

le Pagine

Insufficienza

Da: Curr Opin Anesth

Insufficienza cardiaca sistolica

Dati recenti

L'insufficienza cardiaca sistolica ventricolare sinistra è una malattia ad alto rischio per i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca e non-cardiaca e rappresenta un impegno importante per l'anestesista. L'uso dell'ecocardiografia perioperatoria è ben consolidato per la diagnosi urgente in sala operatoria ed ha una maggiore affidabilità rispetto alla diagnosi basata su biomarkers. Sebbene la mortalità associata alla malattia cardiovascolare diminuisca, la mortalità associata a insufficienza cardiaca sistolica è maggiore del 50% dopo 5 anni. Di conseguenza, il numero di dispositivi di assistenza ventricolare sinistro crescono rapidamente e comprendono circa il 30-40% dei pazienti con situazione clinica disperata. Il supporto vitale extracorporeo per l'insufficienza cardiaca acuta richiede ulteriori studi per documentare possibili indicazioni ed effetti collaterali.

Riassunto

Recenti progressi nell'ambito dell'anestesia cardiovascolare comprendono l'uso dell'ecocardiografia perioperatoria, presidi per l'assistenza meccanica della circolazione e una gestione farmacologica personalizzata.

Parole chiave

Cardiochirurgia, ecocardiografia, presidi per l'assistenza meccanica della circolazione, levosimendan, insufficienza cardiaca sistolica.

Punti chiave

- Sebbene la mortalità per malattie cardiovascolari (CVD) tende a ridursi, la sopravvivenza a 5 anni dell'insufficienza cardiaca resta circa al 50%;
- La mancata diagnosi e trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca presentano un rischio elevato di scompenso acuto nel perioperatorio;
- Per ottenere la migliore prognosi, la diagnosi e la terapia devono essere trattati da medici esperti (terapia con inotropi/assistenza meccanica);
- Diversi pazienti ricevono presidi di assistenza ventricolare sinistra a flusso continuo come terapia per lo scompenso cardiaco. Gli anestesisti devono avere familiarità con la gestione dei progressi tecnologici in quest'ambito (coagulazione, TEE).

Introduzione

L'insufficienza cardiaca è una condizione clinica terminale che si presenta con un'ampia varietà di condizioni cardiache. Ha una prevalenza alta, interessa oltre 5,7 milioni di americani di età superiore a 20 anni e un aumento previsto del 46% dal 2012 al 2030, che porta a oltre 8 milioni di americani che ne saranno affetti e più di 23 milioni nel mondo; l'insufficienza cardiaca ha una notevole importanza per i servizi sanitari anche dal punto di vista economico.

L'insufficienza cardiaca interessa soprattutto i soggetti anziani e colpisce il 6,6% dei maschi e il 4,8% delle femmine con un'età compresa tra 60 e 79 anni, con una maggiore prevalenza delle femmine tra i soggetti maggiori di 80 anni (10,6% maschi e 13,5% femmine). Tra tutti i soggetti (con insufficienza cardiaca asintomatica o clinicamente evidente) la prevalenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra è del 6%. La disfunzione sistolica ventricolare sinistra comprende pazienti affetti da insufficienza cardiaca e una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (HFrEF), rispetto ai pazienti con insufficienza cardiaca diastolica e frazione di eiezione conservata (HFpEF).

La mortalità complessiva resta elevata con il 50% dei pazienti che muoiono entro 5 anni dalla diagnosi di insufficienza cardiaca, senza importanti differenze di mortalità tra il gruppo HFrEF (EF < 40%), HFbEF (EF tra 40 e 50%) e HFpEF (frazione d'eiezione ≥ 50%). I medici devono essere consapevoli del fatto che lo scompenso acuto di un'insufficienza cardiaca cronica o il peggioramento di un'insufficienza cardiaca cronica è la causa più frequente di ricovero ospedaliero tra i pazienti con insufficienza cardiaca. Questi pazienti spesso necessitano di terapie invasive e di anestesia durante la loro degenza ospedaliera. Gli anestesisti incontrano questi pazienti in diverse sedi, in sala operatoria, e fuori dalla sala operatoria durante una serie di procedure. Inoltre l'insufficienza cardiaca è abbastanza frequente nei pazienti nel postoperatorio dopo un intervento di chirurgia cardiaca con una frequenza di circa il 12% e, dopo le infezioni, rappresenta la seconda causa per frequenza di riammissione in ospedale (16%). Questo dimostra che l'insufficienza cardiaca rappresenta una sfida enorme per i medici.

Fisiopatologia e cause dell'insufficienza cardiaca sistolica

Negli ultimi decenni sono stati proposti diversi modelli fisiopatologici che descrivono complessivamente i meccanismi dell'insufficienza cardiaca.

