- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.93.73 Sat, 27 Apr 2024, 20:46:45

L'insufficienza cardiaca acuta: profili clinici e fisiopatologia

Marco Metra, Valerio Zacà, Carlo Lombardi, Rossella Danesi, Tania Bordonali, Savina Nodari, Livio Dei Cas

Cattedra di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Università degli Studi, Brescia

Key words:
Acute heart failure; Comorbidities; Pathophysiology; Prognosis; Therapy.

Acute heart failure (HF) is the most common diagnosis at discharge in patients aged >65 years. It carries a dismal prognosis with a high in-hospital mortality rate and very high post-discharge mortality and rehospitalization rates. It is a complex clinical syndrome that is challenging to define as it may vary widely with respect to underlying pathophysiological mechanisms and clinical presentations. Different clinical scenarios have prognostic significance and may influence therapeutic options. Amongst the main clinical presentations, we may include the following: *de novo* HF vs acutely decompensated chronic HF, HF caused, and/or worsened, by myocardial ischemia, acute HF with low, normal, or high systolic blood pressure, acute HF caused by hydrosaline retention or fluid redistribution to the lungs, acute HF with comorbidities (diabetes, anemia, renal insufficiency, etc.). Different pathophysiological mechanisms and clinical presentations may coexist in the same patient. Identification and, whenever possible, treatment of underlying pathophyisiological mechanisms should be a primary objective of acute HF management.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 105S-111S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:
Prof. Marco Metra
Cattedra di Cardiologia
Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata
Università degli Studi
Dipartimento Cardio-Toracico
Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia
E-mail: metramarco@libero.it

Introduzione

L'insufficienza cardiaca (IC) acuta rappresenta la più comune diagnosi di dimissione in pazienti di età >65 anni e la causa primaria di più di un milione di ospedalizzazioni ogni anno nei soli Stati Uniti[1]. L'IC acuta è gravata da una mortalità intraospedaliera del 3-8% e da una mortalità a 60-90 giorni che raggiunge il 9-13%, con un tasso di riospedalizzazione a breve termine di circa il 25-30%[1-6]. È una sindrome clinica complessa e di non facile definizione in quanto variabile per meccanismi fisiopatologici sottostanti e possibili presentazioni cliniche.

Nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia, l'IC acuta viene definita come la rapida insorgenza di sintomi e segni secondari ad un'alterata funzione cardiaca che può manifestarsi in presenza o assenza di una precedente cardiopatia *(de novo)*, e che può essere dovuta a disfunzione sistolica o diastolica, a disturbi del ritmo cardiaco o a eccessivo precarico e/o postcarico[7].

L'IC acuta costituisce una minaccia per la vita e necessita di trattamento urgente. Sebbene eterogenee, le alterazioni emodinamiche che ne stanno alla base sono generalmente rappresentate dall'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari e delle resistenze vascolari sistemiche e/o polmonari associate a ridotta portata cardiaca[1].

I quadri clinici dell'IC acuta sono stati inquadrati in sei categorie principali: 1) peggioramento acuto di un'IC (*de novo* o aggravamento/peggioramento del compenso in pazienti con IC cronica, con sintomi e segni di IC relativamente lievi e non inquadrabili come edema polmonare acuto, IC su base ipertensiva o shock cardiogeno); 2) IC acuta ipertensiva (con elevata pressione arteriosa sistolica [PAS], funzione ventricolare sinistra relativamente conservata ed edema polmonare); 3) edema polmonare acuto; 4) shock cardiogeno; 5) IC ad alta portata; 6) IC destra[7]. Nella recente Euro-Heart Failure Survey II (EHFS II), applicando questo tipo di classificazione clinica, tra i 3580 pazienti arruolati, 2340 (65.4%) si presentavano con scompenso cardiaco acuto, 407 (11.4%) con IC acuta ipertensiva, 581 (16.2%) con edema polmonare acuto, 139 (3.9%) con shock cardiogeno e 113 (3.2%) con IC destra[4].

