

IN DEPTH REVIEW

Disfunzione renale nello scompenso cardiaco



Enrico Fiaccadori¹, Umberto Maggiore¹, Tommaso Di Motta¹, Santo Morabito², Giuseppe Castellano³, Loreto Gesualdo³, Aderville Cabassi¹, Giuseppe Regolisti¹

(1) Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Parma

(2) Nefrologia e Dialisi, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma

(3) Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento Emergenza e Trapianti d'Organo, Università degli Studi di Bari

Abstract

INTRODUZIONE: Il termine "disfunzione renale" è ormai entrato nell'uso comune in ambito cardiologico, includendo forme differenti di compromissione della funzione renale, comunque inquadrabili nell'ambito del danno renale acuto (Acute Kidney Injury, AKI) o della malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD). Tuttavia, la valutazione della funzione renale nello scompenso cardiaco – soprattutto in fase acuta – non è sempre agevole, ed è resa più complessa per limiti metodologici ed interpretativi connessi agli indici utilizzati.

METODI: Alla luce della letteratura più recente sull'argomento, in questa rassegna vengono analizzati gli indici di funzione renale impiegati nella routine clinica, ed i criteri di classificazione delle alterazioni della funzione renale applicati ai pazienti con scompenso cardiaco in fase acuta; in particolare, vengono illustrati e discussi i principali aspetti epidemiologici, i limiti metodologici e la corretta interpretazione di tali indici.

RISULTATI: Indipendentemente dai criteri utilizzati per la sua definizione, una disfunzione renale è di frequente riscontro nei pazienti con insufficienza cardiaca, in particolare in fase di scompenso acuto, comportando importanti conseguenze negative sulla prognosi dei pazienti e condizionando significativamente anche l'approccio terapeutico. L'utilizzazione degli indici di funzionalità renale non sempre tiene nella dovuta considerazione caratteristiche cinetiche e limiti metodologici intrinseci di essi. I nuovi markers proposti (biomarkers) hanno un significato differente (danno cellulare) rispetto ai classici indici funzionali. Il loro ruolo nella valutazione nefrologica dello scompenso in fase acuta rimane da definire.

CONCLUSIONI: In corso di insufficienza cardiaca in fase di scompenso acuto la corretta definizione della funzione renale sulla base degli indici attualmente disponibili nella pratica clinica costituisce una componente fondamentale della valutazione epidemiologica e prognostica dei pazienti in tale contesto clinico, oltre che un presupposto irrinunciabile dell'approccio terapeutico. Ulteriori studi sono necessari prima di un impiego più estensivo dei nuovi biomarkers di danno renale in questo contesto clinico.

Parole chiave: danno renale acuto, funzione renale, insufficienza cardiaca, insufficienza renale cronica

Assessment and Significance of Alterations in Renal Function in Acute on Chronic Cardiac Failure

INTRODUCTION: The term 'kidney dysfunction' is increasingly used in cardiological literature to indicate different forms of impaired kidney function which can usually be grouped within the broad categories of Acute Kidney Injury (AKI) or Chronic Kidney Disease (CKD).

METHODS: In this review, renal function parameters commonly utilized in patients with acutely decompensated heart failure are illustrated. Some concepts of definition and classification of renal dysfunction

in this clinical setting are presented, on the basis of the most recent data in the literature. Aspects of epidemiology and limits of methodologies are explored, in addition to the correct interpretation of findings, and the impact and prognostic value of renal dysfunction within the context of heart failure will be discussed.

RESULTS: An impairment of kidney function is frequently observed in patients with heart failure, especially during the acutely decompensated phase (Acutely Decompensated Heart Failure or ADHF). Importantly, this complication may impact negatively on clinical outcomes, as well as directly affecting the choice of therapeutic approach, especially when congestive cardiac failure is present. New, recently proposed bio-markers are indicative of kidney injury and cannot be used to replace classical functional indexes.

CONCLUSION: The evaluation of kidney function, together with the correct interpretation of the significance of clinical findings and the limitations of specific laboratory results, bears major methodological relevance for the care of patients with heart failure. At the present time, more extensive utilization of the new kidney injury bio-markers cannot be recommended in the care of patients with acute decompensated heart failure.

Key words: acute kidney injury, chronic kidney disease, heart failure, renal function

Introduzione

L'insufficienza cardiaca rappresenta un problema sanitario di grande rilievo clinico ed economico, ed è la causa più frequente di ospedalizzazione al di sopra dei 65 anni, per un totale di almeno 5 milioni di ricoveri/anno negli USA, frequentemente ascrivibili a forme di scompenso acuto o cronico in fase di riacutizzazione (Acute Decompensated Heart Failure, ADHF) [1] (full text), [2].

La ritenzione idrosalina, che si manifesta clinicamente come congestione sistemica e polmonare, oltre a rappresentare il principale motivo di ospedalizzazione, appare rivestire un ruolo centrale nella progressione della sindrome stessa, costituendo un importante fattore prognostico negativo [3]. La maggior parte dei pazienti ricoverati con insufficienza cardiaca (specialmente quelli con ADHF) viene dimessa senza aver ottenuto un calo ponderale clinicamente rilevante; per tale motivo, la percentuale di riospedalizzazione a breve termine è particolarmente elevata (fino al 30% dei pazienti a 60-90 giorni) [4] (full text), [5]. La risoluzione della congestione viene attualmente considerata un obiettivo fondamentale del trattamento dell'insufficienza cardiaca, ed è attuata essenzialmente attraverso la terapia diuretica [2]. L'effetto della terapia diuretica sulla congestione, e la possibile presenza o l'instaurazione di una condizione di resistenza al trattamento stesso, risultano spesso condizionati negativamente da modalità di somministrazione dei farmaci inadeguate, sia dal punto di vista farmacocinetico che farmacodinamico, ma anche – in misura rilevante – dalla coesistenza di una ridotta funzione renale [6].

