



AGGIORNAMENTI IN TEMA DI TERAPIA DIURETICA NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA

Nadia Aspromonte¹, Paolo Ria², Monica Bonello²

¹Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Filippo Neri, Roma

²Divisione di Nefrologia e Dialisi, Complesso Integrato Columbus-Policlinico Gemelli, UCSC, Roma

Diuretic therapy in patients with congestive heart failure: an update

Heart failure is one of the major causes of hospitalization in Italy and the Western world and is characterized by different pathophysiological conditions and multiple precipitating factors. The state of congestion, which is the main clinical presentation on admission, is treated in the majority of cases with diuretic therapy until hemodynamics are normalized and symptoms resolved. Treatment with loop diuretics, although widely used in the treatment of chronic heart failure, may result in diuretic resistance, electrolyte and volumic imbalance, neurohormonal activation, and worsening renal function. In this article the mechanisms of diuretic resistance and the strategies used to treat it and to optimize diuretic therapy of heart failure are discussed.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Loop diuretics, Potassium-sparing diuretics, Diuretic resistance, Heart failure, Cardiorenal syndrome, Renin-angiotensin-aldosterone system

PAROLE CHIAVE:

Diuretici dell'ansa, Diuretici risparmiatori di potassio, Diuretico-resistenza, compenso cardiaco, Sindrome cardiorenale, Sistema renina-angiotensina-aldosterone

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Nadia Aspromonte
Dipartimento Cardiovascolare
Ospedale San Filippo Neri
Via Giovanni Martinotti 20
00135 Roma
e-mail: naspromonte@yahoo.it

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco rappresenta un problema sanitario in crescita, prima causa di ricovero ospedaliero negli Stati Uniti e in Europa (1). Nonostante i progressi terapeutici, i dati epidemiologici disponibili mostrano elevate percentuali di mortalità entro 5 anni dalla diagnosi e di riospedalizzazione nei 6 mesi successivi al primo ricovero (2). La maggioranza dei pazienti ricoverati per scompenso acuto presenta sintomi e segni di congestione sistemica e polmonare al momento del ricovero (3). La terapia diuretica rappresenta ancora il punto di forza nella terapia dei pazienti ospedalizzati e, nonostante l'alta prevalenza dell'uso intravenoso dei diuretici dell'ansa durante il ricovero, la qualità dei dati a supporto della loro sicurezza ed efficacia è carente (4). Dati di letteratura documentano infatti una prognosi sfavorevole nei pazienti con scompenso avanzato trattati con diuretici a elevati dosaggi in relazione al rischio di deterioramento acuto della funzionalità renale (5).

Questa review si propone una messa a punto sull'attuale ruolo della terapia diuretica nel trattamento dei pazienti con scompenso acuto con particolare riferimento alle evidenze su efficacia e sicurezza dei diuretici dell'ansa alla luce di recenti *trials* clinici.

TERAPIA DIURETICA NELLO SCOMPENSO ACUTO: BASI FISIOLOGICHE

Lo scompenso acuto rappresenta una condizione molto eterogenea con differenti presentazioni cliniche e molteplici fattori precipitanti (6). Nella maggioranza dei casi i pazienti al momento del ricovero presentano sintomi (vari gradi di dispnea) e segni di congestione polmonare (crepitii polmonari fino all'edema clinico, dilatazione delle giugulari) e sistemica (edemi periferici di vario grado) (7). La terapia diuretica rappresenta ancora il trattamento principale per i pazienti ospedalizzati (8) come rilevato nei grandi studi osservazionali (93% dei pazienti arruolati nell'*EuroHeart Failure Sur-*

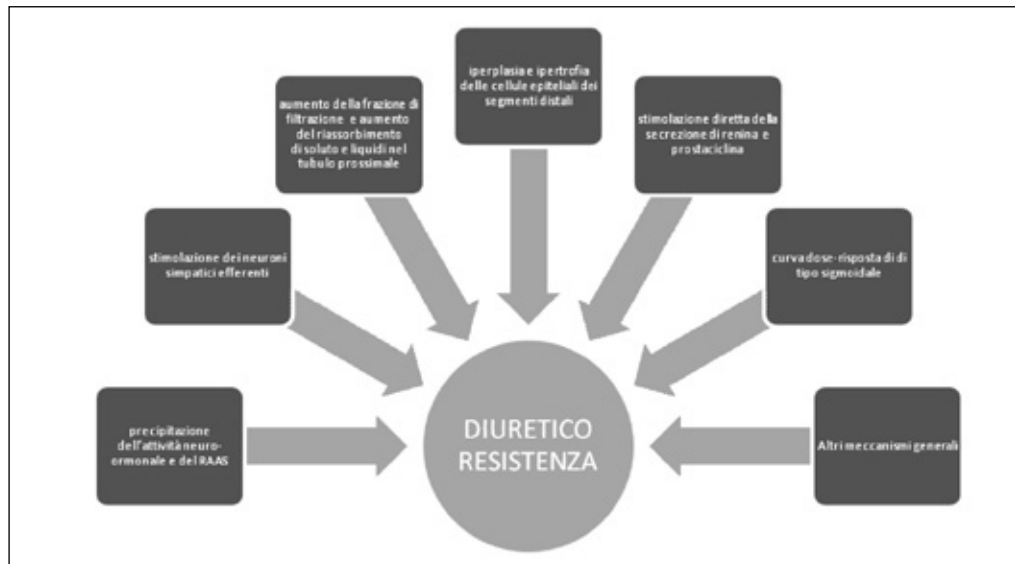


Fig. 1 - Fattori che contribuiscono all'instaurarsi della diuretico-resistenza.

vey II (9) e circa il 90% dei pazienti inclusi nel registro americano ADHERE (*Acute Decompensation Heart Failure National Registry* (10)).

