

Scompenso cardiaco e sindrome cardiorenale: un caso clinico

Valentina Zilioli¹, Marco Triggiani¹, Giacomo Faden¹, Elisa Locantore¹,
Savina Nodari¹, Pompilio Faggiano¹, Livio dei Cas¹

Abstract

Cardio-Renal Syndrome (CRS) is a renal dysfunction occurring in a large percentage of pts hospitalised for congestive heart failure (CHF). It is characterised by an excessive fluid retention inside the body, resistance to conventional medical therapy, worsening renal function (WRF) and higher mortality. The prevalence of CRS is likely increased because of the improved survival of HF patients. WRF occurs frequently among hospitalised HFF and is associated with a significantly worse outcome. Clinical features at admission can be used to identify patients at high risk for developing WRF. The clinical case presented concerns a 70-year-old diabetic man with post-ischemic cardiomyopathy and chronic kidney failure, admitted to our division for acute heart failure. During hospitalisation he showed a progressive WRF and resistance to diuretic treatment. After Ultrafiltration treatment there was a progressive clinical improvement. Many treatments have been investigated in order to improve renal function, but none has been demonstrated to improve clinical outcome. Currently Ultrafiltration is reserved to patients with volume overload when traditional medical therapies fail and/or patients become resistant to diuretics.

Keywords: heart failure, cardio renal syndrome, diuretics, ultrafiltration
Heart failure and cardiorenal syndrome: a case report
CMI 2011; 5(1): 27-35

CASO CLINICO

Si presenta il caso clinico di un paziente di sesso maschile di 70 anni affetto da cardiomiopatia dilatativa post infartuale con severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE < 30%) in follow-up da circa cinque anni. Nell'ultimo anno il paziente è stato ricoverato per tre volte per scompenso cardiaco (SC) congestizio. L'anamnesi patologica remota metteva in evidenza:

- infarto miocardico acuto (IMA) anteriore esteso (2003);
- impianto di defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) bicamerale (2004);
- insufficienza valvolare mitralica di grado medio a eziologia mista (funzionale-degenerativa);

Perché descriviamo questo caso

L'insufficienza renale o il peggioramento della funzione renale rappresentano tra i maggiori problemi per il trattamento del paziente con insufficienza cardiaca.

Esistono numerosi meccanismi attraverso i quali la sindrome cardiorenale potrebbe peggiorarne il decorso clinico e la sua associazione con una prognosi severa è inequivocabile.

Sono tuttavia ancora incerte le possibilità di trattarla, vale a dire di migliorare la funzione renale e, di conseguenza, la prognosi del paziente

¹ Cattedra di Cardiologia,
Università degli Studi
di Brescia

Corresponding author
Dott. Pompilio Faggiano
Via Trainini 14
25133 Brescia

- ipertensione arteriosa polmonare di grado lieve-moderato (PAPs = 40-50 mmHg);
- diabete mellito (DM) in terapia insulinica con scarso controllo dei valori glicemici (ultima HbA1c = 10,2%);
- insufficienza renale cronica moderata (ultima creatinina = 2,3 mg/dl);
- ipertensione arteriosa;
- esiti di PTA + stent su arteria femorale superficiale destra (2001);
- fibrillazione atriale parossistica;
- dislipidemia;
- obesità;
- storia di ipertiroidismo verosimilmente iatrogeno (amiodarone).

La terapia domiciliare del paziente comprendeva: carvedilolo 50mg/die; enalapril 10 mg/die; furosemide 250 mg/die; spironolattone 100 mg/die; ticlopidina 500 mg/die; atorvastatina 40 mg/die; nitrato transdermico 10 mg/die e terapia insulinica secondo schema.

Nel febbraio 2008 il paziente giunge in Pronto Soccorso per la comparsa di marcata astenia e dispnea a riposo associati a riscontro di aumento ponderale, evidenti edemi declivi bilaterali e oligo-anuria. Dal colloquio con il paziente era emerso inoltre che nelle settimane precedenti aveva assunto terapia con FANS (nimesulide 1 cpr/die) per curare un forte mal di schiena.

