- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.170.183 Mon, 29 Apr 2024, 08:49:13

Stratificazione del rischio aritmico alla luce dei dati clinici e funzionali

Carlo Rostagno, Chiara Lazzeri, Gian Franco Gensini

Istituto di Clinica Medica e Cardiologia, Università degli Studi, Firenze

Key words:
Arrhythmic risk; Heart failure.

The term "sudden death" indicates a natural and rapid death, an unexpected event in patients with high mortality rates such as those with heart failure. Sudden death in patients with heart failure is responsible for some of 40% of all deaths.

A detailed clinical evaluation in patients with heart failure is extremely helpful for risk stratification. Although sex has been shown to have no prognostic relevance, heart failure due to coronary artery disease is associated with a higher mortality rate when compared to other etiologies. Left ventricular ejection fraction is the independent risk factor with the highest predictive value of survival. However, in patients with heart failure, except for the advanced stages, sudden death shows an incidence comparable with that of progressive pump failure. Like left ventricular ejection fraction, even the functional classifications of heart failure (such as NYHA) are to be considered as a non-specific marker of overall mortality. In fact, despite the close relation between advanced disease stages and a higher mortality rate, a large overlap has been demonstrated for the intermediate classes. The non-invasive assessment of oxygen consumption during cardiopulmonary exercise testing has been recognized as an independent risk factor and patients with a peak oxygen consumption < 10 ml/kg/min should be recommended for cardiac transplantation. In these patients no clear relation with an increased risk of sudden death has been demonstrated.

In conclusion, the commonly employed clinical-functional indexes (left ventricular ejection fraction, functional classifications, peak oxygen consumption during cardiopulmonary testing) are significant predictors of overall mortality, however they are useless in the risk stratification for death due to fatal arrhythmias.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (12): 1270-1277)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 12 settembre 2001; accettato il 4 ottobre 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Gian Franco Gensini

Istituto di Clinica Medica e Cardiologia
Università degli Studi
Azienda Ospedaliera Careggi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail:
g.gensini@dfc.unifi.it

Per morte improvvisa si intende un decesso avvenuto in maniera rapida, imprevedibile ed inattesa anche per pazienti ad elevato rischio di morte quali quelli affetti da insufficienza cardiaca.

Numerosi studi indicano che la morte improvvisa, secondo la precedente definizione, è complessivamente responsabile di circa il 40% della mortalità nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca[1,2]. Secondo Myerburg et al.[3] in pazienti con frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro < 30% l'incidenza annuale di morte improvvisa sfiora il 20%.

È stato chiaramente dimostrato come un'aritmia ventricolare sia primariamente causa di morte improvvisa in circa la metà dei pazienti con insufficienza cardiaca, mentre il restante 50% delle morti improvvise riconoscerebbe come causa iniziale eventi bradiaritmici (marcata bradicardia sinusale, arresto sinusale, blocchi atrioventricolari, dissociazione elettromeccanica) non di rado in rapporto a trattamenti farmacologici o alterazioni dell'equilibrio elettrolitico. Il rischio di morte improvvisa, in particolare per eventi tachiaritmici, risulta relativamente più frequente in pazienti con situazione funzionale cardiaca meno compromessa, essendo la causa di morte nel 60% dei casi in classe funzionale NYHA I-II, gruppo in cui la mortalità annuale complessiva non supera il 10-15%, mentre è trascurabile come causa di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato (mortalità complessiva annua in questi pazienti fino al 50% di cui il 90% da attribuire a progressivo deterioramento emodinamico). È quindi nei pazienti con minore compromissione funzionale che devono essere adottate tutte le possibili misure per identificare i soggetti a più elevato rischio di morte improvvisa.

Eziologia

La maggior parte degli studi prospettici riporta una più elevata mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca dovuta a cardiopatia ischemica rispetto a pazienti con insufficienza cardiaca da altra eziologia[4]. Likoff et al.[5] hanno rilevato una sopravvivenza significativamente più elevata a 30 settimane di follow-up in pazienti con in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.170.183 Mon, 29 Apr 2024, 08:49:13

sufficienza cardiaca di origine non ischemica rispetto a pazienti con miocardiopatia ischemica (Fig. 1). Non vi sono elementi convincenti che indichino che l'incidenza di morte improvvisa sia significativamente diversa a parità di disfunzione ventricolare sinistra nei pazienti con cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca di altre eziologie. Nello studio V-HeFT II, ad esempio, l'incidenza di morte improvvisa era del 34.5% nei pazienti affetti da coronaropatia rispetto al 38.5% di quelli affetti da cardiopatia di altra eziologia[3].