Al fine di comprendere meglio i meccanismi con i quali la terapia diuretica determina una riduzione del sovraccarico di volume e le basi fisiopatologiche degli effetti avversi dei diuretici, è importante spiegare i meccanismi alla base della congestione nello scompenso cardiaco e il ruolo centrale del rene.

Fisiopatologia della congestione. I meccanismi responsabili dello sviluppo dello stato di congestione nei pazienti con scompenso cardiaco sono sostanzialmente riconducibili alla perdita progressiva della funzione cardiaca e all'attivazione compensatoria del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), con aumentato riassorbimento di sodio e acqua a livello sistemico e polmonare (11-13).

Stimolazione della vasopressina. Un altro meccanismo fisiopatologico correlato all'attivazione neuro-morale nello scompenso acuto è il rilascio non-osmotico di arginina vasopressina (AVP), noto anche come ormone antidiuretico (ADH). Il dotto collettore distale rappresenta il sito di regolazione del riassorbimento di sodio e di acqua sotto il controllo dell'aldosterone (canali epiteliali del sodio) e della vasopressina (acquaporine). Il maggiore rilascio della vasopressina stimola i recettori V1a localizzati nelle cellule muscolari lisce vascolari aumentando le resistenze vascolari e i recettori V2 presenti nel dotto collettore, portando all'inibizione della diuresi canale-mediata da parte delle acquaporine 2. Questa cascata di eventi risulta, in questi pazienti, in un maggiore riassorbimento di acqua libera, iponatremia e accentuazione dello stato di congestione (14, 15).

Congestione venosa renale. Nella maggior parte dei pazienti con scompenso avanzato/refrattario si rilevano elevate pressioni intracavitarie con indice cardiaco spesso normale (16). In tali condizioni elevati valori di pressione venosa centrale e intra-addominale porterebbero a una congestione venosa renale e a un progressivo deterioramento della funzione renale (17, 18).

IL FENOMENO DELLA DIURETICO-RESISTENZA

Con il progredire della malattia molti pazienti diventano meno sensibili alle dosi abituali di diuretici dell'ansa (19).

Non esiste una definizione universalmente accettata di diuretico-resistenza:

1. secondo una definizione tecnica si intendono l'incapacità di scernere almeno 90 mmol di sodio entro 72 ore dopo la somministrazione di 160 mg di furosemide o un'escrezione frazionata di sodio minore dello 0.2%;
2. secondo una definizione clinica si intende una risposta diuretica ridotta o perduta prima che l'obiettivo terapeutico sia raggiunto (riduzione/risoluzione dell'edema).

Diversi fattori contribuiscono a questa condizione clinica attraverso una complessa interazione tra i meccanismi alla base della ritenzione di sodio/acqua e la risposta renale alla terapia diuretica (20) (Fig. 1). Essi sono di seguito elencati e discussi.

Riduzione del volume efficace e aumento del sodio riassorbito nel tubulo prossimale. Circa il 60% del sodio e dell'acqua viene riassorbito nel tubulo prossima-

le. Tale quota si mantiene costante quando la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è costante. Nei soggetti normali la riduzione della volemia è associata a un maggiore riassorbimento prossimale di sodio e quindi di acqua. Circa il 25% del sodio filtrato viene ulteriormente riassorbito con un processo attivo attraverso il cotrasportatore Na/K/2Cl della porzione spessa dell'ansa ascendente di Henle, mentre il tubulo distale riassume meno del 10% del sodio filtrato. Nei pazienti con scompenso cardiaco l'attivazione neuro-ormonale (sistema alfa-1 adrenergico, angiotensina-II) oltre a produrre effetti emodinamici (vasocostrizione sistemica) determina un aumentato riassorbimento tubulare del sodio a livello del tubulo prossimale (**effetto post-diuretico o early braking**) (19-21).

Modifiche croniche del tubulo distale con ipertrofia cellulare e aumentato riassorbimento di acqua e sale. Il tubulo distale, a valle del sito d'azione dei diuretici dell'ansa (tratto spesso ascendente dell'ansa di Henle), assorbe il resto del sodio sfuggito al tubulo prossimale e all'ansa di Henle. Generalmente è solo una piccola quantità, circa il 5% del sodio filtrato, ma questa funzione può aumentare notevolmente dopo l'assunzione cronica di diuretici dell'ansa. La risposta naturale del rene alla terapia diuretica prevede il mantenimento del bilancio netto del sodio e l'omeostasi della volemia (21, 22). L'esposizione prolungata alla terapia determina infatti un'ipertrofia e un'iperfunzione delle cellule epiteliali del tubulo contorto con un aumento del numero di co-trasportatori Na/Cl sensibili ai tiazidici (23) e dell'attività Na-K ATPasica (24) che sono responsabili del cosiddetto **effetto braking**, ovvero una riduzione dell'efficacia diuretica dopo somministrazioni ripetute o prolungate di diuretici dell'ansa (per questo viene anche più propriamente detto **late braking**). È stato dimostrato che il reintegro delle perdite di sodio (con una dieta ricca di sale o soluzioni saline ipertoniche) diminuisce l'aumento compensatorio della ritenzione di sodio e può contribuire a risolvere la diuretico-resistenza (25).

Progressiva attivazione neuro-ormonale. A seguito dell'assunzione cronica di diuretici, la riduzione della volemia e l'attivazione del sistema renina-angiotensina favoriscono l'instaurarsi di un circolo vizioso caratterizzato da un progressivo incremento di produzione di aldosterone con ulteriore ritenzione di sodio e acqua nel nefrone distale (11, 26). A differenza di altri diuretici, quelli dell'ansa stimolano direttamente la secrezione di renina da parte delle cellule della macula densa tramite l'inibizione dell'assorbimento di NaCl e indirettamente attraverso la secrezione di prostaciclina (27, 28). Ne consegue l'aumento volume-indipendente della secrezione dell'angiotensina-II e di aldosterone con

maggiore incremento del riassorbimento prossimale e distale di sodio e acqua. L'attivazione neuro-ormonale esercita inoltre effetti sfavorevoli sull'emodinamica di questi pazienti ed è ritenuta uno dei fattori di rischio di morte.