All'ingresso in reparto il soggetto si presentava ipoteso (PA = 90/60 mmHg), tachicardico (FC = 90 bpm), polipnoico, astenico, asintomatico per angor e apiretico. L'esame obiettivo mostrava reperti di stasi polmonare e periferica (rantoli crepitanti bi-basilarali al torace, edemi declivi colognari bilaterali, marcato turgore epato-giugulare). All'Rx torace veniva evidenziati ili ampliati su base vascolare e versamento pleurico bilaterale di modesta entità. Il controllo ecocardiografico trans-toracico confermava la severa disfunzione sistolica globale del ventricolo sinistro (FE = 25%) e peggioramento del grado del vizio valvolare mitralico (IM severa). Emergevano inoltre riempimento ventricolare sinistro di tipo restrittivo, severo incremento dei valori derivati di pressione arteriosa sistolica polmonare (PAPs = 70-75 mmHg) e marcata congestione epato-cavale (VCI = 30 mm). Agli esami ematochimici vi era evidenza di iniziale peggioramento della funzione renale (urea = 185 mg/dl; creatinina = 3,4 mg/dl).

Il paziente venne pertanto trattato con alte dosi di furosemide endovena (6 fiale in bolo ev + 500 mg/24 h infusione continua) e dopamina al dosaggio di 2-3γ/kg/min, senza sostanziale miglioramento del quadro clinico e con scarsa risposta diuretica (500 cc di urine concentrate). Si decise quindi di potenziare furosemide (boli da 125 mg endovena per 2/die, in aggiunta all'infusione continua) associando metazolone 10 mg a giorni alterni. Nelle giornate successive venne riscontrata la persistenza di marcati segni e sintomi di SC congestizio, scarsa diuresi giornaliera (nonostante il progressivo potenziamento della terapia diuretica); progressivo peggioramento della funzionalità renale (creatinina 4,1 mg/dl) e comparsa di iponatriemia e di iniziale iperkaliemia (Na⁺ = 129 mmol/l e K⁺ = 5,4 mmol/l). Vennero quindi contattati i colleghi nefrologi allo scopo di iniziare il trattamento con ultrafiltrazione. Dopo poche sedute vi furono notevole deplezione di liquidi, significativo calo ponderale, netta riduzione degli edemi declivi, risoluzione del quadro ascitico e aumento della sensibilità alla terapia diuretica tradizionale. Al controllo ecocardiografico pre-dimissione si evidenziava calo dei valori di pressione arteriosa polmonare (PAPs = 40-45 mmHg), assenza di segni di congestione epato-cavale, riempimento ventricolare sinistro pseudo-normale e riduzione dell'entità del vizio valvolare mitralico (da severo a medio). Agli esami ematochimici emergevano miglioramento della funzionalità renale (creatinina = 3 mg/dl) ed elettroliti sierici nella norma. Venne pertanto confermata la terapia domiciliare con aggiunta di metazolone (10 mg/die a giorni alterni) con assoluta controindicazione all'utilizzo di FANS.

Le domande da porsi

- *Quando si parla di sindrome cardiorenale?*
- *Nello scompenso cardiaco avanzato quali dosi di diuretico somministrare e con quale modalità?*
- *Come si correggono gli squilibri elettrolitici del sodio e del potassio?*
- *Quando ricorrere alla rimozione non farmacologica dei fluidi?*
- *Quale il metodo più appropriato? E i risultati?*

DISCUSSIONE

La presenza o lo sviluppo di insufficienza renale (IR) in pazienti con SC viene spesso definita come sindrome cardiorenale (SCR). La SCR è una condizione di frequente riscontro nei pazienti affetti da SC ed è sempre più riconosciuta quale fattore di rischio indipendente di morbilità e mortalità [1,2]. La prima descrizione della SCR risale al 1951 e si deve al medico francese Ledoux [3]. Recentemente Ronco e colleghi hanno proposto una nuova definizione di SCR intesa come «un disordine fisiopatologico del cuore e del rene, in cui la disfunzione acuta o cronica di un organo può indurre una disfunzione acuta o cronica dell'altro» [4]. Per questo motivo è stata proposta una suddivisione della SCR in 5 diversi sottotipi (Tabella I).