I differenti scenari di presentazione dell'IC acuta hanno importanti implicazioni cliniche oltreché epidemiologiche. Nonostante il trattamento generale dell'IC acuta sia mirato primariamente a migliorare l'emodinamica e la congestione polmonare e/o sistemica con l'obiettivo immediato di stabilizzare i parametri emodinamici e indurre una rapida regressione dei sintomi, profili clinici diversi orientano verso scelte

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.93.73 Sat, 27 Apr 2024, 20:46:45

terapeutiche opposte molto differenti (ad esempio inotropo vs vasodilatatore)[1,7]. Inoltre i vari profili clinici assumono un significato prognostico profondamente divergente con percentuali di mortalità intraospedaliera variabile dal 2-3% dell'IC ipertensiva al 40-50% dello shock cardiogeno[4].

Le varie forme di presentazione clinica dell'IC acuta sono sottese da meccanismi fisiopatologici eterogenei, spesso non identificabili in modo univoco, e lo stesso meccanismo può tradursi in profili clinici diversi[1,7]. La mancanza di un meccanismo fisiopatologico comune rende più impegnativo l'approccio terapeutico e l'inquadramento clinico-prognostico. Sarebbe auspicabile poter identificare il meccanismo dell'IC acuta ed intervenire con trattamenti specifici. Questo non è, tuttavia, generalmente possibile. Di seguito proponiamo alcuni dei principali profili clinici con cui si possono presentare i pazienti con IC acuta, preceduti da un accenno alla possibile utilità o meno di mantenere come valida la terminologia stessa di IC acuta.

Insufficienza cardiaca acuta: esiste o non esiste?

Stante l'estrema eterogeneità della sindrome, è possibile addirittura chiedersi se sia giustificato parlare di IC acuta. Tuttavia, sta di fatto che la storia naturale dell'IC è caratterizzata da peggioramenti più o meno rapidi delle condizioni cliniche. In corrispondenza di questi peggioramenti, qualunque ne sia la causa (un'ischemia miocardica acuta, la rottura di un muscolo papillare, un'infezione, l'attivazione dei meccanismi neurormonali, la mancata assunzione delle usuali dosi quotidiane di furosemide), le condizioni cliniche del paziente diventano critiche, la sintomatologia (generalmente dispnea) diventa intensa ed intollerabile e il rischio di morte elevato. L'urgenza e la necessità di instaurare il più rapidamente possibile terapie salvavita (furosemide e.v. e, spesso, vasodilatatori e/o inotropi) caratterizzano, quindi, in modo inequivocabile la specificità dell'IC acuta.

Passiamo, quindi, a descriverne alcune delle principali forme cliniche.

Insufficienza cardiaca acuta *de novo* vs peggioramento di un'insufficienza cardiaca cronica

L'IC acuta può essere *de novo*, cioè prima manifestazione della cardiopatia, oppure una riacutizzazione di un'IC cronica. Queste due forme differiscono profondamente. Dai dati dell'EHFS II emerge che i pazienti con IC acuta *de novo* si presentano, rispetto ai pazienti con riacutizzazione di un'IC cronica, più frequentemente con edema polmonare acuto (26 vs 10.4%) o con shock cardiogeno (6.8 vs 2.2%), sono più frequentemente ipertesi all'ingresso e hanno più spesso una sindrome coronarica acuta (SCA) come fattore precipitante lo scompenso (42 vs 23%)[4]. Questi pazienti hanno anche, in minore percentuale, una storia di pregresso infarto e comorbilità (diabete, insufficienza renale, broncopneumopatie croniche, anemia)[4]. Risultati analoghi sono stati osservati nella Italian Acute Heart Failure Survey[3].

Da un punto di vista prognostico, i dati relativi alla mortalità non presentano importanti differenze tra le due forme cliniche. La mortalità intraospedaliera, sebbene variabile in termini assoluti, risulta simile[3] oppure superiore (ad esempio 8.1 vs 5.8%, $p < 0.001$, nell'EHFS II)[4], verosimilmente in virtù della maggior prevalenza di shock cardiogeno, nei soggetti con IC *de novo*. Nell'Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)[8], la storia di precedente IC cronica non è risultata fattore predittivo indipendente di mortalità intraospedaliera.