Il modello emodinamico del 1967 definisce l'insufficienza cardiaca come uno stato patologico in cui un'alterata funzionalità miocardica è responsabile dell'incapacità del cuore di pompare il sangue ad una velocità commisurata alle richieste del metabolismo dei tessuti durante l'attività ordinaria. Questo è supportato da dati che evidenziano che la contrattilità intrinseca del muscolo cardiaco è ridotta durante il carico emodinamico. Il rimodellamento ventricolare associato si ha in entrambi i tipi di insufficienza cardiaca con un forte impatto sulla stabilità emodinamica. Come con-

sequenza i pazienti con HFrEF presentano tipicamente una cavità ventricolare sinistra dilatata e un volume telediastolico normale o ridotto.

La matrice extracellulare determina l'architettura ventricolare e fornisce le basi per una funzione di pompa efficace.

Le lesioni miocardiche portano al rimodellamento della matrice extracellulare con proliferazione dei fibroblasti, che si traduce in assottigliamento del ventricolo e compromissione della funzione sistolica.

Il modello cardiorenale fa riferimento alla stretta relazione funzionale tra il cuore e i reni. Il sodio renale e la ritenzione di acqua determinano i sintomi clinici di dispnea e edemi. Questa forma di insufficienza cardiaca è trattata con diuretici e restrizioni di sodio nella dieta. L'attivazione neuroormonale associata determina un'attivazione del sistema nervoso simpatico, aumento della contrattilità, vasocostrizione, aumento della pressione del sangue, e a lungo termine un rimodellamento alterato con progressivo peggioramento del danno miocardico. La validazione di questo modello neuroormonale è stata data con l'interferenza attraverso i farmaci del sistema renina-angiotensina-aldosterone con importante miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con insufficienza cardiaca. Il ruolo del metabolismo del Ca++ attraverso il recettore della rionodina e la pompa SER-CA2a (isoforma 2 della pompa del Ca++ del reticolo sarcoplasmatico) nello sviluppo dell'insufficienza cardiaca è stato anche evidenziato in diversi studi.

Altri approcci si concentrano sulla morte cellulare dei miociti per necrosi o apoptosi per un'attività adrenergica eccessiva, infiammazione, stress ossidativo o sostanze tossiche. Anche gli studi sull'associazione genomica hanno lo scopo di identificare i candidati alla sindrome d'insufficienza cardiaca gene correlata per aiutare a comprendere i meccanismi con cui l'alterazione genetica può influire sulla funzionalità cardiaca.

Questi diversi approcci descrivono il complesso quadro fisiopatologico dell'insufficienza cardiaca e si riflettono sulle linee guida attuali dell'ACC/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association).

Recenti progressi nella diagnosi d'insufficienza cardiaca

Uno studio prospettico di O'Meara ha valutato il ruolo delle malattie renali, dell'interleuchina e del processo di rimodellamento del ventricolo sinistro nei pazienti con HFrEF con o senza anemia, confrontando la clinica, i profili dei biomarkers circolanti ed ecocardiografici con un gruppo di controllo. Questo studio ha rilevato una forte associazione tra anemia, biomarkers di cardiopatie e livello d'insufficienza renale nei pazienti con HFrEF, costituito da un rimodellamento miocardico, infiammazione e sovraccarico volumico. Il gruppo con HFrEF con anemia mostrava livelli significativamente più alti di Nt-proBNP e livelli di troponina T più elevati rispetto al gruppo non anemico.

Inoltre i pazienti del gruppo HFrEF anemico presentavano uno stadio di malattia cronica renale (CKD) più avanzato rispetto a quelli non anemici, con livelli di filtrazione glomerulare simili al gruppo di controllo con CKD. Le citochine infiammatorie IL-6 e IL-10 erano più elevate nel gruppo con anemia, e i markers ecocardiografici hanno misurato la massa ventricolare, il rigurgito della valvola mitralica e l'indice del volume sistolico atriale sinistro. Tutti questi marcatori ecocardiografici erano elevati nei pazienti con HFrEF anemici, espressione di un maggiore processo di rimodellamento ventricolare sinistro.

Complessivamente questo studio dimostra che i pazienti affetti da HFrEF e anemia presentano una fisiopatologia complessa e una cardiopatia più avanzata rispetto ai pazienti non anemici. Questi dati dovrebbero essere presi in considerazione dall'anestesista per la valutazione preoperatoria e la gestione del sangue nei pazienti.

Ecocardiografia per la valutazione perioperatoria della funzione di pompa

Le recenti raccomandazioni della Società Europea delle Immagini Cardiovascolari riassumono l'uso perioperatorio delle immagini ad ultrasuoni. L'ecocardiografia transtoracica e transesofagea (TTE, TEE) rappresentano lo standard nella valutazione emodinamica intraoperatoria e postoperatoria dei pazienti sottoposti a cardiocirurgia. La TTE dovrebbe essere eseguita per prima nel postoperatorio, ma dovrà essere spesso integrata da TEE per la scarsa qualità della finestra acustica transtoracica in questi pazienti. Le complicanze postoperatorie della funzione sistolica comprendono la raccolta pericardica e il tamponamento cardiaco. La protezione intraoperatoria miocardica subottimale e i tempi lunghi di bypass in corso di chirurgia cardiaca complessa spesso causano una significativa depressione miocardica. Un approccio diagnostico per valutare la funzionalità sistolica dovrebbe comprendere i primi 2-4 cm delle arterie coronarie, che sono accessibili alla TEE. Occorre evidenziare anche il ventricolo destro. L'escursione del piano dell'anello tricuspide (TAPSE) è un parametro validato della funzione ventricolare destra globale e deve essere misurato durante l'intervento come valore di riferimento per la valutazione postoperatoria. Il TAPSE è facilmente rilevabile e si correla bene con altri parametri standardizzati della funzione ventricolare destra ed è inoltre un fattore predittivo indipendente di esiti sfavorevoli nei pazienti con insufficienza cardiaca destra acuta. L'ecocardiografia è indispensabile per il posizionamento delle cannule e l'implementazione dei di-

