



SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA



SCOMPENSO CARDIACO: DALLA FISIOPATOLOGIA ALLE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Pasquale Perrone Filardi
Ciro Indolfi

Piergiuseppe Agostoni
Pietro Ameri
Francesco Barillà
Natale Daniele Brunetti
Paolo Calabrò
Scipione Carerj
Antonio Curcio
Paola Gargiulo
Paolo Golino
Francesco Grigioni
Marco Guazzi

Massimo Iacoviello
Massimo Mancone
Giuseppe Mercurò
Marco Merlo
Marco Metra
Annalisa Mongiardo
Roberta Montisci
Savina Nodari
Giuseppina Novo
Stefania Paolillo
Carlo Pappone

Giuseppe Patti
Roberto Pedrinelli
Emanuele Pilato
Italo Porto
Antonio Rapacciuolo
Giuseppe Rosano
Michele Senni
Gianfranco Sinagra
Carmen Anna Maria
Spaccarotella
Maurizio Volterrani

SCOMPENSO CARDIACO: DALLA FISIOPATOLOGIA ALLE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Coordinamento Scientifico ed Editoriale

Pasquale Perrone Filardi

Ciro Indolfi

Stefania Paolillo

Carmen Anna Maria Spaccarotella

Christian Basile

AUTORI

Cinzia Abbate

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Piergiuseppe Agostoni

Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italia
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Salute di Comunità, Sezione Cardiovascolare, Università di Milano, Milano, Italia

Pietro Ameri

UOC Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento CardioToracoVascolare (DICATOV), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia; Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - DiMI, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia

Gaetano Asile

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Giulio Balestrieri

USC Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

Francesco Barillà

Divisione di Cardiologia - Dipartimento di Medicina dei Sistemi - Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia

Christian Basile

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Giulia Bassetto

S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Università di Trieste, Trieste, Italia

Martina Belli

Divisione di Cardiologia - Dipartimento di Medicina dei Sistemi - Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia

Natale Daniele Brunetti

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia, Foggia, Italia

Christian Cadeddu Dessalvi

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari, Cagliari, Italia

Paolo Calabrò

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli, Italia - Divisione di Cardiologia, A.O.R.N. “Sant’Anna e San Sebastiano”, Caserta, Italia

Maurizio Cappelli Bigazzi

Cardiologia UTIC ‘Vanvitelli’, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia

Teresa Maria Capovilla

S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Università di Trieste, Trieste, Italia

Scipione Carerj

Scuola di Specializzazione in Malattie dell’Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia

Arturo Cesaro

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli, Italia - Divisione di Cardiologia, A.O.R.N. “Sant’Anna e San Sebastiano”, Caserta, Italia

Giuseppe Comentale

Unità Operativa di Cardiochirurgia, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Simone Pasquale Crispino

Unità Operativa Complessa di Cardiologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Antonio Curcio

UOC di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Mater Domini” - Università “Magna Graecia”, Catanzaro, Italia

Andrea D’Amato

Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma, Italia

Emilia D’Elia

USC Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

Daniela Di Lisi

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza, Università di Palermo, Palermo, Italia

Raffaele Falco

ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche, Scienze Radiologiche, e Sanità Pubblica Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia

Francesco Fioretti

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Università degli Studi di Brescia, Italia

Chiara Fossati

Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università degli Studi di Roma “Foro Italico”, Roma, Italia

Francesca Fumero

Università del Piemonte Orientale; AOU Maggiore della Carità di Novara, Novara, Italia

Paola Gargiulo

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Paolo Golino

Cardiologia UTIC 'Vanvitelli', Ospedale Monaldi, Napoli, Italia -
Università della Campania 'Luigi Vanvitelli', Napoli, Italia

Francesco Grigioni

Unità Operativa Complessa di Cardiologia, Fondazione Policlinico
Universitario Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Marco Guazzi

Università degli Studi di Milano, Dipartimento DISS; Ospedale
Universitario San Paolo, Milano, Italia

Massimo Iacoviello

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli
studi di Foggia
SC Cardiologia - AOU Policlinico Riuniti di Foggia, Foggia, Italia

Ciro Indolfi

UOC di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Mater
Domini" - Università "Magna Graecia", Catanzaro, Italia

Massimo Mancone

Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e
Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto
I, Roma, Italia

Francesca Marchetti

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria,
Monserrato (Cagliari), Italia

Giuseppe Mercurio

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di
Cagliari, Cagliari, Italia

Marco Merlo

S.C. Cardiologia, Dipartimento cardiovascolare, Azienda Sanitaria
Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Università di Trieste,
Trieste, Italia

Marco Metra

ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche, Scienze Radiologiche, e Sanità Pubblica Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia

Annalisa Mongiardo

UOC di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Mater Domini” - Università “Magna Graecia”, Catanzaro, Italia

Roberta Montisci

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Monserrato (Cagliari), Italia

Gabriele Negro

U.O. Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia Policlinico San Donato, Milano, Italia

Savina Nodari

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia

Giuseppina Novo

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza, Università di Palermo, Palermo, Italia

Antonella Ortello

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza, Università di Palermo, Palermo, Italia

Stefania Paolillo

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Carlo Pappone

U.O. Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia Policlinico San Donato, Milano, Italia

Linda Pagura

S.C. Cardiologia, Dipartimento cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Università di Trieste, Trieste, Italia

Giuseppe Patti

Università del Piemonte Orientale; AOU Maggiore della Carità di Novara, Novara, Italia

Roberto Pedrinelli

Università degli Studi di Pisa, Pisa, Italia

Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Emanuele Pilato

Unità Operativa di Cardiocirurgia, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Italo Porto

UOC Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento CardioToracoVascolare (DICATOV), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia; Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - DiMI, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia

Marco Pozzan

S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Università di Trieste, Trieste, Italia

Iliaria Ragnatela

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia, Foggia, Italia

Antonio Rapacciuolo

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Davide Restelli

Scuola di specializzazione in malattie dell'apparato cardiovascolare,
Università degli Studi di Messina, Messina, Italia

Giuseppe Rosano

Dipartimento di Cardiologia, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma,
Italia

Gemma Salerno

Cardiologia UTIC 'Vanvitelli', Ospedale Monaldi, Napoli, Italia

Elisabetta Salvioni

Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italia

Matteo Sambenedetto

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Neurologiche, Università
di Cagliari, Cagliari, Italia

Andrea Segreti

Unità Operativa Complessa di Cardiologia, Fondazione Policlinico
Universitario Campus Bio-Medico, Roma, Italia - Dipartimento di
Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università degli Studi di
Roma "Foro Italico", Roma, Italia

Michele Senni

USC Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa
Giovanni XXIII, Bergamo, Italia
Università Milano Bicocca, Milano, Italia

Paolo Severino

Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e
Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto
I, Roma, Italia

Gianfranco Sinagra

S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria
Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Università di Trieste,
Trieste, Italia

Carmen Anna Maria Spaccarotella

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Matteo Toma

UOC Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento CardioToracoVascolare (DICATOV), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

Daniela Tomasoni

ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche, Scienze Radiologiche, e Sanità Pubblica Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia

Andrea Vergara

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia - Divisione di Cardiologia, A.O.R.N. "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta, Italia

Luisa Vicchio

Unità Operativa Complessa di Cardiologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma, Italia

Maurizio Volterrani

Dipartimento di Cardiologia, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma, Italia

Dauphine Zippo

ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche, Scienze Radiologiche, e Sanità Pubblica Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia



SCOMPENSO CARDIACO: DALLA FISIOPATOLOGIA ALLE STRATEGIE TERAPEUTICHE

CAPITOLO 1

Definizione, epidemiologia, eziologia e impatto prognostico dello scompenso cardiaco

pag 15

CAPITOLO 2

Fisiopatologia dello scompenso cardiaco

pag 27

- Fisiopatologia dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta
- Fisiopatologia dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata
- Il ruolo dei sistemi neuro-ormonali nella fisiopatologia dello scompenso
- Il ventricolo destro nello scompenso cardiaco

CAPITOLO 3

La diagnosi di scompenso cardiaco

pag 55

- Il ruolo della clinica
- Il ruolo dei marcatori
- Il ruolo dell'ecocardiografia
- Il ruolo del test cardiopolmonare
- Il ruolo dell'imaging non ecocardiografico
- La diagnosi strumentale invasiva

CAPITOLO 4

La terapia farmacologica

pag 91

- ARNI e ACE inibitori
- Inibitori del Recettore dei Mineralcorticoidi
- Beta-bloccanti
- Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2
- Diuretici
- Glicosidi digitalici
- Inibitori del recettore β
- Ferro Carbosimaltoso
- Gli inibitori del riassorbimento del potassio
- Vericiguat e Omecamtiv Mecarbil

CAPITOLO 5

La terapia interventistica e con devices

pag 135

- L'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale
- La riparazione edge-to-edge transcateretere della mitrale
- La riparazione edge-to-edge transcateretere della tricuspide
- La TAVI nella stenosi aortica low-flow low-gradient
- Impianto di ICD
- La resincronizzazione cardiaca
- La rivascolarizzazione coronarica nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra

CAPITOLO 6

Lo scompenso cardiaco acuto

pag 181

CAPITOLO 7

Lo scompenso cardiaco da cardiotossicità

pag 193

CAPITOLO 8

Lo scompenso cardiaco refrattario alla terapia farmacologica

pag 215

CAPITOLO 9

L'impatto delle comorbilità nello scompenso cardiaco

pag 227

Definizione, epidemiologia, eziologia e impatto prognostico dello scompenso cardiaco

Emilia D'Elia, Giulio Balestrieri, Michele Senni

Definizione di scompenso cardiaco

Secondo le recenti linee guida (LG) della Società Europea di Cardiologia (ESC), lo scompenso cardiaco (SC) è definito come “una sindrome clinica caratterizzata da sintomi e/o segni causati da un'anomalia cardiaca strutturale e/o funzionale e sostenuta da livelli elevati di peptide natriuretico e/o prove oggettive di congestione polmonare o sistemica”⁽¹⁾. Il suddetto documento ripropone la classificazione basata sul valore di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) introdotta nel 2016 dalle precedenti LG europee⁽²⁾, seppur con minime modifiche dal risvolto principalmente pratico. Si distingue, infatti, tra SC a “FESV ridotta”, “lievemente ridotta” (e non FEVS intermedia) e “FEVS preservata” (Tabella 1). Inoltre, rispetto alle precedenti LG, SC con “FEVS ridotta” include anche i pazienti con FEVS uguale (e non solo inferiore) a 40%.

La nuova definizione universale di SC⁽³⁾ contempla un'ulteriore categoria rispetto alle LG, definita come “SC con FESV migliorata” (HFimpEF), comprensiva di quei casi che si presentano inizialmente con FEVS ≤40%, ma che durante il follow-up migliorano la loro funzione di pompa di almeno 10 punti percentuali raggiungendo così un valore di FEVS >40%. Con questa nuova definizione viene accentuata la natura transitoria ed evolutiva della FEVS, che in una porzione significativa (variabile dal 26 al 46% a seconda degli studi) di pazienti disfunzionanti tende non raramente ad una completa normalizzazione.

Tabella 1. Definizione di Scompenso Cardiaco in base a differenti range di frazione di eiezione del ventricolo sinistro

Tipo di SC	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Sintomi e/o segni	Sintomi e/o segni	Sintomi e/o segni
2	FEVS ≤40%	FEVS 41-49%	FEVS ≥50%
3			Evidenza di alterazioni cardiache funzionali e/o strutturali suggestive della presenza di disfunzione diastolica del VS o elevate pressioni di riempimento ventricolare

SC, scompenso cardiaco; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF, HF with mildly reduced EF; HFpEF, HF with preserved EF; FEVS, frazione di eiezione del ventricolo sinistro; VS ventricolo sinistro.

Vengono quindi proposte dagli autori della nuova definizione di SC le seguenti quattro classificazioni:

- SC con FEVS ridotta (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF): FEVS fino al 40%;
- SC con FEVS lievemente ridotta (HF with mildly reduced EF, HFmrEF): FEVS del 41-49%;
- SC con FEVS conservata (HF with preserved EF, HFpEF): FEVS di almeno 50%;
- SC con FEVS migliorata (HFimpEF): SC con una FEVS di base $\leq 40\%$ ed un aumento di almeno 10 punti % (con raggiungimento di FEVS $>40\%$) ad una valutazione successiva.

Una categoria molto interessante ed altrettanto inesplorata è l'HFmrEF, la cui prevalenza nella popolazione complessiva di pazienti con SC è variabile dal 10% al 25%. L'HFmrEF sembra essere un'entità clinica intermedia tra l'HFrEF e l'HFpEF, anche se per eziologia e risposta al trattamento viene più frequentemente associata all'HFrEF. Il rischio di eventi cardiovascolari, pur tuttavia, è nettamente inferiore nei pazienti con HFmrEF rispetto ai pazienti HFrEF. Al contrario, il rischio di eventi avversi non cardiovascolari è simile o maggiore nei pazienti con HFmrEF rispetto a quelli con HFrEF⁽⁴⁾.

L'enfasi sottolineata dalla traiettoria dinamica della FEVS nello SC, in particolare con l'introduzione dell'HFimpEF, trova le basi in alcune condizioni predisponenti il rimodellamento inverso, tra cui l'eziologia non ischemica, l'insorgenza recente (meno di 12 mesi), il sesso femminile, la minor estensione di fibrosi alla risonanza magnetica cardiaca, l'assenza di blocco di branca sinistro all'elettrocardiogramma e i bassi livelli plasmatici di peptidi natriuretici.

Se da un lato questa nuova definizione universale di SC trova nella praticità clinica il suo punto di forza, concentrandosi in particolare sul dato ecocardiografico, è altresì vero che intrinsecamente traslascia le varie anomalie cardiache asintomatiche, funzionali o strutturali, che seppur latenti sono altrettanto importanti in quanto precedono la fase sintomatica dello SC, e sono peraltro anch'esse associate a potenziali mortalità e morbilità.

A tal proposito, in base al recente position paper dell'AHA/ACC/HFSA, gli stadi asintomatici di malattia sono considerati a rischio di SC (stadio A) e pre-SC (stadio B)⁽⁵⁾. Gli stadi C e D rappresentano invece, rispettivamente, lo SC sintomatico e lo SC avanzato. Gli interventi terapeutici in ciascuna fase mirano a modificare i fattori di rischio (stadio A), a trattare il rischio e la malattia cardiaca strutturale per prevenire lo SC sintomatico (stadio B) e a ridurre i sintomi, la morbilità e la mortalità negli stadi C e D (Figura 1).

Dal punto di vista clinico, è fondamentale distinguere tra SC acuto e cronico.

Per SC acuto si intende la rapida o graduale insorgenza di sintomi e/o segni di SC, tale da indurre il paziente a richiedere aiuto urgente al 112 o a dirigersi in Pronto Soccorso, con conseguente eventuale ricovero ospedaliero non programmato^(1,6). Lo SC acuto, infatti, rappresenta una delle cause primarie di ospedalizzazione nei pazienti di età > 65 anni ed associata ad elevato tasso di mortalità e riospedalizzazione.