Il termine “disfunzione renale” è ormai entrato nell'uso comune in Cardiologia, e comprende forme di compromissione della funzione renale notevolmente differenti tra di loro, ma comunque riconducibili nell'ambito delle sindromi nefrologiche già ampiamente definite e classificate del danno renale acuto (Acute Kidney Injury, AKI) [7], e della malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) [8].

Tali sindromi sono di frequente riscontro nello scompenso cardiaco e possono comportare conseguenze di rilievo sulla prognosi [9] (full text), oltre ad importanti condizionamenti dell'approccio terapeutico [10].

È evidente come la valutazione della funzione renale, e in particolare l'interpretazione dei parametri che ne definiscono e classificano eventuali alterazioni, così come la conoscenza

dei loro limiti intrinseci, assuma necessariamente grande rilievo metodologico nei pazienti con scompenso cardiaco. In questa rassegna verranno quindi discussi alcuni aspetti metodologici ed interpretativi concernenti la corretta valutazione della funzione renale nei pazienti con ADHF, rimandando a recenti e complete rassegne gli aspetti riguardanti i meccanismi alla base della congestione [11], e i complessi rapporti tra cuore e rene in ambito sperimentale e clinico [12] [13].

Aspetti generali di valutazione della funzione renale e loro importanza nello scompenso cardiaco in fase acuta

La velocità di filtrazione glomerulare (VFG), pur quantificando solamente una tra le numerose funzioni svolte dal rene, è attualmente considerata il gold standard per la valutazione della funzione renale. La sua esatta misura richiede la determinazione della clearance di markers esogeni come inulina, ^{125}I -Iotalamato o ^{51}Cr -EDTA, che sono esclusivamente filtrati a livello glomerulare, mentre non sono né secreti né riassorbiti dai tubuli [14]. Tali metodi di misurazione della VFG sono costosi, impegnativi e non applicabili in contesti clinici nei quali sia richiesto un numero elevato di misurazioni con tempi rapidi di risposta. Nella pratica clinica, più frequentemente viene utilizzato il valore della creatinemia, sostanza endogena la cui concentrazione ha un rapporto esponenziale inverso con la VFG, e/o indici ricavati (clearance della creatinina misurata o stimata). L'utilizzazione della concentrazione sierica della creatinina è basata su alcuni presupposti teorici, quali una generazione costante a partire dalla massa muscolare, l'assenza di secrezione tubulare [15] (full text) e, nel caso della clearance misurata, sulla raccolta accurata delle urine. La creatinemia come indice di funzione renale presenta limiti ben noti, che devono essere tenuti ben presenti anche nel paziente con ADHF, ai fini di una corretta interpretazione del dato (Tabella 1). Tra questi, oltre alle limitazioni derivanti dalle caratteristiche farmacocinetiche (emivita relativamente lunga), un aspetto di rilievo è legato ai livelli di funzione renale basale, per la relazione esponenziale tra VFG e creatinemia. Infatti, a incrementi di entità relativamente modesta del valore assoluto della creatinemia possono corrispondere variazioni importanti della VFG, in rapporto ai differenti valori di creatinemia di partenza [16] (Fig.1). Infine, la stessa espansione del volume extracellulare totale conseguente al sovraccarico di fluidi può determinare una sottostima delle variazioni assolute del valore di creatinemia, ritardando la diagnosi di peggioramento della funzione renale [17].

Nella pratica clinica, è più comunemente diffuso l'impiego di equazioni derivate dalla creatinemia e da parametri demografici (età sesso, peso, razza etc.) che, senza richiedere una raccolta completa delle urine, sono in grado di stimare la clearance della creatinina (equazione di Cockcroft-Gault) [18], o il VFG (equazioni MDRD o la più recente CKD-EPI) [19], [20].

Un altro indice di funzione renale proposto di recente è la cistatina C, proteina di peso molecolare 13.3 kDa appartenente alla famiglia degli inibitori della cistein-proteasi. Tale proteina è sintetizzata dalle cellule nucleate con tasso di generazione costante, viene liberamente filtrata dal glomerulo e non è secreta dai tubuli, dai quali è parzialmente metabolizzata; la concentrazione sierica di cistatina C sarebbe meno influenzata dalle variazioni di massa magra, dall'entità dell'apporto proteico, o dalla presenza di catabolismo [14], [21]. Sulla base di un'emivita più breve rispetto alla creatinina (2 ore), le variazioni della cistatina C sierica dovrebbero riflettere più precocemente eventuali variazioni della VFG. Per valutare la funzione renale, i livelli ematici della cistatina possono essere usati come tali, oppure sotto forma di equazioni per la stima della VFG, applicati in clinica con risultati non univoci [21]. Tuttavia, i dati presenti in letteratura non supportano in maniera univoca un impiego più estensivo della cistatina C in sostituzione della creatinina [22].