L'aumentata sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti con SC legate ai significati progressi terapeutici rappresentano insieme all'incrementata incidenza del diabete mellito (DM) le principali cause della diffusione di questa sindrome. Inizialmente la SCR è stata descritta nei pazienti con severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra; tuttavia alcuni studi hanno dimostrato che il peggioramento della funzione renale non è correlato con il peggioramento della FE. Infatti questa sindrome ricorre anche in pazienti che presentano un quadro di SC con preservata funzione sistolica, con storia clinica di ipertensione arteriosa, DM, obesità e con una pre-esistente alterazione della funzionalità renale [5,6]. L'analisi dei dati del registro ADHERE ha mostrato che un filtrato glomerulare (FGR) inferiore a 59 ml/min/1,73m² è rilevabile fino al 63% dei pazienti ricoverati per SC acuto [7]. Inoltre, numerosi studi hanno evidenziato che il peggioramento della funzione renale nei pazienti ospedalizzati per SC è comune (dal 30 al 50% dei pazienti a seconda del criterio utilizzato) ed è associato a un incremento della durata del ricovero, dei costi, della mortalità ospedaliera e a un tasso più elevato di re-ospedalizzazione e di morte dopo la dimissione [8-11].

La funzione cardiaca e renale sono strettamente collegate tra loro e le alterazioni emodinamiche proprie dello SC sono probabilmente le cause principali di IR. Infatti l'ipotensione arteriosa e la bassa gittata cardiaca stimolano le risposte intrarenali (SRAA) e sistemiche (SNS) finalizzate alla ritenzione dei liquidi e al ripristino di una

SCR tipo 1 (acuta)	Caratterizzata da un rapido deterioramento della funzione cardiaca, con conseguente danno renale acuto
SCR di tipo 2 (cronica)	Caratterizzata da alterazioni croniche della funzione cardiaca che causano progressiva IR cronica
SCR tipo 3 (acuta)	Caratterizzata da un brusco e iniziale peggioramento della funzione renale, con conseguente grave disfunzione cardiaca
SCR tipo 4 (cronica)	Caratterizzata da una condizione di iniziale IRC che contribuisce alla riduzione della funzionalità cardiaca e/o di un aumentato rischio di eventi cardiovascolari avversi
SCR di tipo 5 (secondaria)	Caratterizzata dalla presenza combinata di disfunzione cardiaca e renale a causa di malattie sistemiche acute o croniche

portata cardiaca adeguata alle esigenze di perfusione periferica [12]. La funzione renale è inizialmente compensata dalla vasocostrizione elettiva dell'arteriola efferente glomerulare (mediata dall'angiotensina II) con mantenimento del FGR e aumento della frazione di filtrazione. Questo meccanismo non si realizza pienamente, infatti per eccesso di vasocostrizione e per lo *shift* dei fluidi nel compartimento extravascolare si verifica l'ulteriore riduzione di flusso plasmatico renale con conseguente peggioramento della funzionalità renale e progressivo decremento della diuresi [13]. Dal punto di vista clinico, tuttavia, nei pazienti ospedalizzati per SC si assiste al paradosso secondo cui la ridotta funzione renale non correla con la ridotta funzione sistolica, con il grado di oliguria e l'incremento del peso corporeo. Ciò suggerisce che le alterazioni fisiopatologiche della funzione renale nei pazienti scompensati siano molto complesse e non solamente legate alla ridotta portata cardiaca. Altri fattori neuro-ormonali e vascolari infatti sono coinvolti nel declino della funzione renale in questi pazienti. Questi includono l'ossido nitrico, le prostaglandine, i peptidi natriuretici, la vasopressina e l'endotelina, i quali possono mediare la perfusione renale indipendentemente dall'emodinamica cardiaca (Figura 1).

