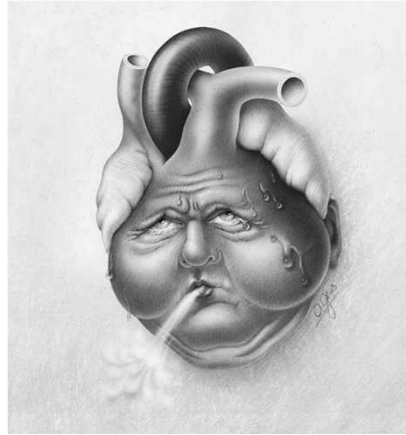
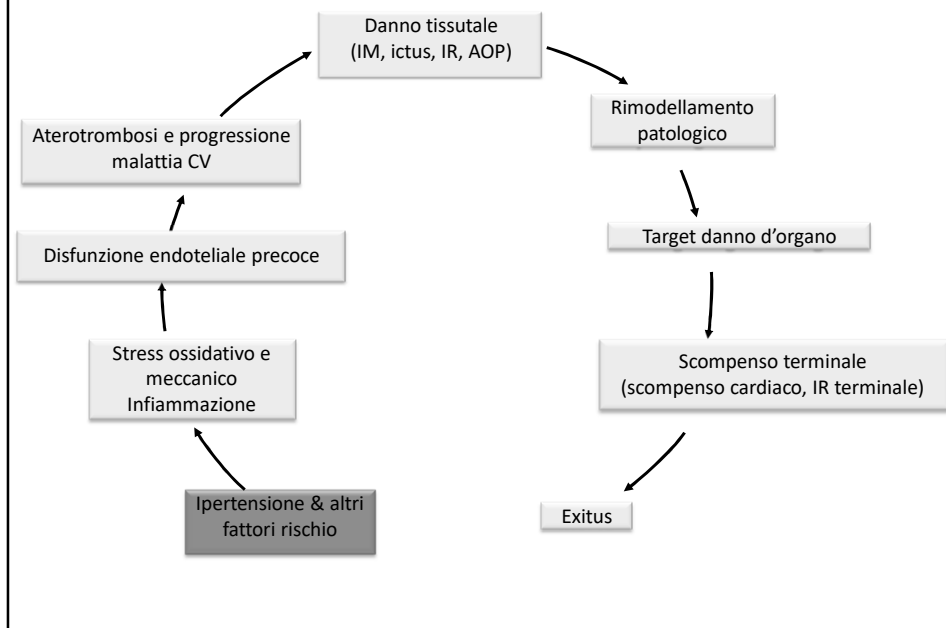


SCOMPENSO CARDIACO

Roberto Manfredini & Marco Vaccari
17 novembre 2017



Continuum fisiopatologico cardiovascolare e renale



Definizione

Il cuore si definisce scompensato (o insufficiente) quando risulta incapace di pompare un flusso di sangue adeguato alle necessità dell'organismo.



Heart Disease and
Stroke Statistics

2016 Update



AHA Statistical 2016 Update, Circulation 2016

Fisiopatologia

Il cuore adatta costantemente la propria gittata ai bisogni metabolici dell' organismo grazie alla combinazione di vari fattori (che determinano la gittata sistolica)

Pre-carico

Inotropismo

Post-carico

Frequenza cardiaca

Fisiopatologia

1. Frequenza cardiaca

Gittata cardiaca: gittata sistolica x frequenza cardiaca

Fisiopatologia

2. Pre-carico

Volume ematico totale
Distribuzione del volume ematico
Posizione del corpo
Tono venoso
Spremitura muscolare
Pressione intratoracica
Distensibilità cardiaca
Effetto aspirante
Contrazione atriale
Frequenza cardiaca

Fisiopatologia

3. Stato inotropo del miocardio

Catecolamine circolanti
Farmaci inotropi positivi
Effetto inotropo della frequenza
Ipossia, ipercapnia, acidosi
Farmaci inotropi negativi
Perdita di tessuto contrattile

Fisiopatologia

4. Post-carico

Se il cuore si adatta ad un aumento di pressione mantenendo costante la gittata sistolica, finisce per compiere un lavoro *maggiore*.

↑ consumo energetico (contrazione) → ↑ consumo di O₂ =
↓ rendimento meccanico

Fisiopatologia

Rendimento (per una macchina) = $\frac{\text{lavoro svolto}}{\text{energia spesa}}$

Il cuore ha un rendimento *basso*: 20-25% dell'energia consumata

Quanto maggiore è il fattore pressione nel determinare il lavoro cardiaco, tanto minore è il rendimento.

Se un aumento del post-carico si mantiene a lungo nel tempo, il ventricolo mette in atto un altro meccanismo di compenso (l'*ipertrofia*).

Cause di scompenso (1)

Carico di lavoro eccessivo

- di pressione (ipertensione, stenosi aortica)
- di volume (insufficienza aortica, mitralica)

Perdita di parte del tessuto contrattile (cardiopatìa ischemica)

Compromissione diffusa delle fibre miocardiche (cardiomiopatie, miocarditi)

Cause di scompenso (2)

Condizioni che impongono una cronica gittata eccessiva

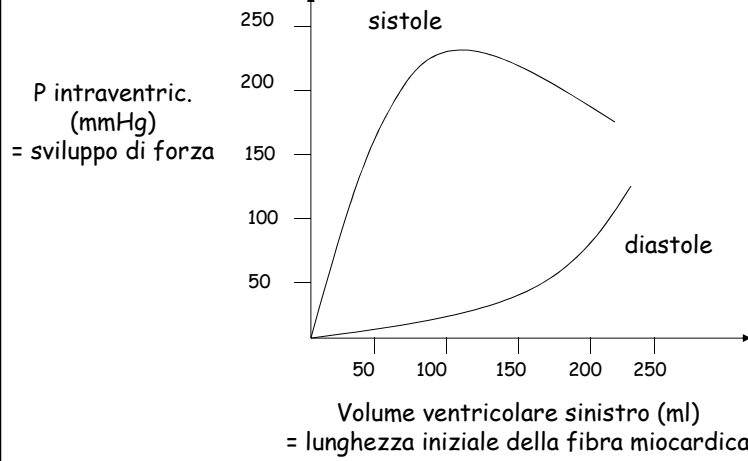
anemia grave, ipertiroidismo, fistola A/V, beri-beri, m. di Paget

