

La morte cardiaca improvvisa nel paziente affetto da MRC

cap 6 Sudden cardiac death (SCD) in patient with CKD

**Maria Luisa Sirico, Antonella De Blasio, Emanuele De Simone,
Lucia Di Micco, Luca Nardone, Biagio Di Iorio**

UOC di Nefrologia, PO “A. Landolfi”, Solofra (AV)



B. Di Iorio

ABSTRACT

Nonostante gli innegabili progressi ottenuti in campo dialitico, le patologie cardiovascolari rappresentano tuttora la causa principale di morte nei pazienti in dialisi. Infatti, il paziente affetto da malattia renale cronica terminale presenta un'elevata incidenza di cardiopatia ischemica, aritmie e morte cardiaca improvvisa. Questa review analizza i dati più recenti sull'argomento per quanto riguarda la fisiopatologia, i fattori di rischio e le ipotesi terapeutiche per ridurre i casi di morte improvvisa nei pazienti in dialisi.

Parole Chiave: Morte cardiaca improvvisa; emodialisi, CKD, ESRD

ABSTRACT

Despite significant improvements in technology of dialysis delivery, cardiovascular disease remains the major cause of death in dialysis patients. Individuals with End Stage Renal Disease (ESRD) present a high incidence of coronary artery disease, arrhythmia and sudden cardiac death (SCD). This review summarizes the current available literature regarding the physiopathology, the risk factors and potential interventions to reduce the risk of SCD in dialysis patients, including medical therapy or defibrillators.

Keywords: Sudden cardiac death (SCD), hemodialysis, CKD, ESRD

INTRODUZIONE

Nonostante gli innegabili progressi ottenuti in capo dialitico, le patologie cardiovascolari rappresentano tuttora la causa principale di morte nei pazienti in dialisi. Il paziente affetto da malattia renale cronica terminale (ESRD) presenta un'elevata incidenza di cardiopatia ischemica, aritmie e morte cardiaca improvvisa (Sudden Cardiac Death- SCD). Il 26% di tutte le cause di morte in dialisi è dovuta proprio a SCD, che si presenta con una frequenza annuale del 5,3% (1-2). Il rischio relativo di arresto cardiaco per i pazienti incidenti in dialisi e nei primi 9 mesi di trattamento è molto elevato ed aumenta con l'aumentare dell'età dialitica (1).

I tassi di incidenza di SCD riportati in letteratura mostrano differenze considerevoli tra i vari registri dei diversi paesi; per gli Stati Uniti la SCD rappresenta la causa più comune di morte in dialisi (33% di tutte le cause di morte) e in assoluto la più elevata rispetto ad altri paesi come Canada e Australia (3). Tali differenze potrebbero dipendere dalla mancanza di una definizione univoca e universalmente accettata di SCD, che è perlopiù definita come "una morte improvvisa e inattesa che si verifica entro un'ora dall'inizio dei sintomi". Una definizione alternativa potrebbe essere quella che definisce la morte improvvisa come quella morte riconducibile eziologicamente a cause cardiache in assenza di testimoni in pazienti in relativo benessere nelle precedenti 24 ore (4). Si comprende come sia importante quindi stabilire le circostanze cliniche antecedenti la morte e la successione temporale dei sintomi che precedono l'arresto cardiaco, che essendo inatteso non sempre avviene in presenza di testimoni. A complicare la faccenda nei pazienti emodializzati risulta essere l'elevata incidenza di morte improvvisa per cause non cardiache, rappresentate da emorragie cerebrali, embolia polmonare, dissecazione aortica, spesso considerate morte cardiaca in assenza di autopsia. Inoltre, considerata la complessità del paziente emodializzato, cronicamente malato, affetto da numerose comorbidità e spesso ospedalizzato, l'accertamento esatto della progressione dei sintomi e la natura della morte può risultare complicato, così come la definizione di improvviso e inaspettato in questa popolazione. Infatti, gli eventi intercorsi nel giorno in cui il paziente non pratica il trattamento non dovrebbero essere considerati poiché in tali condizioni l'arresto cardiaco non è un evento poi così inatteso e improvviso (5-6).