Anche l'aumento della pressione venosa centrale (PVC), e di conseguenza della pressione venosa renale, possono causare un calo nella GFR attraverso un meccanismo sia diretto sia indiretto [14]. La PVC è risultata determinante indipendentemente dal FGR in pazienti con insufficienza cardiaca e in cardiopatici con normale funzione sistolica ventricolare sinistra [15,16]. La pressione atriale destra è risultata il più importante fattore indipendente correlato con la FGR in un ampio gruppo di pazienti con SC acuto sottoposti a monitoraggio emodinamico [17]. Infine è stato dimostrato che l'aumento

Tabella I
Classificazione della sindrome cardiorenale (SCR)

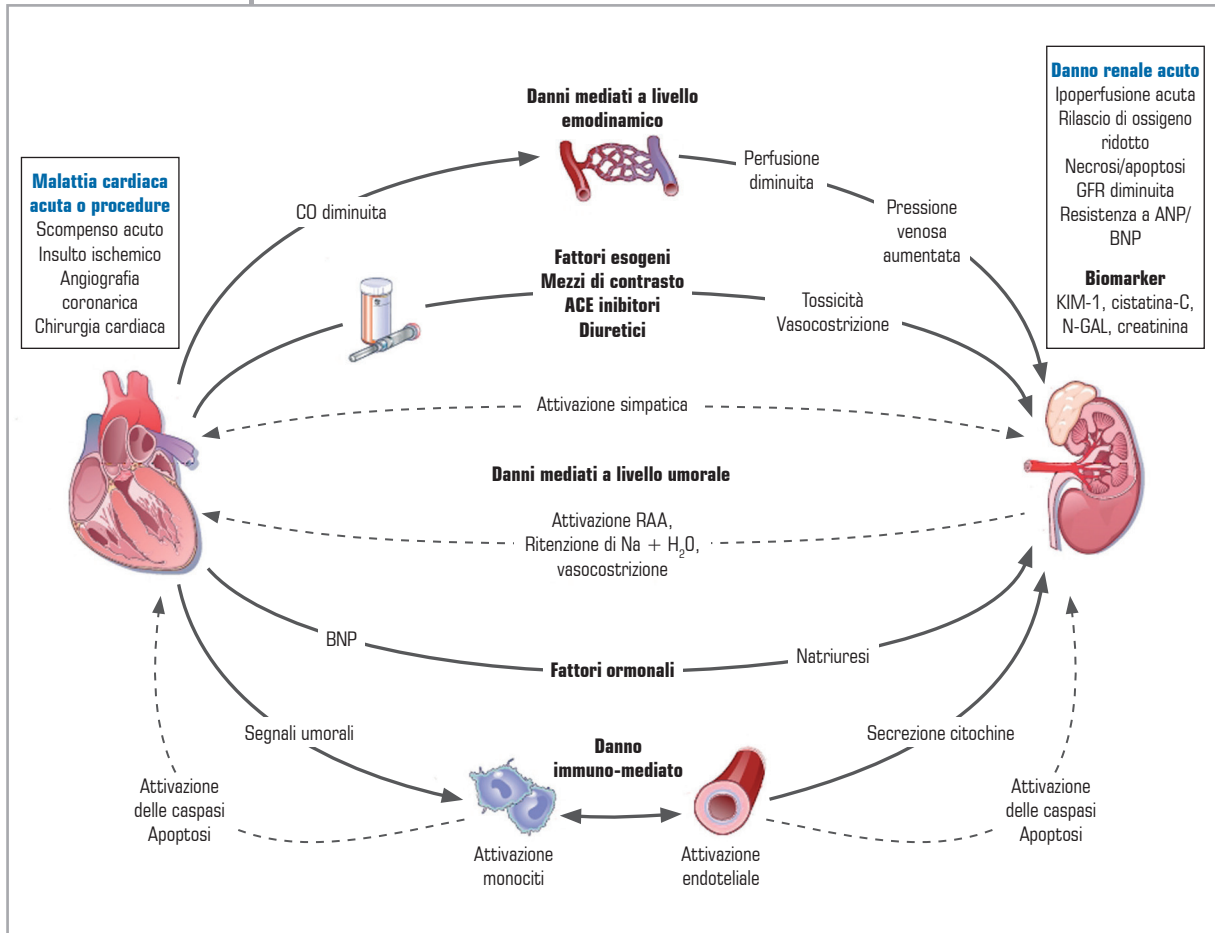


Figura 1
 Rappresentazione schematica dell'emodinamica cardiaca

ANP = Atrial Natriuretic Peptide; BNP = Brain Natriuretic Peptide; GFR = Glomerular Filtration Rate; KIM-1 = Kidney Injury Molecule; N-GAL = Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; RAA = Renin-Angiotensin-Aldosterone system