Essendo l'IC *de novo* più frequentemente dovuta a cause reversibili (SCA, ipertensione arteriosa) ed essendo meno frequentemente associata a comorbilità, la sua prognosi dopo dimissione sembra essere migliore rispetto che nel caso di un peggioramento acuto di un'IC cronica. Nel registro italiano, la mortalità a 6 mesi dalla dimissione è risultata dell'8.4% nei pazienti con IC *de novo* rispetto al 16.0% in quelli con peggioramento di un'IC cronica preesistente con anche una minore incidenza di riospedalizzazioni (38.1 vs 41%)[3]. Nell'Etude Française de l'Insuffisance Cardiaque Aigue (EFICA)[6] la storia di un pregresso episodio di peggioramento dell'IC è risultata un predittore indipendente di mortalità ad 1 mese dal ricovero nei 392 pazienti senza shock cardiogeno. In una nostra casistica di 497 pazienti consecutivi ricoverati per IC acuta, 307 (62%) con riacutizzazione di IC cronica e 190 (38%) con IC acuta *de novo*, seguiti per un follow-up medio di 387 giorni, i soggetti con riacutizzazione di IC cronica hanno presentato una prognosi peggiore con una più alta incidenza di morte e riospedalizzazione per IC[9].

Ischemia e necrosi miocardica

La cardiopatia ischemica è la causa più comune di IC in Europa e negli Stati Uniti[1,7]. Dati derivati dagli studi di registro indicano come una storia di cardiopatia ischemica sia presente in una percentuale variabile tra il 45% e il 60% dei pazienti ricoverati per IC acuta[2-6,8]. Il 35-45% dei pazienti con IC acuta ha avuto un pregresso infarto miocardico[2,3,8], con percentuali maggiori nei pazienti con storia di IC cronica[3]. Nell'IC cronica, l'eziologia ischemica si è generalmente dimostrata un importante indice prognostico di aumentato rischio di mortalità. Nell'IC acuta, viceversa, tranne che quando associata a shock cardiogeno, l'eziologia ischemica non si è spesso dimostrata un'importante variabile prognostica indipendente[3-5,8]. È verosimile che il ruolo prognostico dell'ischemia miocardica acuta risenta dell'im-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.93.73 Sat, 27 Apr 2024, 20:46:45

piego delle procedure di rivascolarizzazione coronarica nei diversi registri. Le procedure di rivascolarizzazione possono, infatti, annullare o, quanto meno, ridurre l'effetto sfavorevole dell'ischemia[10].

I rapporti tra coronaropatia ed IC acuta sono molteplici e riassunti nella Tabella 1. L'ischemia e la necrosi miocardica possono essere sia fattore precipitante un'IC acuta che un fenomeno concomitante, secondario all'IC acuta stessa. Le SCA sono causa precipitante di IC acuta nel 20-30% dei pazienti, soprattutto in quelli con IC *de novo*[3-6]. Il ruolo delle SCA come meccanismo patogenetico dell'IC acuta varia a seconda del quadro clinico ed è maggiore nell'edema polmonare acuto e nello shock cardiogeno[7] (Figura 1). In particolare, le SCA con sopraslivellamento del tratto ST sono responsabili di più della metà dei casi di shock cardiogeno, quadro clinico associato alla più alta mortalità intraospedaliera per IC acuta[4].

In secondo luogo, in corso di IC acuta si possono verificare ischemia e necrosi miocardica secondari a transitoria riduzione della perfusione coronarica per aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistra, riduzione della pressione arteriosa, tachicardia, vasocostrizione coronarica e disfunzione endoteliale per attivazione neurormonale (angiotensina, noradrenalina, endotelina) e dei meccanismi infiammatori[1]. I soggetti con malattia coronarica sono particolarmente vulnerabili a questo, soprattutto per la possibile presenza di aree di miocardio ibernato. Tuttavia, un danno ischemico può realizzarsi anche in pazienti con cardiopatia non ischemica e coronarie indenni[1,11,12]. In una nostra casistica, un aumento della troponina T plasmatica, valutato mediante misurazioni seriate in pazienti ricoverati per IC acuta, è stato osservato nel 53% dei pazienti con cardiopatia ischemica e nel 40% di quelli con coronarie normali[12].