Considerati tutti questi aspetti, si comprende come risultano così differenti le percentuali di SCD in dialisi riportate nei diversi studi. Inoltre, pochi sono gli studi in cui le cause di morte siano state attentamente ed effettivamente accertate (7-9) in cui le percentuali di SCD erano quasi sovrapponibili (22-26%).

Lo stesso discorso dovrebbe riguardare anche la vasta popolazione di pazienti affetti da insufficienza renale cronica moderata, in cui il rischio di SCD è tanto più elevato quanto peggiore è la funzione renale (4,10-13). Interventi mirati al rallentamento della progressione dell'IRC nelle fasi iniziali di malattia si potrebbero tradurre in una riduzione della frequenza di SCD complessiva. I dati in letteratura sono, però, scarsi.

FISIOPATOLOGIA

Oltre ai classici fattori di rischio cardiovascolare sovrapponibili alla popolazione generale (14-15) esistono fattori di rischio peculiari in grado di spiegare la più elevata incidenza di SCD nei pazienti affetti da ESRD (16-19).

La fisiopatologia di SCD nella popolazione generale è ritenuta essere il risultato della copresenza di un miocardio vulnerabile, come quello ischemico con ridotta frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF), e di un evento ischemico acuto che predisponde ad una conduzione elettrica disorganizzata

e tale da determinare un'aritmia fatale, come una fibrillazione ventricolare (14). Le terapie, quindi, volte a prevenire la progressione della malattia coronarica e quelle in grado di ridurre il rischio di fibrillazione ventricolare sono la migliore strategia nella riduzione della SCD nella popolazione generale (15,20).

La fisiopatologia di SCD nei pazienti in dialisi è tuttavia differente. I pazienti affetti da nefropatia cronica terminale presentano fattori di rischio specifici determinati anche dalla differente patologia coronarica osservata; in questa popolazione infatti la maggiore rigidità della parete arteriosa coronarica è dovuta alla calcificazione della media piuttosto che all'ateromasia dell'intima della popolazione generale (18). A differenza della popolazione generale, la cardiomiopatia ischemica con ridotta LVEF non è la causa più frequentemente osservata tra le vittime di SCD in dialisi (21). In uno studio condotto su 80 pazienti in dialisi vittime di SCD, solo il 46% aveva una LVEF ridotta del 50% o meno (22), e solo il 13% dei pazienti incidenti in dialisi sottoposti ad ecocardiografia aveva una LVEF (23). La presenza invece di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) associata a disfunzione diastolica del ventricolo è spesso una costante nei pazienti deceduti per SCD affetti da malattia renale sin dai primi stadi di nefropatia (24-25) e l'indice di massa del VS rappresenta il miglior preditore del rischio di SCD in questi pazienti (26). Le cause di questa patologia sono da ricercare nell'ipertensione arteriosa di lunga durata, l'anemia, la patologia microvascolare cardiaca in cui il deficit capillare e gli insulti miocardici ripetuti causati da ipoperfusione durante la dialisi rappresentano uno stimolo all'ipertrofia (27).

È stato da più parti osservato che l'arresto cardiaco si verifica più frequentemente nel periodo lungo tra un trattamento dialitico e l'altro per pazienti in trattamento emodialitico trisettimanale (21,22,28), al contrario dei pazienti in trattamento quadrisettimanale e per quelli in dialisi peritoneale, in cui non è stata trovata alcuna associazione specifica con i giorni della settimana (29). Le motivazioni potrebbero essere ricercate nell'eccessivo accumulo o nella rapida e aggressiva Ultrafiltrazione (UF) (30-32) o eccessivamente veloce rimozione di potassio (31-33) o nell'utilizzo di un bagno di dialisi a basso contenuto di calcio (34-36). Per quanto riguarda l'ottimizzazione delle concentrazioni di potassio nel bagno di dialisi è un aspetto studiato e molta attenzione è stata posta nel ridurre i livelli ematici pre-dialitici di potassio nei pazienti in dialisi con indicazioni nutrizionali e, anche, l'uso di resine. Ma la rimozione troppo rapida del potassio durante la dialisi ha prodotto numerose pubblicazioni anche recentemente (37- 41).

