbia dimostrato quanto postulato negli scopi dello stesso, risiede nel fatto che è stato eseguito in una popolazione di ragazzi e non di adulti.²⁰

Altre evidenze provenienti da un trial randomizzato hanno, invece, evidenziato come la posizione supina in corso di seduta di dialisi peritoneale abbia comportato un peggioramento della performance cardiovascolare evidenziato da una riduzione della gittata cardiaca e dello "stroke volume" unitamente ad un incremento delle resistenze vascolari periferiche.²¹

Un futuro prossimo oppure remoto?

Nei paragrafi precedenti abbiamo accennato ad alcuni "accorgimenti" potenzialmente in grado di garantire una migliore estrazione del sodio ma, verosimilmente, potrebbe esserci dell'altro, anche se ciò che andremo a discutere nelle righe successive manca tuttora di evidenze significative.

Una prima possibilità potrebbe essere quella di lavorare con soluzioni dialitiche a basso contenuto di sodio (115-126 mmol/L) che sono già state testate in virtù delle elevate potenzialità in termini di rimozione diffusiva del sodio. In questi casi, possono essere impiegate concentrazioni di glucosio più elevate allo scopo di mantenere la pressione osmotica e prevenire la riduzione dell'ultrafiltrazione.

I dati di un trial randomizzato condotto su un buon campione di pazienti trattati con CAPD, l'impiego di soluzioni dialitiche con concentrazioni di sodio pari a 125 mmol/L (concentrazioni costanti in tutti gli scambi effettuati dai pazienti) ha comportato un deciso aumento della frazione di rimozione del sodio, pari a 50 mmol/L.²² Tra l'altro, nei pazienti trattati con soluzioni peritoneali a basso contenuto di sodio, è stata anche evidenziata una riduzione del senso di sete, elemento particolarmente importante nei pazienti affetti da HF.²²

Va sottolineato come, contrariamente a quanto si potesse pensare, non si sia assistito a fenomeni di grave iponatremia con variazioni nell'ordine di 0.8-2 mmol/L; se proprio si volesse evitare a prescindere il verificarsi di tale possibilità, è sempre possibile prendere in considerazione la possibilità di alternare le sacche a basso contenuto di sodio con quelle a contenuto standard.

Un'altra possibilità terapeutica è rappresentata dall'impiego di soluzioni con icodestrina e glucosio (la cosiddetta soluzione "bimodale") che rappresentano un buon compromesso tra l'impiego di soluzioni a basso

contenuto di sodio e la possibilità di ottenere un volume maggiore di ultrafiltrazione per l'effetto osmotico combinato di cristalloidi e colloidi. In uno studio di recente pubblicazione, l'impiego di soluzioni "bimodali" ha evidenziato la possibilità di ottenere elevati volumi di ultrafiltrazione accompagnati ad una maggiore rimozione di sodio rispetto all'impiego di soluzioni contenenti la sola icodestrina.²³

Un'ulteriore possibilità di incrementare il volume di ultrafiltrazione peritoneale è rappresentata dall'impiego di un doppio scambio con icodestrina (due scambi di 8 ore rispetto ad uno unico di 16) anche se gli studi che hanno testato questa possibilità sono stati condotti su campioni ristretti di pazienti. Ad ogni modo le evidenze sembrano essere promettenti dato che si assiste non solo ad un incremento del volume dell'ultrafiltrato, ma anche ad un miglioramento della frazione d'effusione ventricolare sinistra così come ad una riduzione di peso corporeo, dei valori di pressione arteriosa, di peptide natriuretico atriale di tipo B (BNP) e dell'indice di massa ventricolare sinistra.^{24,25}

Infine, un'ultima possibilità terapeutica potrebbe essere quella che viene definita come "Adapted-APD" (A-APD), ossia un adattamento della dialisi peritoneale automatizzata. Se in corso di emodialisi i due processi di ultrafiltrazione e di rimozione dei soluti avvengono in tempi diversi, essi sono accoppiati ed avvengono simultaneamente ad ogni scambio di dialisi peritoneale.

Grazie anche ai nuovi monitor di APD in grado di consentire un trattamento personalizzato, questo concetto di A-APD si sta affermando come una modalità di dialisi peritoneale in grado di favorire il trasporto di acqua e soluti.