Contrazione eccessiva del volume extracellulare. La contrazione dei volumi extracellulari indotta dai diuretici porta a un aumento della frazione di filtrazione e a un aumento del riassorbimento di soluti e fluidi nel tubulo prossimale al quale contribuisce anche la concomitante riduzione della pressione interstiziale renale. In tale contesto, anche la stimolazione dei neuroni simpatici efferenti contribuisce a ridurre l'escrezione urinaria di NaCl riducendo il flusso ematico renale, stimolando il riassorbimento tubulare di NaCl lungo il nefrone e interferendo con i modulatori ormonali del trasporto di NaCl (29).

Dieta incongrua (acqua e sale). L'introito libero di sodio neutralizza l'effetto natriuretico della furosemide (soprattutto se somministrata per os) perché amplifica il riassorbimento. Se la sodiuria è >100 mmol/die senza una consensuale perdita di peso la compliance del paziente è in discussione.

Diminuito assorbimento del diuretico a livello gastrointestinale in caso di edema e ipoperfusione della mucosa.

Interazioni farmacologiche sfavorevoli da antinfiammatori non steroidei.

DIURETICI DELL'ANSA

Nei pazienti con scompenso cardiaco che presentano uno stato di congestione al momento del ricovero la terapia diuretica deve essere iniziata precocemente, al fine di ottenere una rapida stabilizzazione clinica e sintomatologica (30, 31). I diuretici dell'ansa sono considerati farmaci di prima linea perché efficaci e generalmente ben tollerati. Di questa classe di farmaci fanno parte agenti come la furosemide, la bumetanide, la torasemide e l'acido etacrinico. La furosemide è l'agente diuretico più comunemente utilizzato per i rapidi effetti emodinamici: agendo sul volume intravascolare determina una riduzione della pressione venosa centrale e della pressione di incuneamento capillare polmonare, con conseguente diminuzione della congestione polmonare. Ulteriori vantaggi includono un aumento della gittata cardiaca e una diminuzione del rigurgito della tricuspide e della mitrale, dovuto a una diminuzione dei volumi di riempimento dei ventricoli sinistro e destro (32).

FARMACOLOGIA, FARMACODINAMICA E PROFILO METABOLICO DEI DIURETICI DELL'ANSA

I diuretici dell'ansa agiscono principalmente bloccando il trasportatore luminale Na/K/2Cl nella porzione spessa dell'ansa ascendente di Henle (21). La furosemide inibisce il trasporto di sodio riducendo le esigenze energetiche delle cellule presenti nella midollare e nella porzione spessa dell'ansa ascendente di Henle, generando un cosiddetto "stato di riposo" protettivo in caso di ipossia (33), diminuisce il *feedback* tubulo-glomerulo, contribuendo anche a mantenere la velocità di filtrazione glomerulare (34). Studi su animali e sull'uomo hanno dimostrato che l'iniziale miglioramento emodinamico può essere secondario al rilascio di prostaglandine vasodilatatrici (35); questo effetto può essere inibito dall'indometacina. La curva dose-risposta dei diuretici dell'ansa è di tipo sigmoidale, dipendente dalla concentrazione raggiunta dal farmaco nel sito d'azione e dal flusso plasmatico renale, fino al raggiungimento di un *plateau* oltre il quale un ulteriore incremento del dosaggio non produce effetti in termini di diuresi. Studi di farmacodinamica condotti in pazienti con scompenso cardiaco hanno costantemente mostrato una *risposta diuretica sub ottimale*, da riferire principalmente alla ridotta concentrazione del farmaco a livello del sito d'azione. Stanti le suddette condizioni fisiopatologiche, l'efficacia di questa classe di diuretici è spiegata dalla grande capacità di riassorbimento di sodio da parte della porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle (sito d'azione farmacologico), combinata con la modesta capacità di riassorbimento dei segmenti distali del nefrone. La specificità d'azione è spiegata, fra l'altro, dal forte legame delle molecole del farmaco con l'albumina sierica, che limita il suo accesso a molti tessuti, insieme ad altre proprietà fisico-chimiche, come la carica negativa e la lipo-solubilità. D'altra parte l'accesso renale ai recettori Na/K/2Cl avviene tramite secrezione attiva: questo "*organotropismo*" dei diuretici dell'ansa potrebbe spiegare la diuretico-resistenza e gli effetti collaterali indotti dalla congestione renale, dall'ischemia e dai farmaci.

L'eliminazione della furosemide dipende per il 50% dall'escrezione renale e per il resto dalla coniugazione renale con l'acido glucuronico. In pazienti con scompenso cardiaco e insufficienza renale l'emivita plasmatica della furosemide risulta pertanto prolungata (36), a differenza di bumetanide e torasemide, che presentano una via di eliminazione mista, epatica e renale (50% e 80% rispettivamente) (37, 38).