positivi ed ha un ruolo fondamentale nell'escludere le cause di insufficienza cardiorespiratoria di origine non cardiaca.

Le linee guida dell'ASA (practical Guidelines for Perioperative Transesophageal Echocardiography) aggiornate nel 2016 e probabilmente pubblicate nel 2017) descrivono nei dettagli l'uso dell'ecocardiografia perioperatoria

Terapia perioperatoria in un paziente con insufficienza cardiaca sistolica

Terapia inotropica

In condizioni di bassa portata cardiaca in un paziente con insufficienza ventricolare e segni clinici tipici di insufficienza cardiaca sistolica, è di vitale importanza migliorare le prestazioni cardiache. Uno studio recente di Sponholz ha valutato l'uso delle catecolamine durante la chirurgia cardiaca in Germania e ha rilevato che 80-100% di tutti i pazienti dello studio avevano ricevuto vasopressori durante il periodo perioperatorio. Il farmaco di prima linea in caso d'ipotensione causata da bassa portata cardiaca è stata la dobutamina, che è stata somministrata dal 32% dei medici, seguita dall'adrenalina con il 30%. Solo l'8% ha utilizzato come prima scelta gli inibitori delle fosfodiesterasi (PDEI). La vasoplegia è stata trattata con noradrenalina dal 96% dei medici. La terapia di seconda linea è stata eseguita con PDEI (50%), adrenalina (42%) e levosimendan (22%).

Uno studio su 2.340 pazienti è stato eseguito da Nielsen sull'associazione dell'uso intra e postoperatorio di inotropi, mortalità, e complicanze postoperatorie in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. I risultati hanno evidenziato una forte associazione tra l'uso di inotropi intraoperatorio e postoperatorio, aumento della mortalità, e maggiori complicanze nel postoperatorio. La terapia con inotropi è stata associata ad un maggior numero di infarti postoperatori, ictus, e dialisi. Gli ultimi anni hanno visto l'arrivo del levosimendan, sensibilizzante del calcio che è tuttora oggetto di ampi studi come per la somministrazione intracoronarica di levosimendan nei pazienti di chirurgia cardiaca, somministrazione profilattica di levosimendan nei pazienti sottoposti a chirurgia coronarica. Una recente opinione degli esperti europei sull'uso perioperatorio del levosimendan nella chirurgia cardiaca indica che il levosimendan migliora significativamente l'emodinamica generale e polmonare nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Riduce quindi la necessità di supporto inotropo e meccanico con miglioramento della funzionalità renale ed epatica anche se la vasodilatazione richiede l'uso di vasopressori. Può ridurre la durata del ricovero sia in terapia intensiva sia in ospedale.

La somministrazione preoperatoria di levosimendan è raccomandata nei pazienti che hanno una funzionalità miocardica compromessa compresa quella del ventricolo destro. La somministrazione in bolo fuori dalla sala operatoria non è consigliabile, mentre si considera una dose ottimale un'infusione continua di 0,1 µg/kg/min per 24 ore. Se non è possibile si consiglia una dose bolo dopo l'induzione dell'anestesia. Se compare vasodilatazione è raccomandata la somministrazione di noradrenalina o vasopressina, possibilmente integrata dalla dobutamina. In un recente studio di Greco gli inotropi utilizzati più frequentemente (dobutamina, inibitori delle fosfodiesterasi) sono stati confrontati con il levosimendan. È interessante notare che solo il levosimendan era associato ad una riduzione della mortalità se confrontato con un placebo. L'autore di questo studio ritiene necessario uno studio randomizzato e controllato su ampia scala per supportare tale risultato.

La terapia dell'insufficienza cardiaca può essere guidata dalle linee guida pratiche della Società Medica Scientifica della Germania che sono in via di revisione.

La determinazione del volume telediastolico globale (GEDV) e il volume di sangue intratoracico (ITBV) strettamente correlato sono un insieme delle stime volumetriche del precarico cardiaco che possono essere ottenute utilizzando la termodiluizione transpolmonare con un'iniezione di soluzione salina fredda attraverso un catetere venoso centrale.

In GEDV misura il maggiore volume di sangue nelle quattro camere del cuore. E può essere usato dai medici per stimare il precarico cardiaco totale, essendo un indicatore del precarico più affidabile della pressione venosa centrale (CVP) e della pressione di occlusione dell'arteria polmonare (PAOP). Il posizionamento di un catetere arterioso polmonare consente la registrazione intermittente della PAOP e un marker indiretto del precarico ventricolare sinistro.