Lo SC cronico, invece, rappresenta una condizione di ridotta funzione cardiaca evolutiva nel tempo, con fasi di cronicità, relativa stabilità clinica e, generalmente, lenta progressione. Di nuovo, in considerazione della dinamicità dei pazienti con SC, è importante sottolineare come nel tempo si possa passare da una forma acuta ad

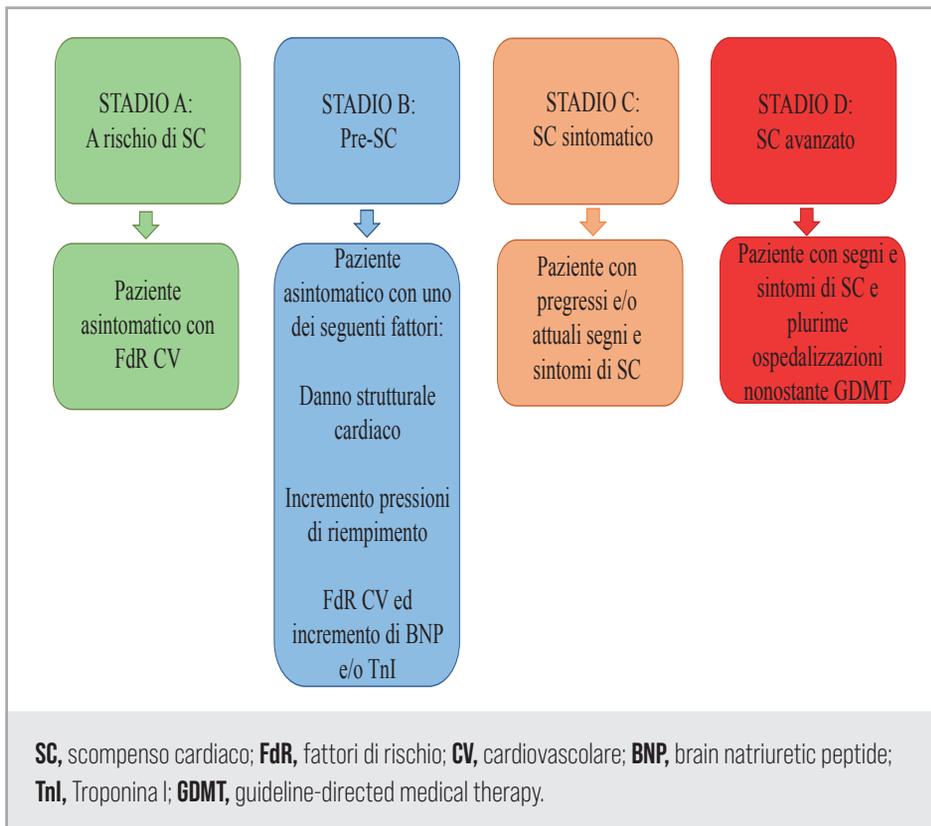


Figura 1. Stadi di scompenso cardiaco secondo il position paper dell'AHA/ACC/HFSA

una cronica e viceversa, con ripercussioni prognostiche conseguenti soprattutto alle eventuali ospedalizzazioni che derivano da un'instabilizzazione clinica acuta⁽⁷⁾.

Da tenere presente che lo SC acuto può essere di nuova insorgenza (de novo HF) o manifestarsi come riacutizzazione di uno stato cronico di malattia (worsening HF). Rispetto ai pazienti worsening, i pazienti de novo presentano solitamente una maggiore mortalità intraospedaliera, ma una minore mortalità post-dimissione, associata a una minor incidenza di riospedalizzazioni⁽⁸⁾. La severità del quadro clinico, la traiettoria intraospedaliera e l'evoluzione della fase vulnerabile sono determinati dalla complessa interazione tra i fattori precipitanti il quadro clinico (triggers), il substrato cardiaco sottostante e le comorbidità del paziente, che ricoprono un ruolo fondamentale nel determinare la prognosi clinica a breve e lungo termine.

Epidemiologia

Lo SC rappresenta una delle principali cause di mortalità e di ospedalizzazione nel mondo occidentale. Il rischio di un individuo adulto di sesso maschile di ammalarsi di SC nel corso della vita è stimato attorno al 20%. Questo numero si mantiene invariato per le decadi successive per effetto combinato dell'aumentato rischio e della diminuita aspettanza di vita^(9,10).

Considerazioni generali

Una stima dei dati epidemiologici e soprattutto un confronto tra diverse realtà geografiche o tra diverse epoche deve accettare un certo grado di approssimazione.

Innanzitutto, la definizione stessa della patologia può variare da uno studio all'altro (ad esempio la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica può o meno essere contata come SC). A questo si aggiunge una disponibilità dell'utilizzo dei biomarker e dell'ecocardiografia non sempre sovrapponibile tra le diverse coorti, una maggiore consapevolezza della patologia negli anni, e quindi, in particolare, un maggior sospetto clinico di HFpEF. Inoltre, è bene ricordare la verosimile sottostima della reale prevalenza del problema, soprattutto nella popolazione anziana, come dimostrato da studi che hanno indagato sistematicamente il sintomo dispnea da sforzo quale indicatore di SC.

Gli studi di popolazione più recenti, condotti in paesi dell'Europa occidentale, Nord America o Australia, riportano dati generali di prevalenza compresi tra l'1% e il 2%. I dati di prevalenza sulla popolazione generale di ogni singolo paese sono fortemente influenzati dalla struttura demografica dello stesso. La prevalenza aumenta infatti vertiginosamente con l'avanzare dell'età, con una percentuale inferiore a 1.5% sotto i 50 anni e superiore al 15% negli ultraottantenni. L'incidenza annuale negli stessi studi è di circa 3 casi/1000/anno nella popolazione generale, anche in questo caso con una forte differenza tra i minori di 65 anni, la fascia 65-85 anni (8.8 casi/1000/anno) e gli ultra 85enni (11.6 casi/1000/anno)⁽¹¹⁾.

I dati di uno studio di popolazione italiano del 2006, rappresentativo di 6 regioni, per un campione di oltre 5 milioni di soggetti, non si discostano da queste cifre (prevalenza globale: 1,2%; prevalenza nella popolazione oltre 65 anni di età: 5%). Uno studio più recente (2013) ha utilizzato i dati di oltre 800 medici di medicina generale, uniformemente distribuiti nel territorio italiano, per un campione di oltre un milione di soggetti di età maggiore di 14 anni. La prevalenza globale è risultata 1,25% e l'incidenza 1.99 casi/1000/anno⁽¹²⁾.

La sottostima rispetto a quanto osservato nello stesso periodo nel database ARNO (prevalenza globale di 1,7%) è in gran parte spiegato dalla diversa fonte dei dati (in questo caso dati delle ASL aderenti all'osservatorio ARNO) e dalla presenza dei soli casi di IC cronica negli studi che utilizzano dati dei medici di medicina generale⁽¹³⁾.

Sia prevalenza che incidenza di SC sono lievemente più elevati nella popolazione maschile rispetto a quella femminile (dato generale: 1.8% vs 1.6%). Si riscontrano differenze anche in base al fenotipo clinico dell'IC. L'HFpEF è più frequente in soggetti anziani, di sesso femminile, affetti da molteplici comorbidità cardiache (ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, diabete mellito) e non cardiache (insufficienza renale cronica, anemia, broncopneumopatia cronica ostruttiva, ipotiroidismo). Al contrario l'HFfrEF mantiene una maggiore prevalenza in soggetti di sesso maschile e mediamente più giovani, ed è spesso conseguenza di una patologia ischemica pregressa⁽¹⁴⁾. In aggiunta, dati provenienti dagli USA evidenziano una diversa incidenza di nuovi casi di SC nei diversi gruppi etnici (4.6/1000/anno nei neri non ispanici; 3.5/1000/anno negli ispanici; 2.4/1000/anno nei bianchi non ispanici). Al dato di maggior incidenza, si aggiunge quello di un tasso di mortalità e di ospedalizzazione più elevato nella popolazione afroamericana, soprattutto tra i giovani (mortalità 2.7 volte e ospedalizzazioni 2.5 volte più alte negli afroamericani rispetto ai bianchi non ispanici). Le ragioni di questa disparità sono complesse e non sempre intellegibili. Oltre a motivi relati a svantaggio sociale e più difficile accesso alle cure, si aggiungono fattori genetici, diversa prevalenza e impatto dei fattori di rischio (ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipertrofia ventricolare sinistra), differente gestione e cura della malattia. Lo

stato socioeconomico (definito come un insieme di livello di istruzione, situazione lavorativa, salariale, abitativa) ha infatti un impatto sul dato di incidenza di SC (tra il 30 e il 50% maggiore per le classi più svantaggiate), confermato e ripetibile in studi provenienti da realtà geografiche e sociali diverse⁽¹⁵⁾.

Le ospedalizzazioni per SC meritano un discorso a parte, indipendente da quanto detto per l'incidenza per diverse ragioni (molti pazienti vengono ospedalizzati per la riacutizzazione di una condizione già nota; alcuni casi vengono diagnosticati in ambulatorio; la codifica delle cause di ricovero è spesso influenzata da ragioni di rimborso). L'analisi dei dati amministrativi di diverse realtà (USA, Paesi Bassi, Canada, Svezia, Nuova Zelanda, Scozia) mostrano un picco negli anni '90 del secolo scorso e una significativa riduzione nel decennio successivo⁽¹⁶⁾.

Una recente metanalisi di 285 studi osservazionali sullo scompenso cardiaco acuto, svolti nell'arco di 4 decenni (dal 1980 al 2017), ha mostrato un trend di riduzione della mortalità a 30 giorni (OR 0.74) e a un anno (OR 0.86). Il trend verso la riduzione è lineare e uniforme nelle realtà molto distanti analizzate (sono inclusi studi da oltre 70 paesi in quattro continenti). Il tasso di riospedalizzazioni al contrario, sia a 30 giorni che ad un anno, è rimasto pressoché invariato⁽¹⁷⁾.

Nonostante il trend incoraggiante per la mortalità, l'ospedalizzazione resta un evento cardine nella storia clinica della malattia, caratterizzato da un elevato tasso di mortalità (7% a 30 giorni; 24% a un anno) e di riospedalizzazione (18% a 30 giorni; 46% a un anno), oltre a rappresentare la maggiore fonte di spesa per la cura di questi pazienti.

Il registro prospettico multicentrico IN-HF con 61 centri distribuiti su tutto il territorio nazionale offre uno sguardo interessante sulla realtà italiana. La somma del dato di mortalità durante il ricovero indice (6.2%) e di quello nell'immediato post-dimissione (2.1%), rendono conto della mortalità totale a 30 giorni dal ricovero dell'8.3%. Le riospedalizzazioni a 30 giorni (6.2% del totale di dimessi vivi) sono gravate da una mortalità più elevata rispetto al ricovero indice (10.6%), e sono prevalentemente dovute a cause cardiovascolari (91%), in particolare a recidiva di SC (60%)⁽¹⁸⁾.

HFpEF e HFrEF: due epidemie a confronto

Gli studi epidemiologici osservazionali longitudinali mostrano trend apparentemente discordanti tra HFpEF e HFrEF. Ad un costante incremento della prevalenza nella popolazione generale e a un numero assoluto di pazienti affetti sempre crescente, si accompagna una riduzione dell'incidenza sia in termini assoluti che per classi di età. Il dato aggregato nasconde due traiettorie divergenti.

Per quanto riguarda HFrEF, i progressi terapeutici degli ultimi decenni sia nella cura che nella prevenzione della cardiopatia ischemica, sia nella prevenzione del rimodellamento ventricolare, possono spiegare almeno in parte una ridotta incidenza dei casi e una presentazione più tardiva della disfunzione ventricolare. L'avanzamento nella terapia (successo di nuove classi farmacologiche, utilizzo più diffuso di defibrillatori) e la minor frequenza di morte cardiaca improvvisa spiegano invece una prolungata sopravvivenza della popolazione (maggiore durata di malattia).

Per quanto riguarda l'HFpEF, invece, l'invecchiamento generale della popolazione, l'elevata diffusione delle condizioni predisponenti (obesità, fibrillazione atriale e diabete), oltre a una maggiore consapevolezza diagnostica (maggiore conoscenza e utilizzo esteso dei biomarkers), spiegano l'incremento di nuove diagnosi (aumentata incidenza) a fronte di una sopravvivenza invariata (durata di malattia invariata).

Il risultato di queste traiettorie divergenti è un sostanziale aumento della proporzione

di pazienti con HFpEF sul totale dei casi di SC, con una sostanziale diminuzione dei casi di HFrEF (Figura 2). Questo trend è in atto da parecchi decenni, come già chiaro da un confronto tra i pazienti ricoverati in un singolo centro (Mayo Clinic Hospitals, Olmsted County, Minnesota) nell'arco di 15 anni (1987 – 2001)⁽¹⁹⁾. Nei tre quinquenni successivi la proporzione di casi di HFpEF sul totale cresceva dal 38%, al 47% e infine al 54%.

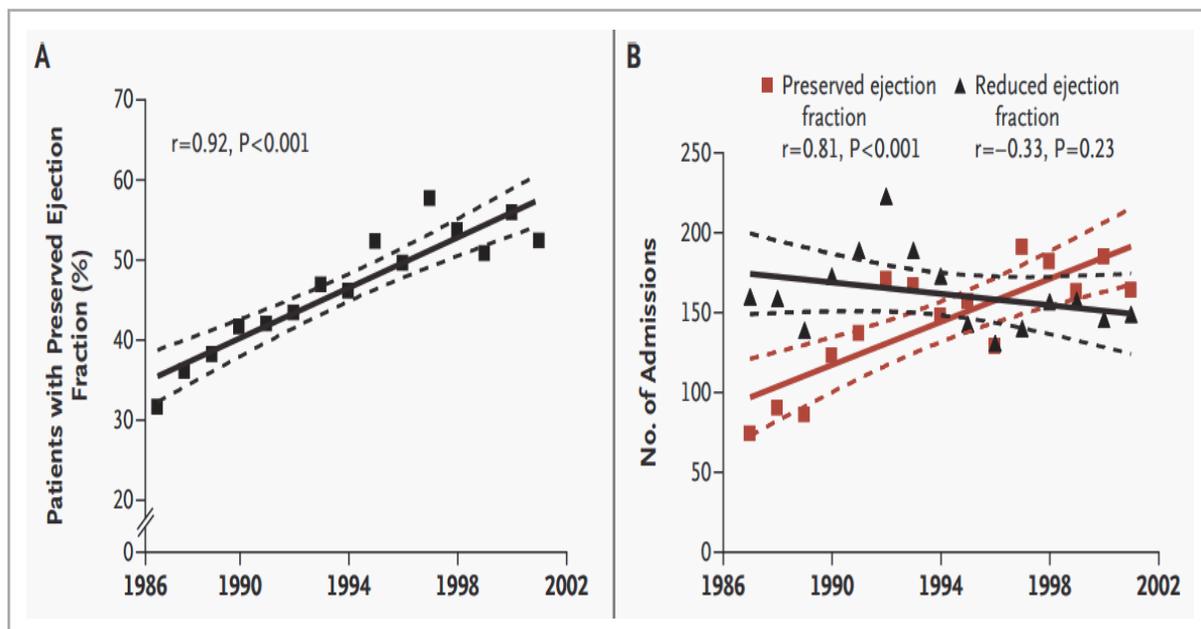


Figura 2. A sinistra (A) la percentuale crescente di pazienti ricoverati per HFpEF. A destra (B) il confronto tra il numero di ospedalizzazioni per HFrEF (stabile) e per HFpEF (crescente) nell'arco del periodo di studio (tratta da "Owan TE et al. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256)

Eziologia e comorbidità

Diversi studi hanno esaminato il contributo dei fattori eziologici allo sviluppo di SC, essendo questa sindrome il risultato di differenti processi patologici che alterano la funzione cardiaca.

Individuare precocemente l'eziologia della disfunzione cardiaca sottostante è di estrema importanza ai fini diagnostici e terapeutici, in quanto la giusta scelta del trattamento permette di indirizzare al meglio la prognosi a lungo termine.

Nella maggior parte dei casi, lo SC è dovuto a disfunzione miocardica sistolica o diastolica, ma anche malattie valvolari, pericardiche o endocardiche, nonché disturbi del ritmo e/o della conduzione cardiaca possono causare o contribuire allo sviluppo di SC.

Oltre a fattori causali l'SC, la presenza di comorbidità cardiache (ipertensione arteriosa, malattia coronarica, malattia ischemica periferica e cerebrovascolare, aritmie, cardiopatia valvolare) e non cardiache (respiratorie, endocrinologiche, metaboliche, ematopoietiche) è di frequente riscontro in questa patologia ed è generalmente associata ad un impatto negativo sui sintomi, qualità di vita e prognosi, sia nell'HFrEF che nell'HFpEF⁽²⁰⁾.

In merito alle comorbilità cardiache, nei paesi occidentali, giocano un ruolo chiave l'ipertensione arteriosa (IA) e la cardiopatia ischemica (*coronary artery disease*, CAD)⁽²¹⁾. Negli Stati Uniti l'IA si stima essere presente in oltre il 50% degli individui over 65 anni e in quasi il 75% degli anziani di colore⁽²²⁾. In particolare, l'IA ricopre un importante ruolo eziologico nell'HFpEF essendo causa di ipertrofia miocardica, fibrosi, danno al microcircolo e disfunzione endoteliale, tutti processi che inducono un alterato rilasciamento ventricolare e accentuano il grado di disfunzione diastolica ventricolare sinistra⁽²³⁾.