EFFETTI ED EFFICACIA CLINICA DEI DIURETICI DELL'ANSA

I diuretici dell'ansa producono una diuresi potente ma di breve durata, non limitata dalla disidratazione. Sono molto utili in condizioni di emergenza per ridurre il sovraccarico di liquidi in pazienti che richiedano una gestione aggressiva dell'ipervolemia o quando si realizzi una condizione di *diuretico-resistenza* in corso di terapia orale (31). In pazienti ospedalizzati la somministrazione endovenosa di diuretici è consigliata rispetto a quella orale, a causa della maggiore biodisponibilità del farmaco e della rapida insorgenza degli effetti clinici (39). La dose efficace e gli effetti netti sono legati a diversi fattori tra cui la funzione renale, la dose cronica di mantenimento e la precedente risposta al trattamento. Poiché non esiste una terapia *standard*, il dosaggio del diuretico deve essere individualizzato. I pazienti che assumono diuretici cronicamente hanno bisogno di una dose più elevata nella fase acuta e l'iniziale dose endovenosa deve essere almeno l'equivalente in milligrammi della dose di mantenimento per via orale. Il picco di diuresi dei diuretici dell'ansa somministrati per via endovenosa di solito si verifica 30-60 min dopo la somministrazione, sebbene la riduzione della congestione polmonare possa anticipare l'inizio della diuresi, poiché i diuretici dell'ansa sembrano avere anche un effetto iniziale venodilatatore morfino-simile. La somministrazione di diuretici dell'ansa in infusione continua, rispetto alla somministrazione in boli intermittenti, può essere tentata nei pazienti refrattari (40-44). I vantaggi sarebbero riconducibili a un effetto diuretico costante, con cambiamenti più gradualmente del volume intravascolare, e a una minore attivazione neuro-ormonale. Inoltre, la disponibilità continua del farmaco nel nefrone eviterebbe il riassorbimento compensatorio di sodio che si verifica quando i livelli ematici di un agente diuretico sono bassi. Al contrario, la somministrazione intermittente di boli potrebbe aumentare il grado di tossicità per effetto degli elevati livelli sierici raggiunti dal farmaco e per le marcate fluttuazioni del volume intravascolare. In otto studi clinici selezionati dalla Cochrane review, coinvolgenti complessivamente 254 pazienti con scompenso acuto, si evidenziavano una ridotta incidenza di effetti collaterali, un maggiore volume urinario e una riduzione della mortalità nei pazienti randomizzati a strategia di trattamento con infusione continua rispetto alla strategia con boli intermittenti (45). Contrari sono stati invece i risultati di due recenti studi randomizzati. Nel primo di questi che ha arruolato 41 pazienti con scompenso cardiaco a cui venivano somministrati uno o due boli al di confrontati con un'infusione continua di furosemide, non si osservavano differenze significative tra i due

diversi regimi (46). Anche se non statisticamente significativi, i risultati rilevati analizzando le variazioni della creatinina all'ammissione, al terzo giorno e alla dimissione tendevano a favorire le somministrazioni in bolo. Nel secondo, lo studio *Diuretic Optimization Strategies Evaluation* (DOSE) (47) su 308 pazienti con diagnosi nota di insufficienza cardiaca, ospedalizzati per riacutizzazione di scompenso e in terapia orale con diuretici dell'ansa da almeno 1 mese (80-240 mg, dose media 131 mg), i pazienti venivano randomizzati entro 24 h dal ricovero utilizzando un disegno complesso (*double-blind, double-dummy*, modello fattoriale 2X2), dove un regime endovenoso di basso dosaggio di furosemide (uguale alla dose orale giornaliera) è stato confrontato con uno ad alto dosaggio (dose 2.5 volte più alta), e dosaggi di boli intermittenti (bolo di furosemide ogni 12 ore) sono stati confrontati con infusioni continue. Per quanto riguarda gli *end-point* primari (miglioramento dei sintomi e variazioni di creatinina sierica tra il momento della randomizzazione e le successive 72 ore), lo studio non ha dimostrato nessuna differenza in termini di efficacia o di sicurezza tra i gruppi che utilizzavano dosaggi continui o intermittenti (dose mediana di furosemide circa 500 mg in 72 ore vs 600 mg, rispettivamente). Anche per gli *end-point* secondari (miglioramento della dispnea, perdita di peso, perdita netta di volume, variazioni del peptide natriuretico (NT-proBNP), proporzione di pazienti liberi da congestione a 72 ore, proporzione di sindrome cardiorenale di tipo 1 (incremento della creatinemia >0.3 mg/dL entro 72 ore) (48), durata totale dell'ospedalizzazione non è stata dimostrata una chiara superiorità tra le due tipologie di somministrazione. Tuttavia i pazienti randomizzati nella tipologia ad alte dosi (dose mediana di diuretico circa 750 mg rispetto a 350 mg in 72 ore) hanno mostrato un *trend* non significativo per il miglioramento dei sintomi, una maggiore riduzione del peso corporeo, una maggiore perdita di liquidi, una maggiore riduzione dei livelli di NT-proBNP e una significativa maggiore incidenza di sindrome cardiorenale di tipo 1 entro 72 ore (23 vs 14% del gruppo a basso dosaggio, $p=0.041$).

DIURETICI DELL'ANSA E ASSOCIAZIONE AI TIAZIDICI: SICUREZZA ED EFFETTI AVVERSI

Nonostante l'ampio uso dei diuretici per il trattamento sintomatologico dei pazienti con insufficienza cardiaca acuta, il loro impiego è talvolta associato a un peggioramento della prognosi (49, 50), sebbene ciò non sia confermato da altri contributi in letteratura (16, 18). La gravità della malattia può rappresentare di per sé un fattore confondente nell'interpretazione

dei risultati, ma è pur vero che l'utilizzo di alte dosi di diuretici spesso si associa a un elevato rischio di effetti collaterali come ipotensione, deplezione di volume intravascolare e aumento di vasopressina con peggioramento dell'iponatremia (51).

A differenza dei tiazidici, i diuretici dell'ansa aumentano l'escrezione di acqua libera e la concentrazione sierica del sodio con produzione di urina ipotonica. Sebbene raramente si possa avere ipovolemia in pazienti con bassi livelli plasmatici di albumina, in questi i diuretici dell'ansa possono provocare un'ulteriore riduzione transitoria ma marcata del volume plasmatico.

Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca, la velocità di distribuzione del farmaco è rallentata e la quantità totale di diuretico che raggiunge il sito d'azione è diminuita. In tali pazienti aumentando la dose di furosemide non si riesce a migliorare la natriuresi, esponendo i pazienti al rischio di effetti collaterali.