Come noto, i trattamenti convenzionali di PD prevedono una serie di scambi con pause fisse (in termini di durata) ed uguali volumi di dialisato; quando si parla di A-APD, invece, si tratta di impostare due diverse sequenze di scambi nel contesto di una stessa sessione di PD.

L'approccio più impiegato, in questo senso, è quello di partire con cicli che prevedono pause brevi (ad esempio 45 minuti) e bassi volumi di riempimento (1,500 mL) in grado di promuovere l'ultrafiltrazione peritoneale; a questa prima fase ne succede poi una seconda con pause e tempi di sosta più lunghi (fino a 150 minuti) ma con volumi raddoppiati (3,000 mL) in grado di garantire una maggiore rimozione di soluti.

Naturalmente, nell'ottica di personalizzare il trattamento dialitico, il numero dei cicli, la durata delle pause ed i volumi di riempimento vanno adeguati alle caratteristiche individuali del paziente da trattare (grado di congestione e stadio di malattia renale).

Anche il concetto di A-APD può integrarsi con quello di basse concentrazioni di sodio anche se, di base, il trattamento viene eseguito con soluzioni di dialisi a concentrazioni standard di sodio. Infatti, nella prima fase del trattamento si genera un ultrafiltrato "sodium-free" che

Tabella I. Possibili approcci terapeutici per un'adeguata rimozione di sodio in pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) e sindrome cardiorenale (SCR) trattati con dialisi peritoneale.

STRATEGIE PER UNA MIGLIORE RIMOZIONE DI SODIO

Impiego di soluzioni dialitiche a base di icodestrina
 Impiego di CAPD in luogo di APD
 Aggiunta di uno scambio di DP ("mid-day exchange")
 Incremento del volume di dialisato
 Incremento del volume di ultrafiltrato
 Posizione supina
 Considerare il volume tidal
 Utilizzare dialisato a basso contenuto di sodio
 Dialisi "bimodale"
 Considerare il doppio scambio giornaliero con icodestrina
 Impiego della Adapted-APD (A-APD)

viene drenato solo parzialmente in virtù della bassa pressione vigente a livello intraperitoneale; in conseguenza di ciò, l'acqua che viene trattenuta in peritoneo va a diluire la soluzione di dialisi infusa nella seconda fase della A-APD con il risultato di ottenere una soluzione a basso contenuto di sodio.

In letteratura sono stati pubblicati i risultati di un trial pilota condotto con A-APD che ha evidenziato un significativo aumento della frazione di rimozione del sodio rispetto ad APD standard (35 vs 18 mmol/L per sessione, rispettivamente).²⁶

Fa da contraltare, però, quanto osservato in una simulazione computerizzata la quale, al contrario, ha evidenziato come il volume di ultrafiltrazione e la frazione di rimozione del sodio non differiscano in maniera significativa tra APD standard ed A-APD.²⁷

Risulta, quindi, evidente, come si rendano necessari ulteriori studi condotti con tecnica A-APD allo scopo di accreditare questa tipologia di metodica come una in grado di garantire una più efficiente rimozione di sodio e, quindi, un maggiore impatto clinico in pazienti affetti da HF.

La tabella 1 riassume tutti i possibili approcci per ottenere una migliore rimozione del sodio in dialisi peritoneale per i pazienti affetti da HF.

Conclusioni

La dialisi peritoneale rappresenta una possibilità di trattamento in pazienti affetti da HF e da SCR, in particolare per quei pazienti che vanno incontro a frequenti episodi di HF refrattario al trattamento diuretico ma che non hanno ancora raggiunto uno stadio terminale di malattia renale. In questa tipologia di pazienti, il trattamento con PD, meno invasivo di quello emodialitico, può garantire un miglioramento della qualità di vita ed una riduzione dei ricoveri ospedalieri per HF acuto.

Garantire un adeguato volume di ultrafiltrazione, congiuntamente ad un'adeguata rimozione di sodio, vuol dire offrire al paziente affetto da HF una soluzione immediata ad un problema clinico che impatta a 360° sull'outcome cardiorenale del paziente stesso.

Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106:3068-3072.
2. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112:3958-3968.
3. Kazory A and Elkayam U. Cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure: contemporary concepts facing emerging controversies. *J Card Fail* 2014; 20:1004-1011.
4. Ronco C, Bellasi A and Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(5):382-390.
5. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L and Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33:2135-2142.
6. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:589-596.
7. Kazory A. Cardiorenal syndrome: ultrafiltration therapy for failure – trials and tribulations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(10):1816-1828.
8. Kazory A. Ultrafiltration Therapy for Heart Failure: Balancing Benefits against Possible Risks. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(8):1463-1471.
9. Kazory A. Peritoneal dialysis for chronic cardiorenal syndrome: lessons learned from ultrafiltration trials. *World J Cardiol* 2015; 7(7):392-396.
10. Lu R, Muciño-Bermejo MJ, Ribeiro LC, et al. Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review. *Cardiorenal Med* 2015; 5(2):145-156.
11. Kazory A. Fluid overload as a major target in management of cardiorenal syndrome: implications for the practice of peritoneal dialysis. *World J Nephrol* 2017; 6(4):168-175.
12. Volpe M, Tritto C, DeLuca N, et al. Abnormalities of sodium handling and of cardiovascular adaptations during high salt diet in patients with mild heart failure. *Circulation* 1993; 88(4 Pt 1):1620-1627.
13. Rodríguez-Carmona A and Fontán MP. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22(6):705-713.
14. Wang IK, Lin CL, Yen TH, Lin SY, Yao-Lung L and Sung FC. Icodextrin reduces the risk of congestive heart failure in

- peritoneal dialysis patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27(4):447-452.
15. Fourtounas C, Dousdampanis P, Hardalias A and Vlachoianis JG. Sodium removal and peritoneal dialysis modalities: no differences with optimal prescription of icodextrin. *Artif Organs* 2013; 37(7):E107-13.
 16. Borrelli S, La Milia V, De Nicola L, et al. Study group Peritoneal Dialysis of Italian Society of Nephrology. Sodium removal by peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2018. doi: 10.1007/s40620-018-0507-1
 17. Vychytil A and Hörl WH. The role of tidal peritoneal dialysis in modern practice: A European perspective. *Kidney Int Suppl* 2006; 70(103):S96-103.
 18. Agar BU and Sloand JA. Single Daily Icodextrin Exchange as Initial and Solitary Therapy. *Perit Dial Int* 2018; 38(2):119-124.
 19. Fischbach M, Zalozyc A, Schaefer B and Schmitt CP. Optimizing peritoneal dialysis prescription for volume control: the importance of varying dwell time and dwell volume. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(8):1321-1327.
 20. Fischbach M and Haraldsson B. Dynamic changes of the total pore area available for peritoneal exchange in children. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(7):1524-1529.
 21. Ivarsen P, Povlsen JV and Jensen JD. Increasing fill volume reduces cardiac performance in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(10):2999-3004.
 22. Rutkowski B, Tam P, van der Sande FM, et al. Low Sodium Balance Study Group. Low-Sodium Versus Standard-Sodium Peritoneal Dialysis Solution in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(5):753-761.
 23. Freida P, Issad B, Dratwa M, et al. A combined crystalloid and colloid pd solution as a glucose-sparing strategy for volume control in high-transport apd patients: a prospective multicenter study. *Perit Dial Int* 2009; 29(4):433-442.
 24. Dousdampanis P, Trigka K, Chu M, et al. Two icodextrin exchanges per day in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure: one center's experience and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(1): 203-209.
 25. Ballout A, Garcia-Lopez E, Struyven J, Maréchal C and Goffin E. Double-dose icodextrin to increase ultrafiltration in PD patients with inadequate ultrafiltration. *Perit Dial Int* 2011; 31(1):91-94.
 26. Fischbach M, Issad B, Dubois V and Taamma R. The beneficial influence on the effectiveness of automated peritoneal dialysis of varying the dwell time (short/long) and fill volume (small/large): a randomized controlled trial. *Perit Dial Int* 2011; 31(4):450-458.
 27. Öberg CM and Rippe B. Is Adapted APD Theoretically More Efficient than Conventional APD? *Perit Dial Int* 2017; 37(2):212-217.