Sesso

Gli studi farmacologici sul trattamento dello scompenso cardiaco nel corso dell'ultimo decennio sono stati essenzialmente condotti su maschi di razza caucasica, pertanto non forniscono informazioni sufficienti per valutare l'influenza del sesso sulla prognosi dell'insufficienza cardiaca e tanto meno sull'incidenza della morte improvvisa. Complessivamente, nello studio di Framingham la sopravvivenza media dei pazienti con insufficienza cardiaca, che durava da almeno 90 giorni, era di 3.2 anni negli uomini e di 5.4 anni nelle donne suggerendo una più elevata sopravvivenza nel sesso femminile[6].

Sincope

La sincope è un evento clinico di notevole rilevanza. Stevenson et al.[7] in 491 pazienti con insufficienza cardiaca avanzata hanno rilevato episodi sincopali nel 12% dei casi, dei quali il 35% poteva essere attribuito a tachicardia ventricolare sostenuta. In questa popolazione il rischio di morte improvvisa ad 1 anno di follow-up era del 45%. Un evento sincopale rappresenta pertanto un importante fattore di rischio di morte improvvisa in pazienti con insufficienza cardiaca, per cui va attentamente ricercato il meccanismo patogenetico che, sia esso collegato ad aritmie ipo o ipercinetiche, è potenzialmente correggibile.

Frazione di eiezione

La FE del ventricolo sinistro è uno dei fattori indipendenti dotati di più elevato potere predittivo in pazienti con insufficienza cardiaca dovuta alle eziologie più diverse. Essa costituisce il fattore prognostico indipendente di maggior peso dopo l'infarto miocardico[4].

Gli studi V-HeFT I e II hanno chiaramente dimostrato una relazione tra entità della depressione della FE del ventricolo sinistro e mortalità (Fig. 2).

Anche se sono definiti i rapporti tra una ridotta funzione ventricolare sinistra e mortalità complessiva, meno chiari sono i rapporti tra questa e la morte improvvisa, in particolare per quanto riguarda l'eziologia non ischemica. Nel Multicenter Post-Infarction Study Group[8] è stata valutata l'incidenza di morte improvvisa in un periodo di 2 anni dall'evento acuto. La mortalità complessiva ma soprattutto la mortalità per morte improvvisa aumentava con il diminuire della FE, valutata mediante angiocardiografia radioisotopica[8]. Altri autori hanno confermato la relazione inversa tra FE ventricolare sinistra e mortalità complessiva, ma più abitualmente la mortalità era equamente distribuita tra morte aritmica e morte per scompenso cardiaco refrattario. Pertanto una ridotta funzione di pompa può essere considerata espressione di un elevato rischio complessivo di morte ma non permette di identificare i pazienti a rischio di morte improvvisa. Nel Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) 1749 pazienti dopo infarto miocardico acuto sono stati stratificati sulla base di dati ecocardiografici in due gruppi in base ai risultati dell'indice di cinesi parietale (WMI)[9]. Una morte aritmica documentata è stata rilevata in 43/1749 (2.8%) dei pazienti arruolati mentre l'incidenza di morte improvvisa è stata del 13.6% (238/1749 pazienti). Nei pazienti con WMI < 0.8 (corrispondente ad una FE di circa il 25%) la morte improvvisa è risultata del 20.7% (pari al 32% di tutte le morti) in confronto al 12.8% di quelli con WMI più elevato (FE 25-35%), che corrispondeva al 36% di tutte le morti in questo gruppo. Nessuno dei pazienti con WMI < 0.4 è andato incontro a morte improvvisa (Tab. I).

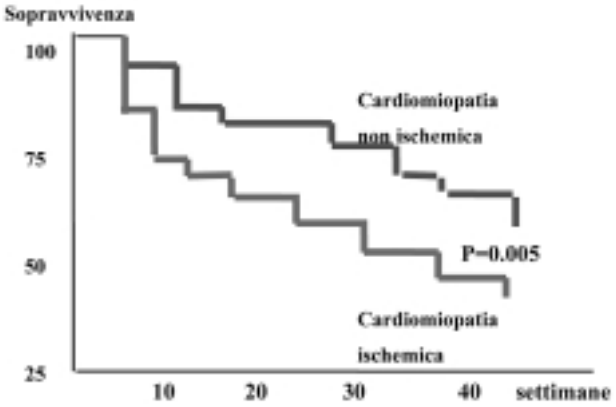

Figura 1. *Curve di sopravvivenza in pazienti con o senza cardiomiopatia ischemica che mostrano una significativa differenza di mortalità.*