Ai fini della corretta interpretazione della funzione renale nei pazienti con ADHF, alcuni importanti concetti generali devono essere tenuti in considerazione.

a) **Significato dei markers utilizzati.** In generale un marker può essere di funzione o di danno [21], [23]. Ciascun tipo di marker può avere inoltre proprietà peculiari che, almeno in teoria, dovrebbero permetterne una utilizzazione specifica (diagnosi precoce, diagnosi differenziale, valutazione prognostica etc.) [24]. Nel caso dei markers di danno renale acuto recentemente proposti (cosiddetti biomarkers), come ad es. il NGAL, l'interpretazione dei dati non è ancora univoca per motivi diversi: il biomarker potrebbe semplicemente essere un indicatore di gravità [25], e alcuni biomarkers possono essere già presenti a livelli patologici in corso di nefropatie croniche, talvolta isolatamente e indipendentemente dalla coesistenza di alterazioni funzionali (riduzione VFG); è inoltre possibile che la misurazione di un singolo biomarker non sia sufficiente, con conseguente necessità di valutare panels di biomarkers; infine potrebbero essere necessarie valutazioni ripetute, con costi elevati [24]- [26]. Per tali motivi, tra i numerosi biomarkers di danno renale proposti in anni recenti, nessuno di questi ha avuto una valutazione clinica sufficientemente ampia e validata, per cui non è possibile allo stato attuale delle conoscenze raccomandarne un utilizzo estensivo nella pratica clinica [25]- [27]. Allo stesso modo, l'impiego dei biomarkers nella valutazione della funzione renale nella fase acuta dello scompenso cardiaco può essere problematico. Ad esempio, riduzioni importanti della funzione renale, e tali da rispondere ai criteri di AKI, possono in realtà associarsi a variazioni minime o assenti dei valori dei biomarkers teoricamente in grado di identificare precocemente questa condizione [28]; inoltre, benché per alcuni biomarkers (ad esempio NGAL) sia stata sostenuta da alcuni studi una capacità predittiva verso

Tabella 1. Creatininemia come indice di funzione renale: limiti e problemi interpretativi.

Possibili limitazioni	Conseguenze fisiopatologiche	Interpretazione clinica
Relazione esponenziale con la VFG	A parità di variazione dei valori di creatininemia, le variazioni di VFG possono essere notevolmente differenti	<ul style="list-style-type: none"> • Modeste variazioni nel range basso dei valori di creatininemia possono esprimere variazioni considerevoli della VFG. • Variazioni di rilievo nel range elevato di creatininemia esprimono modeste variazioni della VFG
Dipendenza della generazione dalla massa magra	A parità di funzione renale i livelli sierici sono più bassi nei soggetti malnutriti, nelle donne e negli anziani, in quanto la generazione è ridotta	<ul style="list-style-type: none"> • Valori di creatininemia nel range di normalità non escludono riduzione della VFG (ad es. insufficienza cardiaca con malnutrizione grave)
Cinetica relativamente lenta (emivita di 5.5-7 ore)	In seguito a variazioni della funzione renale sono necessarie 24-48 ore (almeno 5 emivite) perché i valori di creatininemia riflettano adeguatamente il GFR	<ul style="list-style-type: none"> • In caso di funzione renale instabile e/o variazioni acute della stessa, la creatininemia non riflette con immediatezza le variazioni della funzione renale • Limitata utilità come marker funzionale per la diagnosi precoce (<12-24 ore)
Secrezione tubulare rilevante per valori di creatininemia nel range elevato	L'eliminazione renale di creatinina diventa parzialmente indipendente dalla filtrazione glomerulare	<ul style="list-style-type: none"> • Sovrastima della funzione renale e interferenza sulla precisione delle formule di stima del GFR (sovrastima ClCr e VFG)
Diluizione o concentrazione dei valori sierici per variazioni acute del bilancio idrico	Riduzione dei valori di concentrazione plasmatica per sovraccarico di volume con emodiluizione	<ul style="list-style-type: none"> • Sovrastima della funzione renale e interferenza sulla precisione delle formule di stima della VFG (sovrastima ClCr e VFG)
Parzialmente sensibile a variazioni dell'emodinamica renale e della VFG in assenza di danno strutturale renale	Possibile aumento in caso di insufficienza renale prerenale come espressione di riduzione della riserva funzionale renale, pur in assenza di danno parenchimale acuto	<ul style="list-style-type: none"> • Sottostima della funzione renale per interferenza sulle formule di stima della VFG (sottostima ClCr e VFG)

VFG: Velocità di Filtrazione Glomerulare; ClCr: clearance della creatinina

un successivo sviluppo di AKI, in realtà l'accuratezza diagnostica risulta essere spesso limitata [29] (full text), [30], [31], [32] (full text) o addirittura molto scarsa [33] (full text); infine, la condizione stessa di insufficienza cardiaca può associarsi ad aumentata espressione sistemica e cardiaca di biomarkers considerati specifici per il danno renale [34] (full text).

b) Caratteristiche cinetiche dei markers. La cinetica del marker funzionale più utilizzato (la creatininemia) è relativamente lenta, in quanto l'emivita è pari a 5-7 ore; pertanto ogni qual volta si verificano variazioni acute del GFR, si rende necessario un tempo relativamente prolungato (classicamente pari a circa 5 emivite) per raggiungere lo steady-state. Solo a quel punto i valori di creatininemia rispecchieranno adeguatamente la VFG. Nel caso della cistatina C, il tempo necessario per il raggiungimento dello *steady state* sarebbe inferiore alle 24 ore [22]. È ragionevole ipotizzare che, nelle fasi precoci di un danno renale, una eventuale marcata riduzione della VFG possa riflettersi in variazioni relativamente ridotte dei markers funzionali, per le caratteristiche di "inerzia" cinetica intrinseca all'indice stesso; la comparsa di modificazioni degli indici di danno renale potrebbe essere quindi un fenomeno a più rapida manifestazione rispetto alle variazioni degli indici funzionali, senza peraltro avere lo stesso significato (vedi sopra il concetto di funzione vs danno). Infatti, mentre un danno d'organo può non essere associato ad alterazioni funzionali, allo stesso modo queste ultime non sempre coesistono con il danno.