La CAD rappresenta l'eziologia più frequente della patologia del miocardio, essendo la causa scatenante nel 60-70% circa dei pazienti con SC. Un ruolo fondamentale nella definizione della corretta eziologia dello SC associato a CAD è ricoperto dalla coronarografia, la cui fattibilità è a volte limitata dall'età avanzata dei pazienti, dal suo costo ed anche dalla ridotta efficacia terapeutica. In una popolazione principalmente anziana come quella con SC, lesioni coronariche significative sono presenti nel 60-70% dei casi, ma per accertare l'eziologia ischemica serve che le lesioni anatomiche siano correlate ad anomalie della cinesi segmentaria, ad anomalie della perfusione miocardica o a disfunzione valvolare su base ischemica. Il ricorso sistematico alla coronarografia o anche della TAC coronarica potrebbe portare, inoltre, ad una sovrastima della eziologia ischemica⁽²⁴⁾.

Tra le comorbilità non cardiache, il diabete mellito riporta una prevalenza in continuo aumento nei pazienti con SC. Nel Framingham Heart Study, l'incremento è stato pari al 20% per decade. L'associazione di diabete mellito ed aterosclerosi accentua sinergicamente la gravità dello SC, inoltre l'aterosclerosi è responsabile fino al 60% di tutte le morti correlate al diabete⁽²⁵⁾.

In alcuni casi, l'eziologia dello SC è sconosciuta e viene pertanto classificata soltanto da una descrizione fisiopatologica quale cardiomiopatia dilatativa, ipertrofica o restrittiva⁽²⁶⁾.

È possibile affermare, dunque, che nella eziologia dello SC spesso coesistono molteplici cause, e diverse comorbilità cardiache o extra cardiache, che hanno un ruolo nella patogenesi della sindrome e/o funzionano come fattore di perpetuazione⁽²⁷⁾.

Prognosi

Nonostante i notevoli miglioramenti in termini di sopravvivenza a lungo termine garantiti dalle terapie farmacologiche e non, lo SC rimane un'importante causa di mortalità, morbilità ed eventi avversi a lungo termine.

Fase acuta

Il ricovero per SC acuto rappresenta spesso la manifestazione clinica di esordio della malattia. La prima ospedalizzazione è di frequente seguita da re-ospedalizzazioni sia nel breve che nel lungo periodo. La riacutizzazione (*worsening-HF*) ha un notevole impatto prognostico negativo sul decorso della patologia, aumentando significativamente la mortalità (RR 3.2; 95% IC 2.8-3.5) e rappresentando inevitabilmente un cambio nella traiettoria.

Gli eventi avversi (mortalità e re-ospedalizzazione) sono concentrati nella cosiddetta "fase vulnerabile", ovvero i 30 giorni successivi alla dimissione. Dati del registro della Società Europea di Cardiologia⁽²⁸⁾ riportano una mortalità intraospedaliera globale del 5.5% e una mortalità a un anno dalla dimissione del 26.7%. Dati simili provengono

dal registro italiano IN-HF (Italian Network on Heart Failure Outcome Registry) con una mortalità intraospedaliera del 6% e una mortalità a un anno dalla dimissione del 24%⁽²⁹⁾. Gli stessi registri riportano una riospedalizzazione per tutte le cause a un anno dalla dimissione rispettivamente del 44% e del 30.7%.

La suddivisione in fenotipi di presentazione clinica (classificati nel registro ESC come edema polmonare acuto, shock cardiogeno, scompenso cardiaco destro, ipertensivo e ischemico acuto) permette di individuare e differenziare sottogruppi ad elevata mortalità intraospedaliera a un mese dalla dimissione. Queste differenze si riducono in termini di mortalità a 6 mesi e a un anno.

Per contro, i dati di mortalità intraospedaliera e a un mese dalla dimissione hanno mantenuto una certa stabilità nel corso degli anni, sia per il peggioramento della presentazione clinica dei pazienti sia per la scarsità di nuove terapie nel campo dello SC acuto^(30,31).

Fase cronica

Gli stessi registri sopracitati hanno analizzato mortalità e ospedalizzazioni nel paziente ambulatoriale o cronico. Il quadro che emerge, seppur meno grave rispetto a quello dello SC acuto, è comunque lontano da quanto siamo soliti definire come “stabilità”. La mortalità a un anno (5.9% in IN-HF, 8.1% in ESC HF LT Registry) presenta differenze significative nei tre gruppi stratificati per FE (8.8% se FEVS <40%, 7.6% se FEVS 41-49%, 6.3% se FEVS >50%). Le ospedalizzazioni non programmate per tutte le cause si verificano nel 28.1% dei casi su tutto il campione, anche in questo caso con differenze significative tra i gruppi (rispettivamente 31.9%, 22% e 23.5%). Se nell’HF_rEF le armi terapeutiche (i cosiddetti “Four Pillars” tra cui ACE inibitori/ARNI, beta-bloccanti, antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi -MRA- e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2-SGLT2i-) sono molteplici ed efficaci per la riduzione di mortalità e reospedalizzazione⁽³²⁾, nell’HF_pEF soltanto una classe di farmaci (SGLT2i) è stata di recente dimostrata avere effetti benefici sugli endpoint primari di morte cardiovascolare e riospedalizzazione, permettendo così una svolta nella cura di questi pazienti che determinerà un cambiamento della traiettoria prognostica di questa patologia⁽³³⁾.

Conclusioni

I pazienti affetti da SC costituiscono un importante e continuo problema sanitario.

La prevalenza dello SC globalmente è in aumento e questo è legato all’andamento epidemiologico dell’HF_pEF la cui prevalenza sta aumentando a causa dell’invecchiamento della popolazione e quindi dell’aumento conseguente della prevalenza di comorbilità tipiche dell’anziano quali il diabete mellito, l’ipertensione arteriosa e l’insufficienza renale.

Per quanto riguarda la prognosi a medio-lungo termine, se un miglioramento è stato osservato nei pazienti HF_rEF grazie ai risultati favorevoli di diversi studi su farmaci e dispositivi, non sono stati osservati cambiamenti sostanziali nei pazienti HF_pEF, anche se l’evoluzione di questi pazienti è generalmente più favorevole e nuovi farmaci efficaci nel raggiungimento di endpoint compositi di mortalità e riospedalizzazione sono finalmente di recente entrati nell’armamentario anche di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Authors/Task Force Members: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund A; ESC Scientific Document Group. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4-131
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021; 23:352-380
4. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lurs LH. Heart Failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2022; 100-116
5. Writing Committee Members, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail*. 2022. PMID: 35378257
6. Mortara A, Gabrielli D, Rocco Pugliesi N et al. ANMCO/FADOI/SIAARTI/SIC/SIMG/SIMI/SIMEU consensus document: The clinical care pathway of acute heart failure patients from symptom onset to discharge from the emergency department. *G Ital Cardiol* 2019; 20: 289-334
7. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;9:821-3
8. Ostrominski JW, Vaduganathan M. Evolving therapeutic strategies for patients hospitalized with new or worsening heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2022;45 Suppl 1(Suppl 1):S40-S51. doi: 10.1002/clc.23849
9. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:404415
10. Vasan RS, Enserro DM, Beiser AS, Xanthakis V. Lifetime Risk of Heart Failure Among Participants in the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan 25;79(3):250-263. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.043. PMID: 35057911; PMCID: PMC8820638.
11. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572580
12. Piccini C, Antonazzo IC, Simonetti M, Mennuni MG, Parretti D, Cricelli C, Colombo D, Nica M, Cricelli I, Lapi F. The Burden of Chronic Heart Failure in Primary Care in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017 Jun;24(2):171-178. doi: 10.1007/s40292-017-0193-4. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28324597
13. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, Rossi E, Cinconze E, Baldasseroni S, Martini N; ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail*. 2016 Apr;18(4):402-10. doi: 10.1002/ejhf.471. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26754527
14. Sinha A, Ning H, Carnethon MR, Allen NB, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM, Khan SS. Race- and

Sex-Specific Population Attributable Fractions of Incident Heart Failure: A Population-Based Cohort Study From the Lifetime Risk Pooling Project. *Circ Heart Fail* 2021;14:e008113

15. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333-1341.
16. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep.* 2014 Dec;11(4):404-15. doi: 10.1007/s11897-014-0220-x. PMID: 25182014; PMCID: PMC4224604
17. Kimmoun A, Takagi K, Gall E, Ishihara S, Hammoum P, El Bèze N, Bourgeois A, Chassard G, Pegorer-Sfes H, Gayat E, Solal AC, Hollinger A, Merklings T, Mebazaa A; METAHF Team. Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: a systematic review and meta-regression in the past four decades. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):420-431. doi: 10.1002/ejhf.2103. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33443295.
18. Di Tano G, De Maria R, Gonzini L, Aspromonte N, Di Lenarda A, Feola M, Marini M, Milli M, Misuraca G, Mortara A, Oliva F, Pulignano G, Russo G, Senni M, Tavazzi L; IN-HF Outcome Investigators. The 30-day metric in acute heart failure revisited: data from IN-HF Outcome, an Italian nationwide cardiology registry. *Eur J Heart Fail.* 2015 Oct;17(10):1032-41. doi: 10.1002/ejhf.290. Epub 2015 May 27. PMID: 26018852.
19. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006 Jul 20;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256. PMID: 16855265.
20. Iorio A, Senni M, Barbati G. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail* 2018; 1257-1266.
21. Saczynski JS, Go AS, Magid DJ et al. Patterns of comorbidity in older adults with heart failure: the Cardiovascular Research Network PRESERVE study. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:26-33
22. Djousse' L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and
23. lifetime risk of heart failure. *JAMA* 2009; 302:394-400
24. Young KA, Scott CG, Rodeheffer RJ, Chen HH. Incidence of Preclinical Heart Failure in a Community Population. *J Am Heart Ass* 2022; Jul 20;e025519
25. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228-236.
26. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-446
27. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, et al.. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1458-1466.
28. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1574-1585. Doi: 10.1002/ejhf.813. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28386917
29. Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Mortara A, Oliva F, Maggioni AP; IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6(3):473-81. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23476054
30. Blecker S, Paul M, Taksler G et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1259-267

31. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25:1614-619
32. Ruffino E, Gori M, D'Elia E, Sciatti E, Shi V, Senni M. Four aces of heart failure therapy: systematic review of established and emerging therapies for heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiology Plus* 2022 (ahead of print).
33. Gori M, D'Elia E, Sciatti E, Senni M. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Rationale for and Practical Use of a Successful Therapy. *Card Fail rev* 2022; Jul 8: 8:e26



Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) è la manifestazione clinica dell'insufficienza cardiaca, si caratterizza per ritenzione idrica e/o ipoperfusione tissutale e costituisce la via finale comune di molteplici processi patologici (i più comuni sono la cardiopatia ischemica, valvolare o congenita, piuttosto che una cardiomiopatia primitiva a fenotipo ipertrofico, dilatativo o aritmogeno). La presentazione dello SC dipende dalla patologia sottostante, dai disordini cardiaci associati (ad esempio fibrillazione atriale, blocco di branca sinistra, insufficienza mitralica), dal rimodellamento cardiaco secondario alle alterazioni emodinamiche, dall'iperattivazione neurormonale e citochinica nonché dagli squilibri biomolecolari e infiammatori. Inoltre, in questo sistema fisiopatologico complesso devono essere considerati l'interazione del cuore con gli altri organi quali rene, fegato, polmone e muscolo scheletrico e l'insieme delle comorbidità che caratterizzano ogni paziente.

La frazione di eiezione (FE), cioè la percentuale del volume telediastolico di sangue che viene espulso in una contrazione, viene abitualmente impiegata quale parametro per la classificazione dello SC, distinguendo tra scompenso a FE ridotta (HFrEF, $\leq 40\%$), lievemente ridotta (HFmrEF, $40 < FE \leq 50\%$) e preservata (HFpEF, $FE > 50\%$), come precedentemente descritto. Questa classificazione presenta però dei limiti, poiché da un lato non rappresenta la dinamicità di questa sindrome, durante la cui storia naturale la FE può subire variazioni, dall'altro non riflette direttamente il grado di disfunzione ventricolare poiché pazienti con FE preservata possono avere una severa riduzione della portata cardiaca mediata da un'importante disfunzione diastolica. Tuttavia, è riconosciuta una diversa patogenesi alla base di HFrEF e HFpEF, con meccanismi di adattamento cellulare e molecolare, progressione di malattia e risvolti terapeutici sostanzialmente differenti.

Fisiopatologia dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta

Gianfranco Sinagra, Marco Pozzan, Giulia Bassetto

Alterazioni emodinamiche

Per garantire un'adeguata perfusione a tutti gli organi, il cuore deve avere un'adeguata portata cardiaca (volume di sangue espulso in circolo in un minuto), data dal prodotto tra la gittata sistolica (volume di sangue espulso ad ogni contrazione) e la frequenza cardiaca. La portata cardiaca ha quattro variabili determinanti:

- Precarico;
- Postcarico;
- Inotropismo (contrattilità);
- Frequenza cardiaca.

Il precarico corrisponde al volume telediastolico (VTD) ventricolare ed è influenzato sia da fattori sistemici, come la volemia, sia cardiaci, come la contrazione atriale, la compliance ventricolare e la durata della diastole.

Il postcarico è rappresentato dall'insieme delle resistenze che il cuore deve superare per espellere il sangue e corrisponde allo stress di parete sviluppato durante la sistole ventricolare.

La contrattilità cardiaca è la forza generata dall'insieme dei miocardiociti durante la contrazione: è influenzata dal numero e dalla funzionalità delle cellule miocardiche. Essa può essere alterata primariamente ad esempio dopo un insulto ischemico miocardico o in alcune malattie primitive del miocardio come le cardiomiopatie.

La diminuzione della gittata sistolica porta a un ridotto svuotamento ventricolare con aumento del VTD. Questo aumento del precarico è compensato nelle fasi iniziali dall'effetto di Frank-Starling: l'aumento del VTD provoca un maggiore stiramento dei cardiomiociti e, entro un intervallo fisiologico chiamato "riserva di precarico", aumenta il grado di sovrapposizione tra i filamenti di actina e miosina con aumento della forza generata durante la contrazione, determinando un incremento della gittata sistolica mantenendo costante la portata cardiaca. Tuttavia, in caso di aumento patologico del VTD, l'effetto Frank-Starling non è sufficiente a preservare un'adeguata gittata cardiaca e l'aumento del diametro ventricolare determina un incrementato stress di parete, contribuendo alla disfunzione ventricolare⁽¹⁾ (Figura 1).