Tabella 1. Coronaropatia, ischemia miocardica ed insufficienza cardiaca acuta.

Sindromi coronariche acute
Ischemia/infarto con ampia area di disfunzione su base ischemica
Complicanze meccaniche dell'infarto (insufficienza mitralica, difetto interventricolare, ecc.)
Infarto ventricolare destro
Ischemia/necrosi miocardica causati dall'insufficienza cardiaca acuta
Rialzo dei livelli plasmatici di troponina in pazienti con:
- cardiopatia ischemica cronica
- cardiomiopatia dilatativa idiopatica
- altro (valvulopatie, cardiopatie congenite, altre cardiomiopatie, ecc.)

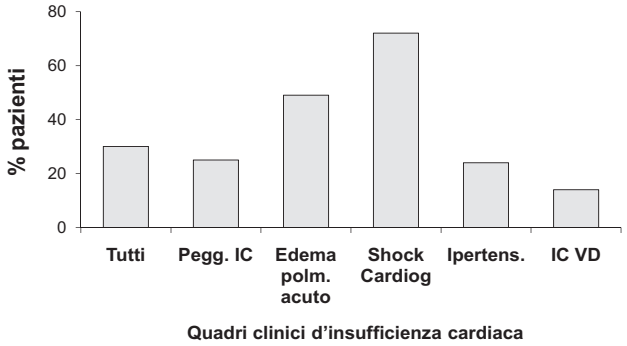

Figura 1. *Proporzione di pazienti con sindrome coronarica acuta come fattore precipitante l'insufficienza cardiaca acuta. Cardiog = cardiogeno; IC VD = insufficienza cardiaca ventricolare destra; Ipertens. = insufficienza cardiaca acuta su base ipertensiva; Pegg. IC = peggioramento dell'insufficienza cardiaca; polm. = polmonare. Da Nieminen et al.[4], modificata.*

L'importanza dei fenomeni di ischemia e necrosi miocardica è emersa dagli studi basati sul dosaggio delle troponine plasmatiche. Un loro aumento, significativo per necrosi miocardica, è stato riportato in una percentuale variabile dal 40% al 70% dei pazienti[12-14]. Valori inferiori (6.2%) sono stati osservati nello studio più ampio e più recente, basato su 84 872 pazienti inclusi nell'ADHERE[11]. La relativa sottostima della percentuale di pazienti con incremento delle troponine plasmatiche, in questo studio, è verosimilmente dovuto all'esecuzione del dosaggio solo al momento del ricovero. In ogni caso, l'aumento delle troponine cardiache è risultato associato ad un'aumentata mortalità e tasso di riospedalizzazione a breve e lungo termine[1,10,12-14]. In una recente analisi *post-hoc* dello studio ADHERE, un aumento delle troponine (I o T) è risultato associato ad una mortalità intraospedaliera dell'8% contro il 2% registrato in soggetti con troponine negative ($p < 0.001$)[11]. In uno dei nostri precedenti studi, i pazienti con troponina T positiva anche in una sola delle determinazioni seriate eseguite durante ricovero per IC acuta presentavano una mortalità a 6 mesi 3 volte superiore rispetto a pazienti con troponina negativa (rispettivamente 31 vs 9%, $p < 0.001$)[12]. Numerosi autori considerano il dosaggio della troponina plasmatica come un utile indice prognostico ed un potenziale surrogato degli effetti della terapia medica sulla prognosi anche nei pazienti con IC acuta[1,15].