Il volume di sangue intratoracico (ITBV) comprende il GEDV e il volume di sangue dei vasi polmonari e gioca un ruolo simile nella valutazione del precarico, ma è più difficile da misurare (termodiluizione transpolmonare a doppio indicatore) e deve essere corretto con un calcolo. Tuttavia la valutazione dell'ITBV consente di calcolare l'acqua extra-

vascolare dei polmoni come criterio di diagnosi per il danno polmonare acuto e la sindrome da distress respiratoria acuta nei pazienti di terapia intensiva.

Assistenza meccanica

Da quando il primo IVAD (dispositivi di assistenza al ventricolo sinistro) è stato approvato dalla FDA nel 1994 il campo si è notevolmente evoluto e il numero di dispositivi impiantabili per il supporto circolatorio assistito meccanicamente è costantemente cresciuto. L'INTERMAC (Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) attualmente elenca 158 ospedali partecipanti negli Stati Uniti e in Canada e un totale di 14039 pazienti (21,2% di sesso femminile e 78,6% di maschi) nel loro primo rapporto trimestrale del 2015. Di questa popolazione 8762 individui (62,2%) hanno ricevuto un dispositivo di assistenza circolatoria meccanica in attesa di trapianto e 5084 (36,2%) come terapia di mantenimento.

L'IVAD comprende il 92,5% e il BIVAD il 5,2% di tutti i dispositivi impiantabili registrati, con il IVAD che presenta il maggiore tasso di diffusione. Il tasso di sopravvivenza con l'impianto IVAD a flusso continuo tra il giugno 2006 e marzo 2015 è stato dell'81% dopo 1 anno e si riduce di circa il 10% all'anno. Gli impianti IVAD prolungano e migliorano la vita dei pazienti con insufficienza cardiaca; tuttavia dati recenti evidenziano un problema importante relativo alla trombosi della pompa con un impatto importante della sopravvivenza dei pazienti trattati con il dispositivo IVAD HeartMate II.

Starling ha descritto un aumento dell'incidenza di trombosi della pompa dalla descrizione iniziale del 2,2% tre mesi dopo l'impianto prima del marzo 2011 all'8,4% dal gennaio 2013 con la comparsa di un picco 1 mese dopo l'impianto. La mortalità a sei mesi non differisce tra i pazienti che presentavano trombosi della pompa trattati con la sostituzione del dispositivo o con il trapianto rispetto ai pazienti senza trombosi della pompa, mentre i pazienti con trombosi della pompa non trattati hanno mostrato una mortalità allarmante del 42,2% dopo 6 mesi. Finora l'esperienza ha dimostrato che questa tecnologia è in grado di migliorare e prolungare la vita dei pazienti da una parte, ma deve essere sottoposta a continua sorveglianza per evidenziare complicanze potenzialmente letali. Inoltre, considerando i problemi etici, i medici devono essere consapevoli che 1/3 di tutti i pazienti con IVAD ha il dispositivo impiantato come terapia di mantenimento con rischio di complicanze. È indispensabile nel trattamento di fine vita un consenso del paziente e di tutti gli specialisti che vi partecipano.

Conclusioni

I pazienti con ridotta funzionalità della pompa cardiaca richiedono la massima attenzione da parte dell'intero team perioperatorio. Non solo il paziente deve essere ben preparato per la chirurgia, compresa una adeguata diagnosi delle condizioni cardiache e del pretrattamento farmacologico di base, ma anche gli operatori sanitari devono cooperare nel miglior modo possibile per ottenere risultati accettabili. Pertanto devono essere soddisfatti gli standard di cure attuali nell'uso dei dispositivi TEE, dei farmaci e essere a conoscenza del circuito in ogni condizione emodinamica, soprattutto nell'inserimento di presidi di assistenza meccanica. Infine il levosimendan può migliorare la prognosi dei pazienti nella fase perioperatoria della cardiocirurgia.

Insufficienza cardiaca diastolica: diagnosi e terapia

Dati recenti

Il DHF è la forma più frequente d'insufficienza cardiaca nella popolazione. Anche se la disfunzione diastolica gioca ancora un ruolo centrale, ora si comprende che il DHF è un'entità clinica molto complessa con una fisiopatologia eterogenea e un contributo importante di comorbidità extra cardiache.

Le alterazioni dell'accoppiamento ventricolo-arterioso giocano un ruolo importante nella risposta emodinamica all'esercizio fisico compromessa osservata in questi pazienti. L'assenza di disfunzione diastolica a riposo non esclude la diagnosi di DHF. Non sono stati fatti progressi nell'individuazione di trattamenti basati sull'evidenza, efficaci e specifici per i pazienti con DHF. Ciò può essere dovuto alla fisiopatologia eterogenea, all'incompleta comprensione del DHF e all'eterogeneità dei pazienti inclusi negli studi clinici con criteri di inclusione diversi.