c) Valutazione della funzione renale nel paziente con nefropatia acuta e cronica. In caso di disfunzione renale acuta o cronica acutizzata, attualmente per la diagnosi e la classificazione di AKI vengono applicati criteri riassunti in recenti linee guida [7]: la diagnosi di AKI è definita da un aumento dei valori di creatininemia di almeno 0.3 mg/dL rispetto ai valori basali del paziente che si verifichi in 48 ore, oppure da un aumento dei valori della creatininemia a 1.5 volte i valori basali che si verifichi in un arco temporale di una settimana, o ancora da una riduzione del volume di diuresi pari a < 0.5 ml/Kg/ora per 6 ore. Per i limiti cinetici già sottolineati nell'AKI, che tipicamente è caratterizzata da instabilità della funzione renale, di solito non possono essere applicate le formule per il calcolo del filtrato stimato (MDRD e CKD-EPI), che essendo state sviluppate nel paziente cronico richiedono per definizione il raggiungimento ed il mantenimento dello steady state. Nel caso specifico dell'ADHF, nella quale è frequente la coesistenza di disfunzione renale acuta con relativa instabilità della VFG, l'impiego delle formule per la stima della VFG non sarebbe quindi metodologicamente corretto. Nei pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione renale cronica, la diagnosi e la classificazione sono definite in base ai criteri introdotti dalla National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), che prevedono la diagnosi di CKD nei pazienti con proteinuria persistente e/o una VFG < 60 ml/min per almeno tre mesi, con 5 stadi previsti per la sindrome, mentre successive integrazioni e modifiche hanno suggerito una più accurata stratificazione dei pazienti, in base anche alla presenza ed entità dell'albuminuria [8].

La disfunzione renale nello scompenso cardiaco in fase acuta

Da un punto di vista pratico, basandosi sul contesto clinico di presentazione dello scompenso, del suo andamento temporale, e dei suoi possibili meccanismi patogenetici è possibile individuare tre forme di disfunzione renale:

a) Un forma di disfunzione renale cronica, corrispondente alla classica CKD, per la quale si possono applicare conseguentemente definizioni e classificazioni standard. Tale forma ha due cut-off importanti, rispettivamente per valori di VFG al di sotto di 60 ml/min/1.73 m²

e fino a 30 ml/min/1.73 m² (stadio 3 NKF), e da 29,9 ml/min/1.73 m² a 15 ml/min/1.73 m² (stadio 4 NKF).

b) Una forma di disfunzione renale acuta (WRF, Worsening Renal Function della letteratura cardiologica), tipica del paziente ospedalizzato per scompenso cardiaco di nuova diagnosi, o per riacutizzazione di una condizione di scompenso cronico, classicamente osservata in corso di ADHF. Tale condizione corrisponde a tutti gli effetti all'AKI dei criteri KDIGO 2012 [7], essendo comune il criterio di diagnosi più utilizzato (incremento dei valori di creatinemia di almeno 0.3 mg/dL in un ristretto ambito temporale, di solito 48 ore). Una WRF di questo tipo rappresenta un evento fortemente eterogeneo dal punto di vista temporale, in quanto può manifestarsi al momento del ricovero, durante la degenza e/o a distanza variabile dalla dimissione; inoltre, anche i meccanismi patogenetici possono essere notevolmente differenti [12], potendo essere legati a fattori intrinseci alla funzione cardiaca e/o all'emodinamica (entità della congestione e/o presenza di ipotensione [11], [35], ad una pregressa CKD e/o ad interventi e procedure (ad es. somministrazione di mezzo di contrasto, ateroembolia). Di conseguenza, anche il significato prognostico può essere diverso, e non necessariamente sempre negativo [36].

c) Una forma di WRF a carattere progressivo, che si stabilisce nel corso di settimane/mesi dopo la dimissione, documentata nel 13-40% dei pazienti con scompenso cronico [37]- [38]. I meccanismi potrebbero essere diversi da quelli ipotizzabili per la disfunzione renale acuta, e potrebbero riflettere una perdita progressiva e irreversibile di massa nefronica funzionante [39]; tale forma avrebbe comunque un significato prognostico negativo [40] (full text), [41].

Due ulteriori importanti aspetti devono essere sottolineati:

- Vi è uno stretto rapporto tra WRF e CKD, in quanto quest'ultima spesso precede una WRF e ne rappresenta il più importante fattore di rischio; di conseguenza, molte forme di WRF sono in realtà AKI su precedente CKD [42] (full text);
- Vi è la necessità di distinguere tra le differenti forme di WRF sulla base di un corretto inquadramento patogenetico, più che su classificazioni rivolte a stabilire semplicemente la consecutio temporum tra componente cardiaca e renale nella cosiddetta sindrome cardiorenale, in quanto ciò può avere differenti risvolti terapeutici oltreché e prognostici. A tale proposito, e diversamente da quanto si verifica in condizioni sperimentali [12], nella pratica clinica vi è spesso difficoltà ad identificare la reale precedenza tra la disfunzione cardiaca e quella renale [13] (ad es. sindromi cardiorenali vs renocardiache di alcune classificazioni proposte) [43], soprattutto per quanto riguarda le forme croniche. Infatti, i fattori patogenetici e i meccanismi sono spesso comuni, e riconducibili ad una comune condizione di patologia vascolare avanzata con effetti negativi su cuore e rene, che spesso progrediscono in parallelo nel tempo [13].