Carico di lavoro acuto improvviso

Ostacolo al riempimento cardiaco

Meccanismi di adattamento cardiaco

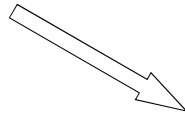
Relazione di Frank-Starling



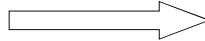
Definizione: entro limiti fisiologici, tanto più il cuore si riempie durante la diastole, tanto maggiore sarà la quantità di sangue pompata in aorta in sistole

Fisiopatologia

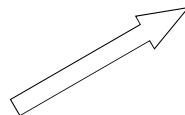
Sovraccarico di volume



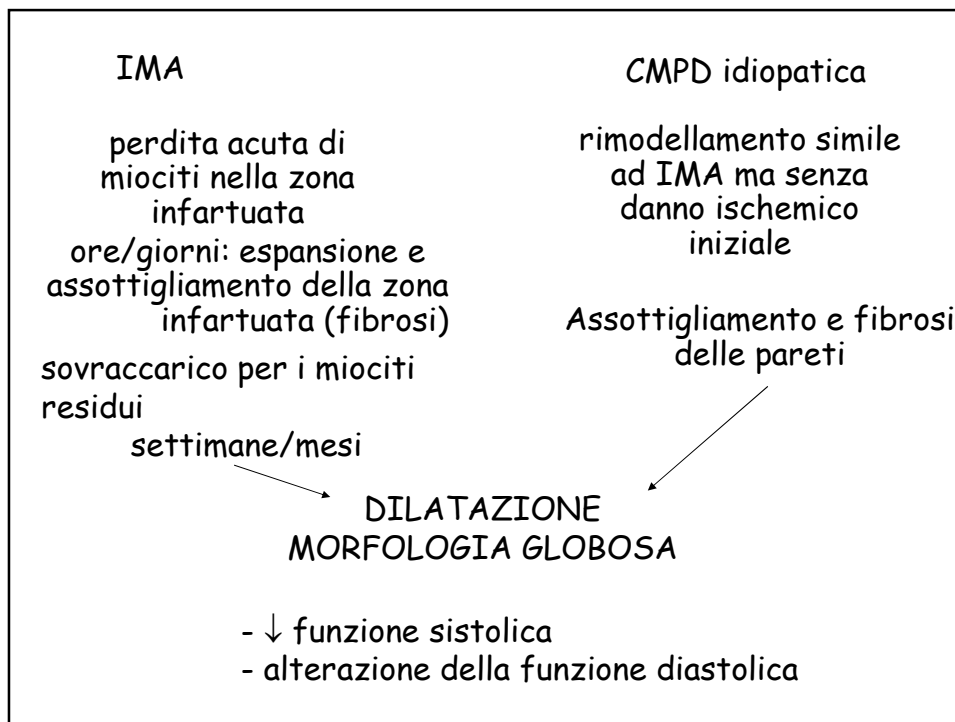
Sovraccarico di pressione



Ischemia



Rimodellamento ventricolare



Meccanismi fisiopatologici

Remodeling ventricolare: insieme di cambiamenti molecolari e cellulari; processo di adattamento nell'adulto o patologico

Comprende:

- alterazioni nell'espressione genica
- aumento della massa miocardica e ipertrofia dei miociti
- cambiamenti in quantità e qualità della matrice
- apoptosi e morte cellulare
- insufficienza mitralica
- coinvolgimento del sistema di conduzione

Meccanismi di adattamento sistemico

Iperperfusione periferica

↑ estrazione O₂ dal sangue arterioso (↑2-3 DPG), ↓ saturazione O₂ (dal 70 al 55%)

Redistribuzione della gittata cardiaca → attivazione SNA → stimolazione FC e contrattilità
vasocostrizione arteriolare in alcuni distretti (cute e visceri) mantenendo la perfusione a cuore e cervello. Il rene non viene protetto: ipoperfusione → attivazione SRAA.

Meccanismi di compenso

Portata cardiaca insufficiente



Meccanismi di compenso
neurormonali

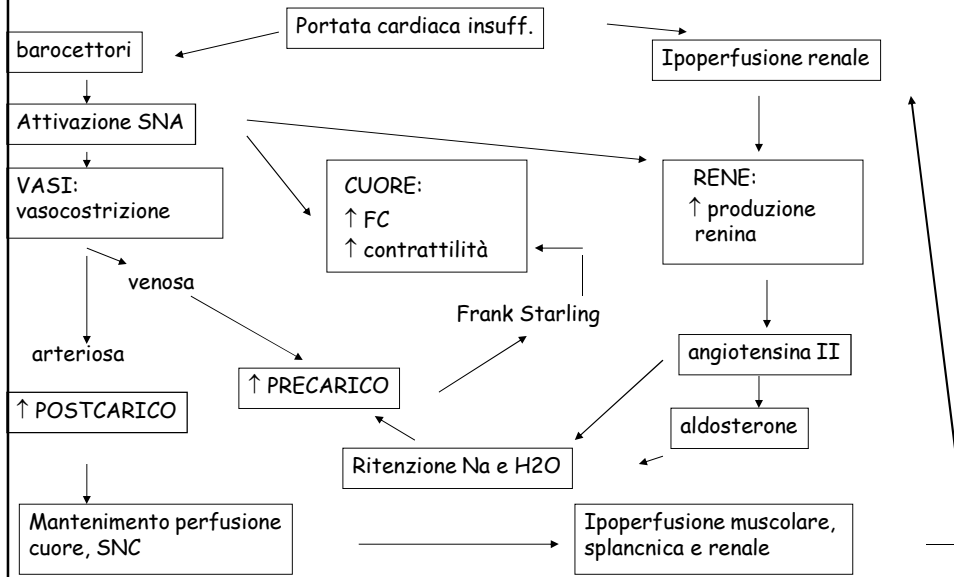


- Attivazione adrenergica (SNA)
- Attivazione sistema renina angiotensina aldosterone (SRAA)