Sommario

La comprensione dell'eterogeneità di manifestazione e della fisiopatologia multifattoriale del DHF può portare in futuro a nuovi risultati terapeutici. Attualmente la chiave per il trattamento del DHF è la gestione aggressiva dei fattori che

Le Utili

a cura di Cosimo Sibilla

La disfunzione cardiaca

esiol 2016, 29:55-60

vi contribuiscono.

Parole chiave

Diagnosi, funzione diastolica, frazione di eiezione conservata, terapia

Punti chiave

Il DHF è considerato responsabile di almeno il 50% di tutti i casi di insufficienza cardiaca ed è responsabile della maggior parte dei ricoveri in ospedale di insufficienza cardiaca. La sua incidenza aumenterà nei prossimi anni con l'invecchiamento della popolazione. La presenza della normale geometria ventricolare sinistra e della normale funzione diastolica a riposo non esclude la diagnosi di DHF. Non sono stati fatti progressi nell'individuazione di trattamenti basati sull'evidenza efficaci e specifici per i pazienti affetti da DHF. Attualmente la chiave per il trattamento del DHF è la gestione aggressiva dei fattori che contribuiscono alla sua comparsa come l'ipertensione e la fibrillazione atriale.

Introduzione

La diagnosi di insufficienza cardiaca si associa a una notevole morbilità e mortalità. Sebbene l'insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione sia una patologia ben compresa e ben studiata, l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata è stata identificata solo di recente come entità clinica. Si ritiene che rappresenti almeno il 50% di tutti i casi di insufficienza cardiaca e sia responsabile per la maggior parte dei ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca. La sua incidenza aumenterà nei prossimi anni con l'invecchiamento della popolazione. L'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata è definita dalla Società Americana di Cardiologia come la presenza di sintomi clinici o segni d'insufficienza cardiaca in un paziente con una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) superiore al 50% con evidenza di disfunzione diastolica mediante ecocardiografia o cateterismo cardiaco. Sono state utilizzate numerose denominazioni per descrivere la stessa identità clinica come insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata, insufficienza cardiaca con frazione di eiezione normale o insufficienza cardiaca diastolica (DHF). Anche se il termine di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata sembra essere favorito nella letteratura presente, di seguito sarà usato il termine di insufficienza cardiaca diastolica.

Fisiopatologia

Nonostante la sua importanza, la nostra comprensione della fisiopatologia della DHF è ancora incompleta. Tradizionalmente si riteneva che l'unico meccanismo responsabile di questa disfunzione fosse un riempimento insufficiente e la disfunzione diastolica etichettata quindi come DHF. Ora si capisce che la disfunzione diastolica svolge un ruolo centrale ma non è il contributo solitario alla diagnosi di DHF. Ulteriori componenti per i meccanismi fisiopatologici comprendono: alterato accoppiamento ventricolare-arterioso, disfunzione sistolica, ipertensione polmonare, disfunzione neuroendocrina, incompetenza cronotropa, infiammazione, e numerose comorbilità come l'obesità, l'ipertensione, e la fibrillazione atriale. La comprensione di alcuni di questi meccanismi complessi può essere utile per la messa a punto di strategie diagnostiche e terapeutiche.

Disfunzione diastolica

L'aumento della rigidità del ventricolo sinistro (IV) produce una resistenza al riempimento del ventricolo stesso e è un problema comune nei pazienti affetti da DHF. L'aumento della rigidità del ventricolo sinistro è legata ad un'alterazione strutturale del sarcomero causa delle alterazioni della titina, una proteina del sarcomero responsabile della rigidità del miocardio. Sebbene l'aumentata rigidità del miocardio possa essere presente in assenza di ipertrofia e fibrosi del ventricolo sinistro, la presenza di modificazioni suddette nel miocardio rigido accentuano l'aumento della rigidità del ventricolo sinistro. Il rilasciamento alterato del ventricolo sinistro è un dato sempre presente nei pazienti con DHF come conseguenza di alterazioni di livelli di ATP o di calcio. Questo fenomeno è indipendente in presenza di alterazioni strutturali come l'ipertrofia o l'aumento della rigidità del ventricolo sinistro.

Sono stati descritti diversi meccanismi responsabili del rilasciamento alterato compresa la biodisponibilità dell'ossido nitrico, e delle citochine pro infiammatorie.

Punti chiave

L'DHF (insufficienza cardiaca destra) è considerata responsabile di almeno il 50% di tutti i casi di insufficienza cardiaca e della maggior parte dei ricoveri ospedalieri con insufficienza cardiaca. La sua incidenza aumenterà nei pros-

simi anni con l'invecchiamento della popolazione. La presenza di una normale geometria del ventricolo sinistro e della normale funzione diastolica a riposo non esclude la diagnosi di DHF.

Sono stati fatti modesti progressi nell'individuazione di trattamenti efficaci e specifici per i pazienti con DHF. Attualmente la chiave per il trattamento del DHF è la gestione aggressiva dei fattori che vi contribuiscono come l'ipertensione e la fibrillazione atriale.