L'utilizzo di alcuni farmaci ad azione emodinamica (vasodilatatori ed inotropi) può precipitare/esacerbare una condizione di ischemia miocardica determinando necrosi miocardica e peggioramento della prognosi. Con l'eccezione dei nitrati, generalmente dimostratisi non pericolosi grazie alla loro azione di vasodilatazione coronarica, selettiva a livello dei segmenti coronarici aterosclerotici, gli altri (ad esempio nitroprussiato, nesiritide, ularitide) possono causare eccessiva ipotensione arteriosa con calo della perfusione coronarica e renale. In misura probabilmente ancora maggiore, i farmaci inotropi possono causare necrosi miocardica inducendo un eccessivo aumento del consumo miocardico di ossigeno ed ischemia subendocardica[16]. Questi meccanismi permettono di spiegare l'aumento di mortalità associato all'utilizzo di nitroprussiato nell'IC acuta secondaria ad infarto miocardico recente[17] e all'utilizzo di inotropi in pazienti con IC acuta e cardiomiopatia ad eziologia ischemica[11,18]. La somministra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.93.73 Sat, 27 Apr 2024, 20:46:45

zione di inotropi, sia isolata[19] che associata a vasodilatatori[20], è risultata associata in modo indipendente ad un'aumentata mortalità sia nell'ADHERE[19] che nell'Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE)[20].

Il significato della pressione arteriosa sistolica

La maggior parte dei pazienti ricoverati per IC acuta si presenta con valori di PAS normali o elevati[1-8]. Tra i pazienti arruolati nei grandi registri internazionali, al momento del ricovero, nel 45-50% è stata riscontrata una PAS >140 mmHg, nel 40% una PAS normale e solo nel 3-8% una PAS <90 mmHg[1-5].

Il riscontro di elevati valori di PAS in corso di IC acuta può assumere almeno due diversi significati fisiopatologici e clinici. Esso può essere, infatti, causa/fattore precipitante di IC in quanto determina un eccessivo aumento del postcarico. Di contro, elevati valori di PAS possono rappresentare una conseguenza dell'attivazione neurormonale e della stimolazione cardiaca dovuti all'IC acuta stessa. Nel primo caso si configura un quadro di IC acuta a patogenesi principalmente vascolare, periferica, e la riduzione della PAS elevata diventa il principale obiettivo del trattamento. Questa forma di IC acuta su base prevalentemente vascolare è più frequente nelle donne e nei soggetti anziani e, nella maggioranza dei casi, i pazienti hanno una normale frazione di eiezione ventricolare sinistra[21-23]. I pazienti rispondono meglio ad una terapia basata sulla somministrazione di dosi relativamente basse di diuretici e, soprattutto, di vasodilatatori[7,14,22-25].

Una PAS elevata in corso di IC acuta è comunque, generalmente, indice di conservata risposta cardiaca alla stimolazione simpatica conseguente all'IC e, quindi, di conservata portata cardiaca. Viceversa, una PAS bassa nonostante le condizioni critiche derivanti dall'IC acuta e la conseguente attivazione neurormonale sarà indicativa di ridotta riserva contrattile miocardica e, quindi, di prognosi severa. La PAS è, quindi, non solo importante per indirizzare la terapia dell'IC acuta, vasodilatatori se la PAS è normale o elevata, inotropi se è bassa, ma è anche un importante indicatore prognostico per la mortalità sia intraospedaliera[3,8] che successiva alla dimissione (Figura 2)[5,12,25].

Sovraccarico di liquidi: accumulo verso ridistribuzione

Gli studi di registro hanno dimostrato che la stragrande maggioranza dei pazienti con IC acuta lamenta dispnea, a riposo o, pressoché universalmente, da sforzo, con evidenza di congestione polmonare e/o sistemica e/o edemi periferici[1,22,23,26]. Un progressivo aumento del peso corporeo[27] e delle pressioni di riempimento

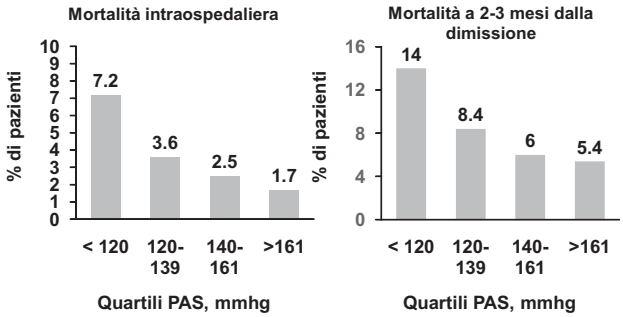

Figura 2. *Mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta suddivisi in base ai valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) all'ingresso. Da Gheorghiade et al.[5], modificata.*

ventricolari[28] precede di giorni il ricovero per IC acuta. Queste osservazioni indicano come la ritenzione idrosalina e il conseguente sovraccarico di liquidi dell'organismo siano il meccanismo principale che causa i sintomi e porta il paziente a ricoverarsi.