della pressione intra-addominale, possibile causa sia di ipoperfusione renale sia di aumento della pressione venosa renale, è associato a un calo della filtrazione glomerulare, e che le variazioni dopo terapia della pressione intra-addominale sono a loro volta correlate con le variazioni della funzione renale in misura maggiore rispetto a qualsiasi variabile emodinamica [18]. La terapia medica può essa stessa contribuire allo sviluppo della sindrome cardiorenale.

Terapia

Le diverse opzioni terapeutiche che si annoverano in letteratura per il trattamento della SCR mirano essenzialmente a modificare l'emodinamica del rene per indurlo a riequilibrare il bilancio idrosalino [12]. Il ripristino e il mantenimento del bilancio idrico consentono ai pazienti con SC refrattario di raggiungere livelli funzionali accettabili con maggiore intervallo libero dai sintomi di congestione.

I diuretici rappresentano un caposaldo nel trattamento dei pazienti con SC. I diuretici sono infatti i farmaci sintomatici per eccel-

lenza in quanto necessari nel ridurre la stasi polmonare e periferica. I dati del registro ADHERE mostrano che circa il 90% dei pazienti ospedalizzati per SC acuto viene trattato con furosemide per via endovenosa [7]. La classe di diuretici più utilizzata nel trattamento dello SC congestizio sono i diuretici dell'ansa. Nonostante la loro comprovata efficacia, esistono ancora molti dubbi su quale sia la giusta dose di diuretico da somministrare nei pazienti ospedalizzati per SC acuto. Non esiste un dosaggio massimo "teorico" del diuretico da utilizzare, infatti anche le linee guida dell'*Heart Failure Society of America* consigliano di utilizzare i diuretici dell'ansa «alle dosi necessarie per produrre un tasso di diuresi sufficiente e per raggiungere uno stato ottimale del volume extracellulare» [19]. Nell'ESCAPE trial elevate dosi di diuretico dell'ansa somministrate per via endovenosa non sono state associate a una maggiore perdita di peso durante l'ospedalizzazione [20]. Nuove informazioni per l'ottimizzazione della terapia diuretica in questa tipologia di pazienti potrebbero venire dal DOSE trial che ha randomizzato circa 300 pazienti affetti da SC acuto a ricevere alte

vs basse dosi di furosemide e infusione continua vs boli [21]. I risultati preliminari di questo studio, presentati all'*American College of Cardiology (ACC) 2010* di Atlanta, non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario di efficacia (sintomi nella valutazione globale del paziente a 72 ore) tra i gruppi di trattamento a dosaggio intermittente e continuo ($p = 0,47$). La strategia di trattamento ad alte dosi di diuretico ha invece mostrato solo una maggiore tendenza verso il miglioramento dei sintomi rispetto alle basse dosi ($p = 0,06$) [22].

Molti aspetti della farmacologia dei diuretici dell'ansa potrebbero in parte spiegare l'ampia variabilità nel dosaggio utilizzato nei vari studi sullo SC congestizio [23,24]. I diuretici agiscono su due versanti: sul rene, dove stimolano la natriuresi/diuresi, e sul cuore dove determinano venodilatazione, riducono la pressione di incuneamento capillare polmonare e ottimizzano il precarico. L'insufficiente distribuzione tubulare dei diuretici dell'ansa (da diminuito flusso ematico renale e ridotta attività del sistema di trasporto tubulare prossimale) e l'iponatriemia (frequentemente osservata nelle fasi avanzate dello scompenso cardiaco), contribuiscono al ben noto spostamento a destra delle curve dose risposta di furosemide responsabile della ridotta efficacia dei diuretici (Figura 2) [25].