Alterazioni strutturali

Il sovraccarico volumetrico o pressorio cronico determina un aumentato stress parietale e un progressivo "rimodellamento cardiaco" con sviluppo di ipertrofia ventricolare tramite la sintesi di nuovi sarcomeri nonché della deposizione di

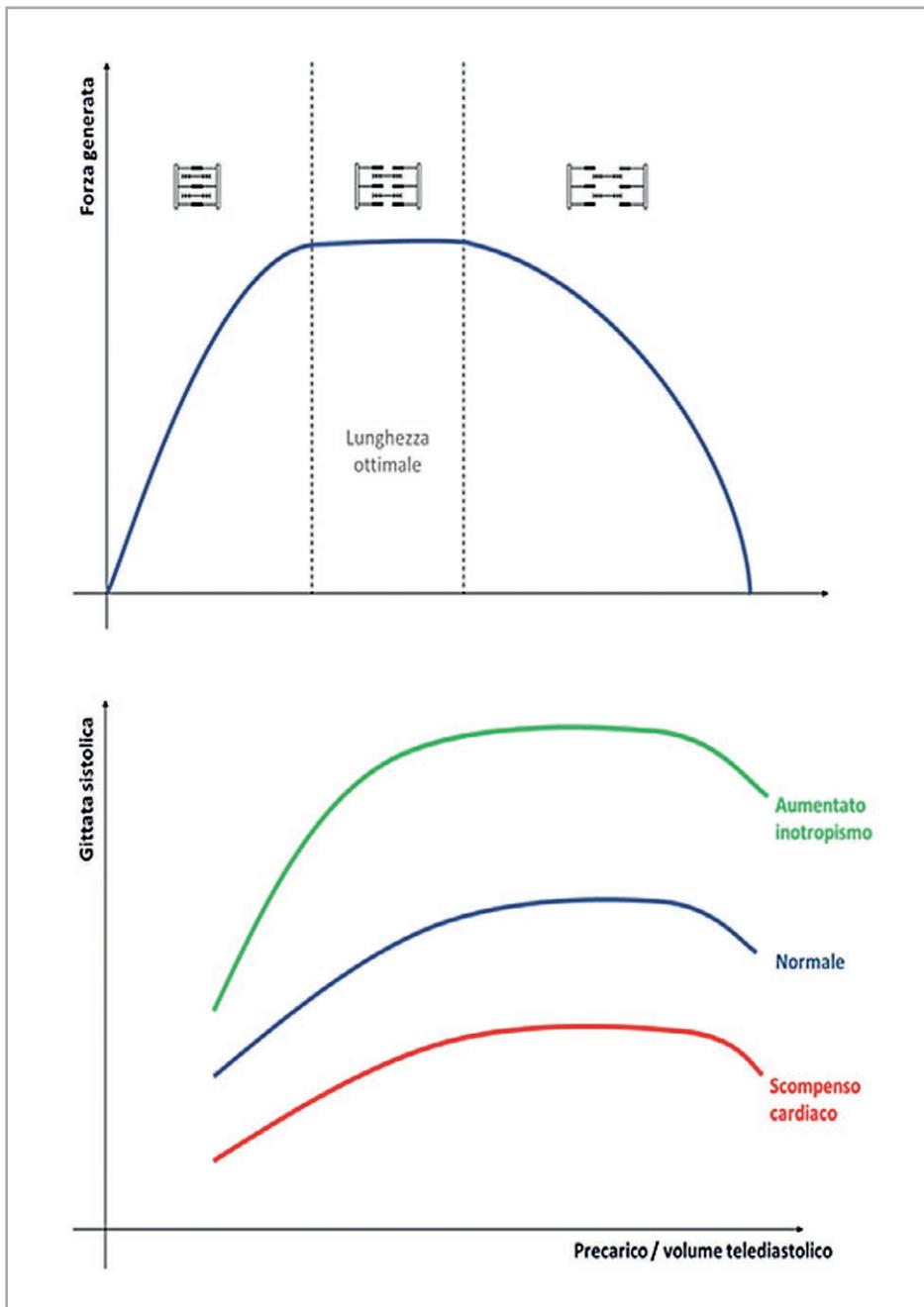


Figura 1. Effetto Frank -Starling

matrice extracellulare. Studi hanno dimostrato come questi processi siano mediati a livello molecolare da una riattivazione di geni attivi durante lo sviluppo fetale⁽²⁾. Lo stress di parete, espresso come forza per unità di superficie, può essere stimato dalla legge di Laplace ($\sigma = \frac{P \cdot r}{2h}$), dove P è la pressione ventricolare, r è il raggio della camera ventricolare e h è lo spessore della parete. L'ipertrofia ventricolare tende a mantenere costante lo stress parietale all'aumentare di precarico e postcarico distribuendo la forza su una massa maggiore per unità di superficie. Si distinguono ipertrofia eccentrica (conseguente ad un precarico cronicamente aumentato), in cui l'aumento della massa ventricolare si accompagna ad una dilatazione della camera stessa, ed ipertrofia concentrica (conseguente ad un postcarico cronicamente

incrementato), in cui si ha aumento dello spessore parietale a scapito del volume ventricolare (Figura 2).

L'ipertrofia, inizialmente benefica, si traduce nel tempo in un maggiore lavoro cardiaco e un maggiore consumo miocardico di ossigeno, non accompagnato dalla formazione di un adeguato microcircolo: tutto questo espone il tessuto cardiaco a una forma di ischemia cronica latente.

Uno degli obiettivi della terapia farmacologica dello SC è quello di contrastare il rimodellamento. ACE inibitori, antagonisti dei mineralcorticoidi e ARNI, cardini della terapia dello scompenso, agiscono anche inducendo il cosiddetto *reverse remodeling*, antagonizzando il rilascio di citochine pro-infiammatorie e di fattori di crescita pro-fibrotici e pro-apoptotici indotto dall'azione cronica dei sistemi neuro-ormonali a livello sistemico e cardiaco.

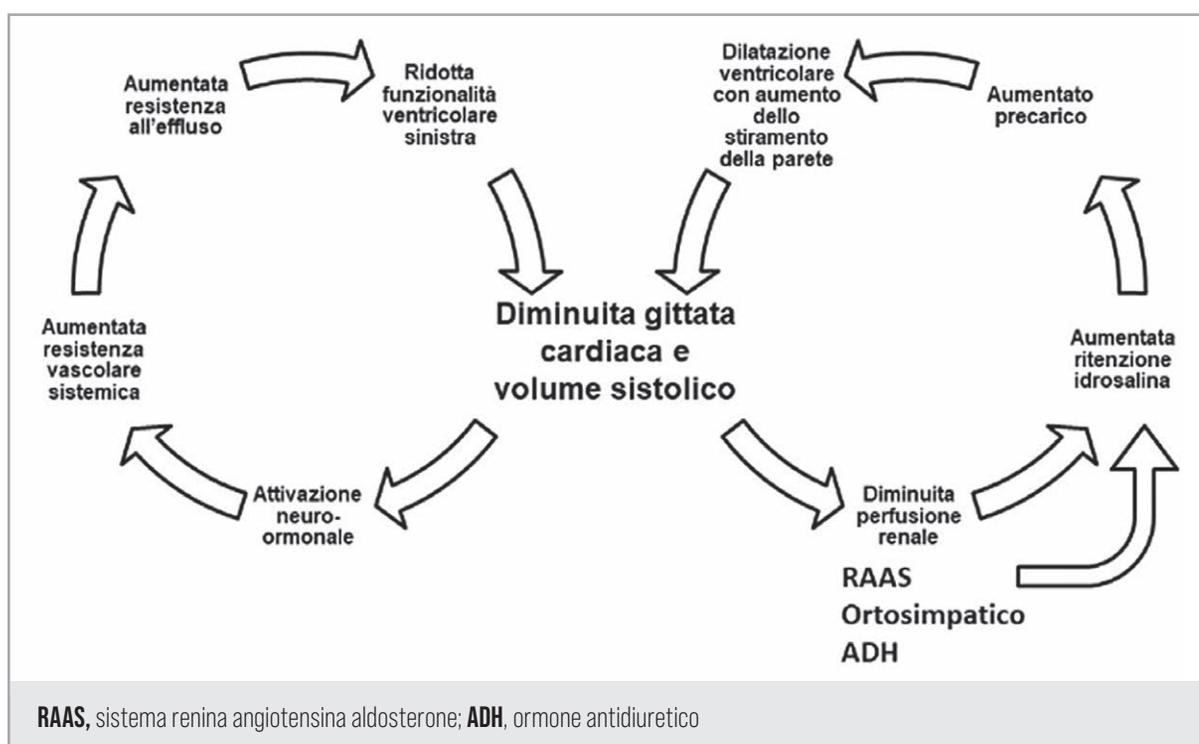


Figura 2. Rimodellamento ventricolare con ipertrofia concentrica (a sinistra) ed eccentrica (a destra)

Alterazioni biologico-molecolari

Lo SC si associa non solo a macroscopiche alterazioni strutturali ed emodinamiche, ma anche bio-metaboliche. Nei pazienti con scompenso, è stato osservato uno stato pro-infiammatorio cronico mediato da aumentati livelli ematici di citochine e chemochine (TNF α , IL1, IL6, IL10, MPO, iNOS) e sostenuto da processi patologici come ischemia miocardica, disfunzione endoteliale ed aumentato stress ossidativo. Queste citochine contribuiscono alla progressione della disfunzione ventricolare favorendo il rimodellamento cardiaco, la fibrosi, l'apoptosi dei miocardiociti e l'alterazione del microcircolo. Il ruolo del sistema immunitario nella patogenesi dello scompenso cardiaco dev'essere ancora del tutto chiarito, rappresentando un possibile nuovo target terapeutico. Anche il microambiente intra- ed extracellulare dei miocardiociti risulta

alterato, in particolare i processi coinvolti nell' accoppiamento eccitazione-contrazione: si osserva un'alterata omeostasi del calcio intracellulare dovuta alla riduzione dell'espressione o della funzione di canali/trasportatori ionici di membrana nonché delle pompe SERCA mitocondriali, risultante in una ridotta contrattilità cardiaca e un rilassamento prolungato delle miofibre. Contemporaneamente le proteine sarcomeriche presentano ridotta espressione e funzionalità, con minore interazione ATP-mediata tra di esse e parallela riduzione della contrattilità. Questi meccanismi sono il bersaglio di nuovi farmaci inotropi, come omecantiv mecarbil.

Aumentato stress ossidativo, squilibri nella biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO), ridotti livelli di cGMP nella muscolatura vascolare e aumentati livelli di vasocostrittori a rilascio locale come l'endotelina sono tutti meccanismi associati alla disfunzione endoteliale che si manifestano già dalle prime fasi dello SC contribuendo alla progressione della malattia. Su questi processi agiscono altre classi di farmaci, come il vericiguat.

Alterazioni neuro-ormonali

In caso di ridotta contrattilità cardiaca, un'aumentata risposta neuro-ormonale, tramite l'incremento delle resistenze vascolari periferiche e una maggiore ritenzione idrosalina a livello renale, permette un'adeguata perfusione sistemica e un aumentato precarico, massimizzando così la gittata cardiaca. Questo accade tramite (Figura 3):

- l'attivazione del sistema nervoso simpatico;
- l'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAAS);
- la secrezione di ormone antidiuretico (ADH);

La caduta pressoria attiva il sistema nervoso simpatico il quale agisce a livello cardiaco determinando un effetto inotropo, cronotropo, dromotropo e batmotropo positivi con aumento della contrattilità dei cardiomiociti. A livello vascolare, attraverso i recettori alfa-1, favorisce la vasocostrizione arteriolare (in particolare a livello cutaneo, gastrointestinale e renale, mantenendo un'adeguata perfusione di cuore e sistema nervoso centrale) e la vasocostrizione venosa (stimolando il ritorno venoso e incrementando il precarico cardiaco). L'iperattivazione compensatoria cronica del sistema ortosimpatico nello SC porta una riduzione di espressione dei recettori catecolaminergici tale da indurre una desensibilizzazione miocardica, con ridotta

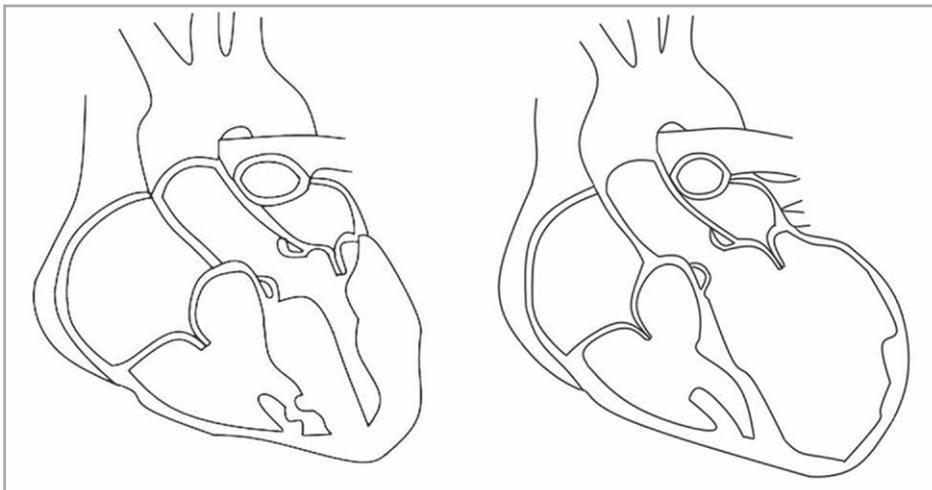


Figura 3. Rimodellamento ventricolare con ipertrofia concentrica (a sinistra) ed eccentrica (a destra)

risposta inotropica. L'aumento della frequenza cardiaca, sia essa dovuta all'attivazione ortosimpatica o a tachiaritmie (come la fibrillazione atriale), diminuisce sia il tempo di riempimento diastolico (riducendo quindi il VTD) che la perfusione coronarica e aumenta il consumo miocardico di ossigeno, inducendo ischemia. Per queste ragioni un pilastro della terapia farmacologica dell'HF_rEF è rappresentato dai beta-bloccanti⁽³⁾. L'effetto compensativo dell'attivazione del sistema RAAS è efficace nel mantenere la portata cardiaca nel breve termine tramite aumentata vasocostrizione (aumentato postcarico) e ritenzione idrosalina (aumentato precarico). Tuttavia, l'attivazione cronica di questo sistema neuro-ormonale nello SC sottopone il cuore ad un sovraccarico pressorio e volumetrico con progressiva disfunzione. (Figura 4) Per questo l'inibizione del sistema RAAS è un ulteriore cardine della terapia dello scompenso. La terapia con inibitori del RAAS (ACE inibitori, sartani e antagonisti dell'aldosterone) ha dimostrato beneficio nei pazienti con scompenso cardiaco in termini di riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni⁽⁴⁾.

L'ADH (o vasopressina) è un ormone neuroipofisario prodotto sotto stimolo dei barocettori del seno carotideo e dell'angiotensina II: agisce sui recettori dell'acquaporina nel tubulo collettore distale, provocando un riassorbimento di acqua libera, con aumento del precarico. I vaptani, tra cui tolvaptan, antagonisti della vasopressina, hanno dimostrato un ruolo nel miglioramento della congestione e dell'iponatremia nei pazienti con SC⁽⁵⁾.

Nello SC, la distensione delle camere cardiache provoca il rilascio di peptidi natriuretici (PN) atriale (ANP) e ventricolare (BNP) con effetto di provocare escrezione idrosalina e vasodilatazione periferica contrastando il sistema RAAS. Il BNP (ed il suo precursore, l'NT-proBNP) in particolare tende ad essere secreto principalmente in condizioni patologiche di aumentato stiramento ventricolare e si è dimostrato correlare con la severità dello scompenso. L'associazione sacubitril/valsartan magnifica l'effetto di inibizione sul RAAS andando a sommare all'effetto del sartano l'azione dell'inibitore della neprilisina, enzima degradante i PN⁽⁶⁾.

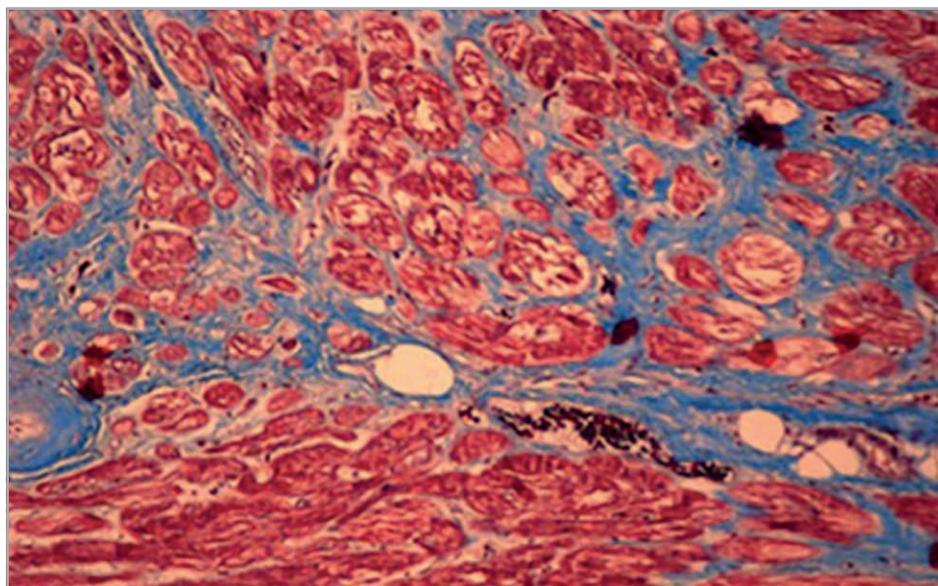


Figura 4. Esteso danno dei cardiomiociti e fibrosi miocardica, possibile substrato aritmico e di morte cardiaca improvvisa

Insufficienza cardiaca e danno d'organo extra-cardiaco

Lo SC presenta delle ripercussioni sistemiche, in particolare a livello renale, epatico e muscolo-scheletrico. L'insufficienza renale cronica e lo SC cronico spesso coesistono e condividono i medesimi fattori di rischio (diabete, ipertensione, dislipidemia), alimentando circoli viziosi che tendono a far progredire la disfunzione di entrambi gli organi con peggioramento della prognosi: la disfunzione renale peggiora la ritenzione idrosalina ed allo stesso tempo l'aumentato stress ossidativo nello SC favorisce la fibrosi e l'avanzamento della malattia renale cronica.