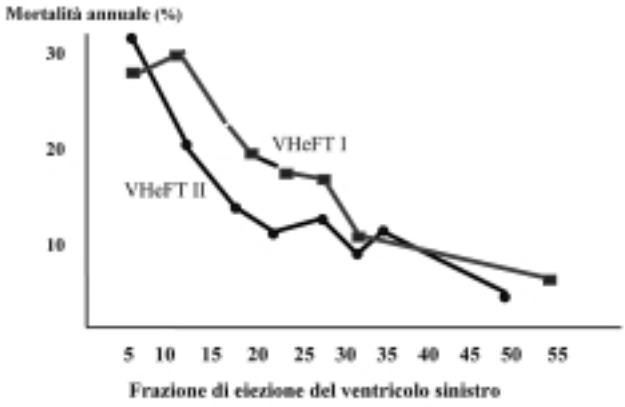

Figura 2. *Mortalità annua in relazione alla frazione di eiezione negli studi V-HeFT I e II.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.170.183 Mon, 29 Apr 2024, 08:49:13

Tabella I. Mortalità in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra moderata-grave dopo infarto miocardico.

Eventi	WMI < 0.8 (n = 179)	WMI 0.8-0.12 (n = 1570)
Morte aritmica documentata	13 (7.3%)	30 (1.9%)
Morte improvvisa	37 (20.7%)	201 (12.8%)
Morte cardiovascolare	91 (50.8%)	423 (26.9%)
Mortalità totale	115 (64.7%)	558 (35.6%)
Morte improvvisa/ mortalità totale	37/115 (32%)	201/558 (36%)

WMI = indice di cinesi parietale.

Recentemente Grimm et al.[10] hanno seguito 202 pazienti con insufficienza cardiaca da miocardiopatia dilatativa. Ad un follow-up di 32 mesi sono stati osservati 32 eventi aritmici maggiori. Gli unici elementi predittivi di un'analisi multivariata sono risultati un diametro telediastolico del ventricolo sinistro > 70 mm ed il rilievo di una tachicardia ventricolare sostenuta all'Holter. La combinazione dei due fattori si associava ad un aumento del rischio di morte improvvisa di 14.3 volte. Analogo risultato (incremento di 14.6 volte del rischio aritmico) è stato osservato quando alla tachicardia ventricolare non sostenuta si associava una FE < 30%. Il potere predittivo di queste combinazioni si è rilevato tuttavia molto basso (< 40%). Per quanto riguarda gli indici di funzione ventricolare presi isolatamente, il potere predittivo del diametro telediastolico del ventricolo sinistro > 70 mm è risultato solo del 24%, mentre quello della FE < 30% del 22% (Tab. II).

In conclusione, anche se è evidente che la riduzione della funzione ventricolare sinistra è associata ad un aumentato rischio di morte improvvisa rispetto alla popolazione generale, la modalità di morte, se si fa eccezione per le situazioni di più marcato deterioramento funzionale, tende a distribuirsi in maniera abbastanza simile fra morte improvvisa e morte dovuta a disfunzione cardiaca progressiva. Gli indici di funzione ventricolare possono essere quindi considerati solo come marker aspecifici di aumentato rischio di morte e come substrato su cui possono agire i diversi meccanismi (ischemia, fattori neurormonali, alterazioni elettrolitiche) in grado di innescare i meccanismi aritmici che portano a morte improvvisa.

Classificazioni funzionali

La classificazione NYHA risulta tuttora la metodica di classificazione funzionale di riferimento nella maggior parte degli studi clinici (Fig. 3). L'utilità della classificazione NYHA ai fini prognostici appare assai chiara nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata. Nei pazienti in classe NYHA IV la mortalità annuale complessiva supera il 50% e, prima dell'introduzione degli ACE-inibitori, raggiungeva anche il 70%[11].

Sebbene esista una certa relazione tra una più elevata classe funzionale ed una più elevata mortalità, nelle classi funzionali intermedie esiste tuttavia un'ampia sovrapposizione in modo che nei diversi studi la mortalità nei pazienti in classe NYHA II varia tra il 3 ed il 25% e tra il 10 ed il 45% in quelli in classe III. Come una FE ridotta, anche una limitata capacità funzionale, espressa come classe funzionale NYHA, rappresenta un marcatore aspecifico di aumento del rischio complessivo di morte. In uno studio condotto nel nostro Istituto su 144 pazienti consecutivi con insufficienza cardiaca, ad un follow-up di 28 mesi si sono avuti 22 decessi, dei quali 7 per morte improvvisa, 12 per scompenso cardiaco intrattabile e 3 per cause non cardiache. Analogamente a quanto riportato da altri autori, abbiamo avuto una più elevata frequenza di morte improvvisa nelle classi funzionali più basse (circa il 50% della mortalità complessiva in classe NYHA II-III) mentre in classe NYHA IV un solo decesso poteva essere attribuito a morte improvvisa. Quando vengono combinati i dati funzionali espressi come classe funzionale