Va tuttavia tenuto presente che, in alcuni casi, si può verificare IC acuta anche senza ritenzione idrosalina e il meccanismo fondamentale è da ricercarsi in una ridistribuzione di liquido a livello polmonare con congestione polmonare ma non sistemica. Sono queste, per lo più, le forme cosiddette vascolari di IC acuta in cui il principale meccanismo è la vasocostrizione[1,22,23]. Un aumento della rigidità vascolare può indurre sia una riduzione della capacitanza nelle grandi vene che un aumento delle resistenze dei vasi arteriosi. La venocostrizione causerà aumento del ritorno venoso al cuore che, in ventricoli con ridotta distensibilità, determinerà un aumento della pressione telediastolica. La vasocostrizione arteriosa, l'ipertensione e l'aumento del postcarico causano riduzione della gettata sistolica ed ulteriore aumento delle pressioni intraventricolari. La vasocostrizione, sia venosa che arteriosa, diventa quindi un meccanismo che, in un cuore con disfunzione diastolica, può causare aumento delle pressioni intracapillari polmonari, congestione ed edema polmonare. Tutti questi meccanismi si possono verificare anche in assenza di una vera ritenzione idrosalina, per semplice ridistribuzione dei fluidi a livello polmonare. Restano ancora incerti i meccanismi responsabili della vasocostrizione. Un ruolo fondamentale potrebbe essere svolto dall'attivazione neurormonale e dei meccanismi infiammatori[23,29]. Un confronto tra i due diversi profili fisiopatologici e clinici di IC acuta è proposto nella Tabella 2.

Comorbilità cardiache e non cardiache

La prevalenza di comorbilità nei pazienti con IC acuta è alta[1-7]. Le principali sono elencate nella Tabella 3. Patologie cardiache e non cardiache possono essere concomitanti all'IC acuta e rappresentare fattori scatenanti e/o precipitanti della stessa condizionandone fortemen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.93.73 Sat, 27 Apr 2024, 20:46:45

Tabella 2. Confronto tra due diversi profili clinici e fisiopatologici di insufficienza cardiaca acuta.

	Vascolare (periferico)	Cardiaco (centrale)
Principale meccanismo di insorgenza	Aumento del postcarico	Ridotta contrattilità cardiaca, ritenzione idrosalina
Frazione di eiezione VS	Frequentemente ≥50%	Generalmente depressa
Principale causa di sintomi	Congestione/edema polmonare	Ritenzione idrosalina, congestione sistemica, edemi
Aumento ponderale	Spesso assente	Generalmente presente
Insorgenza	Rapida (ore)	Graduale (giorni)
Sintomo principale	Dispnea	Astenia, distensione addominale, edemi
Segni principali	Rantoli, edema polmonare	Stasi venosa giugulare, epatomegalia, edemi periferici
Pressione arteriosa sistolica	Normale o alta	Normale o bassa
Portata cardiaca	Frequentemente normale o alta	Generalmente ridotta
Pressioni di riempimento VS	Alte	Possono essere ridotte per bassa portata cardiaca
Mortalità*		
Intraospedaliera	Bassa (<5%)	Alta (≥5%)
Post-dimissione	Relativamente bassa (5-7%)	Alta (10-15%)
Incidenza di riospedalizzazioni	Alta	Alta

VS = ventricolo sinistro. *le stime di mortalità riportate sono da ritenersi puramente indicative dipendendo la mortalità anche da altri fattori quali, ad esempio, la durata media del ricovero.

Tabella 3. Comorbilità in pazienti con insufficienza cardiaca acuta.