Il problema della definizione della funzione renale basale nella ADHF

Il dato di partenza per definire un eventuale peggioramento della funzione renale nei pazienti con ADHF è rappresentato dal valore di funzione renale in condizioni basali che, soprattutto nei pazienti ricoverati in fase di acuzie, può non corrispondere ai valori osservati all'ingresso in ospedale. Quindi, l'analisi dei dati di prevalenza riportati in letteratura deve tener conto sia dei criteri utilizzati per la definizione, sia del contesto clinico. In una meta-analisi pubblicata nel 2006 che includeva 16 studi e 80,098 pazienti ospedalizzati e non, il 63% dei soggetti presentava disfunzione renale, sulla base di criteri ad elevata sensibilità ma bassa specificità (come valori di creatinemia >1.0 ml/dL, VFG <90 mL/min/1.73 m², o valori

di cistatina C >1.03 mg/dL); solo il 29% dei pazienti presentava tuttavia gradi più avanzati di disfunzione [44]. L'analisi dei dati derivanti da registri e casistiche più recenti basate su definizioni aggiornate ha documentato una prevalenza di disfunzione renale cronica (definita come VFG <60 ml/min/1.73 m² all'anamnesi o all'ingresso in ospedale) del 17-35% [45], [46], [47], sino a raggiungere il 50% in una casistica di pazienti con scompenso cronico [48]. Un problema di rilievo è legato al fatto che nel range di valori di VFG normali o vicini a 60 ml/min/1.73 m², le formule tendono a sottostimare la funzione renale anche nei pazienti con scompenso cardiaco, mentre per valori inferiori di filtrato tendono alla sovrastima [49] (full text).

Per quanto riguarda i valori di prevalenza di disfunzione renale tra i pazienti ricoverati per ADHF, le percentuali sono comprese tra il 30 ed il 67% [40] (full text), [45], [46], [50]. Nel registro italiano IN-HF, rispettivamente il 39.1% dei pazienti ricoverati con diagnosi di scompenso acuto e il 23,6% dei pazienti con scompenso cronico aveva valori di VFG <60 ml/min/1.73 m² [47]. Tuttavia, nel caso specifico dell'ADHF, tale approccio purtroppo non tiene conto di due situazioni di possibile interferenza sulla valutazione della funzione renale. Prima di tutto, in molti pazienti con ADHF non si può escludere che una disfunzione renale documentata all'ingresso possa essere espressione di una traiettoria di peggioramento rispetto ai valori basali anamnestici (figura 2); in secondo luogo, rapide variazioni della funzione renale (e dei volumi in caso di trattamenti depletivi intensivi) non sono seguite da un altrettanto rapido riequilibrio dei valori di creatininemia. Di conseguenza, non essendo i valori di creatininemia (e la funzione renale) in *steady state*, l'applicazione delle formule per la stima della VFG non sarebbe del tutto appropriata, portando ad esempio ad una sottostima della funzione renale nei pazienti che hanno un trend in peggioramento della funzione renale basale già al momento del ricovero.

Definizione e caratteristiche della disfunzione renale acuta nello scompenso cardiaco in fase acuta

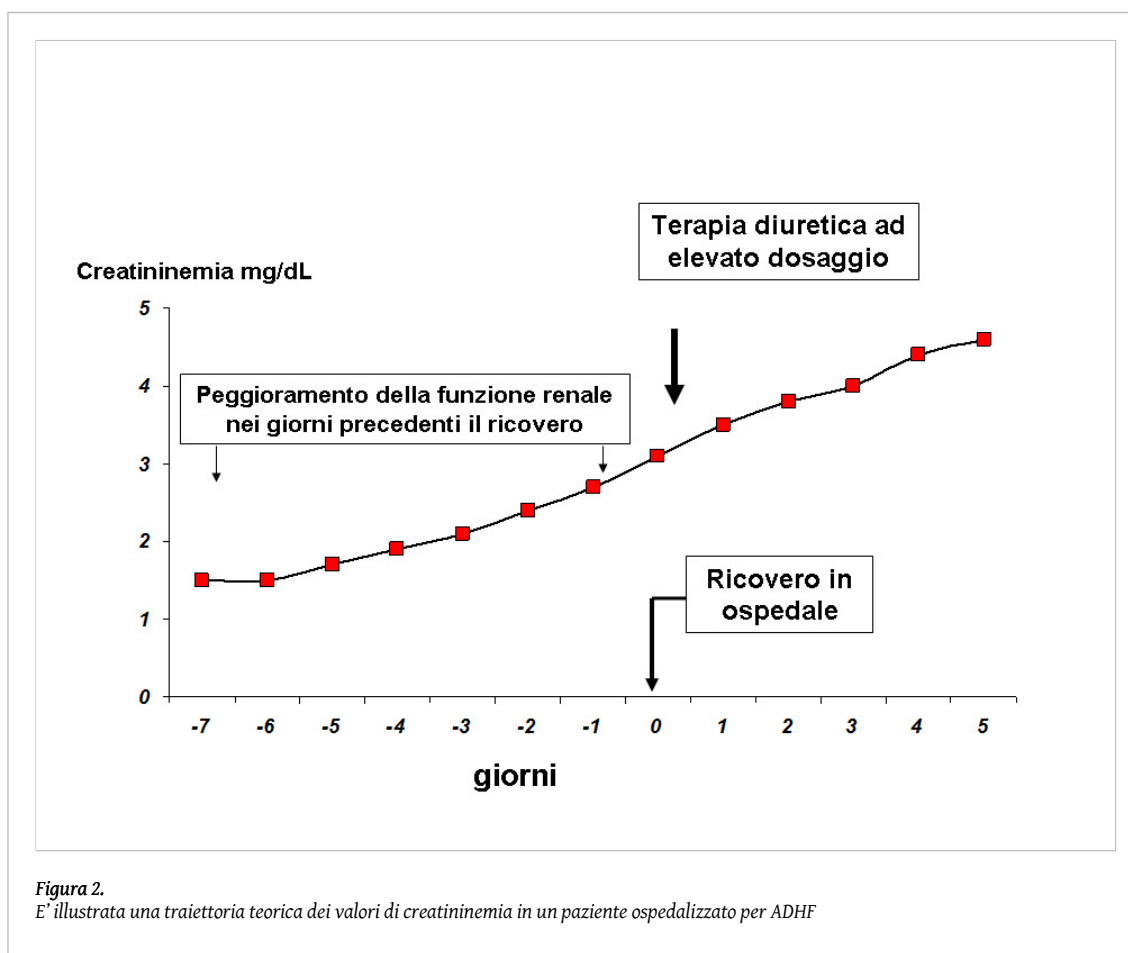
La valutazione della disfunzione renale in corso di ADHF non può prescindere dall'analisi di due ordini di fattori che possono influenzare in misura rilevante l'interpretazione ed il significato prognostico delle variazioni osservate: i criteri utilizzati per la diagnosi (aumento assoluto o percentuale della creatininemia, utilizzazione di VFG vs creatininemia), e la tempistica di comparsa, anche in rapporto al trattamento, in particolare quello della congestione.