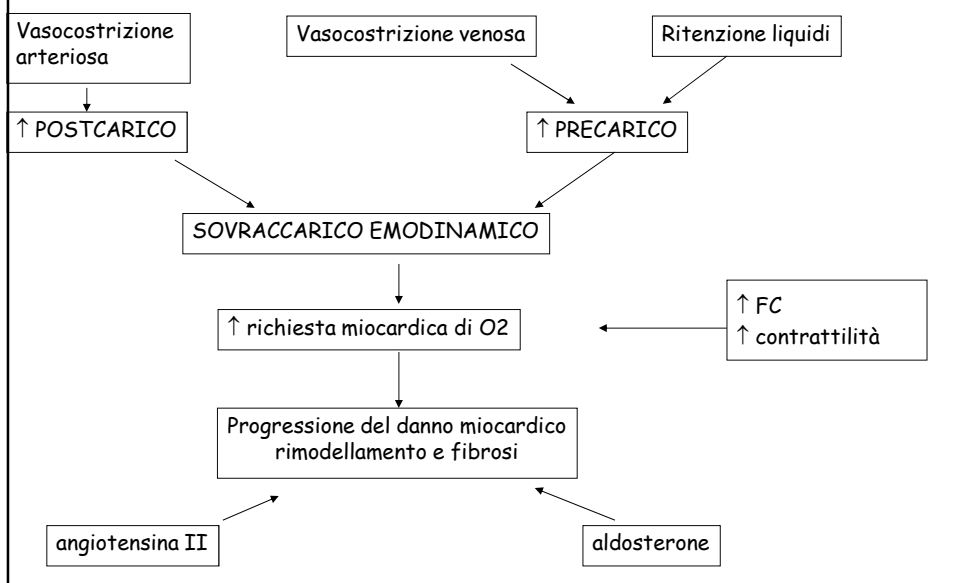
Scopo: mantenere adeguata perfusione sistemica

Effetto a lungo termine: innescano un circolo vizioso che peggiora la funzionalità cardiaca

Meccanismi di compenso neuro-ormonali



Meccanismi di compenso neuro-ormonali effetti a lungo termine



Cause

Cardiopatìa ischemica
Cardiopatìa ipertensiva
Valvulopatie
Cardiopatìe congenite

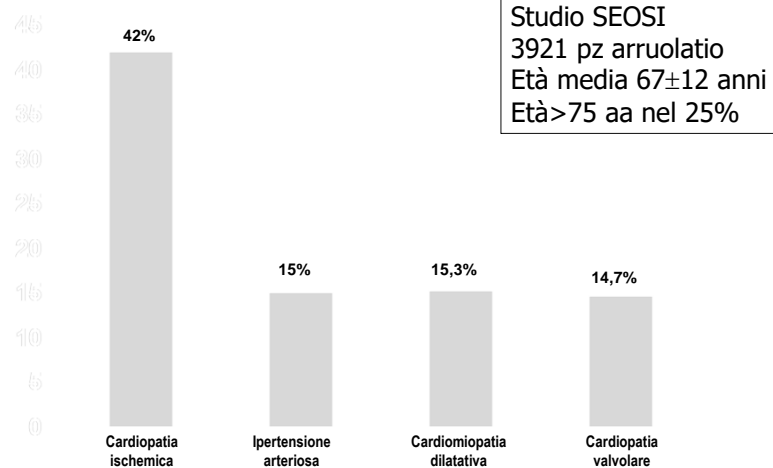
Cardiomiopatie

Dilatativa

Ipertrofica

Restrittiva

Eziologia



Eur Heart J 1997;18:1457

Definizioni

1. acuto (edema polmonare acuto, shock cardiogeno) vs cronico (frequenti riacutizzazioni)
2. destro (congestione venosa sistemica) vs sinistro (congestione venosa polmonare)
3. sistolico (disfunzione sistolica del ventricolo sinistro) vs diastolico (segni e sintomi di scompenso cardiaco, ma con funzione sistolica conservata)

Definizioni

4. a bassa gittata (riduzione della portata cardiaca)
vs ad alta gittata (anemia, tireotossicosi, gravidanza, fistola artero-venosa)
5. retrogrado (il sangue si accumula "a monte" del cuore) vs anterogrado (inadeguato apporto di sangue con il sistema arterioso)

Fattori precipitanti

Ipertensione arteriosa

Rapido innalzamento della pressione arteriosa

Infarto miocardico

Ipertiroidismo

Sospensione della terapia

Fattori precipitanti

Infezioni

Maggiore suscettibilità ad infezioni polmonari

Aumento richieste metaboliche per febbre, tachicardia, ipossiemia

Anemia

Le richieste metaboliche possono essere soddisfatte solo da un aumento della portata cardiaca che non sempre il cuore è in grado di garantire

Aritmie

Tachiaritmie: riducono la durata della fase di riempimento ventricolare

Bradicardie: riducono la portata cardiaca (FC X GS)

Perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare

Alterazioni conduzione intraventricolare: riduzione efficacia contrazione ventricolare

Sintomi

Dispnea

conseguenza della congestione polmonare che provoca edema interstiziale e riduce la distensibilità dei polmoni.

▲ lavoro dei muscoli respiratori. All'inizio, si manifesta solo per sforzi intensi, poi, con il progredire della malattia, per sforzi di minore entità, ed infine a riposo.

Classificazione NYHA

- **Classe I** pazienti cardiopatici senza sintomi
- **Classe II** pazienti cardiopatici che stanno bene a riposo ed hanno sintomi (dispnea) solo per sforzi di intensità ordinaria
- **Classe III** pazienti cardiopatici che stanno bene a riposo ed hanno sintomi (dispnea) anche per sforzi di intensità inferiore alla ordinaria
- **Classe IV** pazienti cardiopatici con sintomi anche a riposo


Heart failure functional status assessment

Class I	Class II	Class III	Class IV
Asymptomatic heart failure ejection fraction (EF) <40%	Mild symptomatic heart failure with ordinary exertion	Moderate symptomatic heart failure with less than ordinary exertion	Symptomatic heart failure at rest

Ortopnea

Dispnea presenta in posizione supina, alleviata dalla posizione seduta.

Meccanismo: in posizione supina si verifica una redistribuzione dei liquidi dalle estremità inferiori verso il torace con conseguente congestione venosa polmonare.