Cardiache
Coronaropatia
Sindrome coronarica acuta
Cardiopatia ischemica cronica
Aritmie (fibrillazione atriale, ecc.)
Valvulopatie (insufficienza mitralica, ecc.)
Non cardiache
Nefropatie croniche
Broncopneumopatie croniche
Diabete mellito
Anemia
Cachessia
Malattie cerebrovascolari
Demenza

te il decorso clinico e la prognosi. La cardiopatia ischemica, le aritmie e le valvulopatie sono di frequente osservazione in pazienti con IC acuta e rappresentano, ciascuna, il fattore precipitante di circa un terzo dei casi totali[4]. Sempre nell'EHFS II, 4 pazienti su 5 avevano un qualche grado di disfunzione valvolare (prevalentemente rigurgito mitralico e/o tricuspidale)[4].

Tra le comorbilità non cardiache dei pazienti con IC acuta le più frequenti sono l'insufficienza renale cronica (30-35% dei pazienti), le malattie polmonari croniche ostruttive (circa 30%), il diabete mellito (35-40%) e l'anemia (15%)[2-6]. La maggior parte dell'attenzione si è concentrata soprattutto sulle alterazioni della funzionalità renale. Nell'ADHERE livelli di azotemia ≥43 mg/dl e di creatininemia ≥2.7 mg/dl sono risultati, insieme a valori di PAS <115 mmHg, i migliori predittori di mortalità intraospedaliera[8]. Osservazioni più recenti hanno suggerito anche il potenziale significato clinico e prognostico del peggioramento della funzione renale durante ricovero per IC acuta. Un certo grado di peggioramento della funzione renale si verifica, a seconda delle specifiche definizioni utilizzate, in circa il 30-50% dei pazienti con IC acuta ed è associato ad ospedalizzazioni più lunghe, aumentata mortalità intraospedaliera ed aumentata mortalità ed incidenza di riospedalizzazioni dopo la dimissione[30,31]. In un nostro recente studio abbiamo riportato che un aumento dei valori di creatininemia del 25% e di 0.3 mg/dl rispetto all'ingresso è un predittore indipendente di mortalità ad un follow-up di circa 24 mesi (rischio relativo all'analisi multivariata 1.47; intervallo di confidenza 95% 1.13-1.81; p = 0.024) in pazienti con IC acuta. La somministrazione di alte dosi di furosemide è risultata tra i principali determinanti principali del peggioramento della funzione renale. La causa non poteva essere rappresentata da eccessiva disidratazione in quanto il calo di peso corporeo era risultato simile tra pazienti che avevano sviluppato o meno peggioramento della funzione renale[31].

Tutte le comorbilità elencate nella Tabella 3 sono risultate associate, in modo generalmente indipendente, ad un peggioramento della prognosi del paziente con IC acuta e sono risultate incluse in modelli multivariati di predizione del rischio[32,33]. Tuttavia, solo studi di intervento con farmaci in grado di agire selettivamente su queste comorbilità potranno definitivamente dimostrare se queste patologie intervengono direttamente nell'accelerare la progressione dell'IC oppure sono solo epifenomeni di una maggiore gravità della cardiopatia.

Conclusioni

I pazienti con IC acuta costituiscono una popolazione eterogenea per profili clinici di presentazione e meccanismi fisiopatologici. Substrati fisiopatologici specifici agiscono come fattori precipitanti o concomitanti nell'IC acuta e condizionano profondamente la prognosi dei pazienti diventando potenziale obiettivo di tratta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.93.73 Sat, 27 Apr 2024, 20:46:45

mento. L'identificazione di, e, quando possibile, l'intervento sui meccanismi fisiopatologici sottostanti sono da considerarsi come obiettivi primari nel moderno approccio all'IC acuta.