Anche la malattia epatica spesso coesiste nel paziente con SC, poiché diverse eziologie possono causare entrambe le sindromi (abuso di alcol, droghe, infiammazione, infezioni), ma anche a causa di interazioni cardio-epatiche: si distinguono l'epatopatia congestizia, dovuta all'aumento della pressione venosa centrale, e l'insufficienza epatica acuta, la quale può presentarsi non solo nello shock cardiogeno, ma anche nello SC cronico tramite la combinazione di congestione ed ipoperfusione sistemica. La ridotta tolleranza all'esercizio fisico è spiegata invece dalla combinazione di fattori emodinamici legati alla ridotta contrattilità cardiaca (diminuzione della portata cardiaca, attivazione neuroormonale ed aumento delle pressioni di riempimento) ed al diminuito consumo di ossigeno da parte del muscolo scheletrico, dovuto ad alterata vasodilatazione periferica, sarcopenia e disfunzione mitocondriale, nello SC.

Disordini cardiaci associati

La fibrillazione atriale e lo SC possono causarsi ed esacerbarsi a vicenda tramite il rimodellamento cardiaco, l'attivazione neuro-ormonale e la disfunzione ventricolare indotta da tachicardia: lo sviluppo di fibrillazione atriale in un quadro di SC cronico ha dimostrato un impatto prognostico negativo, motivo per cui l'identificazione e correzione di eventuali cause reversibili (ipertiroidismo, valvulopatie mitraliche, etc.) ed il trattamento dell'aritmia rimangono un caposaldo nella terapia dello scompenso. L'attività elettrica cardiaca disorganizzata nella fibrillazione atriale determina contrazioni atriali irregolari e inefficaci, riducendo il contributo atriale al riempimento del ventricolo nelle fasi terminali della diastole (riduzione del precarico) ed aumentando il rischio tromboembolico; inoltre, in caso di elevata risposta ventricolare, si osservano un aumento del consumo di ossigeno ed una riduzione dei tempi di riempimento diastolico del ventricolo e di perfusione delle coronarie, con peggioramento della disfunzione ventricolare. D'altro canto, anche un'eccessiva bradicardizzazione può precipitare uno SC, esitando in una ridotta perfusione periferica e determinando a lungo andare contrazione della diuresi, incremento di lattati e segni di congestione.

Altro aspetto fondamentale per garantire una performance cardiaca ottimale è la sincronia nella contrazione delle camere cardiache: la presenza di blocchi di conduzione intraventricolare (tipicamente il blocco di branca sinistra) determina una dissincronia nella contrazione dei diversi settori del miocardio con dispersione della tensione generata in sistole, determinando alterazioni emodinamiche tali da provocare riduzione della gittata sistolica, dilatazione delle camere cardiache e contemporanea compromissione bio-energetica dei cardiomiociti. Questi pazienti traggono beneficio dalla risincronizzazione cardiaca tramite pacemaker biventricolare. L'insufficienza mitralica funzionale è spesso presente nei pazienti con HFrEF e riconosce diversi meccanismi patogenetici: si distingue l'insufficienza mitralica funzionale

ventricolare, dovuta alla dilatazione dell'annulus valvolare ed alla deformazione geometrica del ventricolo sinistro (con apicalizzazione dei muscoli papillari e mancata coaptazione dei lembi per l'aumentata trazione da parte delle corde tendinee), e l'insufficienza mitralica funzionale atriale, legata prevalentemente alla dilatazione dell'atrio sinistro con rimodellamento dei lembi valvolari nei pazienti affetti da fibrillazione atriale. In questi modelli il sovraccarico volumetrico dovuto al rigurgito mitralico impatta sulla progressione della disfunzione cardiaca, rappresentando un fattore prognostico negativo. Dal punto di vista terapeutico è fondamentale distinguere i pazienti in cui il rigurgito mitralico è dovuto al tethering simmetrico dei lembi secondario alla dilatazione ventricolare sinistra (insufficienza mitralica proporzionata), i quali traggono maggior beneficio dalla terapia farmacologica anti-rimodellamento; e i pazienti con insufficienza mitralica sproporzionata, ossia causata da alterazioni segmentarie della cinetica ventricolare sinistra con tethering asimmetrico dei lembi, i quali beneficiano invece della correzione, chirurgica o percutanea, del vizio valvolare⁽⁷⁾. La disfunzione ventricolare sinistra può infine coinvolgere le camere destre, provocando ipertensione polmonare: all'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari si aggiungono diversi processi patologici, tra cui la vasocostrizione polmonare, la diminuita disponibilità di ossido nitrico e la desensibilizzazione alla vasodilatazione mediata dai peptidi natriuretici, tali da indurre rimodellamento vascolare polmonare con ispessimento della membrana alveolo-capillare, ipertrofia della tonaca media, fibrosi intimale ed avventiziale e occlusione microvascolare. In questo sottogruppo di pazienti un'adeguata diuretizzazione e l'utilizzo di dispositivi impiantabili per il monitoraggio delle pressioni arteriose polmonari hanno dimostrato ridurre il tasso di ospedalizzazione⁽⁸⁾.

Comorbidità

L'anemia e la carenza marziale sono comorbidità prevalenti nello scompenso, in particolare nei pazienti anziani con insufficienza renale cronica o in trattamento con anticoagulanti od antiaggreganti, con impatto prognostico negativo, essendo associate ad aumentata mortalità, rischio di ospedalizzazione e ridotta tolleranza allo sforzo. La supplementazione marziale endovenosa, indipendentemente dal grado di anemia, è raccomandata nel trattamento dello scompenso per migliorare la capacità funzionale dei pazienti.

Il diabete mellito non rappresenta esclusivamente un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatia ischemica, ma induce disfunzione endoteliale, stress ossidativo e fibrosi miocardica, potenziando il circolo vizioso alla base dello scompenso cardiaco. Questa stretta relazione è ulteriormente confermata dall'introduzione nella strategia terapeutica dello scompenso dei SGLT2 inibitori, farmaci nati come antidiabetici, che recentemente si sono dimostrati efficaci per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta. Il loro meccanismo d'azione sul cuore si discosta dall'inibizione neuro-ormonale e rimane ancora da chiarire, tuttavia questa classe di farmaci, con documentata efficacia su mortalità e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, promette di svolgere un'azione complementare e additiva rispetto ai RAAS inibitori⁽⁹⁾. Infine, nei pazienti con SC e insufficienza renale cronica, particolare attenzione va rivolta alle oscillazioni della funzionalità renale, laddove la terapia con farmaci anti-neurormonali, e in particolare gli antagonizzanti il sistema renina angiotensina aldosterone (ARNI, ACE inibitori, MRA), può provocare un peggioramento dell'insufficienza renale. Viceversa, la ridotta funzione renale spesso preclude l'ottimizzazione della terapia medica per lo SC e favorisce la comparsa di resistenza al diuretico.

Fisiopatologia dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata

Francesco Barillà, Martina Belli

L'HFpEF è una sindrome clinica frequente nei pazienti di età avanzata per cui, l'incidenza della malattia è in costante aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione e del crescente incremento di patologie come il diabete, l'ipertensione, l'obesità, l'insufficienza renale cronica. È una patologia multifattoriale, con differenti aspetti fenotipici, che hanno in comune la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro ed è la causa del 50% circa dei ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco nel mondo occidentale. A parte la frazione di eiezione, sono quattro gli aspetti più importanti che differenziano l'HFpEF dall'HFrEF:

- 1) l'incidenza più elevata nel sesso femminile;
 - 2) le molteplici cause fisiopatologiche scatenanti, nell'HFrEF la causa più frequente è la cardiopatia ischemica;
 - 3) la mortalità non cardiovascolare (CV), a differenza dell'HFrEF gravata da prevalente mortalità CV;
 - 4) il beneficio alquanto deludente dei farmaci che modulano i sistemi neuro-ormonali.
- Pertanto, a causa della elevata complessità di questa sindrome, per lunghi anni il trattamento farmacologico dell'HFpEF è stato il più grande “unmet medical need” della comunità scientifica e non solo CV.

La fisiopatologia dell'HFpEF è alquanto eterogenea, diversi specifici meccanismi, spesso coesistenti tra loro, possono contribuire all'insorgenza della malattia. Tra questi, spiccano quadri fisiopatologici che vanno dall'ipertrofia alla fibrosi dei cardiomiociti, dallo stress ossidativo alla disfunzione endoteliale, dal disaccoppiamento ventricolo-arterioso all'incompetenza cronotropa, dalla disfunzione del microcircolo all'ipertensione polmonare.

Alcuni dei fattori di rischio CV classici come l'ipertensione, l'obesità, il diabete, la dislipidemia, l'insufficienza renale cronica determinano uno stato infiammatorio cronico, sistemico, con incremento della proteina C reattiva, del GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15) e del sST2 (soluble suppression of tumorigenesis-2).

L'infiammazione sistemica stimola la produzione di collagene e di altre proteine della matrice extracellulare con aumento della fibrosi, dell'ipertrofia e del rimodellamento ventricolare⁽¹⁰⁾.

È stato ipotizzato che la formazione di fibroblasti abnormi, più resistenti all'apoptosi, iniziano a produrre una matrice miocardica anormale che stimola la fase di rimodellamento ventricolare con sviluppo e progressione di HFpEF.

Nel tempo, il processo di fibrosi si estende anche alle camere atriali con successivo rimodellamento atriale, ulteriore compromissione della tolleranza all'esercizio

fisico e conseguente aumento del rischio di fibrillazione atriale (Figura 5). Qualunque sia la causa scatenante la malattia, l'aspetto fisiopatologico che accomuna le diverse forme fenotipiche è la disfunzione diastolica o alterazione della compliance del ventricolo sinistro, che comporta un aumento della rigidità della camera cardiaca ed elevate pressioni di riempimento, responsabili della comparsa e del peggioramento dei segni clinici soggettivi ed obiettivi dello SC.

Inizialmente il mondo scientifico si è concentrato sul ruolo fisiopatologico della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro; successivamente si osservò che non tutti i pazienti con disfunzione diastolica sviluppano sintomi di SC. Studi più recenti hanno fornito una risposta a questa osservazione avendo dimostrato che al di là della compliance, un ruolo importante, ai fini della comparsa dei sintomi di scompenso, è svolto dai numerosi meccanismi che contribuiscono alle alterazioni morfo-funzionali del sistema cardiocircolatorio che si riscontrano nei pazienti affetti da HFpEF.

Nonostante la frazione d'eiezione sia conservata, la performance sistolica del ventricolo sinistro valutata con lo strain ed il tissue Doppler è alterata⁽¹¹⁾. Un recente studio ha dimostrato che i pazienti con HFpEF hanno una disfunzione microvascolare, con alterazione della meccanica anche in fase sistolica. La disfunzione del microcircolo coronarico, spesso secondaria alle alterazioni cardio-metaboliche, è responsabile della comparsa di uno squilibrio tra richiesta ed apporto di ossigeno del miocardio, con conseguente ischemia subendocardica e compromissione dell'accorciamento longitudinale del ventricolo sinistro a riposo e soprattutto durante esercizio. Tutto ciò

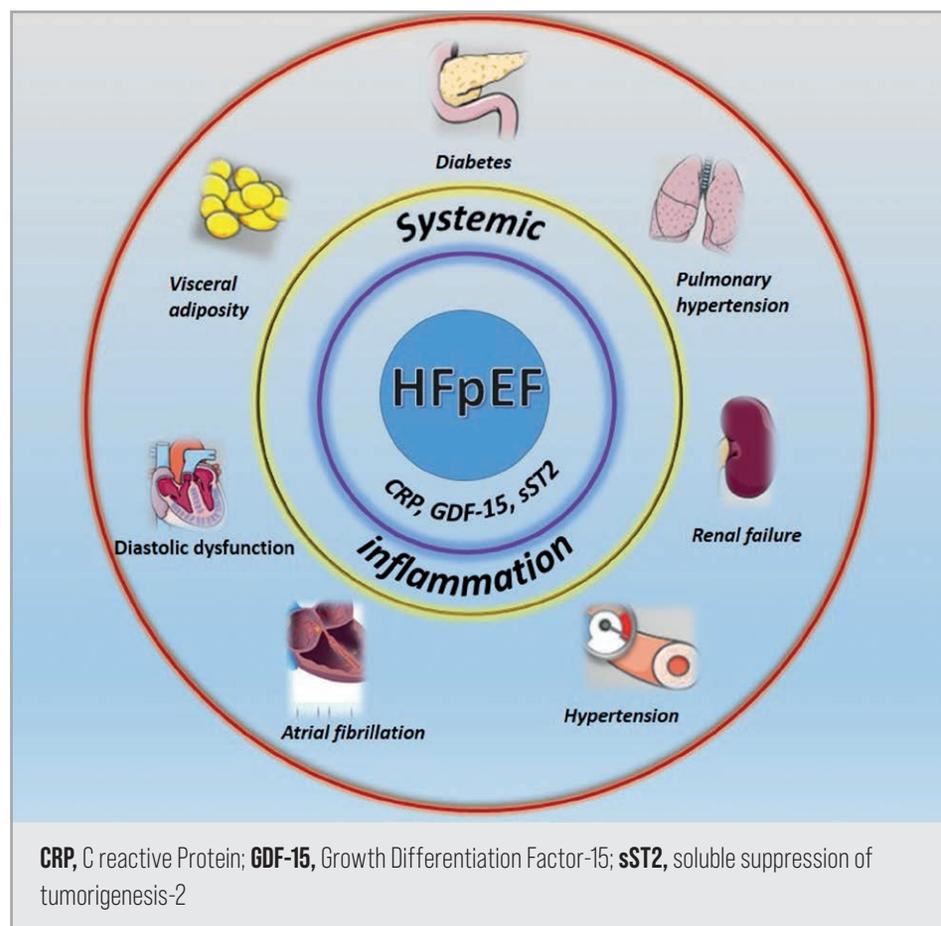


Figura 5. Cause fisiopatologiche predisponenti lo sviluppo di HFpEF

porta all'alterazione precoce della compliance, alla compromissione della gittata cardiaca, ad un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare ed alla riduzione della capacità di esercizio.

Alla eterogeneità dei meccanismi fisiopatologici dell'HFpEF, corrisponde una varietà di fenotipi clinici della malattia. Nello studio TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial), il gruppo dell'University of Pennsylvania ⁽¹²⁾, prendendo in considerazione diverse variabili cliniche: biomarcatori, struttura e funzione cardiaca (valutata con ecocardiografia), tonometria arteriosa, prognosi e risposta allo spironolattone, hanno individuato 3 importanti aspetti fenotipici di HFpEF: il *fenotipo 1* dove prevale l'ipertrofia ventricolare sinistra e la rigidità arteriosa; il *fenotipo 2* con prevalente presenza di rimodellamento ventricolare sinistro, fibrillazione atriale e calcificazioni vascolari; il *fenotipo 3* formato da pazienti che hanno una maggiore compromissione funzionale, con frequente presenza di obesità, diabete, malattia renale cronica e aumento dei biomarkers infiammatori (Figura 6).