a) In letteratura sono state utilizzate differenti definizioni di WRF, quasi sempre basate su variazioni rispetto ai valori di creatinina o VFG misurati all'ingresso:

- Definizioni basate sulla VFG stimata: tale approccio non sembra presentare vantaggi rispetto all'uso della creatininemia [40] (full text), oltre ad essere probabilmente inappropriato per le caratteristiche cinetiche intrinseche del marker utilizzato. Comunque, in base a tale criterio, più del 50% dei pazienti con ADHF avrebbe WRF.
- Definizioni basate sul raggiungimento di un valore assoluto di creatininemia: utilizzando criteri che prevedono il raggiungimento di valori pari ad almeno 1,5-2 mg/dL di creatininemia, l'incidenza sarebbe pari al 18-20% [51]- [52]. Tuttavia, l'utilizzazione di *cut-off* più elevati per la creatininemia, pur aumentando la specificità, appare essere gravata da una riduzione della sensibilità [52].
- Definizioni basate su variazioni assolute del valore di creatinina: il criterio più utilizzato è l'incremento dei valori di creatininemia di almeno 0.3-0.5 mg/dL, eventualmente associato ad una riduzione del filtrato glomerulare calcolato di almeno il 25%

[53]. Anche se di solito l'intervallo temporale non è definito, l'incremento è da intendersi in un ambito temporale ristretto (48 ore). Il criterio basato sull'aumento di 0.3 mg/dL verrebbe a corrispondere alla diagnosi in base ai recenti criteri KDIGO 2012, rispecchiando il dato ormai ampiamente acquisito in letteratura di una stretta correlazione tra variazioni anche relativamente modeste della creatininemia e la prognosi. Sulla base dei criteri sopra definiti, l'incidenza è circa del 20% utilizzando un incremento di 0.5 mg/dL di creatininemia, e del 39% considerando un incremento di 0.3 mg/dL [52].

b) In anni recenti, numerosi studi suggeriscono come il significato prognostico di WRF non sia univoco e invariabilmente negativo, ma possa differenziarsi a seconda dei tempi di comparsa e dei rapporti con il trattamento della congestione, sia in termini di intensità che di modalità di quest'ultimo, oltre che della persistenza o meno della congestione stessa alla dimissione [53]. In base ai dati della letteratura, WRF si verificherebbe in media a 3-4 giorni dall'ingresso con un intervallo temporale piuttosto ampio (1-12 giorni), che potrebbe comprendere forme differenti di WRF stesso. Alcune forme di WRF più precoci potrebbero essere la conseguenza di un effetto "trascinamento" di un eventuale trend in peggioramento della funzione renale già in atto al momento dell'ospedalizzazione, mentre forme più tardive potrebbero essere più probabilmente la conseguenza di terapie inappropriate, sia in termini di scarso effetto depletivo (pazienti che vengono dimessi senza che sia stato ottenuto un calo ponderale), sia in termini di eccessiva aggressività (ipovolemia da eccesso di terapia diuretica o da ultrafiltrazione inappropriata) [54]- [55]. Sotto questo punto di vista, tra i numerosi fattori di rischio individuati ma non univocamente predittivi in letteratura, un ruolo di primo piano appare essere rivestito dalla ridotta funzione renale, intesa sia come pre-esistente CKD [39], [53], [56], che come anamnesi positiva per precedenti



episodi di WRF [57]. Infine, aspetti metodologici e più complesse interazioni tra funzione renale e congestione potrebbero rendere ragione almeno in parte di alcune discrepanze osservate nei differenti studi per quanto riguarda il significato prognostico di episodi di WRF in corso di ADHF. Ad esempio, essendo la maggior parte degli studi basata su analisi retrospettive, vi potrebbe essere una componente di “*detection bias*”; in effetti, nei pazienti in condizioni più gravi, con congestione più importante e con maggiore durata del ricovero, la funzione renale è di solito valutata con maggiore frequenza, per cui la probabilità di documentare incrementi dei valori di creatininemia potrebbe essere maggiore [56]. A dimostrazione dell'importanza di questo aspetto metodologico, è stato di recente osservato come, quando l'analisi del ruolo delle variazioni della creatinina venga eseguita indipendentemente dalle condizioni cliniche dei pazienti (valutazioni seriate o protocollate), il valore prognostico negativo di WRF risulta fortemente attenuato. Un peggioramento della funzione renale si associa ad un aumento della mortalità e della frequenza di riospedalizzazione quando si verifica in un contesto di congestione inadeguatamente risolta, e persistente alla dimissione [57]; è stato al contrario suggerito come un trattamento adeguato della congestione con diuretici ad elevato dosaggio avrebbe un impatto prognostico positivo, indipendentemente da un concomitante ma transitorio peggioramento dei livelli di creatininemia [58], [59] (full text), [60] (full text). Diversamente da quanto osservato in precedenti studi osservazionali, studi randomizzati più recenti non hanno infatti dimostrato differenze significative nella mortalità legate all'impiego di elevati dosaggi di diuretici dell'ansa [61] (full text). Occorre anche ricordare a questo proposito come, in generale, gli studi osservazionali non possano stabilire un rapporto causa-effetto tra un determinato trattamento e outcomes clinici, in rapporto al confondimento connesso ad una differente probabilità a priori di una frazione dei pazienti di ricevere un determinato trattamento rispetto ad un altro. Ad esempio, quando i dati dello studio ALARM-HF sono stati rianalizzati applicando la tecnica del “*propensity matching*”, un approccio analitico in grado di correggere per la fonte di confondimento sopra menzionata, il ruolo prognostico negativo attribuito al trattamento con dosi elevate di diuretico dell'ansa è risultato annullato [62]. Non è quindi possibile escludere il fatto che la necessità di elevate dosi di diuretici, così come la stessa resistenza a tali farmaci, possano rappresentare in realtà più dei markers di gravità di malattia e di pre-esistente compromissione della funzione renale che effettivi fattori causali.