Tra le opzioni terapeutiche studiate per ovviare a questo problema si annovera per esempio l'utilizzo di una modesta dose di soluzione salina ipertonica (SSI) che preceda la somministrazione di furosemide al fine di ottenere una transitoria espansione del volume extracellulare, un miglioramento della perfusione renale, un aumento della concentrazione tubulare di sodio, con conseguente aumento della diuresi e miglioramento dei livelli sierici di creatinina e del FGR [26,28]. È stato osservato che l'impiego di dosi troppo elevate di diuretico è spesso associato a peggioramento della funzione renale: l'uso cronico dei diuretici infatti determina una marcata ipertrofia del tubulo distale e può essere di per sé causa di un peggioramento del filtrato glomerulare mediato da un'iperattivazione di renina e aldosterone (meccanismo del *feedback* tubulo glomerulare) [29,30]. L'eccessiva contrazione di volume intravascolare, l'attivazione neuro-ormonale e la ridotta secrezione tubulare (conseguenza per esempio all'abuso di FANS) sono alcuni dei fattori (Tabella II) che contribuiscono al fenomeno della resistenza al diuretico. Que-

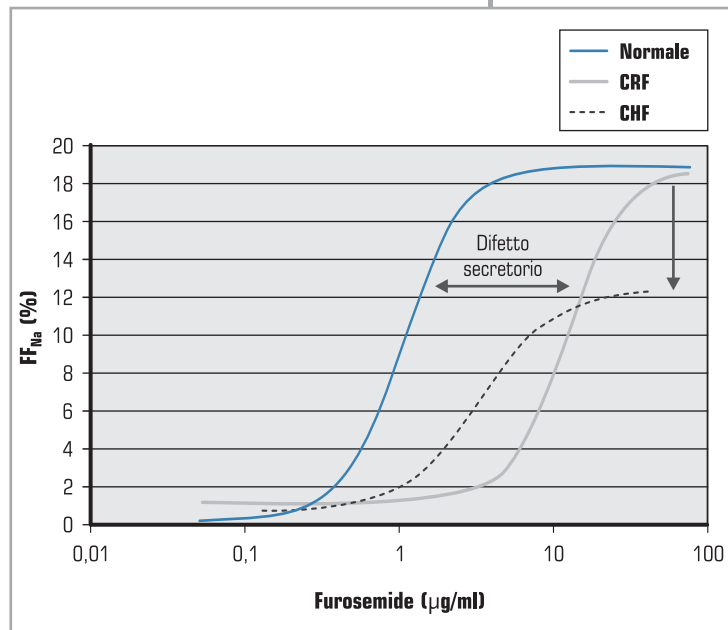


Figura 2

Furosemide: spostamento a destra della curva dose-riposta

CHF = Congestive Heart Failure, CRF = Chronic Renal Failure

sto fenomeno si associa a prognosi infausta ed è più frequente nei pazienti con SC cronico trattati a lungo con terapia diuretica [31]. Sono stati valutati diversi approcci terapeutici per cercare di risolverla (Tabella III), e nella pratica clinica quotidiana le strategie devono essere adattate alle caratteristiche specifiche di ciascun paziente. Queste misure possono essere inefficaci negli stadi avanzati di SC e quindi in questi casi potrebbe essere opportuno prendere in considerazione la dialisi o l'ultrafiltrazione [32].