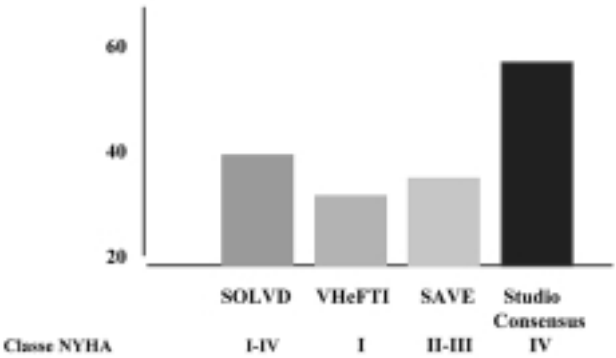

Figura 3. *Mortalità annua in relazione alla classe funzionale NYHA in alcuni ampi studi farmacologici.*

Tabella II. Predittività degli eventi aritmici sulla base degli indici di funzione ventricolare sinistra.

	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPP (%)	VPN (%)	p
DTDVS > 70 mm	75	56	24	92	0.15
FEVS < 30%	78	48	22	92	0.28

DTDVS = diametro telediastolico ventricolare sinistro; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.170.183 Mon, 29 Apr 2024, 08:49:13

NYHA con gli indici di funzione ventricolare sinistra, è interessante osservare la pressoché completa assenza di mortalità improvvisa in pazienti in classe NYHA IV e con funzione ventricolare sinistra marcatamente ridotta (WMI < 0.7, FE < 20%). Più controversi sono invece i risultati nei pazienti in classe NYHA avanzata ma con WMI compreso tra 0.7 e 1.2, in cui l'incidenza relativa di morte improvvisa viene riportata tra lo 0 e il 20-25%. Questi dati suggeriscono la probabile necessità di instaurare una strategia antiaritmica anche in pazienti gravemente sintomatici ma che abbiano una FE > 20%.

Il rilievo di aritmie ventricolari è assai frequente nei pazienti con insufficienza cardiaca. Aritmie ventricolari complesse o episodi di tachicardia ventricolare sono stati osservati nel 39% e rappresentano un 41% dei pazienti valutati per eventuale immissione in lista di trapianto cardiaco[12]. Percentuali più elevate sono state riportate da Cohn et al.[13] (> 60%) nello studio V-HeFT. Nella tabella III è riportata la frequenza di aritmie ventricolari al monitoraggio Holter nei 144 pazienti con insufficienza cardiaca ricoverati presso la nostra Clinica in rapporto alla classe funzionale NYHA. Dai risultati di questo studio tuttavia la maggior complessità delle aritmie ventricolari o la presenza di tachicardia ventricolare non sembra essere associata ad una maggiore incidenza di morte improvvisa ma rappresenta un marker di gravità della disfunzione ventricolare sinistra.

Test da sforzo cardiopolmonare

La misurazione del consumo di ossigeno (VO_2) di picco consente una buona stratificazione prognostica nei pazienti con insufficienza cardiaca (Fig. 4). Szlachcic et al.[14] hanno dimostrato, in un gruppo di 27 pazienti, di cui 21 in classe NYHA II-III, che la mortalità ad 1 anno di follow-up era significativamente più alta nei pazienti con VO_2 max < 10 ml/kg/min (77%) in confronto ai pazienti con VO_2 max compreso tra 10 e 18 ml/kg/min (21%).

Molti autori hanno successivamente confermato l'importanza della misurazione del VO_2 di picco quale fattore prognostico indipendente nella stratificazione di rischio in pazienti con insufficienza cardiaca[15] ed il risultato di un VO_2 < 10 ml/kg/min viene attualmente considerato una chiara indicazione per l'inserimento in lista per trapianto cardiaco.