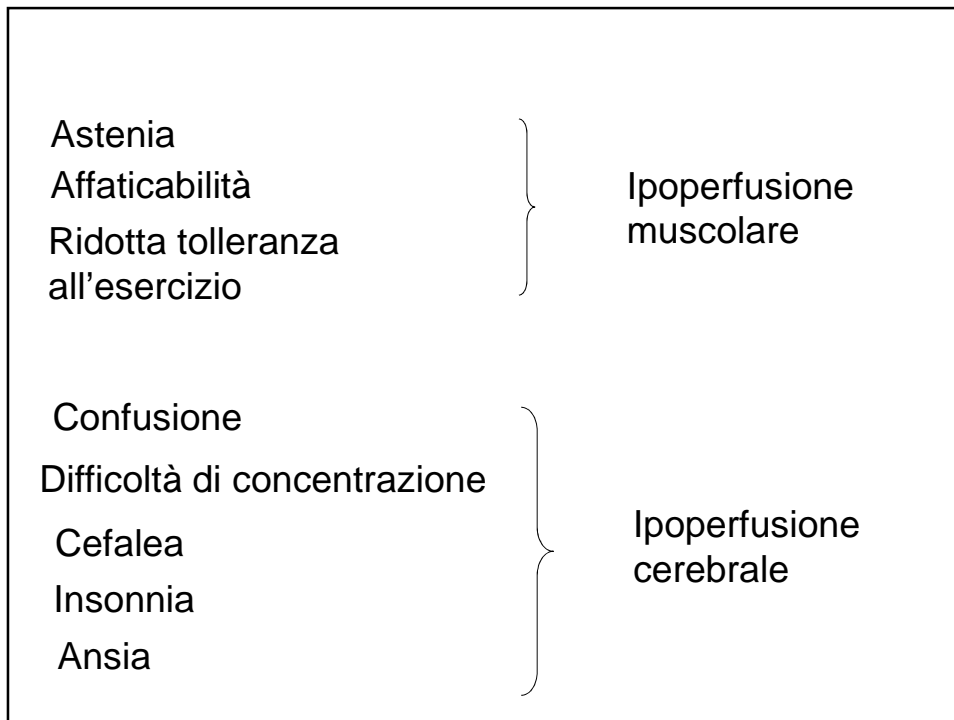


Dispnea parossistica notturna

Gravi episodi di dispnea improvvisa e tosse che insorgono durante la notte e risvegliano il paziente

Meccanismo: -Aumento del ritorno venoso in posizione supina-Depressione centri respiratori durante il sonno





I sintomi: FATICA

- Descritta come: stanchezza, debolezza alle gambe, dolore alle cosce durante il cammino, fatica quando si fa uno sforzo
- Per obbiettivare:
 - test cardiopolmonare
 - test del cammino dei 6 minuti

I sintomi: FATICA

Assenza di correlazione tra emodinamica centrale, in particolare pressioni di riempimento ventricolare, e la severità dell'intolleranza allo sforzo

Determinante della fatica: disfunzione muscolare

- atrofia muscolare
- alterazione del metabolismo muscolare

Cause:

- ridotta perfusione del muscolo
- anormalità istologiche e biochimiche
- decondizionamento fisico
- malnutrizione
- stato catabolico
- atrofia, ridotta forza muscolare e resistenza

Alcune domande per investigare la dispnea e la fatica

- In che circostanze le manca il fiato?

- Quanto riesce a camminare senza problemi in pianura? E in salita?

- Quanti scalini riesce a salire?

- Riesce a portare i pacchi della spesa? Fino a che peso?

- Ha difficoltà sessuali?

- Riesce a lavarsi senza sintomi ? E a vestirsi? E a mangiare?

- E' autonomo nei movimenti dentro casa (andare in bagno, scendere la letto,..)?

- Ha tosse? Tossisce quando fa uno sforzo? Ha catarro?

- Quanti cuscini usa la notte per dormire? Ha degli episodi improvvisi di fame d'aria di notte? Comincia a tossire quando si sdraia? Ha bisogno di mettersi seduto nel letto? O di alzarsi? Ha bisogno di utilizzare l'ossigeno?

I sintomi: EDEMA

Sintomo di ritenzione idrica/congestione

- edemi declivi (arti inferiori, sacrale, generalizzato)
- nicturia, oliguria
- nausea, perdita di appetito
- senso di pienezza post-prandiale
- dolore e tensione addominale
- stipsi
- dolore al quadrante superiore dx (congestione epatica)
- contrazione della diuresi e aumento del peso

Alcune domande per investigare la ritenzione idrica

- Urina meno del solito? Urina più di giorno o di notte?

- Ha mai le caviglie gonfie? Le rimane evidente il segno dell'elastico della calza? Le scarpe sono diventate strette?

- E' aumentato di peso?

- Deve allargare la cintura dei pantaloni?

- Si sente subito pesante dopo mangiato? Ha dolori all'addome?

- Ha ridotto l'appetito? E' diventato stitico?

Altri sintomi: TOSSE

In genere di tipo non produttivo, a volte associata ad emottisi

Scatenata da: sforzo fisico, decubito supino, riposo notturno

La genesi risiede nella congestione della mucosa bronchiale con eccessiva produzione di muco; la rottura dei capillari bronchiali distesi e congesti causata dalla tosse provoca l'emottisi

Altri sintomi: SINTOMI CEREBRALI

Confusione disturbi della memoria e dell'attenzione, ansia, insonnia, depressione; lipotimie e sintomi possono essere associate a bassa pressione

Sono legati al basso flusso cerebrale cronico, a volte aggravati da un'insufficienza renale e/o epatica.

Altri sintomi: ANGINA

La causa più frequente di scompenso cardiaco è la cardiopatia ischemica.

Valutare

- stabilità
- instabilità
- comparsa a riposo
- utilizzo di nitrati sl

Insufficienza cardiaca destra

- ipertensione venosa grande circolo
- stasi epatica: dilatazione vene giugulari, aumento volume fegato (epatomegalia molle dolente), edemi arti inferiori (mollì, indolori e simmetrici; aumento di peso)
- versamenti liquidi in sierose: pleure, peritoneo, pericardio (fino al quadro dell'anasarca)

Anoressia

Gonfiore addominale

Congestione
portale

Dolenzia addominale

Stipsi

Nausea

Reperti obiettivi

Terzo tono

Crepitii/rantoli polmonari bilaterali

Versamento pleurico (più frequentemente destro)

Epatomegalia dolente (fegato da stasi)

Edemi declivi simmetrici

Estremità fredde, sudate, possibile cianosi labiale e ungueale

Cachessia Anoressia
 Alterazione assorbimento intestinale
 ↑ richieste O₂ per muscoli respiratori
 Citochine

Esami ematochimici: EMOCROMO

- può aiutare a scoprire che l'instabilizzazione è stata causata da anemia
- Un ematocrito inferiore al 25% può produrre sintomi e segni di scompenso anche in paziente senza cardiopatia
- La presenza di anemia con un basso ematocrito può anche essere la conseguenza di una diluizione; al contrario un elevato ematocrito indica emoconcentrazione, ma può anche suggerire una causa polmonare della dispnea.
- La prevalenza di anemia in corso di SCC aumenta con la gravità clinica

Esami ematochimici: FUNZIONALITA' RENALE

L'azotemia e la creatininemia sono utili

- nel differenziare lo scompenso dalla malattia renale
- per monitorare l'insufficienza renale secondaria e gli effetti collaterali dei farmaci

I diuretici causano un lieve innalzamento dell'azotemia, con creatinina normale o lievemente elevata, sodio normale o ridotto.