Negli ultimi anni, vari documenti di consenso hanno delineato le diverse modalità applicabili alla fenotipizzazione del paziente affetto da HFpHF. Ciò sottolinea come l'approccio terapeutico "one size fits all" non sia adatto ai pazienti con HFpEF, ma sia necessaria una strategia terapeutica personalizzata attraverso l'identificazione dei fenotipi clinici della malattia. I valori sierici dei biomarcatori, per esempio, consentono di identificare sottogruppi di pazienti in cui può prevalere la fibrosi miocardica, l'infiammazione, o il danno cardio-metabolico. Integrando questi biomarcatori con i parametri fisiopatologici, clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici, si possono delineare strategie terapeutiche differenti a seconda del paziente che dobbiamo trattare. La sfida futura sarà quella di cercare di adattare una strategia adeguata di trattamento, specifica per il fenotipo dominante della malattia nel singolo paziente. Sono già in fase di studio modalità di fenotipizzazione della malattia guidate da algoritmi matematici/statistici, meglio nota col termine "machine learning", in cui la cluster analysis proposta per la prima volta da Shah nel 2015 ⁽¹³⁾, potrebbe rappresentare uno dei primi tentativi per guidare il trattamento di questa complessa sindrome.

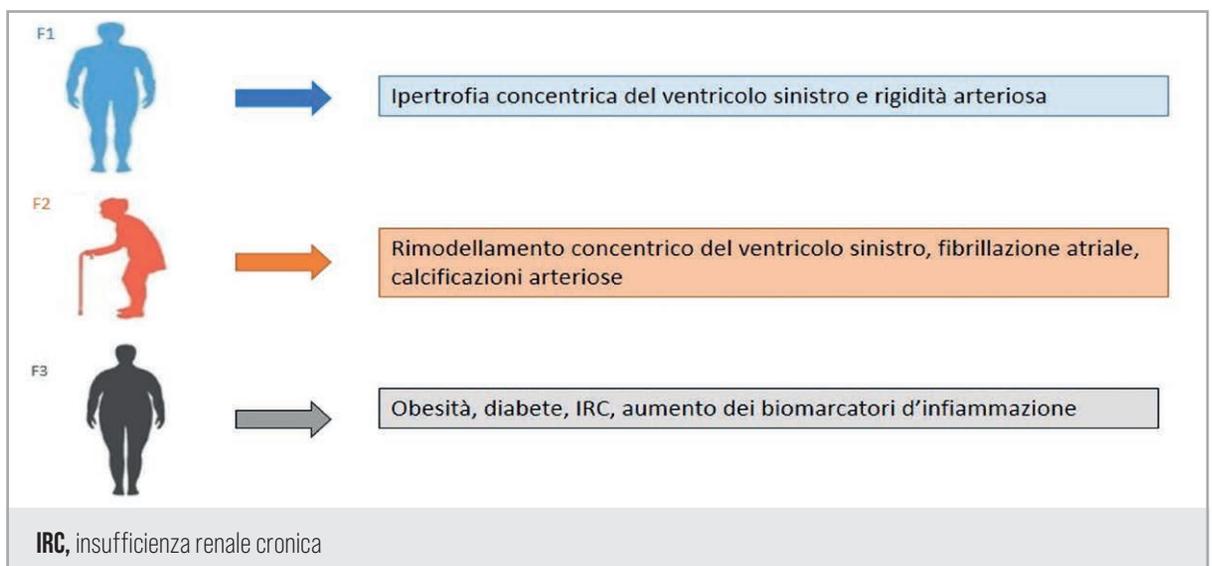


Figura 6. Aspetti fenotipici più frequenti nei pazienti con HFpEF

Il ruolo dei sistemi neuro-ormonali nella fisiopatologia dello scompenso

Andrea Segreti, Luisa Vicchio Simone Pasquale Crispino, Chiara Fossati, Francesco Grigioni

L'attivazione neuro-ormonale svolge un ruolo di primaria importanza nella fisiopatologia dello SC. Il termine “neuro-ormone” riflette l'osservazione originale che molti ormoni coinvolti nella fisiopatologia dello SC vengono prodotti dal sistema neuroendocrino e agiscono mediante un meccanismo endocrino. Inoltre, molti dei classici neuro-ormoni, come la noradrenalina e l'angiotensina II (ang-II), vengono sintetizzati anche a livello cardiaco e possono agire mediante meccanismo autocrino o paracrino.

Già nelle fasi iniziali e asintomatiche dello SC, la disfunzione cardiaca innesca l'attivazione di meccanismi di compenso quali il sistema nervoso simpatico (SNS) e RAAS, al fine di mantenere un'adeguata perfusione tissutale mediante aumento della gittata cardiaca (GC) e vasocostrizione periferica. Il compenso è però solamente iniziale, poiché l'esposizione cronica ai vari neuro-ormoni, quali noradrenalina, renina, ang-II, aldosterone, arginina-vasopressina (AVP) ed endotelina-1 (ET1), produce effetti deleteri, tra cui eccessiva vasocostrizione, disfunzione endoteliale, ritenzione di acqua e sodio e induzione di uno stato procoagulante, infiammatorio e proliferativo.

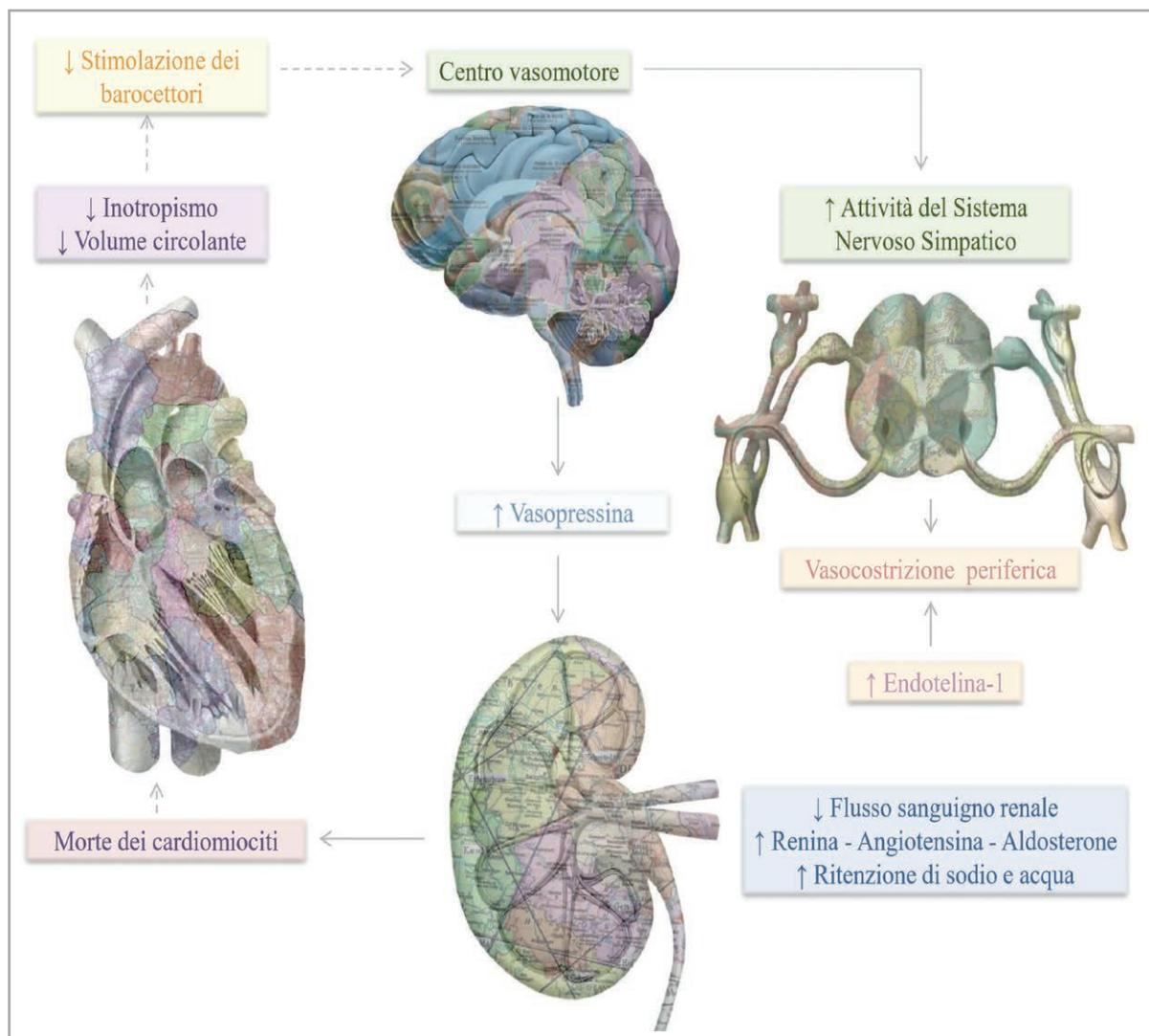
A livello cellulare e molecolare, la sostenuta attivazione neuro-ormonale causa alterazioni delle proteine del citoscheletro, sovraccarico di calcio citoplasmatico, progressiva perdita di miofilamenti, ridotta espressione della catena pesante dell' α -miosina con concomitante aumento della β -miosina, alterazione nell'accoppiamento eccitazione-contrazione e compromissione del metabolismo energetico. Inoltre, sia l'ang-II che la noradrenalina possono causare morte dei cardiomiociti e sostituzione dei fibroblasti residenti con miofibroblasti i quali producono collagene e favoriscono la fibrosi e sostituzione della matrice extra-cellulare con una matrice che fornisce scarso supporto ai cardiomiociti (alterata contrattilità)⁽¹⁴⁾. L'insieme delle alterazioni descritte causa un rimodellamento caratterizzato da assottigliamento delle pareti e dilatazione delle camere cardiache che acquisiscono un aspetto globoso, contraddistinto da una riduzione della capacità contrattile. Inoltre, l'aumentato fabbisogno energetico, soprattutto in caso di ridotto apporto di ossigeno, può favorire l'insorgenza di aritmie, ischemia miocardica o morte improvvisa.

Oltre a quelli citati, nella fisiopatologia dello SC sono però coinvolti altri sistemi con ruoli “protettivi”, antagonisti ai precedenti. Si tratta dei PN, di alcune prostaglandine, dell'NO e del sistema dopaminergico che favoriscono la vasodilatazione e la natriuresi, e inibiscono il rimodellamento cardiaco descritto⁽¹⁵⁾.

Se per quanto riguarda lo HFrEF è ampiamente riconosciuto l'importante ruolo fisiopatologico dell'attivazione neuro-ormonale ed è stata dimostrata l'efficacia del

trattamento di neuro-modulazione, negli altri fenotipi di SC cronico e nello SC acuto questi aspetti devono essere ulteriormente chiariti.

I principali meccanismi di azione dei sistemi neuro-ormonali (alcuni con effetto favorevole, altri sfavorevole) coinvolti nella fisiopatologia dello SC sono raffigurati nella Figura 7 e riassunti nella Tabella 1; in Tabella 2 sono riportati gli effetti dei sistemi neuro-ormonali nei vari fenotipi di SC.



La disfunzione ventricolare sinistra in pazienti con scompenso cardiaco con frazione d'eiezione ridotta comporta una riduzione del riempimento circolatorio e del tono vascolare, diminuendo lo "stiramento" dei barocettori localizzati a livello del seno carotideo e dell'arco aortico. Per mantenere la gittata cardiaca e la pressione arteriosa media di perfusione, vengono attivati meccanismi neuro-ormonali di compenso (il sistema nervoso simpatico, il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la vasopressina e l'endotelina-1) che, nel breve termine, entrano in azione come meccanismo compensatorio al fine di mantenere l'omeostasi circolatoria. A lungo termine però, l'attivazione prolungata di queste vie neuro-ormonali diventa disadattiva e produce effetti deleteri, tra cui eccessiva vasocostrizione, disfunzione endoteliale, ritenzione di acqua e sodio e induzione di uno stato procoagulante, infiammatorio e proliferativo, alimentando un circolo vizioso che provoca ulteriore disfunzione cardiaca e danno a carico di altri organi.

Figura 7. Attivazione dei sistemi neuro-ormonali nello scompenso cardiaco

Tabella 1. Meccanismi fisiopatologici di modulazione neuro-ormonale nello scompenso cardiaco con target farmacologici ed effetto dell'inibizione

Mediatore	Meccanismo di attivazione	Meccanismo d'azione	Target terapeutico	Classe farmacologica ed effetto di inibizione
Sistema nervoso simpatico (SNS)				
Adrenalina e noradrenalina	La riduzione della GC e dell'effettivo volume circolante riduce la stimolazione dei barocettori localizzati a livello del seno carotideo e dell'arco aortico determinando una prevalenza dello stimolo adrenergico su quello vagale.	Recettori β1-adrenergici: effetto inotropo e cronotropo positivo, con conseguente aumento della GC. Recettori α1-adrenergici: modesto effetto inotropo positivo ed intensa vasocostrizione periferica. A lungo termine: progressiva riduzione dell'inotropismo con ulteriore aumento del post-carico e riduzione della GC.	Recettori β-adrenergici	β-bloccanti: blocco del legame dell'adrenalina e della noradrenalina ai β -adrenocettori.
Sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA)				
Renina	Prodotta a seguito di: · ipoperfusione renale secondaria a riduzione della GC · stimolazione dei recettori β 1 adrenergici dell'apparato iuxtaglomerulare	· Ritenzione renale di H ₂ O e Na ⁺ · Vasocostrizione periferica · Ipertrofia e fibrosi cardiaca, renale e vascolare	Renina	Aliskiren: legandosi alla renina, ne blocca l'attività, impedendo la conversione dell'angiotensinogeno in ang-I.
Angiotensina II	Si produce a partire dalla conversione dell'ang-I mediata da parte dell'ACE.	· AT₁R (vascolari): vasocostrizione ed aumento delle resistenze vascolari periferiche, fibrosi e disfunzione endoteliale · AT₂R (cardiaci): ipertrofia dei cardiomiociti e induzione di fibrosi e rimodellamento cardiaco	ACE	ACEi: riducono la quantità di ang-II disponibile mediante inibizione della sua conversione dall'ang-I; aumentano i livelli di bradichinina con possibili effetti collaterali.
			AT₁R	ARB: inibiscono il SRAA direttamente a livello recettoriale; non aumentano i livelli di bradichinina.
Aldosterone	Stimolo delle ghiandole surrenali da parte dell'ang-II.	· Stimola la ritenzione di sodio e l'escrezione di potassio da parte dei reni. · In corso di iperstimolazione induce fibrosi cardiaca, vascolare e renale.	Recettore dei mineral-corticoidi	MRA: l'antagonismo di questi recettori media un effetto antipertensivo, diuretico, antifibrotico e antiapoptotico.
Arginina-vasopressina (AVP)				
	Prodotta in risposta all'aumento dell'osmolarità plasmatica o alla riduzione del volume plasmatico. Nello SC si verifica un rilascio non-osmotico dell'AVP, causato dall'iperstimolazione dei sistemi neuro-ormonali.	· Recettori V1a: vasocostrizione, ipertrofia e rimodellamento miocardico. · Recettori V1b: aumento di ACTH che stimola produzione di aldosterone. · Recettori V2 (renali): aumento assorbimento di H ₂ O.	Recettore dell'AVP	Vaptani: aumentano l'escrezione di H ₂ O, risparmiando il potassio e limitando l'attivazione del SRAA.
Endotelina (ET-1)				
	Rilasciata dalle cellule endoteliali per il mantenimento del tono vascolare. In condizioni di SC il rilascio di ET-1 da parte delle cellule endoteliali è potenziato dall'azione della noradrenalina e dell'ang-II.	· Disfunzione endoteliale e vasocostrizione con riduzione della perfusione tissutale · Mediatore di ipertensione polmonare · Induce fibrosi e rimodellamento cardiaco e vascolare.	Recettore dell'endotelina (ER)	ERA: riducono le resistenze vascolari polmonari e sistemiche, aumentando l'indice cardiaco e la LVEF in pazienti con SC.