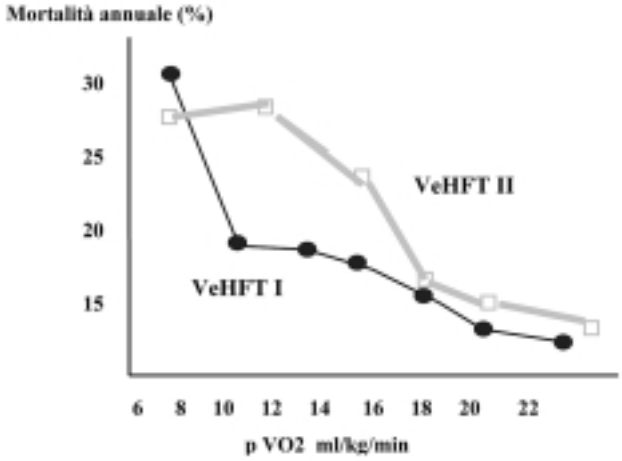

Figura 4. *Mortalità annua in relazione al consumo di ossigeno (VO_2) di picco.*

Vi è un sostanziale accordo sul fatto che i pazienti con mantenuta capacità di esercizio (VO_2 di picco > 18-20 ml/kg/min) abbiano una buona prognosi (sopravvivenza ad 1 anno > 90%), e che i pazienti con marcata riduzione della capacità di sforzo (VO_2 di picco < 10 ml/kg/min) abbiano una prognosi particolarmente sfavorevole. Rimane assai incerto invece il significato prognostico del test cardiopolmonare in pazienti con capacità funzionale in un range intermedio. In questi pazienti la contemporanea valutazione emodinamica e/o l'impiego di altri parametri, quali la percentuale del VO_2 di picco predetto o la risposta pressoria sistemica all'esercizio fisico, possono consentire di ottenere una più accurata stratificazione ed aiutare nella scelta dei provvedimenti terapeutici. Come per gli indici di funzione ventricolare sinistra o per la classificazione NYHA, anche la misurazione del VO_2 di picco consente di ottenere una valutazione generica del rischio di mortalità, ma non vi sono dati in letteratura che indichino un ruolo sulla stratificazione del rischio per morte aritmica. È da tenere presente che buona parte degli studi in cui è stato valutato il significato prognostico del VO_2 di picco sono stati condotti su popolazioni di pazienti con grave scompenso cardiaco, spesso nel contesto di una valutazione per inserimento in lista di trapianto cardiaco e quindi in una popolazione con un'aspettativa di vita limitata ed un elevato rischio di morte per scompenso refrattario più che per morte aritmica.

Tabella III. Incidenza di aritmie ventricolari a registrazione Holter di 24 ore in relazione alla gravità dell'insufficienza cardiaca.

Classe NYHA	N. pazienti	BEV < 10/ora	BEV > 10/ora	TV
II	69	45 (65%)	14 (20%)	15 (21%)
III	64	15 (34%)	19 (43%)	14 (31%)
IV	11	2 (18%)	8 (72%)	8 (72%)

BEV = battiti ectopici ventricolari; TV = tachicardia ventricolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.170.183 Mon, 29 Apr 2024, 08:49:13

Fibrillazione atriale

Il ruolo prognostico della fibrillazione atriale anche in pazienti con insufficienza cardiaca rimane tuttora controverso. Middlekauff et al.[16] hanno rilevato una mortalità significativamente più elevata in pazienti con fibrillazione atriale, mentre altri autori[17] non hanno confermato tale dato. Stevenson et al.[18], in pazienti con insufficienza cardiaca, hanno osservato una più elevata mortalità nei pazienti con fibrillazione atriale rispetto a quelli in ritmo sinusale. Tuttavia, nei pazienti con fibrillazione, la sopravvivenza è risultata significativamente più elevata (55 vs 39%) in pazienti arruolati tra il 1990 ed il 1993 rispetto a quelli arruolati prima del 1990. Questa differenza, oltre ad una migliore gestione complessiva dei pazienti, viene attribuita all'abbandono progressivo degli antiaritmici di classe I che probabilmente contribuivano in modo non trascurabile all'incremento di mortalità in parte per una più elevata mortalità improvvisa.

Dries et al.[19] esaminando i dati dello studio SOLVD hanno riportato un'aumentata mortalità complessiva nei pazienti con fibrillazione atriale in gran parte attribuibile ad un aumento delle morti per insufficienza di pompa. Nel gruppo di pazienti con insufficienza cardiaca seguito presso la nostra Clinica, la mortalità complessiva di pazienti con fibrillazione atriale è risultata del 35% in confronto al 15% dei pazienti in ritmo sinusale. È da sottolineare che in questo studio tutti e 7 i pazienti morti per morte improvvisa erano in fibrillazione atriale.