L'ultrafiltrazione (UF) isolata è una terapia extracorporea che non comporta scambi diffusivi di elettroliti e soluti, ma solo la rimozione di acqua plasmatica. Nel corso dell'UF la concentrazione sodica nell'ultrafiltrato rimosso è molto simile a quella dell'acqua plasmatica tanto che il liquido rimosso viene considerato come isotonico rispetto al plasma; l'UF infatti non modifica la concentrazione sodica del plasma a differenza dei diuretici che invece favoriscono l'eliminazione di urina ipotonica riducendo in maniera inferiore il pool sodico espanso [33]. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'UF nell'interruzione del circolo vizioso che vede come protagonisti la riduzione della volemia efficace, l'attivazione del SRAA e del SNA, la ritenzione di acqua e sale e l'edema sia periferico sia centrale [34,35]. Questi studi hanno documentato la riduzione delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro e destro con UF, insieme alla ripresa della diuresi associata a una nuova e adeguata risposta ai diuretici. La ripresa della diuresi è imputabile a diversi fattori [36]:

Tabella II

Cause di resistenza ai diuretici

<p>Eccessivo aumento di volume intravascolare</p> <p>Attivazione neuro-ormonale</p> <p>Incremento del riassorbimento salino in risposta a eccessiva contrazione di volume</p> <p>Ipertrofia del nefrone distale</p> <p>Ridotta secrezione tubulare (insufficienza renale, FANS)</p> <p>Ridotta perfusione renale (bassa portata cardiaca)</p> <p>Ridotto assorbimento intestinale di un diuretico orale</p> <p>Non compliance a regime terapeutico o dietetico (dieta ad alto contenuto di sodio)</p>

Tabella III

Approccio terapeutico alla resistenza ai diuretici

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina;
HCTZ = idroclorotiazide

<p>Diminuire l'apporto dietetico di Na⁺/H₂O e monitorare gli elettroliti</p> <p>Ripristinare il volume extracellulare in caso di ipovolemia</p> <p>Aumentare la dose e/o la frequenza di somministrazione del diuretico</p> <p>Utilizzare la via ev (più efficace della via orale) e somministrare in bolo, oppure infusione ev (più efficace che la somministrazione di un'alta dose in bolo)</p> <p>Utilizzare associazioni di più farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • furosemide + HCTZ • furosemide + spironolattone • metolazone + furosemide (questa associazione è efficace anche in caso di insufficienza renale) <p>Associare dopamina o dobutamina alla terapia diuretica</p> <p>Ridurre la dose dell'ACE-inibitore oppure utilizzare dosi molto basse di ACE-inibitori</p> <p>Considerare l'ultrafiltrazione o la dialisi se la risposta alle strategie sopra citate non è soddisfacente</p>
--

- riduzione della risposta neuro-ormonale e quindi degli effetti negativi dell'angiotensina e delle catecolamine sulla ritenzione idrosodica;
- riduzione dello stato di sovraccarico emodinamico del ventricolo destro con diminuzione del regime pressorio in vena renale e quindi miglioramento del gradiente di filtrazione a livello glomerulare;
- aumento della perfusione renale da miglioramento delle condizioni pressorie e riduzione dell'ischemia renale e della vasocostrizione intrarenale.

L'efficacia dell'UF è stata dimostrata in diversi recenti studi. Il primo, eseguito da Bart in 40 pazienti, ha dimostrato un significativo miglioramento dei segni clinici di SC, in particolare della dispnea già a 48 ore, tuttavia non ha evidenziato vantaggi dell'UF rispetto alla terapia diuretica nella perdita di peso corporeo [37]. Lo studio UNLOAD ha dimostrato in 200 pazienti randomizzati in due gruppi, UF *vs* diuretici ad alte dosi, che l'UF a 48 ore si associava a una maggiore riduzione, persistente fino a 90 giorni, del peso corporeo e della dispnea, oltre a una significativa riduzione delle ospedalizzazioni e della loro durata [38]. Resta però da chiarire se l'impiego dell'UF incida realmente su mortalità e morbilità in pazienti con SC.

Gli inotropi sono frequentemente utilizzati nei pazienti con SCR. La dopamina a basse dosi, la dobutamina e gli inibitori delle

fosfodiesterasi possono avere effetti favorevoli sulla funzione renale; mancano tuttavia dati che dimostrino effetti favorevoli sulla prognosi [39].

Sono ora disponibili nuovi agenti farmacologici, quali gli antagonisti del recettore V2 della vasopressina e del recettore di tipo A1 dell'adenosina, che tuttavia non hanno mostrato effetti favorevoli sulla sopravvivenza.