Mediatore	Meccanismo di attivazione	Meccanismo d'azione	Target terapeutico	Classe farmacologica ed effetto di inibizione
Peptidi natriuretici (PN)				
ANP, BNP e CNP	ANP e BNP vengono prodotti a seguito di aumento della pressione e distensione delle camere cardiache. Il CNP è espresso prevalentemente sulle cellule endoteliali. Inoltre, la produzione dei PN è stimolata da ang-II, ET-1 e AVP.	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento della VFG e della diuresi - Aumento escrezione di sodio in assenza di perdita di K⁺ - Inducono vasodilatazione riducendo il pre- e il post-carico - A livello cardiaco invertono il processo di rimodellamento - Contrastano gli effetti negativi dell'ang-II, dell'AVP e inibiscono la produzione di ET-1. 	AT₁R/NEP	ARNI: potenziano l'attività dei PN, diminuendone la degradazione. La NEP catalizza anche la degradazione di altri peptidi endogeni fra cui l'ang-II e l'ET-1. Per tale motivo, la sola inibizione della NEP produce effetti neutri. Invece, la contemporanea inibizione del AT ₁ R e della NEP attraverso gli ARNI permette di sfruttare efficacemente il duplice meccanismo.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; **Ang-I**, angiotensina I; **Ang-II**, angiotensina II; **ANP**, peptide natriuretico atriale; **ARB**, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; **ARM**, antagonisti recettoriali dei mineral-corticoidi; **ARNI**, antagonista recettoriale dell'angiotensina II e della neprilina; **AVP**, arginina-vasopressina; **AT₁R**, antagonista recettoriale della ang-I; **AT₂R**, antagonista recettoriale della ang-II; **BNP**, peptide natriuretico cerebrale; **CNP**, peptide natriuretico di tipo C; **ET-1**, endotelina 1; **ERA**, antagonista recettoriale dell'ET-1; **GC**, gittata cardiaca; **LVEF**, frazione di eiezione del ventricolo sinistro; **NEP**, neprilina; **SC**, scompenso cardiaco; **SNS**, sistema nervoso simpatico; **SRAA**, sistema renina-angiotensina-aldosterone; **VFG**, velocità di filtrazione glomerulare.

Tabella 2. Fisiopatologia della modulazione neuro-ormonale nei vari fenotipi di scompenso cardiaco

Fisiopatologia	Considerazioni terapeutiche	Target terapeutico	
Scompenso cardiaco acuto	<ul style="list-style-type: none"> - Congestione venosa e disfunzione endoteliale, con conseguente peggioramento della funzionalità cardiaca e renale. - Aumento delle pressioni di riempimento atriali e ventricolari. - L'incremento dei livelli di renina plasmatica, aldosterone, noradrenalina ed ET-1 è correlato con la prognosi. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nel trattamento dello SC acuto, le ormai consolidate terapie contro l'adattamento neuro-ormonale utilizzate nello SC cronico hanno un ruolo meno definito. 	
Scompenso cardiaco cronico	HFrEF	<ul style="list-style-type: none"> - L'iperattivazione del SNS, l'ang-II, l'AVP e l'ET-1, privilegiano un maggior apporto sanguigno al cervello e al cuore, a spese dei reni, dei muscoli e dei restanti organi. - Una persistente vasocostrizione comporta un aumento sia del post-carico che delle pressioni di perfusione. Il conseguente aumento del tono venoso incrementa la gittata cardiaca, a discapito della pressione di riempimento ventricolare sinistra. - La ritenzione idro-salina ed il secondario rimodellamento cardiaco comportano un ulteriore peggioramento della funzione di pompa. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'utilizzo di farmaci inibitori della cascata neuro-ormonale costituisce la base del trattamento. - La digossina ha rappresentato storicamente un farmaco cardine. Sebbene nelle linee guida per lo SC non sia indicata in prima battuta, la sua efficacia nel blocco neuro-ormonale è indubbia. - In alcune forme di SC avanzato, un certo grado di attivazione simpatica e del SRAA è necessario per mantenere una sufficiente gittata. In questi casi, infatti, potrebbe verificarsi un peggioramento dovuto alla somministrazione di β-bloccanti o inibitori del SRAA.
	HFmrEF	<ul style="list-style-type: none"> - I meccanismi fisiopatologici comprendono disfunzione endoteliale sistemica e coronarica, alterato accoppiamento ventricolo-arterioso e incompetenza cronotropa. - I pazienti con HFmrEF presentano meccanismi eziopatogenetici simili a quelli descritti per lo HFrEF e potrebbero auspicabilmente beneficiare degli stessi trattamenti previsti per lo HFrEF. 	<ul style="list-style-type: none"> - Per i farmaci beta-bloccanti la risposta al trattamento farmacologico nei pazienti con HFmrEF è simile a quella dei pazienti con HFrEF.
	HFpEF	<ul style="list-style-type: none"> - Da un punto di vista emodinamico, vi è ridotta compliance ventricolare, aumento delle pressioni di riempimento, conseguente ipertensione polmonare ed insufficienza del cuore destro. - Nello HFpEF, escludendo le forme pure come le cardiomiopatie restrittive, non sono presenti i classici stimoli di attivazione neuro-ormonale presenti nello HFrEF, come la riduzione della gittata cardiaca o la riduzione del volume circolante. 	<ul style="list-style-type: none"> - I trial clinici effettuati nello HFpEF che hanno testato i farmaci utilizzati nel trattamento dello HFrEF, hanno spesso condotto a risultati contrastanti. - L'attivazione neuro-ormonale, insieme all'infiammazione sistemica, favorisce il processo di fibrosi interstiziale. Questo processo di fibrogenesi è più marcato nello HFpEF rispetto allo HFrEF ed è stato dimostrato che sia gli MRA che gli ARNI sembrano invertire questo processo.

Ang-II, angiotensina II; **ARNI**, antagonista recettoriale dell'angiotensina II e della neprilina; **AVP**, arginina-vasopressina; **ET-1**, endotelina 1; **HFrEF**, scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta; **HFmrEF**, scompenso cardiaco a frazione di eiezione moderatamente ridotta; **HFpEF**, scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata; **MRA**, inibitori dei mineralcorticoidi; **SC**, scompenso cardiaco; **SRAA**, sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Elementi di Fisiopatologia: i principali mediatori dell'attivazione neuro-ormonale

Sistema nervoso simpatico

Il riflesso barocettivo è regolato dall'attività dei barocettori localizzati a livello del seno carotideo e dell'arco aortico. In condizioni di normalità, la stimolazione dei barocettori inibisce l'attività simpatica, facendo prevalere lo stimolo vagale. Nello SC invece, la riduzione della capacità contrattile e dell'effettivo volume circolante riduce lo "stiramento" dei barocettori determinando una prevalenza dello stimolo adrenergico su quello vagale, con conseguente attivazione del RAAS e del rilascio di AVP, e aumento dei neuro-ormoni circolanti. L'attivazione adrenergica si riscontra precocemente nello SC ed è volta a compensare la riduzione della GC e a mantenere una adeguata pressione di perfusione tissutale. Tuttavia, il margine utile di questo adattamento è piuttosto stretto e nel lungo termine gli effetti dell'iperattivazione adrenergica risulteranno deleteri. In effetti, i livelli plasmatici di noradrenalina nello SC correlano direttamente con il grado di disfunzione ventricolare sinistra e risultano dei predittori di mortalità. Nello SC avanzato, a riposo i livelli circolanti di noradrenalina sono da due a tre volte maggiori rispetto a quelli riscontrati in soggetti sani, con ulteriore aumento durante le fasi di esacerbazione. Questo è il risultato sia di un aumentato rilascio che di una ridotta ricaptazione della noradrenalina da parte delle terminazioni nervose. Inoltre, l'aumento dei livelli plasmatici di noradrenalina nelle forme avanzate si associa ad una deplezione a livello cardiaco, dovuta all'aumentato consumo e alla riduzione dell'attività della tirosin-idrossilasi (enzima limitante la sintesi della noradrenalina) che si verifica nell'ambito del processo di rimodellamento cardiaco.

Il legame della noradrenalina con i recettori β_1 -adrenergici cardiaci determina un aumento del calcio intracellulare con effetto inotropo e cronotropo positivo e conseguente aumento della GC. Invece, l'aumentata stimolazione dei recettori α_1 -adrenergici determina a livello cardiaco solo un modesto effetto inotropo positivo ma a livello vascolare intensa vasocostrizione periferica sia del distretto arterioso che venoso. La vasocostrizione arteriosa è più intensa a livello cutaneo, mesenterico e renale e permette di mantenere una adeguata pressione di perfusione.

La prolungata stimolazione catecolaminergica favorisce la fibrosi e il rimodellamento cardiaco, la disfunzione endoteliale e l'aterosclerosi, alterando l'emodinamica regionale e sistemica. Un'altra complicanza è la riduzione della densità e funzione dei recettori β -adrenergici (desensibilizzazione), ma non dei recettori α -adrenergici, con riduzione dell'inotropismo e della GC ma persistenza di vasocostrizione periferica ed ulteriore aumento del post-carico.

L'antagonismo dei recettori β -adrenergici con β -bloccanti rappresenta il principale trattamento per inibire il SNS e bloccare il legame della noradrenalina e dell'epinefrina ai β -adrenocettori ed è attualmente considerato un elemento fondamentale della terapia farmacologica per tutti i pazienti con HFrEF.

In contrasto con i benefici nella riduzione della morbilità e mortalità del trattamento con β -bloccanti in pazienti con HFrEF, non esiste alcun consensus sull'effetto del SNS o dell'utilizzo di β -bloccanti in pazienti con HFpEF. Invece, alcune analisi retrospettive di studi clinici indicano che i pazienti con HFmrEF potrebbero trarre beneficio dagli stessi trattamenti raccomandati per lo HFrEF.

Sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nello SC l'attivazione del RAAS, più tardiva rispetto a quella del SNS, determina a lungo termine effetti deleteri, tra cui ritenzione renale di acqua e sodio, vasocostrizione periferica e alterazioni cellulari quali ipertrofia e fibrosi a carico del cuore, dei reni e del sistema vascolare.

La renina si trova a monte del sistema; viene sintetizzata come pre-pro-ormone e la formazione dell'enzima attivo è ottenuta dalla rimozione di un segmento di 43 aminoacidi dalla porzione N-terminale. La renina matura viene mantenuta in granuli all'interno delle cellule iuxtaglomerulari renali e viene rilasciata tramite processo di esocitosi sia nella circolazione renale che sistemica, a seguito di ipoperfusione renale secondaria a riduzione della GC o a seguito di stimolazione dei recettori β_1 adrenergici dell'apparato iuxtaglomerulare. Altri meccanismi regolatori della renina sono le variazioni nell'escrezione di NaCl a livello della macula densa del tubulo distale e un feedback negativo da parte dell'ang-II. L'aumento della renina plasmatica è particolarmente marcato nello SC avanzato.

La renina converte l'angiotensinogeno circolante (sintetizzato nel fegato in maniera stabile e continua) in angiotensina-I (ang-I) (biologicamente inattiva). Successivamente l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), prodotto a livello polmonare, trasforma l'ang-I nel potente vasocostrittore ang-II. Nello SC l'ang-II svolge diverse azioni, fondamentali per mantenere l'omeostasi circolatoria nel breve termine ma disadattative nell'espressione sostenuta a lungo termine poiché porta a fibrosi cardiaca, renale e a carico di altri organi. L'ang-II esercita i suoi effetti mediante i recettori dell'angiotensina di tipo 1 (AT_1) che predominano a livello vascolare, e di tipo 2 (AT_2) che predominano a livello cardiaco.

Il legame dell'ang-II con i recettori AT_1 determina vasocostrizione e disfunzione endoteliale con aumento delle resistenze vascolari periferiche e aumento del riassorbimento renale di sodio e acqua (vasocostrizione delle arteriole glomerulari efferenti) e aumento del rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose simpatiche. Invece a livello cardiaco, l'ang-II mediante i recettori AT_1 determina ipertrofia dei cardiomiociti, aumento dei miofibroblasti e deposizione di collagene (fibrosi), causando rimodellamento ventricolare. L'attivazione dei recettori AT_2 determina invece vasodilatazione, inibizione della crescita cellulare e rilascio di bradichinina.

Un altro effetto del RAAS, mediante azione dell'ACE, è l'inattivazione della bradichinina, un peptide vasodilatatore. Inoltre, l'ang-II, mediante legame ai recettori AT_1 è il principale responsabile, insieme ai livelli di potassio, della stimolazione e della produzione di aldosterone dalla zona glomerulosa della corteccia surrenalica. L'aldosterone a sua volta determina un aumentato riassorbimento di sodio e acqua da parte del tubulo distale e stimola l'apparato iuxtaglomerulare renale a rilasciare renina. Analogamente all'ang-II, l'aldosterone fornisce un supporto a breve termine alla circolazione favorendo il riassorbimento del sodio in cambio del potassio nei segmenti distali del nefrone. Inoltre, l'aldosterone provoca disfunzione dei barocettori e inibizione dell'uptake di noradrenalina, alimentando il circolo vizioso dell'attivazione neuro-ormonale nello SC.

L'ang-II stimola anche il centro della sete situato nell'ipotalamo, determinando un rilascio non-osmotico di AVP.

Gli ACEi riducono la quantità di ang-II disponibile mediante inibizione della sua

sintesi dall'ang-I. La riduzione dei livelli circolanti di Ang-II porta a riduzione delle resistenze vascolari e dei valori di pressione arteriosa sistolica, riduzione del pre- e del post-carico, e miglioramento della compliance e contrattilità ventricolare. Inoltre, a livello renale gli ACEi aumentano l'escrezione di sodio e acqua, riducono lo sviluppo di microalbuminuria e rallentano pertanto la progressione verso l'insufficienza renale terminale. Inoltre, gli ACEi riducono la disregolazione dei barocettori e inibiscono la degradazione di bradichinina con successivo aumento dell'NO e di alcune prostaglandine, con effetto vasodilatatore, antitrombotico e antiaterogeno. L'aumento della bradichinina, tuttavia, è implicata nello sviluppo di tosse stizzosa (uno dei principali effetti collaterali degli ACEi) oltre che di rash cutaneo, ipotensione e angioedema.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che gli ACEi riducono la mortalità e la morbilità nei pazienti con HFrEF; pertanto, gli ACEi rappresentano un trattamento cardine, soprattutto quando associati ai β -bloccanti e agli MRA ⁽¹⁶⁾.

Gli ARBs invece agiscono a valle degli ACEi, inibendo la trasduzione del segnale dell'Ang-II. Gli ARB sono raccomandati solamente come alternativa in pazienti che non tollerano gli ACEi, poiché gli studi clinici indicano che non sono superiori agli ACEi nel ridurre la mortalità e la morbilità associate con lo HFrEF. A differenza degli ACEi, gli ARB non inibiscono la degradazione della bradichinina (comunque effetti quali tosse e angioedema sono meno comuni con gli ARB).

Come affermato, oltre all'ang-II anche l'aldosterone induce fibrosi cardiaca, vascolare e renale. È interessante notare che in pazienti con SC trattati con ACE-i e ARB, i livelli circolanti di aldosterone inizialmente diminuiscono, ma successivamente aumentano anche a livelli superiori del 30-40% rispetto a quelli pre-trattamento. Questo meccanismo potrebbe essere secondario a un aumento del livello di renina come conseguenza del processo di feedback, ma l'esatto meccanismo non è ancora noto. L'evidenza che l'aldosterone possa "sfuggire" al trattamento con ACEi o ARB, potrebbe spiegare l'efficacia degli MRA nei vari trial clinici, che agiscono bloccando il segnale di trasduzione dell'aldosterone. In particolare, gli MRA (spironolattone ed eplerenone) sono raccomandati in pazienti con LVEF <35% in trattamento con un ACEi e un β -bloccante e che risultano ancora sintomatici. Gli MRA sono associati con una riduzione della mortalità cardiovascolare, ma vanno usati con cautela in pazienti con insufficienza renale e potassio plasmatico >5.0 mmol/l.

Arginina-vasopressina

Numerosi meccanismi sono coinvolti nel controllo del volume ematico e del sodio da parte del rene, tra cui il valore della pressione arteriosa, le risposte ai PN, l'attività del RAAS e l'attività dell'AVP, quest'ultima sintetizzata nei nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo e immagazzinata nel lobo posteriore della ghiandola pituitaria. In condizioni fisiologiche il rilascio dell'AVP avviene a seguito di aumento dell'osmolarità plasmatica o a riduzione del volume plasmatico. L'AVP aumenta la ritenzione di liquidi e riporta l'osmolarità al suo normale set-point fisiologico.