Stato neurormonale

L'aumento della noradrenalina plasmatica è un importante marker prognostico in pazienti con insufficienza cardiaca[20]. Suddividendo arbitrariamente i pazienti con insufficienza cardiaca in tre classi (livelli plasmatici di noradrenalina < 400, 400-800 e > 800 pg/ml), Cohn et al.[20] avevano riscontrato una percentuale di sopravvivenza a 2 anni rispettivamente del 60, 25 e 10%. Analogamente, nell'ambito del V-HeFT II, la suddivisione dei pazienti in base alle concentrazioni plasmatiche di noradrenalina in tre classi consentiva una chiara stratificazione prognostica. Nei pazienti con valori di noradrenalina plasmatica < 600 pg/ml la mortalità è stata del 16% a 2 anni e del 46% a 5 anni; nei pazienti con noradrenalina plasmatica compresa tra 600 e 900 pg/ml la mortalità è stata del 30% a 2 anni e del 50% a 5 anni, mentre nei pazienti con noradrenalina plasmatica > 900 pg/ml la mortalità è stata del 38% a 2 anni ed è salita all'85% a 5 anni. Diversi fattori possono correlare l'iperattivazione simpatica osservata nello scompenso cardiaco ad un più elevato rischio aritmico e quindi di morte improvvisa.

Modificazioni elettrofisiologiche indotte da un maggior grado di attivazione simpatica possono provocare un prolungamento delle refrattarietà cellulari e quindi una maggiore dispersione spaziale della refrattarietà stessa. Questa condizione può essere responsabile di meccanismi di rientro alla base di tachiaritmie ventricolari. Inoltre, la non uniforme riduzione dei recettori β_1 nelle pareti miocardiche può contribuire a modificazioni elettrofisiologiche. Ancor più convincenti comunque sono i dati degli studi clinici sui betabloccanti che hanno mostrato come una quota della riduzione di mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca trattati con bisoprololo, carvedilolo o metoprololo sia dovuta ad una riduzione della morte improvvisa[21]. Non esiste ancora al momento una dimostrazione che la misurazione della concentrazione plasmatica di noradrenalina possa risultare utile nella stratificazione prognostica del rischio aritmico in pazienti con insufficienza cardiaca[21].

Alternanza dell'onda T. È stato osservato[22] che esiste una significativa correlazione tra alternanza dell'onda T (TWA) ed inducibilità di aritmie ventricolari durante studio elettrofisiologico ($p < 0.001$, sensibilità 81%, specificità 84% e rischio relativo 5.2). Inoltre, la presenza di TWA era in grado di identificare un gruppo di soggetti ad elevato rischio rispetto ad un gruppo a basso rischio (19 vs 94% ad un follow-up di 20 mesi). In questo studio, la valutazione della TWA si è dimostrata essere una metodica del tutto sovrapponibile allo studio elettrofisiologico nel predire la suscettibilità ad eventi aritmici. L'analisi multivariata ha individuato nella TWA un indice predittivo di eventi aritmici indipendente dalla presenza di un pregresso infarto miocardico o dalla FE ventricolare sinistra.

Recentemente, Klingenheben et al.[23] hanno stimato il rischio aritmico in 107 pazienti con scompenso cardiaco congestizio e anamnesi negativa per aritmie ventricolari sostenute mediante l'esecuzione di sette test, tra cui la TWA. Non è stato documentato alcun evento aritmico nel gruppo di soggetti con TWA negativa. Gli autori hanno pertanto concluso che, tra i sette test impiegati, soltanto la presenza di TWA poteva essere considerata un fattore predittivo significativo e indipendente di rischio aritmico. Sulla base di questi risultati, la valutazione non invasiva della TWA nei soggetti con scompenso cardiaco congestizio e anamnesi negativa per aritmie ventricolari è in grado di individuare non soltanto i soggetti ad elevato rischio, ma anche quelli che presentano un rischio modesto di eventi aritmici futuri.

Variabilità della frequenza cardiaca. L'intervallo RR presenta variazioni intorno ad un valore medio anche nel soggetto a riposo e tale variabilità risente di una fine e complessa regolazione neurovegetativa. I soggetti con scompenso cardiaco, nel confronto con i soggetti normali presentano una riduzione del tono vagale cardiaco, indicata da una più bassa componente ad alta frequenza all'analisi spettrale. Al contrario, la componen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.170.183 Mon, 29 Apr 2024, 08:49:13

te a bassa frequenza (LF), indice, se espressa in unità normalizzate, di attività simpatica, è risultata nei diversi studi di entità variabile. Infatti, mentre nella maggior parte degli studi la banda LF è di ridotta ampiezza nei soggetti con scompenso cardiaco, Guzzetti et al.[24] hanno osservato invece un aumento della componente LF nei soggetti con insufficienza cardiaca di grado lieve (classe NYHA II) e addirittura una sua completa assenza in quelli in fase avanzata (classe NYHA IV). Mortara et al.[25] hanno inoltre dimostrato che i soggetti con insufficienza cardiaca che presentano una scomparsa della componente LF all'analisi spettrale, hanno una prognosi peggiore. Kingwell et al.[26] hanno descritto, nei soggetti con scompenso cardiaco, un elevato "spillover" cardiaco di noradrenalina in presenza di una componente LF di ridotta ampiezza.