Tra i metodi utilizzati per massimizzare l'efficacia dei diuretici dell'ansa e per superare la diuretico-resistenza vi è la terapia diuretica combinata e l'associazione con i diuretici tiazidici. Molti diuretici tiazidici sono stati valutati in diverse combinazioni con i diuretici dell'ansa, in particolare il metolazone, la bendroflumetiazide e l'idroclorotiazide. I potenziali benefici e gli effetti negativi della terapia diuretica multipla o combinata sono descritti nella Tabella I. È da sottolineare come questa pratica clinica non sia immune da rischi perché in grado di generare una grave perdita di elettroliti (ipopotassiemia, ipomagnesemia), spesso responsabile di severe aritmie cardiache (52). Due fattori sembrano essere responsabili della perdita urinaria di potassio: 1) l'aumentata attività aldosteronica nel nefrone distale indotta dalla deplezione di volume provocata dai diuretici e dalla stimolazione anche diretta del sistema renina-angiotensina; 2) l'elevato apporto di soluti ai segmenti distali indotto dai diuretici.

I diuretici dell'ansa agendo con meccanismo competitivo per il sito del cloro a livello del co-trasportatore Na/K/2Cl influenzano l'*handling* del magnesio. Il sistema di trasporto del magnesio (catione bivalente) è inibito in maniera maggiore rispetto al sodio e al potassio (cationi monovalenti) per qualsiasi concentrazione di furosemide e il bilancio netto è influenzato dalla variazione di voltaggio luminale. La forza trainante di questo scambiatore è la bassa concentrazione di sodio all'interno della cellula rispetto a quella del liquido extracellulare, che favorisce l'ingresso di sodio e l'uscita di magnesio. Pertanto la deplezione di magnesio sembra essere una conseguenza relativamente comune dopo la terapia diuretica, anche se la concentrazione plasmatica di magnesio rimane spesso nel *range* di normalità, suggerendo una perdita intracellulare. Il rilevamento subclinico dell'esaurimento di magnesio

TABELLA I -

Terapia diuretica combinata	
Benefici Potenziali	Potenziali Effetti Negativi
Supera la resistenza ai diuretici	Ipopotassiemia
Riduzione sovraccarico di liquidi	Iponatriemia
Riduzione congestione sistemica	Peggioramento funzione renale
Riduzione peso corporeo	Ipotensione
Diuresi in insufficienza renale cronica	Aritmie cardiache
Miglioramento dei sintomi	Ipomagnesemia
Miglioramento funzione ventricolare	Iperuricemia

è difficile, ma può essere sospettato in certi contesti come l'ipokaliemia indotta da diuretici che non risponde alla supplementazione di potassio.

Inoltre, sempre in ambito clinico, si è osservata una significativa riduzione della diuresi quando i pazienti sviluppano ipocloremia. Questa osservazione appare essere coerente con la nozione che l'inibizione del trasporto attivo di cloruro rappresenta uno dei meccanismi d'azione più importanti dei diuretici dell'ansa.

La terapia diuretica con furosemide favorisce l'attivazione del sistema neuro-ormonale e dell'angiotensina-II provocando un rimodellamento miocardico sfavorevole, anche attraverso la stimolazione di fibrosi miocardica e di apoptosi dei cardiomiociti indotta dall'aldosterone (53, 54). Recenti studi sperimentali suggeriscono una diversa attività della torasemide sul sistema nervoso simpatico rispetto alla furosemide. La torasemide infatti sarebbe in grado di bloccare la cascata dell'aldosterone portando a una riduzione della fibrosi implicata nel rimodellamento miocardico (55-57). Le conclusioni di questi studi non possono essere al momento estese alla pratica clinica per la semplice considerazione che si tratta di studi su animali non necessariamente predittivi di effetti clinici sull'uomo, mentre negli studi su pazienti affetti da scompenso cardiaco in trattamento non è possibile escludere l'interferenza dell'uso concomitante di terapia con effetti controregolatori sul sistema neuro-ormonale (ACE-inibitori/beta-bloccanti). Fino a quando non sarà fornita una prova definitiva della superiorità della torasemide, la furosemide continuerà a essere l'agente diuretico di scelta nei pazienti con scompenso cardiaco acuto e cronico.

PEGGIORAMENTO DELLA FUNZIONE RENALE DURANTE DIURETICO-TERAPIA

Il peggioramento della funzione renale si verifica comunemente durante l'ospedalizzazione per scompenso acuto con un'incidenza riportata che varia dal 24 al 45% e risulta strettamente correlato con un peggioramento della prognosi a distanza (58). La definizione più comunemente utilizzata in letteratura è un aumento della creatinina sierica di almeno 0.3 mg/dL (59). Recentemente è stata pubblicata una classificazione della sindrome cardiorenale (CRS) che comprende cinque sottotipi in relazione alla compromissione acuta/cronica o al danno prevalente dei due organi (Tab. II) (60). La terapia diuretica durante scompenso acuto è associata a un rischio aumentato di sindrome cardiorenale di tipo 1 (CRS 1), definita come un peggioramento acuto della funzione renale in corso di una compromissione cardiaca acuta. Nello studio *Prospective Outcomes Study in Heart Failure (POSH)* i pazienti che sviluppavano CRS 1 avevano ricevuto dosi maggiori di diuretici dell'ansa durante l'ospedalizzazione (61). In un altro studio condotto su 318 pazienti con insufficienza cardiaca acuta trattati con diuretici ove la CRS 1 si era verificata nel 34% (62), dall'analisi delle variabili associate al rischio di peggioramento della funzione renale si rilevavano la presenza di una condizione clinica più severa, l'assunzione di un dosaggio maggiore di furosemide prima del ricovero e durante, un uso ridotto di farmaci beta-bloccanti e un impiego più frequente di inotropi durante l'ospedalizzazione. I predittori indipendenti di sviluppo di CRS di tipo 1 erano: la storia di malattia renale cronica, la frazione di eiezione ventricolare sinistra, la dose giornaliera di furosemide e la classe NYHA al momento del ricovero. Una dose giornaliera di furosemide >100 mg era associata a una probabilità quasi doppia di sviluppare CRS di tipo 1.