Disfunzione sistolica

Negli ultimi anni sono stati utilizzati con classificazioni e studi diversi livelli di cut-off per identificare l'insufficienza cardiaca diastolica (DHF) varianti da una LVEF (frazione di eiezione ventricolare sinistra) da > 40% a > 50%, con la definizione attuale che utilizza come cut-off il 50%. Tuttavia usando le più recenti tecniche diagnostiche di deformazione del miocardio, diversi studi hanno evidenziato piccoli modificazioni della funzionalità sistolica compresa una ridotta deformazione longitudinale, una torsione sistolica alterata e una ridotta riserva sistolica del miocardio. Inoltre ci sono recenti evidenze di un lento ma progressivo declino della frazione di eiezione nei pazienti con DHF; pertanto in questi pazienti verrà diagnosticata l'insufficienza cardiaca con una ridotta frazione di eiezione. Dunlay ha dimostrato che nei pazienti con DHF, in media, la frazione di eiezione è diminuita del 5,8% in 5 anni con un calo maggiore negli individui più anziani e in quelli con malattie coronariche. Complessivamente il 39% dei pazienti inizialmente diagnosticati come DHF avevano una frazione di eiezione <50% dopo la diagnosi.

Recentemente è stato visto che in un terzo della popolazione con insufficienza cardiaca si era avuto un recupero della frazione di eiezione. Questi pazienti hanno quadro clinico, una biologia e una prognosi diversa e possono essere erroneamente classificati come DHF. Sebbene la funzionalità sistolica sia apparentemente normale o quasi normale a riposo, i pazienti con DHF presentano una funzionalità emodinamica ridotta con l'esercizio fisico per l'incapacità di aumentare la frazione di eiezione, la gittata sistolica e la portata cardiaca. I fattori che si ritiene contribuiscono a questo fenomeno comprendono un basso volume di gittata sistolica, ridotta per un rimodellamento concentrico di una cavità ventricolare piccola, desensibilizzazione dei recettori adrenergici, incompetenza cronotropa, desincronizzazione meccanica, e deformazione miocardica alterata.

Alterato accoppiamento ventricolo-arterioso

L'accoppiamento ventricolo-vascolare è definito come il rapporto tra l'elastanza arteriosa e ventricolare e riflette l'interazione del cuore con il sistema vascolare. L'aumento della rigidità arteriosa e un'ineadeguata risposta all'esercizio attraverso l'incapacità a vasodilatarsi può essere evidente nei pazienti con DHF. La ridotta riduzione delle resistenze vascolari medie insieme alla limitata riserva sistolica determina una limitazione dinamica dell'accoppiamento ventricoloarterioso con l'esercizio, evidente nei pazienti con DHF.

Disfunzione dell'unità vascolare ventricolo destro-polmone

Tradizionalmente l'ipertensione polmonare cronica e il conseguente aumento del post-carico del ventricolo destro sono state considerate le cause principali delle disfunzioni del ventricolo destro nei pazienti con DHF. In una recente studio il 64% dei pazienti con DHF presentava una pressione sistolica polmonare > 40 mmHg.

Nello stesso studio il 35% dei pazienti presentava un certo grado di disfunzione del ventricolo destro con un'escursione sistolica del piano dell'anello della valvola tricuspide. Rispetto ai pazienti con normale funzionalità del ventricolo destro, i pazienti con qualsiasi tipo di disfunzione ventricolare destra (lieve o moderata o grave) presentano con maggiore frequenza una fibrillazione atriale, una elettrostimolazione permanente o sono in terapia con diuretici. La disfunzione ventricolare destra è stata associata all'evidenza clinica e ecocardiografica di uno stadio più avanzato d'insufficienza cardiaca e con esito peggiore. Più recentemente è stato rilevato che molti pazienti presentano una disfunzione ventricolare sproporzionata rispetto al grado di ipertensione polmonare e possono essere coinvolte altre componenti eziologiche come la fibrillazione ventricolare, l'insufficienza tricuspide moderata o grave e l'elettrostimolazione del ventricolo destro.

Diagnosi

La diagnosi di DHF si basa sulla presenza di sintomi d'insufficienza cardiaca, assenza di disfunzione ventricolare sinistra e l'esclusione di altre condizioni patologiche car-

diache e non cardiache che possano essere causa del quadro clinico. L'anamnesi e la valutazione clinica sono fondamentali per rilevare la presenza di sintomi e segni d'insufficienza cardiaca. Tuttavia le manifestazioni cliniche sono simili sia nell'insufficienza cardiaca sistolica (SHF) sia in quella diastolica (DHF) e pertanto non sono utili nel differenziare il tipo d'insufficienza cardiaca. L'elettrocardiogramma può rilevare l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'allargamento atriale sinistro nei pazienti con DHF, ma l'assenza di questi dati non esclude la diagnosi. La radiografia del torace può escludere altre patologie cardiache o polmonari responsabili dei segni e dei sintomi presenti. I livelli di peptide natriuretico (BNP) o del pro-BNP tendono ad essere più bassi nei pazienti con DHF rispetto ai pazienti con SHF e possono essere anche entro i limiti normali. L'ecocardiografia è uno strumento versatile per la diagnosi di DHF ed è raccomandato come indagine primaria non invasiva nei pazienti con insufficienza cardiaca di nuova insorgenza. L'ecocardiografia è unica nella sua capacità di fornire informazioni sulla funzione ventricolare sistolica e diastolica, sui volumi, sulla funzionalità del ventricolo destro, sull'emodinamica e sulle lesioni valvolari.