Conclusioni

La presenza di una disfunzione renale, di solito agevolmente inquadrabile nelle sindromi già definite in ambito nefrologico (AKI e/o CKD), è un evento frequente in corso di scompenso cardiaco, sia in fase di relativa stabilità, ma soprattutto in fase di riacutizzazione (Acute De-compensated Heart Failure, ADHF). Una compromissione della funzione renale in corso di ADHF può influenzare in misura rilevante e in senso negativo la prognosi del paziente, oltre a complicare l'approccio terapeutico. La valutazione della funzione renale nel paziente con scompenso cardiaco prevede l'applicazione dei criteri di diagnosi e classificazione già acquisiti in ambito nefrologico, sulla base della corretta interpretazione degli indici utilizzati e della approfondita conoscenza delle potenzialità e degli eventuali limiti metodologici dei medesimi.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Bibliografia

[1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012 Jan 3;125(1):e2-e220 (full text)

[2] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012 Jul;33(14):1787-847

[3] Dupont M, Mullens W, Tang WH et al. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Current heart failure reports* 2011 Dec;8(4):233-41

[4] Ross JS, Chen J, Lin Z et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circulation. Heart failure* 2010 Jan;3(1):97-103 (full text)

[5] Gheorghiu M, Vaduganathan M, Fonarow GC et al. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 2013 Jan 29;61(4):391-403

[6] Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U et al. Ultrafiltration in heart failure. *American heart journal* 2011 Mar;161(3):439-49

[7] The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Definition and classification of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; suppl 2: 19-36.

[8] Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney international* 2011 Jul;80(1):17-28

[9] Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000 Jul 11;102(2):203-10 (full text)

[10] Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW et al. Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. *The American journal of cardiology* 2010 Apr 15;105(8):1140-6

[11] Braam B, Cupples WA, Joles JA et al. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart failure reviews* 2012 Mar;17(2):161-75

[12] Bongartz LG, Braam B, Gaillard CA et al. Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models. *American journal of physiology. Renal physiology* 2012 Nov 1;303(9):F1253-63

[13] Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R et al., European Renal and Cardiovascular Medicine working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

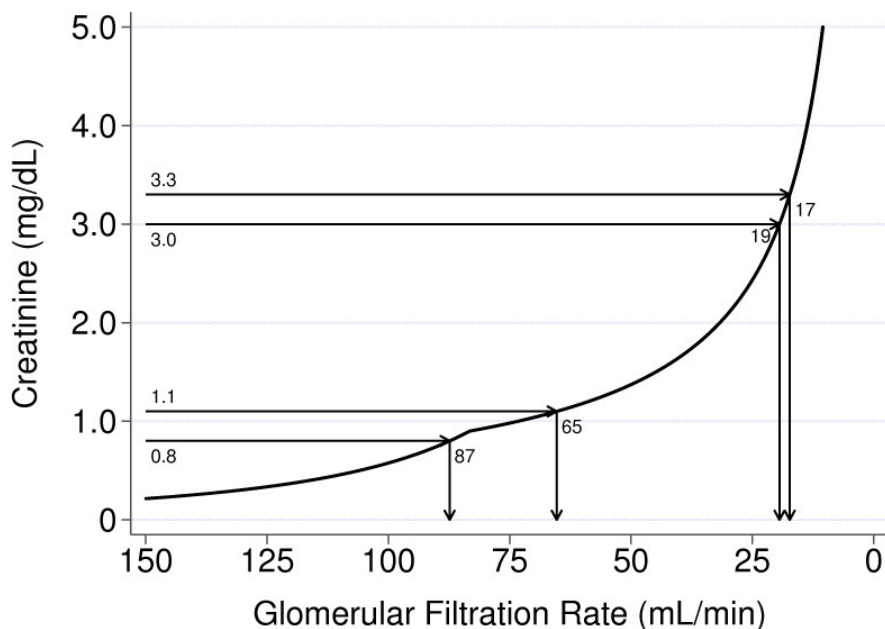


Figura 1.

E' illustrata la relazione esponenziale tra creatinemia e VFG

(ERA-EDTA). The complexity of the cardio-renal link: taxonomy, syndromes, and diseases. *Kidney Int* 2011; Suppl 1:2-5.