All'analisi multivariata una dose più alta di diuretici dell'ansa così come l'uso di calcioantagonisti erano associati a un maggior rischio di sviluppare CRS di tipo 1 a differenza dell'uso di ACE-inibitori. È opinione comune che la CRS di tipo 1 non possa essere spiegata solo da una riduzione critica dell'idratazione, ma che sia potenzialmente correlata ad altri meccanismi fisiopatologici, *in primis* l'attivazione neuro-ormonale. Tuttavia, la relazione tra diuretici dell'ansa e CRS di tipo 1 non è ancora definitivamente provata: in una sotto-analisi dei dati dello studio ESCAPE, né l'utilizzo ospedaliero di diuretici dell'ansa né l'utilizzo endovenoso di vasodilatatori erano predittivi di un peggioramento della funzione renale (63). Al contrario, l'uso ospedaliero dei diuretici tiazidici è stato associato a CRS di tipo 1 nei pazienti con una

TABELLA II - CLASSIFICAZIONE DELLA SINDROME CARDIORENALE

SINDROME CARDIORENALE ACUTA (TIPO 1)	Un peggioramento acuto della funzionalità cardiaca conduce al danno e/o a una disfunzione renale
SINDROME CARDIORENALE CRONICA (TIPO 2)	Alterazioni cardiache croniche determinano un danno o una disfunzione renali
SINDROME RENO-CARDIACA ACUTA (TIPO 3)	Peggioramento acuto della funzionalità renale che determina lesioni o disfunzioni cardiache
SINDROME RENO-CARDIACA CRONICA (TIPO 4)	Malattia renale cronica (CKD) che porta a lesioni, malattie o alla disfunzione del cuore
SINDROMI CARDIORENALI SECONDARIE (TIPO 5)	Condizioni sistemiche che conducono al danno simultaneo di cuore e rene (LES, diabete mellito, sepsi)

precedente storia di ipertensione o diabete mellito. Se questi interventi terapeutici siano fattori responsabili di CRS di tipo 1 o se siano semplici *markers* di rischio non è ancora chiaro. È molto probabile che dosi elevate di diuretici rappresentino un *marker* di malattia cardiaca più severa con co-esistente malattia renale, condizione predisponente allo sviluppo di CRS di tipo 1 (60). In un recente studio sugli effetti dell'approccio aggressivo alla diuresi e della conseguente deplezione del volume intravascolare nello scompenso acuto, Testani et al. (64) hanno definito il rapporto tra terapia diuretica aggressiva e l'emoconcentrazione che si verifica quando la rimozione di fluido intravascolare indotta dalla diuresi è maggiore del *refilling* plasmatico. In un limitato *dataset* dello studio ESCAPE, l'emoconcentrazione risultava fortemente associata alla CRS di tipo 1, senza che vi fossero variazioni significative della pressione atriale destra e della pressione capillare di incuneamento polmonare e con mortalità significativamente più bassa. Questa osservazione ridimensiona la pluricitata correlazione tra diuresi aggressiva e aumento della mortalità nella CRS di tipo 1.

DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO

La terapia antagonista dell'aldosterone è ormai una componente essenziale del trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco sistolico. I diuretici risparmiatori di potassio come lo *spironolattone* e l'*eplerenone*, pur non essendo diuretici di per sé, competono per il recettore mineralcorticoide dell'aldosterone e hanno dimostrato una riduzione di mortalità in pazienti selezionati con insufficienza cardiaca (65, 66). Due meccanismi principali possono contribuire al beneficio

in termini di sopravvivenza associati all'antagonismo dell'aldosterone:

- la ridotta perdita urinaria di potassio, attraverso il mantenimento delle concentrazioni plasmatiche, può essere importante nel ridurre la morte cardiaca aritmica;
- il blocco dei recettori mineralcorticoidi e degli effetti negativi sul cuore (sviluppo di ipertrofia cardiaca e fibrosi, condizioni proaritmiche, rimodellamento sfavorevole) (67).

SPIRONOLATTONE

Il *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) ha arruolato 1663 pazienti con scompenso cardiaco sistolico avanzato, trattati con un ACE-inibitore e un diuretico dell'ansa. I pazienti sono stati randomizzati a una singola dose giornaliera di spironolattone (25-50 mg/die) oppure a *placebo* (65). Dopo un *follow-up* medio di 24 mesi, lo studio è stato interrotto anticipatamente a causa di una significativa riduzione della mortalità totale del 30% nel gruppo che utilizzava spironolattone (rischio relativo 0.70), attribuibile a un minor rischio di morte per scompenso e di morte improvvisa, e di una diminuzione del 35% dei ricoveri (65). Il beneficio dello spironolattone era evidente già a 3 mesi e persisteva per i 2 anni di durata dello studio. Il miglioramento della mortalità è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti, con scompenso cardiaco a eziologia ischemica o non ischemica. La riduzione della morte improvvisa probabilmente riflette una diminuzione del rischio di aritmie ventricolari (68). Una minore incidenza di ipopotassiemia è stata anche documentata nel gruppo con spironolattone

(0.5 vs 10% nel gruppo *placebo*). Poiché le dosi di spironolattone utilizzate in questo studio erano dosi "non-diuretiche", i benefici osservati sono con poca probabilità legati al meccanismo volume-relato. Si è ipotizzato che questi siano più legati agli effetti diretti di inibizione dell'aldosterone sui meccanismi di rimodellamento cardiaco. Gli effetti avversi includono problemi come un aumento dose-relato nell'incidenza di iperkaliemia (effetti collaterali discussi più avanti) ed endocrini come ginecomastia, dolore al seno, irregolarità mestruali, impotenza e diminuzione della libido.