L'utilizzo di un bagno a ridotte concentrazioni di calcio può determinare un allungamento dell'intervallo QT e di conseguenza aritmie ventricolari durante il trattamento (42-43). L'utilizzo di bagni di dialisi ad alte concentrazioni di bicarbonato è stato inoltre associato ad ipokaliemia, instabilità emodinamica e allungamento del QT (43-45).

Le tachiaritmie ventricolari rappresentano le più comuni aritmie terminali dei pazienti in ESRD così come nella popolazione generale (46). In uno studio condotto su 111 pazienti con CKD moderata monitorati con Holter cardiaco delle 24 ore, è stato osservato che il 35% dei pazienti presentava una tachiaritmia ventricolare e che l'indice di massa ventricolare sinistra era il più forte preditore di aritmie ventricolari (47,48). Altri dati suggeriscono che nei pazienti in dialisi sono presenti aritmie differenti dalle tachiaritmie ventricolari inclusa l'asistolia e l'attività elettrica senza polso (PEA) (49-50). Considerato che le aritmie non ventricolari non rispondono alle tradizionali misure rianimatorie inclusa la defibrillazione, si comprende come la scarsa conoscenza circa le più comuni aritmie terminali in dialisi incida poi sulle misure da adoperare in questi pazienti (47,48), sebbene alcuni studi rivelano che le aritmie più frequenti sono di pertinenza atriale, seguite da eventi bradicardici prevalenti nel periodo post-dialitico (51-52).

La TABELLA 1 mostra i pro e i contro di bagni di dialisi con eccessiva o ridotto contenuto di soluti (liberamente modificata dalle referenze 37-41).

	Effetti da ridotta concentrazione	Effetti da eccessiva concentrazione
Sodio	1. Ipotensioni intradialitiche 2. Sinfrome da squilibrio 3. Ipertensione paradossa intradialitica (da attivazione paradossa del Sistema Renina Angiotensina Aldosetrone)	1. Ipertensione arteriosa inter-dialitica 2. Aumentato senso di sete con conseguente incremento ponderale eccessivo 3. ridotta o assente riduzione dei valori della PA con la UF intradialitica
Potassio	1. Effetti aritmogenici 2. Stanchezza	1. Iperkaliemia interdialitica
Calcio	1. Aritmie 2. IperPTH 3. Ipotensioni intradialitiche	1. Rischio di calcificazioni vascolari 2. Ipertensione Arteriosa 3. Cefalea 4. Arrossamento occhi 5. aumento del rischio di osso adinamico nei pazienti con ipoPTH
Magnesio	1. Crampi 2. Ipertensione arteriosa intradialitica	1. ipermagnesemia con conseguente iporeflessia, bradicardia, ipotensione 2. effetti sul PTH
Bicarbonati	1. Peggioramento dell'acidosi metabolica non corretta sufficientemente con la dialisi	1. riduzione del calcio ionizzato post-dialisi 2. aritmie (soprattutto se associato a ridotto contenuto del potassio nel bagno di dialisi)

Tabella 1 - Effetti secondari delle variazioni in eccesso o in difetto dei principali componenti del bagno di dialisi

FATTORI DI RISCHIO

La fisiopatologia della SCD in dialisi è complessa perché numerosi sono in questi pazienti i fattori di rischio. Oltre a quelli propri della popolazione generale come l'età, il sesso, il diabete, l'ipertensione arteriosa, il fumo, la dislipidemia, nei pazienti in dialisi vi sono fattori di rischio propri della malattia di uremica di per sé. Infatti, la cardiomiopatia uremica e l'ipertrofia del ventricolo sinistro, che sono fortemente predisponenti per SCD, e che vede numerosi fattori intervenire nella sua eziopatogenesi (come per esempio i livelli di fosforo, i livelli di FGF23, le calcificazioni vascolari, l'anemia, l'overload di volume), nei pazienti incidenti in dialisi è presente in circa il 75 % della popolazione (53).