CONCLUSIONI

La SCR riconosce momenti funzionali diversi e complessi, talvolta anche temporaneamente reversibili con appropriati provvedimenti terapeutici, e rappresenta non tanto un'entità clinica autonoma quanto l'espressione di uno stadio avanzato di malattia e al tempo stesso un marcatore prognostico di progressione dello SC. Un corretto riconoscimento clinico, oltre che un razionale inquadramento fisiopatologico, sono presupposti di un trattamento efficace.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

Punti chiave

- Nei pazienti con scompenso cardiaco (SC) in stadio avanzato la presenza di una concomitante e progressiva riduzione della funzionalità renale è divenuta un'evidenza di frequente riscontro e si è dimostrata un importante fattore di rischio di mortalità
- I meccanismi fisiopatologici che sottendono alla condizione definita come sindrome cardiorenale (SCR) non sono ancora oggi ben delineati e non ci sono evidenze scientifiche consolidate sul suo corretto management
- Il trattamento più comune degli stati di congestione con sovraccarico di liquidi è il trattamento con diuretici
- L'utilizzo dei diuretici è spesso limitato dalla contemporanea comparsa di un IR e dallo sviluppo di una sorta di resistenza ai diuretici stessi
- Per ottenere efficacia diuretica occorre ottimizzare le dosi
- Esistono alternative terapeutiche alle dosi massimali di furosemide (per esempio l'associazione con i tiazidici). Queste misure possono essere inefficaci negli stadi avanzati dello SC
- L'ultrafiltrazione isolata può essere una soluzione all'instaurarsi di un progressivo accumulo di acqua e sale con il vantaggio di assicurare una maggiore stabilità cardiovascolare

BIBLIOGRAFIA

1. Hillege HL, Girbes AR, De Kam PJ, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-10
2. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96
3. Ledoux P. The cardiorenal syndrome. *Avenir Med* 1951; 48: 149-53
4. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39
5. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61-7
6. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147: 331-8
7. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007; 13: 422-30
8. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* 2006; 27: 1216-22
9. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, Cheng S, Watnick SG et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003; 9: 13-25
10. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 285-90
11. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 188-95
12. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1514-7
13. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier CV. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984; 69: 57-64

14. Metra M, Dei Cas L, Massie BM. "The Cardiorenal Syndrome": clinical presentation, pathophysiology and treatment. In: Crawford M, Di Marco J, Paulus W. *Cardiology*. Amsterdam: Elsevier, 2009
15. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589-96
16. Damman K, Van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 582-8
17. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1268-74
18. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 508-14
19. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JM, Baker D, Barnhard DH, Baughman KL et al. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 1-119
20. Hasselblad V, Stough WG, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: Results of the ESCAPE Trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1064-9
21. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail* 2009; 2: 56-62
22. How to diurese in acute HF: Dosing strategies get an evidence base. Disponibile su: <http://www.theheart.org>
23. Gerlag PG, Van Meijel JJ. High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 286-91
24. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003178
25. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132-43
26. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 305-13
27. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003; 145: 459-66
28. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1997-2003
29. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Skorecki K, Meyer TW, Friedman PA et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 450-8
30. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *American Journal of Physiology* 1985; 248: F374-F381
31. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB et al; PRAISE Investigators. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 31-8
32. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89
33. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1820-32
34. Marenzi G, Guazzi M, Lauri G, Perego GB, Sganzerla P, Agostoni P. Body fluid withdrawal with isolated ultrafiltration effects persistent improvement of functional capacity in patients

- with chronic congestive heart failure. Furosemide does not produce the same result. *Cardiologia* 1994; 39: 763-72
35. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, Doria E, Salvioni A, Perego G et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 424-31
 36. Kazory A, Ross EA. Ultrafiltration for decompensated heart failure: renal implications. *Heart* 2009; 95: 1047-51
 37. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2043-6
 38. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-83
 39. Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P, Janmohamed M, Mehra A. Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure: magnitude of effect and site of action. *Circulation* 2008; 117: 200-5