Baroriflessi

La compromissione del riflesso barocettoriale si verifica precocemente nei pazienti con insufficienza cardiaca[27,28] ed è stato ritenuto che essa contribuisca in maniera rilevante all'attivazione simpatica che accompagna l'evoluzione dello scompenso cardiaco[29-31]. Nei pazienti con pregresso infarto miocardico esistono numerosi studi che dimostrano una più elevata mortalità ed in particolare un più elevato rischio di morte improvvisa nei pazienti con più marcata compromissione della funzione barocettoriale[20,32,33]. La Rovere et al.[34] non hanno evidenziato alcuna significativa correlazione fra funzione ventricolare sinistra e baroriflessi; tuttavia la depressione funzionale dei baroriflessi si associava ad una più elevata mortalità nei pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra (FE < 35%). Questo dato suggeriva che, a parità di substrato morfologico, un'alterata modulazione simpato-vagale si associava ad un aumentato rischio di morte (18 vs 8%).

Farrel et al.[35] hanno confermato l'assenza di una relazione fra funzione ventricolare sinistra e sensibilità barocettoriale, ma hanno dimostrato una maggiore suscettibilità nei pazienti con alterata funzione barocettoriale all'induzione di tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa durante stimolazione ventricolare programmata.

Deve essere segnalato che una compromissione della funzione barocettoriale veniva osservata anche nei pazienti in cui la stimolazione programmata determinava la comparsa di una tachicardia ventricolare polimorfa ad indicare una mancanza di relazione fra il substrato aritmico del fenomeno di rientro e l'alterato equilibrio simpato-vagale. Durante il successivo follow-up si sono verificati 5 episodi aritmici maggiori, tutti nel gruppo caratterizzato da ridotta attività barocettoriale (< 3 ms/mmHg).

Recentemente Mortara et al.[36], in uno studio su 282 pazienti, hanno riportato che una grave compromissione della sensibilità barocettoriale (< 1.3 ms/mmHg) era associata ad un elevato rischio di morte o di trapianto cardiaco (endpoint dello studio raggiunto nel 58% dei pazienti con grave depressione della sensibilità barocettoriale vs 27% di quelli con sensibilità barocettoriale conservata).

Diversi sono stati i risultati osservati da Rostagno et al.[37] i quali non hanno dimostrato alcuna differenza significativa di sopravvivenza in assenza di trapianto cardiaco in pazienti con funzione barocettoriale depressa rispetto a quelli con funzione conservata. I due studi tuttavia differiscono per aspetti metodologici (rispettivamente impiego del test alla fenilefrina e della manovra di Valsalva per la valutazione del baroriflesso) e clinici e questo può in parte essere responsabile delle diverse conclusioni.

In particolare l'eziologia dell'insufficienza cardiaca può influenzare il valore prognostico del baroriflesso. Nello studio di Mortara et al.[36] la sensibilità barocettoriale risultava un marker prognostico più valido nei pazienti con cardiopatia ischemica piuttosto che in quelli con miocardiopatia dilatativa (rischio relativo 2.0 vs 0.8). Nel nostro studio 12 dei 20 eventi (60%) si sono verificati in pazienti con miocardiopatia dilatativa forse in relazione ad un maggiore grado di compromissione funzionale cardiaca rispetto ai pazienti con cardiopatia ischemica. La minore rilevanza ai fini prognostici della compromissione barocettoriale nei pazienti con miocardiopatia dilatativa che invece presentavano il più elevato numero di eventi, può rendere conto dei risultati complessi osservati nella nostra popolazione.

Riassunto

Il termine "morte improvvisa" indica un decesso rapido, imprevedibile ed inatteso, anche per i pazienti ad elevato rischio quali quelli affetti da insufficienza cardiaca, nei quali è responsabile del 40% della mortalità complessiva.