Struttura del ventricolo sinistro e funzione sistolica

I pazienti con DHF si presentano con elevata frequenza di cardiopatie strutturali come il rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro e l'ipertrofia concentrica. Tuttavia la presenza di una normale geometria ventricolare sinistra non esclude la diagnosi di DHF. I dati di diversi studi clinici mostrano una significativa eterogeneità nei pazienti con DHF. Gli ecocardiogrammi ottenuti nei pazienti arruolati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca con funzione cardiaca conservata nello studio di antagonisti dell'aldosterone, hanno evidenziato prima dell'inizio della terapia che nel 14% presentavano una normale geometria del ventricolo sinistro, il 34% un rimodellamento concentrico, il 43% un'ipertrofia concentrica, e il 9% un'ipertrofia eccentrica.

Il sub-studio ecocardiografico dell'ibersartan nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata, ha evidenziato che il 46% dei pazienti arruolati presentava una normale geometria del ventricolo sinistro. Questi rilievi hanno anche un significato prognostico.

Lo studio I-PRESERVE ha rilevato che la massa e l'ipertrofia ventricolare sinistra sono predittivi di morbilità e mortalità nei pazienti con DHF.

Le nuove modalità di analisi della meccanica cardiaca hanno messo in discussione il concetto di funzione sistolica ventricolare sinistra normale nei pazienti con DHF. In uno studio di valutazione della funzione sistolica ventricolare mediante analisi macroscopica, Kraigher-Kraimer hanno rilevato che rispetto ai controlli normali e ai pazienti con cardiopatia ipertensiva, i pazienti con DHF hanno evidenziato una deformazione longitudinale e circonferenziale significativamente più bassa. La ridotta deformazione si accompagnava ad un'ospedalizzazione acuta e a livelli più elevati di Pro-BNP. Analogamente la disincronia è stata studiata nei pazienti con DHF con frazione di eiezione conservata con lo studio PARAMOUNT. I ricercatori hanno trovato che i pazienti con DHF presentano una disincronia del ventricolo sinistro più elevata rispetto ai controlli sani e che la disincronia era presente anche nei pazienti con frazione di eiezione del 55% e QRS stretto. La disincronia peggiore del ventricolo sinistro è stata associata a un QRS più ampio, a una minore velocità di rilassamento dell'anello mitralico, e a una maggiore massa del ventricolo sinistro.

Funzione diastolica del ventricolo sinistro

La valutazione della funzione diastolica ha un ruolo chiave nella diagnosi di DHF.

Diverse review descrivono le modalità ecocardiografiche utilizzate per valutare la funzione diastolica. Una delle sfide per valutare la funzione diastolica risiede nel fatto che i pazienti con DHF sono spesso asintomatici a riposo ma sintomatici durante l'esercizio e quindi in alcuni pazienti gli indici di funzionalità diastolica sono nei limiti della norma a riposo.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che fino ad un terzo dei pazienti arruolati avevano una normale funzione diastolica valutata a riposo. Questi risultati sottolineano che la normale funzione diastolica a riposo non esclude la diagnosi di DHF. Nei pazienti selezionati la disfunzione diastolica può essere smascherata mediante l'acquisizione di dati ecocardiografici durante o dopo test di provocazione (esercizio o dobutamina).

L'ecocardiografia con esercizi, i test con esercizi cardiopolmonari sembrano essere test utili nella valutazione dinamica del DHF. In uno studio recente, 87 pazienti con ipertensione, dispnea da sforzo e test normali di funzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica sono stati sottoposti a ecocardiografia sotto sforzo e test da sforzo cardiopolmonari. Questi pazienti presentavano un valore di picco di consumo di ossigeno più basso (VO₂), un VO₂ più basso alla soglia anaerobica, carico di lavoro inferiore, minore valore di picco della pressione parziale di CO₂ e un valore più alto del rapporto ventilazione minuto/produzione di CO₂ (VE/CO₂).

Sono state descritte dettagliate linee guida relative all'esecuzione di test di esercizi cardiopolmonari in pazienti con insufficienza cardiaca ma non sono specifiche per i pazienti con DHF. Tra le numerose domande ancora senza risposta sul DHF una è se gli attuali stadi della funzione dia-

stolica sia ottimale per l'uso clinico, poiché alcuni pazienti sono difficili da classificare usando l'algoritmo raccomandato per la valutazione della funzione diastolica. Un ampio studio osservazionale ha riportato che frequentemente i pazienti (17% dei pazienti esaminati presso un laboratorio di ecocardiografia clinica) presentavano caratteristiche intermedie tra i gradi 1 e 2 e hanno avuto una prognosi peggiore rispetto a quelli con disfunzioni classica di grado 1.