Il trattamento dialitico di per sé, con le problematiche infiammatorie, l'iperfosforemia, gli shifts del calcio e del potassio può essere causa di SDC (31-32, 45, 53). Ma sicuramente un punto importante che si sta sviluppando in letteratura è l'associazione di calcificazioni vascolari (54-57) e la rigidità arteriosa (58-60) come fattori di rischio per SCD in dialisi.

LE CALCIFICAZIONI VASCOLARI

Il nostro gruppo ha investigato il rapporto tra calcificazioni vascolari cardiache e l'intervallo del tratto QT, e quindi di eventuali stimoli aritmogeni. Infatti, abbiamo dimostrato che l'aumento di Agaston score di 20 unità produce un rischio aumentato del 32 % di allungamento del QT (95 % CI 1.09-1.37; p<0.01) in pazienti in dialisi (57, 58). Il rallentamento della progressione della CAC determina una riduzione della lunghezza del tratto QT (61), e quindi riduce il rischio di aritmie.

RIGIDITÀ ARTERIOSA

Nei pazienti in dialisi numerosi fattori eziopatogenetici producono una perdita di elasticità delle arterie con conseguente aumento della Pulse Wave Velocity (PWV) (58, 62). Ma, in aggiunta, l'aumento della PWV produce alterazione nel ritmo sistolico/diastolico per l'ossigenazione delle miocellule cardiache sud-endocardiche per riduzione del rapporto di SEVR (che è il rapporto tra "Diastolic Pressure-Time Index" (DPIT) e "Systolic Pressure-Time Index" (SPTI) (62). In definitiva SEVR è una misura della capacità di ossigenazione delle cellule muscolari subendocardiche. Noi abbiamo dimostrato che SEVR correla con le calcificazioni vascolari (59-60) e che può rappresentare, insieme alla misura delle calcificazioni uno score Morfo-Funzionale predittore del rischio Cardiovascolare dei pazienti in CKD (60).

ASSOCIAZIONE TROPONINA E SCD

Recenti studi hanno dimostrato in 503 pazienti (età media 58 anni) in emodialisi l'associazione tra alti livelli di Troponina I e il rischio di SCD (63): gli AA hanno valutato che il rischio di SCD aumenta del 27 % per il raddoppio della troponina (95% CI = 1.13-1.43; p<0.001). Ovviamente, benché interessanti, questi dati necessitano di opportune conferme (63).

STRATEGIE TERAPEUTICHE PER SCD IN ESRD

Pochi studi hanno investigato l'efficacia dei singoli interventi terapeutici nel prevenire al SCD, nessuno ha valutato le possibilità di integrazione dei singoli interventi terapeutici. Sicuramente sono molto scarse le possibilità di sopravvivenza in caso di arresto cardiaco in ESRD (64-65), ma identificare i molteplici fattori di rischio specifici permette di stratificare il rischio e, quindi, l'utilizzo di misure di prevenzione (TABELLA 2). Infatti il rischio di SCD, già elevato proprio per lo stato uremico e per eventuali storie di pre-esistenti patologie cardiache, è maggiore in presenza di rischi modificabili come il routinario eccesso ponderale nel periodo interdialitico e il rifiuto di trattamenti dialitici supplementari o di ritmi che escludono il turno lungo (per esempio è possibile offrire al paziente una turnazione di dialisi che preveda una dialisi a giorni alterni fissa, e quindi con turni anche domenicali nel passaggio dal ritmo lunedì-mercoledì-venerdì a quello martedì-giovedì-sabato per poi riprendere daccapo) o una dialisi giornaliera domiciliare nel caso di iperpotassiemia, o di ipocalcemia o iperfosforemia (66-68).

Sicuramente l'uso di carvedilolo è risultato efficace nel ridurre del 24% la mortalità a 2 anni in 114 pazienti con cardiopatia dilatativa in dialisi (69). Sebbene l'Hemo Study, invece, non ha mostrato differenze nel ridurre il rischio di SCD per i pazienti trattati con beta bloccanti (70), il loro uso in dialisi conserva strette indicazioni quali insufficienza cardiaca, cardiopatia ischemica o scarso controllo pressorio.