EPLERENONE

L'eplerenone ha una maggiore specificità rispetto allo spironolattone per i recettori dei mineralcorticoidi. Poiché gli effetti collaterali endocrini dello spironolattone sono legati alla sua affinità di legame non-selettiva per i recettori di androgeni e progesterone, l'eplerenone comporta una minore incidenza di questi effetti collaterali (66). L'EPHESUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) ha arruolato 6642 pazienti con scompenso e infarto miocardico post-acute che assumevano perlopiù terapia concomitante di ACE-inibitori e beta-bloccanti. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a eplerenone (25-50 mg/die) o *placebo* (66). Il gruppo eplerenone ha mostrato un tasso significativamente più basso di mortalità per qualsiasi causa (rischio relativo 0.85) e di ricoveri per scompenso. L'eplerenone è stato anche associato a una significativa riduzione della morte cardiaca improvvisa che ha rappresentato circa il 50% del beneficio sulla mortalità. In termini di effetti avversi, l'incidenza di ginecomastia, dolore al seno o impotenza è risultata simile tra il *placebo* e il gruppo che utilizzava eplerenone (1 vs 1.1%). Come nello studio RALES, l'eplerenone è risultato associato a un piccolo ma significativo aumento di iperkaliemie severe (potassio plasmatico > 6 mEq/L, 5.5 vs 3.9%), ma a una probabilità significativamente inferiore di sviluppare gravi ipokaliemie (potassio plasmatico <3.5 mEq/L, 8.4% vs 13.1%).

SICUREZZA ED EFFETTI AVVERSI DEI DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO

Rischi dell'iperkaliemia. I risultati dei suddetti studi dimostrano che la terapia con antagonisti dell'aldosterone è associata a un modesto, ma significativo, rischio di iperkaliemia grave e un attento monitoraggio è quindi essenziale. Probabilmente il fattore di

rischio più importante è la presenza di una sottostante disfunzione renale. Vale la pena sottolineare che entrambi gli studi RALES ed EPHESUS escludevano pazienti con concentrazione plasmatica di creatinina >2.5 mg/dL e che l'incidenza di iperkaliemia potrebbe effettivamente essere molto superiore a quella registrata se gli antagonisti dell'aldosterone venissero utilizzati in pazienti con malattia renale cronica. Altri fattori di rischio includono l'età avanzata, la presenza di diabete mellito, l'ipovolemia grave, dosi più elevate di antagonisti dell'aldosterone e una concomitante terapia con altri farmaci che aumentano le concentrazioni di potassio sierico, come gli ACE-inibitori, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina-II, i beta-bloccanti e gli antinfiammatori non steroidei (69).

CONCLUSIONI

I benefici clinici dell'utilizzo dei diuretici nei pazienti con scompenso cardiaco sono ben conosciuti sebbene in alcuni pazienti possano provocare un deterioramento della funzione renale. Il loro impiego è purtroppo in larga parte ancora empirico riguardo alle dosi, alle vie e alle modalità di somministrazione (boli vs infusione continua) e alla combinazione di diuretici diversi. È possibile che l'implementazione dei consueti parametri clinici che ne guidano l'uso con misurazioni sequenziali di idratazione e di biomarcatori di funzione renale e cardiaca possa in futuro consentire di identificare i pazienti ad alto rischio di sindrome cardiorenale e di definire una terapia personalizzata contribuendo al raggiungimento di un adeguato stato di equilibrio dei fluidi nei pazienti con scompenso acuto.

TEST DI VERIFICA

1) Secondo gli ultimi studi, l'aumento della pressione venosa e intra-addominale:

- Non è mai riscontrato nei pazienti con HF
- Induce una congestione venosa renale
- Migliora la rivascolarizzazione renale
- Nessuna delle precedenti.

2) Il fattore che contribuisce all'insorgenza della diuretico-resistenza è:

- La contrazione del volume del liquido extracellulare
- I diuretici stimolano la secrezione di renina
- La stimolazione dei neuroni simpatici efferenti
- Tutte le precedenti.

3) Qual è la percentuale dei pazienti con HF che sviluppano diuretico-resistenza?

- a. 3%
- b. 10%
- c. 20%
- d. 30%
- e. 50%.

4) I diuretici dell'ansa agiscono a livello:

- a. Del trasportatore luminale Na/K/2Cl dell'ansa ascendente di Henle
- b. Del trasportatore luminale Na/Cl del tubulo prossimale
- c. Del tubulo distale, bloccando i canali del Na
- d. Nessuna delle precedenti.

5) Quali di questi non è un diuretico dell'ansa?

- a. Torasemide
- b. Epleronone
- c. Acido etacrinico
- d. Bumetanide
- e. Tutte le precedenti.

6) I diuretici dell'ansa migliorano l'ossigenazione midollare renale, perché:

- a. Aumentano il rilascio di renina
- b. Inibiscono il trasporto attivo di sodio in questa porzione
- c. Tutte le precedenti
- d. Nessuna delle precedenti.

7) Qual è la percentuale di sodio riassorbita a livello del cotrasporto Na/K/2Cl?

- a. 5%
- b. 10%
- c. 15%
- d. 20%
- e. 25%.

8) Quale non è un effetto avverso dell'uso combinato di diuretici?

- a. Iponatriemia
- b. Ipokaliemia

- c. Peggioramento della funzione renale
- d. Aritmie cardiache
- e. Acidosi metabolica.

9) Qual è la definizione della resistenza ai diuretici?