Dimensione dell'atrio destro e funzione

La valutazione delle dimensioni e della funzione atriale sinistra aggiungono informazioni predittive aggiuntive nella diagnosi dei pazienti con DHF. Il 53% dei pazienti arruolati nello studio TOCAT e il 66% dei pazienti dello studio I-PRESERVE presentavano un certo grado di allargamento atriale sinistro. Recentemente la riserva atriale sinistra, e la funzione di pompa sono state valutate in un sottogruppo di pazienti arruolati nello studio I-PARAMOUNT utilizzando indici di volume bidimensionale confrontandoli con controlli sani di sesso e età simile. Rispetto ai controlli i pazienti con DHF presentavano una riserva atriale sinistra e una funzione di pompa peggiori. Tra i pazienti con DHF, quelli con una minore deformazione atriale sinistra presentavano una maggiore prevalenza di ospedalizzazione pregressa e storia di fibrillazione atriale, nonché una peggiore funzione sistolica ventricolare sinistra, una massa ventricolare sinistra e un volume atriale sinistro maggiori.

Terapia

Non sono stati fatti progressi nell'individuazione di trattamenti basati sull'evidenza, efficaci e specifici per i pazienti con DHF. Le classi di farmaci che hanno dimostrato di migliorare i risultati nei pazienti con SHF, si sono rivelate inefficaci nel ridurre la mortalità dell'DHF. Questo potrebbe essere dovuto all'eterogeneità fisiopatologica alla base del DHF, all'incompleta comprensione del DHF, all'eterogeneità dei pazienti inclusi negli studi clinici con criteri di inclusione variabili o al contributo al DHF da condizioni extra cardiache.

Diversi farmaci sono stati studiati per il trattamento del DHF: antagonisti del recettore dell'angiotensina II, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'aldosterone, α_2 -bloccanti, digossina e sildenafil. Gli antagonisti dei mineralcorticoidi sono stati studiati per il trattamento del DHF sulla base della partecipazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nella patogenesi del DHF. Nel recente studio TOPCAT, sono stati studiati gli effetti del spironolattone nei pazienti con DHF. L'outcome primario era costituito da un composito tra morte per cause cardiovascolari, arresto cardiaco o ospedalizzazione per la gestione dell'arresto cardiaco. I risultati hanno dimostrato che l'uso dello spironolattone non ha ridotto l'incidenza dell'endpoint primario. È stato ipotizzato che una riduzione della frequenza cardiaca e quindi un prolungamento del tempo di riempimento diastolico comporterebbe un migliore riempimento del ventricolo sinistro e quindi una migliore perfusione coronarica con conseguente miglioramento dei sintomi del DHF.

L'effetto della riduzione della frequenza cardiaca sulla capacità di esercizio è stato studiato nei pazienti con DHF. L'ivabradina, un inibitore del pacemaker seno-atriale, privo di effetti sulla contrattilità cardiaca, è stata confrontata con il placebo in un recente studio randomizzato crociato. Rispetto al placebo, l'ivabradina ha peggiorato in modo significativo le modificazioni nel picco del VO₂ nel gruppo di pazienti con DHF, ed ha ridotto in modo significativo la capacità di esercizio sopra massimale come evidenziato dalla pendenza della curva di assorbimento di ossigeno. È stato dimostrato che l'esercizio fisico migliora la capacità cardio-respiratoria nei pazienti con SHF. In una recente metanalisi di studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia dell'allenamento nei pazienti con DHF, l'esercizio fisico nei pazienti con DHF ha comportato un miglioramento della funzionalità cardiorespiratoria e della qualità della vita anche se non vi erano cambiamenti significativi nella funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro.

È in corso uno studio multicentrico prospettico randomizzato con l'obiettivo di ottimizzare la preparazione all'esercizio nella prevenzione e nel trattamento della DHF e nella definizione della quantità ottimale di esercizio per il DHF. Un approccio promettente è rivolto ad un fenotipo specifico del DHF. In questo contesto la serelaxina, una forma ricombinante di relaxina-2 umana e stata studiata confrontando i pazienti affetti da DHF e SHF. La serelaxina è risultata ben tollerata e efficace nel trattamento della dispnea precoce e nel miglioramento di numerosi outcome compresa la mortalità a 180 giorni indipendentemente dalla LVEF.

Conclusioni

È probabile che la prevalenza del DHF continui a crescere nei prossimi decenni. Attualmente la chiave per il trattamento della DHF è la gestione aggressiva dei fattori che vi contribuiscono. La comprensione dell'eterogeneità con cui si manifesta e della fisiopatologia multifattoriale del DHF potrebbe portare in futuro a nuovi obiettivi terapeutici.

La terapia genica come la sostituzione dell'isoforma del reticolo sarcoplasmatico Ca²⁺-ATPase responsabile della gestione del calcio ha evidenziato risultati promettenti nei pazienti con DHF e potrebbe avere un ruolo nel trattamento futuro del DHF.