La valutazione clinico-funzionale del paziente con insufficienza cardiaca consente di individuare alcuni elementi utili per una più accurata stratificazione del rischio aritmico. Mentre il sesso non sembra influenzare la prognosi di questi pazienti, è stata documentata una più elevata mortalità nei soggetti con insufficienza cardiaca da cardiopatia ischemica rispetto ad altre eziologie. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro è uno dei fattori indipendenti dotati di più elevato potere predittivo di mortalità. Tuttavia, nei soggetti con insufficienza cardiaca la modalità di morte, eccetto le situazioni di più spiccato deterioramento funzionale in cui prevale la progressiva insufficienza di pompa, tende a distribuirsi in maniera quasi equivalente tra morte improvvisa e morte dovuta a progressiva disfunzione cardiaca. Anche una limitata capacità funzionale espressa come classe NYHA rappresenta un indice aspecifico di aumento del rischio complessivo di morte. Tuttavia, sebbene sia stata dimostrata una relazione tra una più elevata classe funzionale

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.170.183 Mon, 29 Apr 2024, 08:49:13

ed una più elevata mortalità, nelle classi funzionali intermedie esiste un'ampia sovrapposizione. La misurazione del consumo di ossigeno di picco è stata recentemente riconosciuta quale fattore prognostico indipendente nella stratificazione di rischio ed un valore di consumo di ossigeno < 10 ml/kg/min viene attualmente considerato una chiara indicazione per l'inserimento in lista per trapianto cardiaco; tuttavia non consente alcuna valutazione del rischio di morte aritmica.

In conclusione, nessuno dei comuni elementi clinico-funzionali, dagli indici di funzione ventricolare sinistra alla classificazione NYHA, o infine alla misurazione del consumo di ossigeno, consente di ottenere niente di più che una valutazione generica del rischio di morte e nessuno di questi elementi riveste dunque un ruolo specifico nella stratificazione del rischio per morte aritmica.

Parole chiave: Rischio aritmico; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. Am J Cardiol 1990; 72: 911-5.
2. Goldman S, Johnson G, Cohon JN, Cintron G, Smith R, Francis G. Mechanism of death in heart failure. The Vasodilator-Heart Failure Trials. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (Suppl): VI24-VI31.
3. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: structure function and time-dependence of risk. Circulation 1992; 85 (Suppl I): I2-I10.
4. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 564-70.
5. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1987; 59: 634-8.
6. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 6A-13A.
7. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HF, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993; 88: 2953-61.
8. Marcus FI, Cobb L, Edwards J, et al. Mechanisms of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1991; 18: 687-97.
9. Kober L, Torp-Pedersen C. Clinical characteristics and mortality of patients screened for entry into the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study. Am J Cardiol 1995; 76: 1-5.
10. Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, et al. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour Holter electrocardiography. Am Heart J 2000; 140: 43-51.
11. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 361: 1429-35.
12. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. Am J Cardiol 1990; 65: 903-8.
13. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (Suppl): VI5-VI16.
14. Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1985; 55: 1037-42.
15. Tabet JY, Logeart D, Geyer C, et al. Comparison of the prognostic value of left ventricular filling and peak oxygen uptake in patients with systolic heart failure. Eur Heart J 2000; 21: 1864-71.
16. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. Circulation 1991; 84: 40-8.
17. Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cohn J. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction > 35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). J Am Coll Cardiol 1996; 27: 642-9.
18. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1458-63.
19. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of SOLVD trials. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 695-703.
20. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984; 311: 819-23.
21. Carson PE. Beta blocker treatment in heart failure. Prog Cardiovasc Dis 1999; 41: 301-21.
22. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1994; 330: 235-41.
23. Klingenheben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. Lancet 2000; 356: 651-2.
24. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. Eur Heart J 1995; 16: 1100-7.
25. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. Br Heart J 1994; 71: 422-30.
26. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, et al. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. Circulation 1994; 90: 234-40.
27. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. Circulation 1995; 92: 3206-11.
28. Rostagno C, Felici M, Caciolli S, et al. Decreased baroreflex sensitivity assessed from phase IV of Valsalva maneuver in mild congestive heart failure. Angiology 1999; 50: 655-64.
29. Dibner-Dunlap ME, Thames MD. Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity is preserved in heart failure

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.170.183 Mon, 29 Apr 2024, 08:49:13

despite reduced arterial baroceptor sensitivity. Circ Res 1989; 65: 1526-35.
30. Sheperd JT. Heart failure: role of cardiovascular reflexes. Cardioscience 1990; 1: 7-12.
31. Eckberg DL, Sleight P. Human baroreflex in health and disease. Oxford: Clarendon Press, 1992.
32. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 390-8.
33. Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorrn C, Luft E, Dietz R. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. Br Heart J 1995; 73: 517-22.
34. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. Circulation 1988; 78: 816-24.
35. Farrel TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. Br Heart J 1992; 67: 129-37.
36. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. Circulation 1997; 96: 3450-8.
37. Rostagno C, Galanti G, Felici M, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity assessed by phase IV of Valsalva maneuver in patients with mild to moderate heart failure. Eur J Heart Fail 2000; 2: 41-5.