Riassunto

L'insufficienza cardiaca (IC) acuta rappresenta la più comune diagnosi di dimissione in pazienti di età >65 anni. È gravata da un'alta mortalità intraospedaliera e da un elevato tasso di mortalità e riospedalizzazione a breve termine. È una sindrome complessa e di non facile definizione in quanto variabile per meccanismi fisiopatologici sottostanti e possibili presentazioni cliniche. I vari profili clinici hanno un significato prognostico profondamente diverso e possono orientare verso scelte terapeutiche differenziate. Tra i principali ci sembra di poter distinguere i seguenti: IC *de novo* vs peggioramento di un'IC cronica; IC causata, o aggravata, da ischemia miocardica; IC con bassa, normale o alta pressione arteriosa sistolica; IC da ritenzione idrosalina vs IC da ridistribuzione di liquidi a livello polmonare; forme con comorbilità (diabete, insufficienza renale, anemia, cachessia, ecc.). Ovviamente più profili possono coesistere nello stesso paziente. L'identificazione e, quando possibile, l'intervento sui meccanismi fisiopatologici sottostanti sono da considerarsi come obiettivi primari per una terapia dell'IC acuta.

Parole chiave: Comorbilità; Fisiopatologia; Insufficienza cardiaca acuta; Prognosi; Terapia.

Bibliografia

1. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al, for the International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. Circulation 2005; 112: 3958-68.
2. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al, for the 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.
3. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al, for the Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. Eur Heart J 2006; 27: 1207-15.
4. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al, for the EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J 2006; 27: 2725-36.
5. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al, for the OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. JAMA 2006; 296: 2217-26.
6. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, et al, for the EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. Eur J Heart Fail 2006; 8: 697-705.
7. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 384-416.
8. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al, for the ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA 2005; 293: 572-80.
9. Bugatti S, Metra M, Nodari S, et al. De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure: one single syndrome or two different entities? [abstract] Eur J Heart Fail 2008; 7 (Suppl 1): S72.
10. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 2008; 117: 686-97.
11. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, et al, for the ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2117-26.
12. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. Eur J Heart Fail 2007; 9: 776-86.
13. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. Circulation 2003; 108: 833-8.
14. Gheorghiade M, Gattis Stough W, Adams KF Jr, Jaffe AS, Hasselblad V, O'Connor CM. The Pilot Randomized Study of Nesiritide Versus Dobutamine in Heart Failure (PRESERVD-HF). Am J Cardiol 2005; 96 (6A): 18G-25G.
15. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2148-59.
16. Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE, Heusch G. Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. Circulation 1993; 88: 684-95.
17. Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS, et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. N Engl J Med 1982; 306: 1129-35.
18. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al, for the OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 997-1003.
19. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al, for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 57-64.
20. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. Am Heart J 2007; 153: 98-104.
21. Milo-Cotter O, Adams KF, O'Connor CM, et al. Acute heart failure associated with high admission blood pressure - a distinct vascular disorder? Eur J Heart Fail 2007; 9: 178-83.
22. Metra M, Dei Cas L, Bristow MR. The pathophysiology of acute heart failure - it is a lot about fluid accumulation. Am Heart J 2008; 155: 1-5.
23. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure - re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. Eur J Heart Fail 2008; 10: 165-9.
24. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide ver-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.93.73 Sat, 27 Apr 2024, 20:46:45

sus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. Lancet 1998; 351: 389-93.
25. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005; 96 (6A): 11G-17G.
26. Pang PS, Cleland JG, Teerlink JR, et al, for the Acute Heart Failure Syndromes International Working Group. A proposal to standardize dyspnoea measurement in clinical trials of acute heart failure syndromes: the need for a uniform approach. Eur Heart J 2008; 29: 816-24.
27. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. Circulation 2007; 116: 1549-54.
28. Adamson PB, Magalski A, Braunschweigh F, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 565-71.
29. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as "acute endothelitis" - interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. Eur J Heart Fail 2008; 10: 170-5.
30. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. J Card Fail 2007; 13: 599-608.
31. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. Eur J Heart Fail 2008; 10: 188-95.
32. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. JAMA 2003; 290: 2581-7.
33. Senni M, Santilli G, Parrella P, et al. A novel prognostic index to determine the impact of cardiac conditions and comorbidities on one-year outcome in patients with heart failure. Am J Cardiol 2006; 98: 1076-82.