- a. Incapacità di secernere almeno 90 mmol di sodio entro 72 ore dopo la somministrazione di 160 mg di furosemide
- b. Escrezione frazionale di sodio (Fe Na+) di meno dello 0.2%
- c. Condizione clinica nella quale la risposta diuretica è ridotta o perduta prima che l'obiettivo terapeutico (Riduzione/Risoluzione dell'edema) sia raggiunto
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

RIASSUNTO

Lo scompenso cardiaco è una delle principali cause di ospedalizzazione in Italia e nel mondo occidentale ed è caratterizzato da differenti condizioni fisiopatologiche e molteplici fattori precipitanti. Lo stato di congestione, che rappresenta la presentazione più frequente al momento del ricovero, viene trattato nella maggioranza dei casi con terapia diuretica fino alla stabilizzazione emodinamica e sintomatologica del paziente. La terapia con diuretici dell'ansa, pur essendo ampiamente utilizzata nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico, può determinare diuretico-resistenza, squilibri elettrolitici e volemici, attivazione neuro-ormonale e peggioramento della funzione renale. In questo articolo vengono illustrati i meccanismi della diuretico-resistenza e le strategie utilizzate per trattarla e per ottimizzare la terapia diuretica dello scompenso cardiaco.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948-54.
2. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, et al. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *J Card Fail* 2008; 14: 211-8.
3. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 557-73.
4. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 460-6.
5. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581-7.
6. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112: 3958-68.

7. Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 423-33.
8. Mebazaa A, Gheorghiadu M, Pina IL, et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med* 2008; 36 (1 Suppl.): S129-39.
9. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725-36.
10. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. 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). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
11. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
12. Harrison-Bernard LM. The renal renin-angiotensin system. *Adv Physiol Educ* 2009; 33: 270-4.
13. Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, et al. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297 (5): H1557-66.
14. Schrier RW, Ohara M, Rogachev B, et al. Aquaporin-2 water channels and vasopressin antagonists in edematous disorders. *Mol Genet Metab* 1998; 65: 255-63.
15. Schrier RW, Cadnapaphornchai MA, Ohara M. Water retention and aquaporins in heart failure, liver disease and pregnancy. *J R Soc Med* 2001; 94: 265-9.
16. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1268-74.
17. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 300-6.
18. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589-96.
19. MacFadyen RJ, Gorski JC, Brater DC, Struthers AD. Furosemide responsiveness, non-adherence and resistance during the chronic treatment of heart failure: a longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 622-31.
20. Ellison DH. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Semin Nephrol* 1999; 19: 581-97.
21. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387-95.
22. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 450-8.
23. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol* 1985; 248 (3 Pt 2): F374-81.
24. Wald H, Scherzer P, Popovtzer MM. Inhibition of thick ascending limb Na⁺-K⁺-ATPase activity in salt-loaded rats by furosemide. *Am J Physiol* 1989; 256 (4 Pt 2): F549-55.
25. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989; 36: 682-9.
26. Schrier RW, Berl T. Nonosmolar factors affecting renal water excretion (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 81-8.
27. Clayton SC, Haack KK, Zucker IH. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300 (1): F31-9.
28. Frölich JC, Hollifield JW, Dormois JC, et al. Suppression of plasma renin activity by indomethacin in man. *Circ Res* 1976; 39: 447-52.
29. Petersen JS, DiBona GF. Effects of renal denervation on sodium balance and renal function during chronic furosemide administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 1103-9.
30. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, 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.
31. Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology* 2009; 113: 12-9.
32. Stevenson LW, Bellil D, Grover-McKay M, et al. Effects of afterload reduction (diuretics and vasodilators) on left ventricular volume and mitral regurgitation in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 654-8.
33. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994; 267 (6 Pt 2): F1059-62.
34. Peterson OW, Gabbai FB, Myers RR, et al. A single nephron model of acute tubular injury: role of tubuloglomerular feedback. *Kidney Int* 1989; 36: 1037-44.
35. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation* 1997; 96: 1847-52.
36. Brater DC, Chennavasin P, Seiwel R. Furosemide in patients with heart failure: shift in dose-response curves. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 182-6.
37. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int* 1984; 26: 183-9.
38. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torsemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 187-92.
39. Howard PA, Dunn MI. Effectiveness of continuous infusions of loop diuretics for severe heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7: 5-10.
40. Van Meyel JJ, Smits P, Dormans T, et al. Continuous infusion of furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure and diuretic resistance. *J Intern Med* 1994; 235: 329-34.
41. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, et al. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 360-6.
42. Magovern JA, Magovern GJ Jr. Diuresis in hemodynamically compromised patients: continuous furosemide infusion. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 482-4.
43. Copeland JG, Campbell DW, Plachetka JR, et al. Diuresis with continuous infusion of furosemide after cardiac surgery. *Am J Surg* 1983; 146: 796-9.
44. Lawson DH, Gray JM, Henry DA, Tillstone WJ. Continuous infusion of furosemide in refractory oedema. *Br Med J* 1978; 2: 476.
45. 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.
46. Allen LA, Turer AT, Dewald T, et al. Continuous versus bolus dosing of furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1794-7.
47. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in pa-

- tients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 797-805.
48. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1406-16.
 49. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147: 331-8.
 50. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 188-95.
 51. Howard PA, Dunn MI. Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly. *Chest* 2001; 119: 807-10.
 52. Morgan DB, Davidson C. Hypokalaemia and diuretics: an analysis of publications. *Br Med J* 1980; 280: 905-8.
 53. Hirsch AT, Pinto YM, Schunkert H, Dzau VJ. Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 22D-30D.
 54. McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK, et al. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1301-7.
 55. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2028-35.
 56. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension* 2009; 53: 236-42.
 57. Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1434-40.
 58. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1406-16.
 59. Damman K, Navis G, Smilde TD, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 872-8.
 60. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
 61. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al. 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.
 62. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 188-95.
 63. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1268-74.
 64. 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; 122: 265-72.
 65. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
 66. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
 67. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72-7.
 68. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1207-11.
 69. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351: 585-92.