Nell'insufficienza pre-renale, i livelli di azotemia sono sproporzionalmente elevati rispetto alla creatinina.

Un trattamento aggressivo con diuretico può indurre una marcata riduzione della VFG e ipokalemia.

Gli ACE-inibitori possono causare un aumento della creatininemia con normale azotemia.

Esami ematochimici: FUNZIONALITA' RENALE

E' buona norma ottenere un controllo della funzionalità renale:

- ogni 6 mesi nei pazienti stabili, in terapia ottimizzata
- in corso di incremento della dose di ACE-inibitore, sartanico e spironolattone
- al termine della titolazione degli stessi farmaci
- in caso di necessità di brusco aumento della dose di diuretico (congestione)
- se necessaria associazione di più diuretici

Esami ematochimici: ELETTROLITI (*Na, K, Mg*)

IPOPOTASSIEMIA:

- effetto collaterale del diuretico (con l'ipomagnesemia)
- rischio grave di aritmie ventricolari pericolose

IPERPOTASSIEMIA:

- può essere secondaria ad insufficienza renale o ad un eccesso di supplementazione potassica
- effetto collaterale dell'antialdosteronico (spironolattone), degli altri diuretici risparmiatori di potassio, dell'ACE-inibitore/sartanico.

La potassiemia dovrebbe essere 4.0 e 5.0 mEq/l

Esami ematochimici: ELETTROLITI (*Na, K, Mg*)

IPONATRIEMIA ($\text{Na} < 134 \text{ mEq/l}$),

- conseguenza di emodiluizione (congestione)
- conseguenza di eccessivo dosaggio di diuretico (elevata natriuresi)
- segno di marcata attivazione del sistema renina-angiotensina o di insufficienza renale

-importante indice prognostico sfavorevole

Esami ematochimici: FUNZIONALITA' EPATICA

- Un valore elevato di γ -GT può indicare SC
- aumenti di bilirubina, fosfatasi alcalina e transaminasi sono conseguenza della congestione.
- l'ipoalbuminemia ($< 3\text{g/dl}$) è conseguenza della malnutrizione, o legata a malattia renale ed epatica; l'ipoalbuminemia può causare congestione ed edemi
- Transaminasi e bilirubina correlano con la mortalità.

Esami ematochimici: ESAME URINE

- La presenza di proteinuria suggerisce una malattia renale, di glicosuria un diabete scompensato, di ematuria o di un tappeto cellulare di glomerulonefrite o cistite.
- In alcuni casi può essere indicato il rilievo dell'escrezione renale degli elettroliti nelle 24 ore.

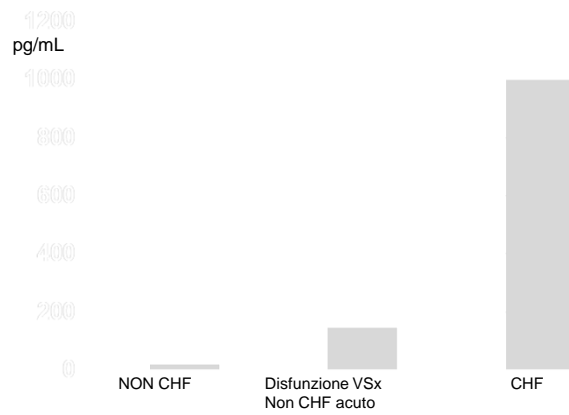
Esami ematochimici: ORMONI TIROIDEI

Il T4 e il TSH (ormone ipofisario stimolante la tiroide) vanno controllati nel caso di fibrillazione atriale *de novo* o parossistica, di sospetto clinico di distiroidismo o se il paziente ha più di 65 anni.

E' necessario il periodico controllo della funzionalità tiroidea in pazienti in terapia con amiodarone