La Tabella 2 ricapitola le attuali strategie terapeutiche disponibili per i pazienti con rischio di SCD che in definitiva rappresentano indicazioni per una corretta assistenza a tutti i pazienti in dialisi considerando che come ogni terapia anche il trattamento sostitutivo deve essere individuale (come un abito di sartoria artigianale e non industriale). Le attuali conoscenze fisiopatologiche indicano con certezza che lo shift intradialitico del potassio deve essere controllato e non è utile il trattamento dialitico con concentrazioni di K+ nel dialisato pari o inferiori a 2mEq/l (32-36).

Allo stesso modo va tenuto in considerazione il ruolo proaritmogeno del calcio nel bagno di dialisi. La riduzione della calcemia durante la dialisi può determinare un allungamento dell'intervallo QT (36, 45) e l'esposizione a bagni di calcio < 2,5 mEq/l è stata associata ad un aumento di SCD del 40% (71).

L'uso di defibrillatori impiantabili automatici in grado di effettuare cardioversione elettrica (ICD) nella prevenzione primaria e secondaria di SCD in emodialisi è controverso e poche sono le evidenze circa l'efficacia (72-75). I nuovi defibrillatori indossabili e i defibrillatori sottocutanei potrebbero rivestire un ruolo tra i pazienti in dialisi perché presentano una ridotta incidenza di infezioni ed di complicanze degli accessi vascolari. Al momento attuale, in mancanza di studi efficaci, tutto è demandato ad una maggiore collaborazione tra nefrologi e cardiologi nel valutare il rapporto rischio/beneficio dell'impianto di un dispositivo automatico nel paziente emodializzato (76-78). In assenza di Linee Guida sull'argomento, i pazienti che sopravvivono ad un SCA dovrebbero essere candidati all'impianto di ICD in prevenzione secondaria, anche se un reale effetto sulla sopravvivenza non è stato osservato (78-80).

Farmaci	
1. betabloccanti	Azione antiaritmica del Carvedilolo
2. calcio antagonisti	Effetto cardioprotettore
3. ACE-i o sartanici	In caso di ipertrofia ventricolare sinistra
4. Spironolattone	In caso di ipertrofia ventricolare sinistra
5. statine	Miglioramento del profilo lipidico
6. Amiodarone	Farmaco antiaritmico di classe III
Dialisi	
1. K del bagno dialitico	Evitare shift rapidi degli elevati valori di potassiemia pre-dialitici
2. Ca del bagno dialitico	Evitare ipocalcemie post-dialisi con conseguente allungamento del tratto QT
3. Bicarbonati del bagno dialitico	Evitare alcalosi metabolica eccessiva nel post dialisi, con peggioramento dell'ipocalcemia
4. ridurre la temperatura del bagno di dialisi	Per ridurre il rischio di ipotensioni gravi e ischemie miocardiche intradialitiche
5. evitare ultrafiltrazioni troppo rapide	Accorciare i ritmi dialitici settimanali
Impianto di defibrillatore automatico	Prevenzione di aritmie letali

Tabella 2 - Strategie per ridurre l'incidenza di Morte Improvvisa in ESRD

BIBLIOGRAFIA

1. USRDS Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. 2015.
2. Herzog CA. Can we prevent sudden cardiac death in dialysis patients? Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology. 2007;2:410-412.
3. Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2012;7:765-774.
4. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2011;80:572-586.
5. Ramesh S, Zalucky A, Hemmelgarn BR, et al. Incidence of sudden cardiac death in adults with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2016;17:78.
6. Pun PH, Herzog CA, Middleton JP. Improving ascertainment of sudden cardiac death in patients with end stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:116-122.
7. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. Kidney Int. 2004;65:2380-2389.
8. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005;353:238-248.
9. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the EVAluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001363.
10. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. Kidney Int. 2009;76:652-658.
11. Deo R, Lin F, Vittinghoff E, Tseng ZH, Hulley SB, Shlipak MG. Kidney dysfunction and sudden cardiac death among women with coronary heart disease. Hypertension. 2008;51:1578-1582.
12. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. Circulation. 2006;114:2766-2772.
13. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. Am J Cardiol. 2006;98:485-490.
14. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med. 2001;345:1473-1482.
15. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36:2793-2867.
16. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney Int. 1998;54:561-569.
17. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis. 1990;15:458-482.
18. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1141-1148.
19. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. Kidney Int. 2003;63:793-808.
20. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J. 1989;117:151-159.
21. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2529-2536.

22. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69:2268-2273.
23. Yamada S, Ishii H, Takahashi H, et al. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2010;5:1793-1798.
24. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006;69:1839-1845.
25. Schietering BJ, Brammer GM, Wang H, et al. Patterns of late gadolinium enhancement in chronic hemodialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:450-456.
26. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1829-1834.
27. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:914-920.
28. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011;365:1099-1107.
29. Krishnasamy R, Badve SV, Hawley CM, et al. Daily variation in death in patients treated by long-term dialysis: comparison of in-center hemodialysis to peritoneal and home hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:96-103.
30. Movilli E, Gaggia P, Zubani R, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3547-3552.
31. Flythe JE, Brunelli SM. The risks of high ultrafiltration rate in chronic hemodialysis: implications for patient care. *Semin Dial.* 2011;24:259-265.
32. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69:1222-1228.
33. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al. Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *AJKD* 2017 in press
34. Santoro A, Mancini E, London G, et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1415-1421
35. Buemi M, Aloisi E, Coppolino G, et al. The effect of two different protocols of potassium haemodiafiltration on QT dispersion. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1148-54.
36. Genovesi S, Dossi C, Viganò MR, et al. Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace.* 2008;10(6):771-7
37. Basile C, Lomonte C. A neglected issue in dialysis practice: haemodialysate. *Clin Kidney J.* 2015;8:393-399.
38. Locatelli F, La Milia V, Violo L, Del Vecchio L, Di Filippo S. Optimizing hemodialysate composition. *Clin Kidney J.* 2015;8:580-589.
39. Perez-Gomez MV, Gonzalez-Parra E, Ortiz A. Haemodialysate: long neglected, difficult to optimize, may modify hard outcomes. *Clin Kidney J.* 2015;8:576-579.
40. Hung AM, Hakim RM. Dialysate and serum potassium in hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:125-132.
41. Thornley-Brown D, Saha M. Dialysate content and risk of sudden cardiac death. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24:557-562.
42. Pun PH, Lehrich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* 2011;79:218-227.
43. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:834-842.
44. Gabutti L, Ferrari N, Giudici G, Mombelli G, Marone C. Unexpected haemodynamic instability associated with standard bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2369-2376.
45. Di Iorio B, Torraca S, Piscopo C, et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol.* 2012;25:653-660.
46. Pande S, Raja R, Bloom E, Chewaproug D, Dissanayake I. Effect of dialysate baths on serum