[14] Soares AA, Eyff TF, Campani RB et al. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2009;47(9):1023-32

[15] Beddhu S, Samore MH, Roberts MS et al. Creatinine production, nutrition, and glomerular filtration rate estimation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Apr;14(4):1000-5 (full text)

[16] Testani JM, McCauley BD, Chen J et al. Worsening renal function defined as an absolute increase in serum creatinine is a biased metric for the study of cardio-renal interactions. *Cardiology* 2010;116(3):206-12

[17] Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney international* 2009 Aug;76(4):422-7

[18] Cockcroft DW, Gault MH Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41

[19] Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2006 Aug 15;145(4):247-54

[20] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009 May 5;150(9):604-12

[21] de Geus HR, Betjes MG, Bakker J et al. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clinical kidney journal* 2012 Apr;5(2):102-108

[22] Inker LA, Okparavero A Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2011 Nov;20(6):631-9

[23] Levey AS, Deo A, Jaber BL et al. Filtration markers in acute kidney injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Oct;56(4):619-22

[24] Belcher JM, Edelstein CL, Parikh CR et al. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011 Jun;57(6):930-40

[25] Ostermann M, Philips BJ, Forni LG et al. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Critical care (London, England)* 2012 Sep 21;16(5):233

[26] Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Feb;28(2):254-73

[27] Lameire NH, Vanholder RC, Van Biesen WA et al. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney international* 2011 May;79(10):1047-50

[28] Dupont M, Shrestha K, Singh D et al. Lack of significant renal tubular injury despite acute kidney injury in acute decompensated heart failure. *European journal of heart failure* 2012 Jun;14(6):597-604

[29] Macdonald S, Arendts G, Nagree Y et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts renal injury in

acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study. *BMC cardiovascular disorders* 2012 Feb 17;12:8 (full text)

[30] Shrestha K, Shao Z, Singh D et al. Relation of systemic and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels to different aspects of impaired renal function in patients with acute decompensated heart failure. *The American journal of cardiology* 2012 Nov 1;110(9):1329-35

[31] Collins SP, Hart KW, Lindsell CJ et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after acute heart failure treatment is associated with worsening renal function and adverse events. *European journal of heart failure* 2012 Sep;14(9):1020-9

[32] Alvelos M, Pimentel R, Pinho E et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Mar;6(3):476-81 (full text)

[33] Breidhardt T, Socrates T, Drexler B et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. *Critical care (London, England)* 2012 Jan 7;16(1):R2 (full text)

[34] Yndestad A, Landrø L, Ueland T et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *European heart journal* 2009 May;30(10):1229-36 (full text)

[35] Dupont M, Mullens W, Finucan M et al. Determinants of dynamic changes in serum creatinine in acute decompensated heart failure: the importance of blood pressure reduction during treatment. *European journal of heart failure* 2013 Apr;15(4):433-40

[36] Brandimarte F, Vaduganathan M, Mureddu GF et al. Prognostic implications of renal dysfunction in patients hospitalized with heart failure: data from the last decade of clinical investigations. *Heart failure reviews* 2013 Mar;18(2):167-76

[37] Maeder MT, Rickli H, Pfisterer ME et al. Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy. *American heart journal* 2012 Mar;163(3):407-14, 414.e1

[38] Damman K, Jaarsma T, Voors AA et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *European journal of heart failure* 2009 Sep;11(9):847-54

[39] Dobre D, Rossignol P, Metra M et al. Can we prevent or treat renal dysfunction in chronic heart failure? *Heart failure reviews* 2012 Mar;17(2):283-90

[40] Blair JE, Pang PS, Schrier RW et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *European heart journal* 2011 Oct;32(20):2563-72 (full text)

[41] Lanfear DE, Peterson EL, Campbell J et al. Relation of worsened renal function during hospitalization for heart failure to long-term outcomes and rehospitalization. *The American journal of cardiology* 2011 Jan;107(1):74-8

[42] Zhou Q, Zhao C, Xie D et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. *BMC nephrology* 2012 Jul 2;13:51 (full text)

[43] Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2008 Nov 4;52(19):1527-39

- [44] Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2006 May 16;47(10):1987-96
- [45] Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Journal of the American College of Cardiology* 2008 Jul 29;52(5):347-56
- [46] Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure* 2010 Oct;12(10):1076-84
- [47] Oliva F, Mortara A, Cacciatore G et al. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *European journal of heart failure* 2012 Nov;14(11):1208-17
- [48] Zamora E, Lupón J, Vila J et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and cockcroft-gault formulas. *Journal of the American College of Cardiology* 2012 May 8;59(19):1709-15
- [49] Smilde TD, van Veldhuisen DJ, Navis G et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* 2006 Oct 10;114(15):1572-80 (full text)
- [50] Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Archives of internal medicine* 2007 Jul 23;167(14):1493-502
- [51] Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American heart journal* 2005 Feb;149(2):209-16
- [52] Gottlieb SS, Abraham W, Butler J et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *Journal of cardiac failure* 2002 Jun;8(3):136-41
- [53] Metra M, Nodari S, Parrinello G et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *European journal of heart failure* 2008 Feb;10(2):188-95
- [54] Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 13;367(24):2296-304
- [55] Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M et al. Cardiorenal outcomes after slow continuous ultrafiltration therapy in refractory patients with advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2012 Nov 6;60(19):1906-12
- [56] Breidthardt T, Socrates T, Noveanu M et al. Effect and clinical prediction of worsening renal function in acute decompensated heart failure. *The American journal of cardiology* 2011 Mar 1;107(5):730-5
- [57] Testani JM, Cappola TP, McCauley BD et al. Impact of worsening renal function during the treatment of decompensated heart failure on changes in renal function during subsequent hospitalization. *American heart journal* 2011 May;161(5):944-9
- [58] Lucas C, Johnson W, Hamilton MA et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *American heart journal* 2000 Dec;140(6):840-7
- [59] Testani JM, Chen J, McCauley BD et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010 Jul 20;122(3):265-72 (full text)
- [60] Testani JM, Kimmel SE, Dries DL et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circulation. Heart failure* 2011 Nov;4(6):685-91 (full text)
- [61] Felker GM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *The New England journal of medicine* 2011 Mar 3;364(9):797-805 (full text)
- [62] Yilmaz MB, Gayat E, Salem R et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *European journal of heart failure* 2011 Nov;13(11):1244-52