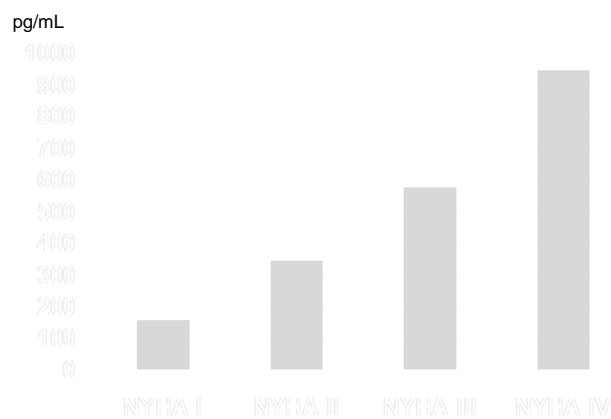
Esami strumentali: BNP

1. Come marker diagnostico di SC



Esami strumentali: BNP

2. Come marker della severità dello SC

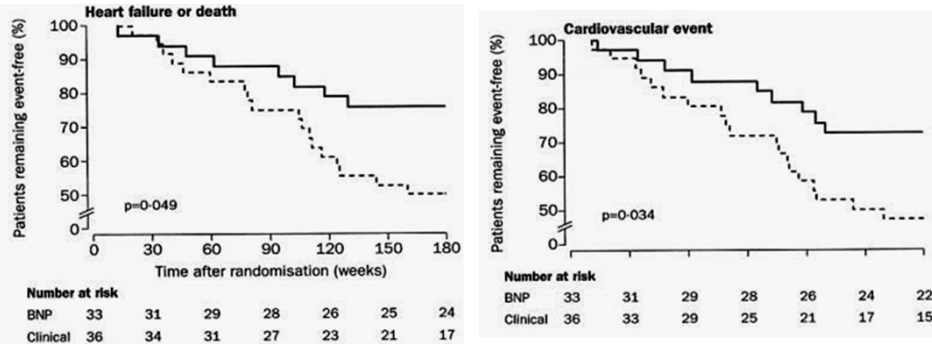


Maisel AS et al. NEJM 2002;347:161

Esami strumentali: BNP

3. Come monitoraggio dell'intervento terapeutico

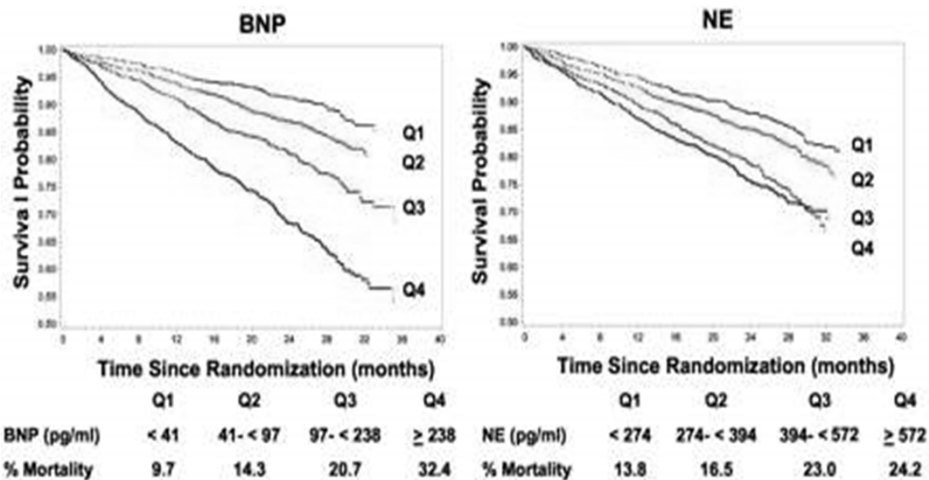
N 69 pz con FE <40%, NYHA II-IV,
randomizzati a trattamento clinico standard verso trattamento
guidato dal dosaggio del BNP



Troughton RW. Lancet 2000;355:1126

Esami strumentali: BNP

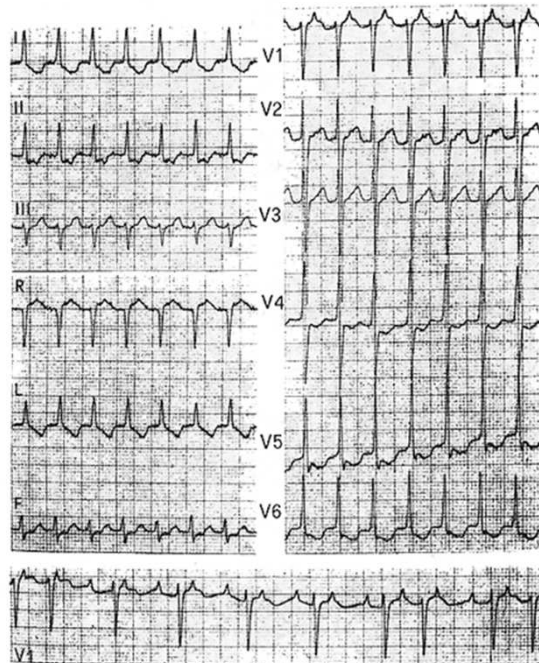
4. Come indice prognostico

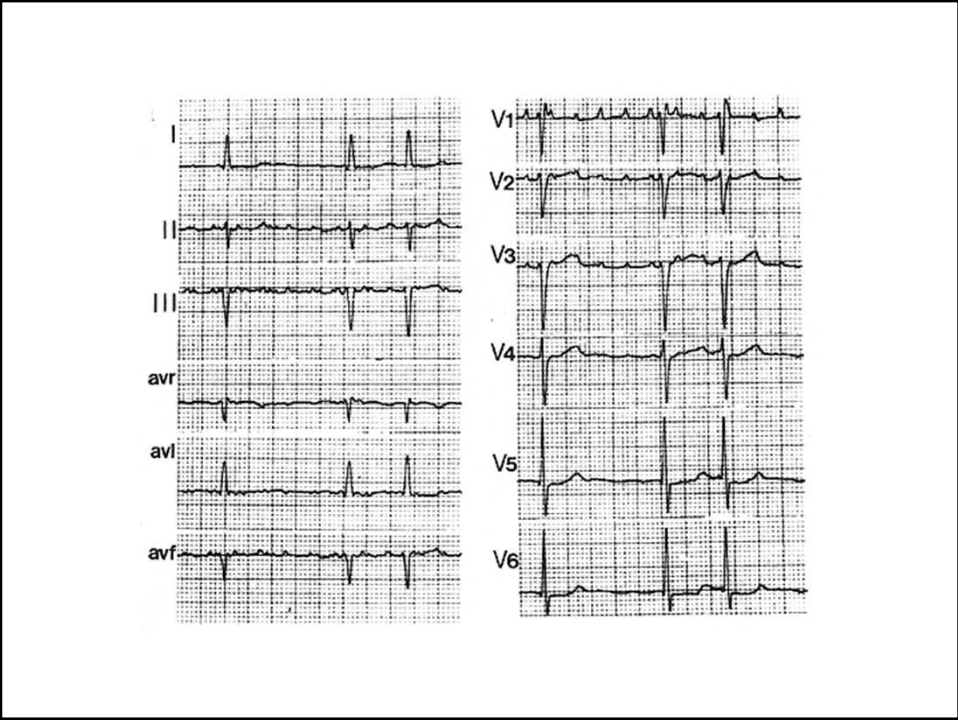
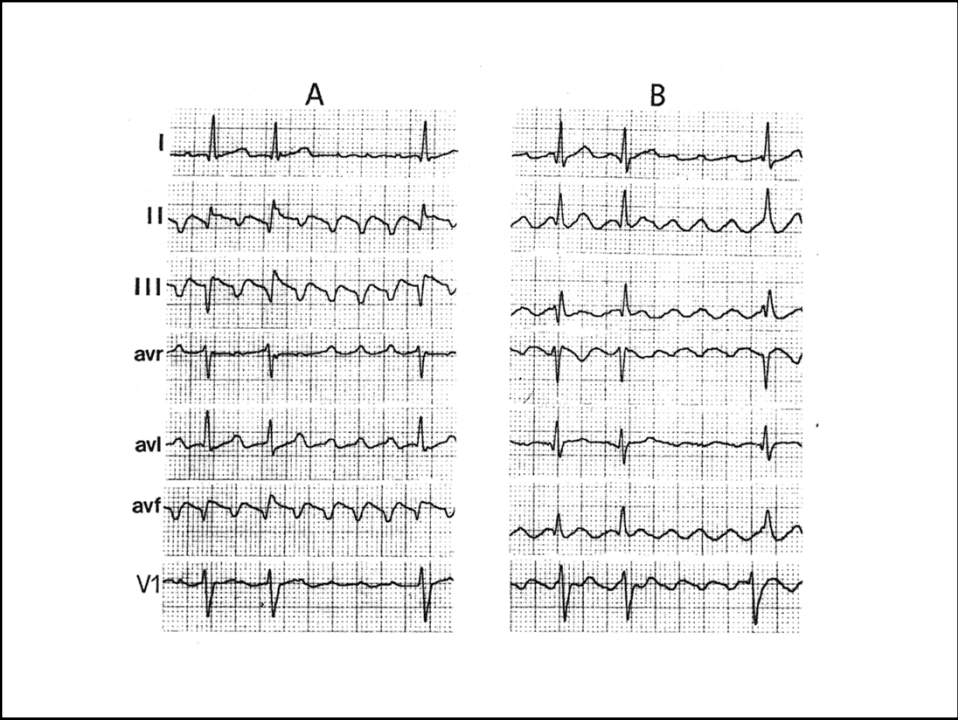