- bicarbonate levels in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2011;57:A75.
47. Bonato FO, Lemos MM, Cassiolato JL, Canziani ME. Prevalence of ventricular arrhythmia and its associated factors in nondialyzed chronic kidney disease patients. PLoS One. 2013;8:e66036.
48. Davis TR, Young BA, Eisenberg MS, Rea TD, Copass MK, Cobb LA. Outcome of cardiac arrests attended by emergency medical services staff at community outpatient dialysis centers. Kidney Int. 2008;73:933-939.
49. Chan KE, Newton-Cheh C, Gusella JF, Maddux FW. Heritability of Risk for Sudden Cardiac Arrest in ESRD. J Am Soc Nephrol. 2015;26:2815-2820.
50. Keller SP, Halperin HR. Cardiac arrest: the changing incidence of ventricular fibrillation. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2015;17:392.
51. Wan C, Herzog CA, Zareba W, Szymkiewicz SJ. Sudden Cardiac Arrest in Hemodialysis Patients with Wearable Cardioverter Defibrillator. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2013.
52. Lafrance JP, Nolin L, Senecal L, Leblanc M. Predictors and outcome of cardiopulmonary resuscitation (CPR) calls in a large haemodialysis unit over a seven-year period. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:1006-1012.
53. Di Lullo L, Rivera R, Barbera V, et al. Sudden cardiac death and CKD: from pathophysiology to treatment strategy. Int J Cardiol. 2016;217:16-27
54. Di Iorio B, Bortone S, Piscopo C, et al. Cardiac vascular calcification and QT interval in ESRD: Is there a link? Blood Purif. 2006;24:451-459
55. Di Iorio BR, D'Avanzo E, Piscopo C, et al. Progression of vascular calcification increases QT interval in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:3609-3610
56. Di Iorio BR, Cucconello E, Bellizzi V. Vascular calcification and QT interval in incident hemodialysis patients. J Nephrol 2009;22:694-698
57. Di Iorio B, Bellasi A. Impact of vascular calcification on QT interval and QT dispersion in CKD and dialysis patients. Am J Nephrol 2012;35:387
58. Di Iorio B, Nargi O, Cucciniello E, et al. Coronary Artery Calcification progression is associated with arterial stiffness and cardiac repolarization in hemodialysis patients. Kidney Blood Press 2011;34:180-187
59. De Blasio A, Sirico ML, Di Micco L, Di Iorio B. Hemodialysis improves the Subendocardial Viability Ratio. Giorn Ital Nefrol 2013;30(6)
60. Sirico ML, Di Micco L, De Blasio A, Di Iorio B. Vascular calcification and Subendocardial ischemia in hemodialysis patients: a new morpho-functional score to assess cardiovacular risk: the Solofra score. Curr Hypert Reviews 2014;10:121-124
61. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, et al. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. Clin JASN 2012;7:487-493
62. Salvi P, Bellasi A, Di Iorio B. Does it make to measure only brachial blood pressure? Blood Purif 2013;36:21-25.
63. Kruzan RM, Herzog CA, Wu A, et al. Association of NtproBNP and cTnI with outpatient sudden cardiac death in hemodialysis patients: the Choice for Healthy Outcomes in Caring for ESRD study. BMC nephrology 2016;17:18
64. Pun PH, Lehrich RW, Smith SR, Middleton JP. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:491-500.
65. Kudenchuk PJ, Stuart R, Husain S, Fahrenbruch C, Eisenberg M. Treatment and outcome of out-of hospital cardiac arrest in outpatient health care facilities. Resuscitation. 2015;97:97-102.
66. Passman R. Prevention of SCD in dialysis patients: drugs, defibrillators or what else. Blood Purif. 2013;35:49-54
67. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca xPO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2131-2138.
68. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. Kidney Int. 2009;76:652-658.
69. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1438-1444.
70. Tangri N, Shastri S, Tighiouart H, et al. beta-Blockers for prevention of sudden cardiac death in patients on hemodialysis: a propensity score analysis of the HEMO Study. Am J Kidney Dis. 2011;58:939-945.
71. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate

- calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:797-803.
72. Sahuja R, Keebler M, Lai TS, McLaughlin Gavin C, Thakur R, Bhatt DL. Meta-analysis of mortality in dialysis patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol.* 2009;103:735-741.
73. Dasgupta A, Montalvo J, Medendorp S, et al. Increased complication rates of cardiac rhythm management devices in ESRD patients. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:656-663.
74. Pun PH, Hellkamp AS, Sanders GD, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in end-stage kidney disease patients on dialysis: a matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:829-835.
75. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in CKD: A Meta-analysis of Patient-Level Data From 3 Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:32-39.
76. Lehrich RW, Pun PH, Tanenbaum ND, Smith SR, Middleton JP. Automated external defibrillators and survival from cardiac arrest in the outpatient hemodialysis clinic. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:312-320.
77. Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int.* 2005;68:818-825.
78. Hiremath S, Punnam SR, Brar SS, et al. Implantable defibrillators improve survival in end-stage renal disease: results from a multi-center registry. *Am J Nephrol.* 2010;32:305-310.
79. Charytan DM, Patrick AR, Liu J, et al. Trends in the use and outcomes of implantable cardioverterdefibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:409-417.
80. Pun PH. The interplay between CKD, sudden cardiac death, and ventricular arrhythmias. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:480-488.

CORRISPONDENZA A:

Biagio Di Iorio

UOC di Nefrologia, PO "A. Landolfi"

via Melito snc, 83029 Solofra (AV)

br.diiorio@gmail.com