Val-HeFT: Anand, Circulation 2003

ECG

- FC
- Ritmo
- Ischemia in atto o pregressa
- Alterazioni metaboliche (elettrolitiche) o farmacologiche (digitale, antiaritmici)





RX TORACE

- Dimensioni e morfologia ombra cardiaca
- Congestione e vascolarizzazione polmonare
- Versamento pleurico

ECOCARDIOGRAMMA

- Dimensioni camere cardiache e spessori parietali
- Motilità parietale
- Funzione sistolica
- Funzione diastolica
- Funzionamento valvole cardiache
- Ipertensione polmonare
- Versamento pericardico

Classe NYHA I

ACE inibitori o sartani
Beta bloccanti

Classe NYHA II

ACE inibitori o sartani
Beta bloccanti
Diuretici

Classe NYHA III

ACE inibitori o sartani
Beta bloccanti
Diuretici
Antialdosteronici
Digitale

Classe NYHA IV

ACE inibitori o sartani
Beta bloccanti
Diuretici
Antialdosteronici
Digitale
Terapia ibrida
Trapianto cardiaco

DIURETICI

Efficacia sintomatica

Più rapida (ore/ giorni) rispetto a ACE inibitori e β bloccanti (sett/mesi)

Non possono essere utilizzati in monoterapia (incapaci di mantenere stabilità a lungo termine)

Obiettivo: calo ponderale 0,5-1 kg/die

Proseguire trattamento anche dopo la risoluzione dei sintomi

Quali?

Diuretici dell'ansa (furosemide)

Sono i più utilizzati, mantengono efficacia anche con funzione renale compromessa

Tiazidici

Perdono efficacia per clearance creatinina < 20 ml/min

DIURETICI

Effetti negativi

ipokaliemia
ipotensione
peggiore funzione renale
Nel trattamento cronico: inibizione (\uparrow riassorbimento Na)
rebound (\downarrow escrezione Na sotto i livelli basali
quando finisce l'effetto del farmaco)

Pz refrattari

Meccanismo: \downarrow assorbimento intestinale per edema parete e riduzione flusso splancnico nell'insufficienza cardiaca scompensata

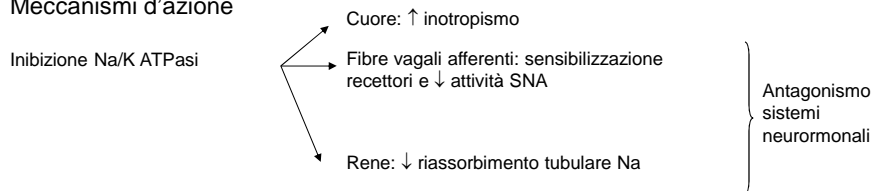
Possibili soluzioni: -somministrazione ev (anche continua)
-associazione diuretico dell'ansa + tiazidico (blocco sequenziale nefrone)
-dopamina a dosaggio renale

Attenzione!

FANS e inibitori COX2 \downarrow azione diuretici e peggiorano funzionalità renale nei pz in trattamento con diuretici

DIGITALE

Meccanismi d'azione



Indicata nei pz sintomatici nonostante trattamento con ACE inibitori e β bloccanti.

Non suff. come unico inotropo nello scompenso acuto severo.

Migliora sintomi e qualità di vita. Scarso effetto sulla mortalità.

Dose di inizio e mantenimento 0,125-0,25 mg/die.

(0,125 mg preferibile negli anziani)

Livello ematico utile per valutare tossicità, non efficacia.

DIGITALE

Controindicazioni

Malattia del nodo del seno

BAV

Attenzione per trattamento concomitante con farmaci che rallentano la conduzione SA o AV (amiodarone, β bloccanti)

Effetti negativi

{
aritmie
sintomi GI: anoressia, nausea, vomito
sintomi neurologici: disorientamento, confusione

ACE INIBITORI

Indicati in tutti i pazienti con scompenso cardiaco sistolico e/o dilatazione ventricolo sinistro, in assenza di controindicazioni

→ angioedema
insuff. renale acuta anurica
con attenzione: PA sistolica < 80 mmHg
creatinina > 3 mg/dl
stenosi bilat. arterie renali
K > 5,5 mmol/l

Di solito associati a β bloccanti e talvolta a digitale

Sempre associati a diuretici nei pz con progressi episodi di ritenzione idrica

La risposta richiede settimane o mesi

Proseguire trattamento, anche se i sintomi non migliorano, per \downarrow rischio morte e ospedalizzazione

No differenze su sintomi e sopravvivenza tra i diversi ACEi

ACE INIBITORI

Iniziare a basse dosi e aumentare fino al dosaggio pieno, o dosaggio massimo tollerato

→ No differenze su sintomi e sopravvivenza tra alte e basse dosi, ma dosi > riducono il rischio di ospedalizzazione

Controllare creatinina e K dopo 1-2 settimane

Effetti negativi

ipotensione: più freq. nei pz disidratati e dopo la prima dose

iperkaliemia

tosse: freq. 8-10%

entro il primo mese di trattamento

scompare dopo 1-2 sett. dalla sospensione

peggioramento funzione renale nei pz con scompenso cardiaco grave (nei quali la filtrazione glomerulare è più strettamente dipendente da vasocostrizione arteriola efferente da parte dell'AI)

insufficienza renale acuta anurica

angioedema

β BLOCCANTI

→ Carvedilolo, Metoprololo

Indicati in tutti i pazienti con scompenso cardiaco sistolico STABILI

→ Nessuna o minima evidenza di ritenzione o deplezione di volume
No recente trattamento con inotropi
No recente ricovero in terapia intensiva

in assenza di controindicazioni

→ Broncopatia ostruttiva
Bradicardia sintomatica
BAV avanzato

} Se non PM

Effetti additivi (↓ rischio morte e ospedalizzazione) in pz già trattati con ACE inibitori

Associazione con ACEi migliora i sintomi e ↓ rischio di morte più che il semplice ↑ dose di ACEi

Iniziare a basse dosi e aumentare fino al dosaggio pieno, o dosaggio massimo tollerato

β BLOCCANTI

Proseguire trattamento, anche se i sintomi non migliorano, per ↓ rischio morte e ospedalizzazione. Sospendere temporaneamente se peggioramento clinico (ipoperfusione)

La risposta richiede 2-3 mesi

{ FE: ↓ nelle prime settimane
ritorna al valore iniziale alla 4° settimana
migliora di 5-10 unità al 3° mese

{ Volume telesistolico
e telediastolico e
Massa V. sx } ↓ dal 4° al 12° mese

REVERSE REMODELING

Effetti negativi

{ ritenzione liquidi
bradicardia, BAV
ipotensione: prev. se anche azione α bloccante (es. carvedilolo)
entro 24-48 ore dalla 1° somministrazione o incremento di dose

ANTAGONISTI ALDOSTERONE (spironolattone)

Indicato a basse dosi (25 mg/die) in pz sintomatici (classe III-IV NYHA) nonostante trattamento pieno, con creatinina < 2,5 mg/dl e K < 5,5 mmol/l

↓ rischio di morte e ospedalizzazione

↓ deposizione collagene e quindi fibrosi miocardica

ANTAGONISTI RECETTORE ANGIOTENSINA II

In alternativa ad ACE inibitori in presenza di angioedema o tosse

NON consigliata l'associazione con ACE inibitori

Evidence-Based Medicine

→ Secondo i principi della EBM, si devono seguire nel singolo caso clinico le linee-guida derivanti dai risultati dei trials clinici controllati....

... ma ...

→ “...Molti dei problemi che i Geriatri incontrano nella loro pratica clinica non sono mai stati osservati né mai lo saranno in trials controllati...”

Grimley Evans, Age Ageing 1995

Cosa ci dicono i grandi “Randomized Clinical Trials” sullo SCC?

	ACE-i Metanalisi Pts 12763	ACE-i vs AR-AT1 ELITE II Pts 3150	AR-AT1 VAL-HeFT Pts 5011	β-blocc. Metanalisi Pts 9711	Anti-Aldost. RALES Pts 822	Digitale DIG Pts 3397
Età	61±11	71±7	67±10	61±10	65±12	63±11
Uomini (%)	81%	70%	71%	73%	73%	78%
NYHA III-IV	no IV	48%	40% (III)	46%	95%	33%
Comorbidità	no	no	no	no	no	no
Disabilità	no	no	no	no	no	no

Trial clinici vs. pratica clinica "Popolazione Target"		
	Trial	Pratica clinica
Età (anni)	50-65	≥75
Sesso	M>F	F>M
Diagnosi	SCC diagnosi principale	comorbidità
Terapia	mirata allo SC	polifarmacoterapia
Compliance	ottimale	variabile, spesso bassa

Associazione tra comorbidità e morte in >65enni scompensati		
COMORBIDITÀ	Risk ratio	95% IC
Insufficienza/malattie respiratorie	2.34	2.27-2.41
Insufficienza renale acuta	1.46	1.38-1.54
Insufficienza renale cronica	1.65	1.58-1.73
Alzheimer	1.24	1.20-1.29
Cerebrovasculopatia cronica	1.23	1.15-1.31
BPCO/bronchiectasie	1.12	1.09-1.16
Depressione	1.07	1.02-1.13
Diabete mellito	1.11	1.07-1.14

Risk ratio aggiustato per razza, età, sesso, tipo di assistenza (cardiologo, medico di famiglia, altro specialista), località di residenza in rapporto ai posti letto e al numero e specialità dei medici dell'ospedale locale

Baunstein, JACC 2003



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Table I.1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Table I.2 Level of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Pharmacological treatments indicated in patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
An ACE-I ^d is recommended, in addition to a beta-blocker, for symptomatic patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	2, 163-165
A beta-blocker is recommended, in addition to an ACE-I ^d , for patients with stable, symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	167-173
An MRA is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACE-I ^d and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	174, 175

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.
^dOr ARB if ACEI is not tolerated/contraindicated

Other pharmacological treatments recommended in selected patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Diuretics			
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B	178, 179
Diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with signs and/or symptoms of congestion.	IIa	B	178, 179
Angiotensin receptor neprilysin inhibitor			
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA ^d	I	B	162
I₁-channel inhibitor			
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization or cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B	180
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIa	C	181
ARB			
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	B	182
An ARB may be considered to reduce the risk of HF hospitalization and death in patients who are symptomatic despite treatment with a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA.	IIb	C	-
Hydralazine and isosorbide dinitrate			
Hydralazine and isosorbide dinitrate should be considered in self-identified black patients with LVEF ≤35% or with an LVEF <45% combined with a dilated LV in NYHA Class III-IV despite treatment with an ACE-I a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIa	B	183
Hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFrEF who can tolerate neither an ACE-I nor an ARB (or they are contra-indicated) to reduce the risk of death.	IIb	B	184
Other treatments with less-certain benefits			
Digoxin			
Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB), a beta-blocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF-hospitalizations).	IIb	B	185
N-3 PUFA			
An n-3 PUFA ^d preparation may be considered in symptomatic HF patients to reduce the risk of cardiovascular hospitalization and cardiovascular death.	IIb	B	186