Nello SC è invece presente un aumentato rilascio non-osmotico dall'AVP, causato dall'iper-attivazione adrenergica, dalle elevate concentrazioni di ang-II e dalla disfunzione dei barocettori. L'azione dell'AVP si esplica mediante il legame con i recettori V1, V2 e V3, che sono associati a proteine G. Il legame con il recettore V1 determina vasocostrizione, aumento del post-carico, ipertrofia e rimodellamento

cardiaco. Il legame con i recettori V2 a livello renale determina aumento dell'assorbimento di acqua libera. Invece, il legame con il recettore V3 determina aumento dell'ormone adrenocorticotropo e quindi rilascio di aldosterone. Inoltre, l'AVP, così come l'ang-II, determina aumento del rilascio di ET-1 da parte delle cellule endoteliali.

L'aumento dell'AVP va a potenziare gli effetti deleteri del SNS e RAAS, contribuendo alla vasocostrizione, alla ritenzione di acqua e sodio, all'aumento del pre-carico e alla congestione polmonare e periferica, provocando disfunzione, ipertrofia e fibrosi a livello cardiaco e vascolare. In particolare, nello SC l'aumento dell'acqua libera e l'utilizzo di diuretici come lo spironolattone e i diuretici dell'ansa, porta ad iponatriemia che rappresenta un indicatore della sottostante attivazione neuro-ormonale.

L'inibizione dell'azione dell'AVP sui recettori V2 è emersa come potenziale trattamento nelle condizioni di ipervolemia e iponatriemia, come si verifica nello SC. In questo contesto, diversi trial clinici hanno dimostrato l'efficacia degli antagonisti del recettore dell'AVP (vaptani), come il conivaptan (inibitore dei recettori V1 e V2) e lixivaptan e tolvaptan (inibitori del recettore V2 e utilizzati nello SC acuto). La caratteristica dei vaptani è quella di essere potenti acquaretici, ossia determinano diuresi di acqua libera senza indurre ipokaliemia o aumento della stimolazione neuro-ormonale, permettendo di utilizzare dosaggi inferiori di altri diuretici con minor rischio di alterazioni elettrolitiche. I vaptani hanno dimostrato di migliorare la dispnea e l'iponatriemia, anche se non vi prove di efficacia in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Endotelina-1

L'ET-1 è secreta principalmente dalle cellule endoteliali, ma può esser prodotta anche da altre cellule, tra cui i cardiomiociti. L'ET-1 è l'isoforma predominante della famiglia delle ET e viene sintetizzata come preproendotelina-1, successivamente trasformata in proendotelina-1 che viene sottoposta al taglio del C-terminale da parte di una carbossipeptidasi e ulteriore elaborazione dall'enzima di conversione dell'endotelina (ECE) per generare il peptide biologicamente attivo di 21 amminoacidi ET-1. L'ET-1 è uno dei più potenti vasocostrittori endogeni e viene rilasciata dalle cellule endoteliali per mantenere il tono vascolare mediante azione sul circolo sistemico e polmonare. Gli aumenti dell'aldosterone e dell'AVP riducono l'escrezione renale di acqua e sodio, contribuiscono all'aumento del pre-carico e alla congestione polmonare e periferica, provocando disfunzione, ipertrofia e fibrosi a livello cardiaco e vascolare.

Esistono almeno due sottotipi di recettori dell'ET, detti ET(A) ed ET(B). I recettori ET(A) si trovano nelle cellule muscolari lisce delle pareti vascolari e mediano la vasocostrizione, la proliferazione cellulare, l'ipertrofia, la fibrosi e l'aumento della contrattilità. Al contrario, i recettori ET(B) sono espressi prevalentemente sulle cellule endoteliali e mediante il rilascio di NO e prostaciclina mediano effetti vasodilatatori, antitrombotici e antiproliferativi. Inoltre, i recettori ET(B) sono coinvolti nella clearance dell'ET-1.

Sebbene l'ET-1 sia generalmente prodotta in piccole quantità, i livelli aumentano in numerose patologie, tra cui lo SC. Il rilascio di ET-1 da parte delle cellule endoteliali può essere potenziato dalla noradrenalina e dell'ang-II. A sua volta l'ET-1 può aumentare la stimolazione del SNS e del SRAA, regolare il tono dell'arteria glomerulare

afferente ed efferente e peggiorare il sovraccarico di sodio e di liquidi, indurre disfunzione endoteliale, vasocostrizione, ipertensione polmonare, riduzione generalizzata della perfusione tissutale (inclusa riduzione del flusso coronarico), e fibrosi e rimodellamento cardiaco e vascolare.

Nello SC cronico elevati livelli di ET-1 correlano con la gravità di malattia, con la pressione arteriosa polmonare e le resistenze vascolari polmonari, e sono predittori di morbilità e mortalità. Invece, il ruolo dell'ET-1 nella fisiopatologia dello SC acuto deve essere ancora per gran parte chiarito.

È stato suggerito che il blocco dell'azione dell'ET-1 con un antagonista del recettore dell'endotelina (ERA) potesse migliorare gli outcome clinici e la prognosi dello SC.

Diversi studi randomizzati-controllati hanno suggerito che sia gli ERA non selettivi che quelli selettivi riducono le resistenze vascolari polmonari e sistemiche e aumentano l'indice cardiaco e la FE in pazienti con SC. Inoltre, uno studio recente ha dimostrato che il sitaxsentan potrebbe aumentare la tolleranza all'esercizio in pazienti con HFpEF. Tuttavia, nonostante il miglioramento della portata cardiaca e dell'emodinamica polmonare e sistemica osservato ma non confermato in tutti gli studi, non è stato osservato alcun effetto benefico sulla riduzione della mortalità o degli eventi cardiovascolari nello SC.

Pertanto, gli ERA non sono attualmente raccomandati come trattamento di routine per la gestione dello SC però, grazie ai promettenti effetti emodinamici, potrebbero essere utilizzati come terapia aggiuntiva per l'ipertensione polmonare refrattaria in pazienti con LVAD o SC avanzato.

Peptidi natriuretici

Nella fisiopatologia dello SC i PN svolgono un importante ruolo contro-regolatore ai fenomeni disadattativi descritti. Il sistema dei PN è costituito da peptidi strutturalmente simili tra loro: ANP, BNP e peptide natriuretico di tipo C (CNP).

L'ANP è un ormone peptidico di 28 aminoacidi, prodotto principalmente dagli atri cardiaci mentre il BNP, un ormone peptidico di 32 aminoacidi originariamente isolato dal cervello dei suini, viene prodotto principalmente nei ventricoli cardiaci. La produzione dell'ANP e del BNP è dovuta prevalentemente all'aumento della pressione e distensione delle camere cardiache.

L'ANP e il BNP vengono inizialmente sintetizzati come pro-ormoni per essere successivamente scissi proteoliticamente per produrre frammenti N-terminali biologicamente inattivi (NT-proANP e NT-proBNP) e peptidi biologicamente attivi (ANP e BNP). L'ANP viene accumulato negli atri all'interno di granuli, viene secreto rapidamente in risposta a cambiamenti acuti nella pressione atriale ed ha un'emivita breve, di circa due minuti. Il BNP viene accumulato in granuli a livello atriale (insieme all'ANP), ma non a livello ventricolare dove la sua produzione è regolata a livello trascrizionale a seguito di sovraccarico cronico di volume o pressione ed ha un'emivita di circa venti minuti. Sia l'ANP che il BNP, così come l'NT-proANP e l'NT-proBNP aumentano nelle malattie cardiovascolari e soprattutto nello SC. Per la maggiore stabilità, a fini diagnostici vengono utilizzati l'NT-proBNP e il BNP.

Il CNP invece si trova principalmente nel sistema vascolare, viene rilasciato come pro-ormone per essere successivamente scisso in una forma biologicamente inattiva (NT-CNP) e in una forma biologicamente attiva di 22-aminoacidi (CNP). I tre tipi di recettore ai quali si legano i PN sono i recettori del peptide natriuretico (NPR), che

sono il NPR-A, il NPR-B e il NPR-C. Il NPR-A e il NPR-B sono legati a proteine guanilato ciclasti, a differenza dell'NPR-C che funge da recettore di clearance dei PN. NPR-A lega preferenzialmente l'ANP e il BNP mentre il NPR-B il CNP.

I PN svolgono varie risposte benefiche e il loro ruolo è fondamentale come meccanismo di difesa nello SC. In particolare, mediante vasodilatazione dell'arteriola afferente e vasoconstrizione di quella efferente ed inibizione diretta dell'AVP, aumentano la velocità di filtrazione glomerulare, con effetto diuretico e natriuretico (senza indurre deplezione di potassio). Inoltre, inducono vasodilatazione riducendo il pre- e il post-carico e invertono il processo di rimodellamento cardiaco presente nello SC mediante riduzione della sintesi del collagene, dell'ipertrofia, della fibrosi, dell'apoptosi, dell'infiammazione e della neo-angiogenesi. Inoltre, i PN inibiscono l'attivazione del SNS e favoriscono il SNP, inibiscono gli effetti dovuti all'ang-II (vasoconstrizione, riassorbimento del sodio e secrezione di aldosterone), dell'AVP (inibizione dell'acquaporina-2) e inibiscono la secrezione di ET-1.

La endopeptidasi neutra neprilisina (NEP) inoltre svolge un ruolo importante nella clearance dei peptidi amiloidi cerebrali, soprattutto nella degradazione del peptide β -amiloide; l'inibizione della NEP potrebbe determinare l'accumulo di placche cerebrali da β -amiloide, un segno distintivo della malattia di Alzheimer. Comunque, studi clinici a lungo termine non hanno ancora dimostrato tale correlazione.

Un altro effetto dovuto all'inibizione della NEP è quello dell'aumento dei livelli di chinina urinaria, che possono contribuire agli effetti natriuretici. Inoltre, l'inibizione della degradazione della bradichinina ha effetti benefici quali vasodilatazione, fibrinolisi e inibizione della crescita cellulare. Comunque, un accumulo di bradichinina potrebbe determinare l'insorgenza di effetti collaterali già descritti.

La degradazione dei PN prevede l'interiorizzazione mediata dal NPR-C, seguita da degradazione lisosomiale ed enzimatica da parte della NEP, spesso co-localizzata con l'ACE, ed ampiamente espressa in molteplici tessuti, tra cui endotelio vascolare, cellule muscolari lisce, cardiomiociti, fibroblasti, cellule dei tubuli renali e cellule nervose. Sia l'ACE che la NEP sono metallopeptidasi contenenti zinco, legate alla membrana e coinvolte nel metabolismo di vari peptidi biologici, tra cui ANP, BNP e CNP. La NEP, come molte altre metalloproteasi legate alla membrana, può essere rilasciata dalla superficie cellulare, producendo una forma solubile non associata alla membrana che mantiene l'attività catalitica. La NEP scinde preferenzialmente piccoli peptidi sul lato N-terminale dei residui idrofobici.

Nello SC i PN agiscono come un ideale meccanismo contro-regolatore fisiologico soprattutto nelle fasi iniziali. Tuttavia, nelle fasi più avanzate di SC può verificarsi una perdita di efficacia dei PN attraverso vari meccanismi, tra i quali: ridotta produzione, aumentata degradazione enzimatica secondaria ad aumento dell'attività della NEP, ridotta espressione o desensibilizzazione dei NPR o inibizione delle vie di segnale sottostanti e incremento marcato dell'attività di sistemi neuro-ormonali con effetto opposto quali SNS, RAAS e AVP.

Il rationale dell'utilizzo degli inibitori della NEP è quello di aumentare le concentrazioni dei PN per favorire gli effetti benefici descritti. Tuttavia, la NEP non è specifica per i PN poiché catalizza anche la degradazione di altri peptidi endogeni come l'ang-I, l'ang-II, l'ET1 ma anche peptidi vasodilatatori come l'adrenomedullina, la bradichinina, l'ang1-7 e la sostanza P. Per tale motivo, la sola inibizione della NEP mediante sacubitril produce effetti essenzialmente neutri poiché aumenta i livelli di

sostanze con effetto opposto sul tono vascolare i cui effetti tendono ad annullarsi. In questo contesto, la contemporanea somministrazione di un ARNI permette di modulare l'attivazione neuro-ormonale con un meccanismo duplice, mostrando al contempo ottima tollerabilità.

La disfunzione ventricolare sinistra in pazienti con scompenso cardiaco con frazione d'eiezione ridotta comporta una riduzione del riempimento circolatorio e del tono vascolare, diminuendo lo "stiramento" dei barocettori localizzati a livello del seno carotideo e dell'arco aortico. Per mantenere la gittata cardiaca e la pressione arteriosa media di perfusione, vengono attivati meccanismi neuro-ormonali di compenso (il sistema nervoso simpatico, il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la vasopressina e l'endotelina-1) che, nel breve termine, entrano in azione come meccanismo compensatorio al fine di mantenere l'omeostasi circolatoria. A lungo termine però, l'attivazione prolungata di queste vie neuro-ormonali diventa disadattiva e produce effetti deleteri, tra cui eccessiva vasocostrizione, disfunzione endoteliale, ritenzione di acqua e sodio e induzione di uno stato procoagulante, infiammatorio e proliferativo, alimentando un circolo vizioso che provoca ulteriore disfunzione cardiaca e danno a carico di altri organi.

Il ventricolo destro nello scompenso cardiaco

Marco Guazzi

Lo SC rappresenta la causa principale di disfunzione ventricolare destra e il suo carattere evolutivo con coinvolgimento multiorgano riveste alto valore prognostico, addirittura superiore alla disfunzione ventricolare sinistra⁽¹⁷⁾.

Il ventricolo destro (VD) è una camera con caratteristiche peculiari in termini di anatomia, funzione e adattamento al pre- ma soprattutto post-carico. Esso è un “generatore di flusso” a morfologia triangolare, costituito da una parete sottile funzionale a garantire una portata anterograda a basso costo energetico essendo accoppiato a un circuito a bassa impedenza. In corso di scompenso cardiaco l’adattamento del VD a condizioni di aumentato postcarico prevede inizialmente (come per il ventricolo sinistro) un adattamento eterometrico o sistolico (adattamento di Anwrep) e in fase più precoce che per il ventricolo sinistro un successivo adattamento omeometrico mediante dilatazione della camera e reclutamento di precarico (adattamento di Starling)⁽¹⁸⁾. Il VD è notoriamente sensibile a improvvisi incrementi di pressione arteriosa come osservato in caso di embolia o condizioni sperimentali indotte da banding dell’aorta polmonare che possono esitare in dilatazione acuta e rapido shock fatale. Questo è noto fin dagli esperimenti storici eseguiti da Abels⁽¹⁹⁾ che hanno inizialmente dimostrato una caduta progressiva e curvilinea in gettata pulsatoria con aumenti progressivi di aumento pressorio.

In condizioni fisiologiche, la contrazione del VD dipende primariamente dal setto interventricolare⁽²⁰⁾; di contro, in presenza di insufficienza avanzata del VD, l’accorciamento longitudinale della parete libera diviene predominante⁽²¹⁾. Nonostante gli adattamenti del VD al carico pressorio siano stati storicamente considerati deludenti nel contesto acuto, l’adattamento compensatorio è particolarmente impressivo in condizioni croniche.

Tuttavia, recenti simulazioni computerizzate proposte da Pahuja et al⁽²²⁾, tendenti ad analizzare in maniera approfondita il modello acuto proposto da Abels hanno permesso di espandere l’informazione in quello che è l’adattamento acuto del VD durante carico pressorio, dimostrando che per un simile calo percentuale di gettata pulsatoria tra ventricolo sinistro e VD, le variazioni in resistenze polmonari vascolari del circolo polmonare sono approssimativamente 5 volte più grandi che per il ventricolo sinistro. Questo chiaramente mette in dubbio l’assunto che vi sia una scarsa adattabilità all’aumento acuto di postcarico da parte del VD (Figura 8).

Osservazioni invece ottenute durante adattamento cronico al sovraccarico pressorio documentano che per variazioni simili in pressione di polso. Il range di adattamento all’aumento progressivo di resistenze polmonari è molto più ampio per il VD rispetto al ventricolo sinistro. Inoltre, si è dimostrato che per livelli simili di sovraccarico

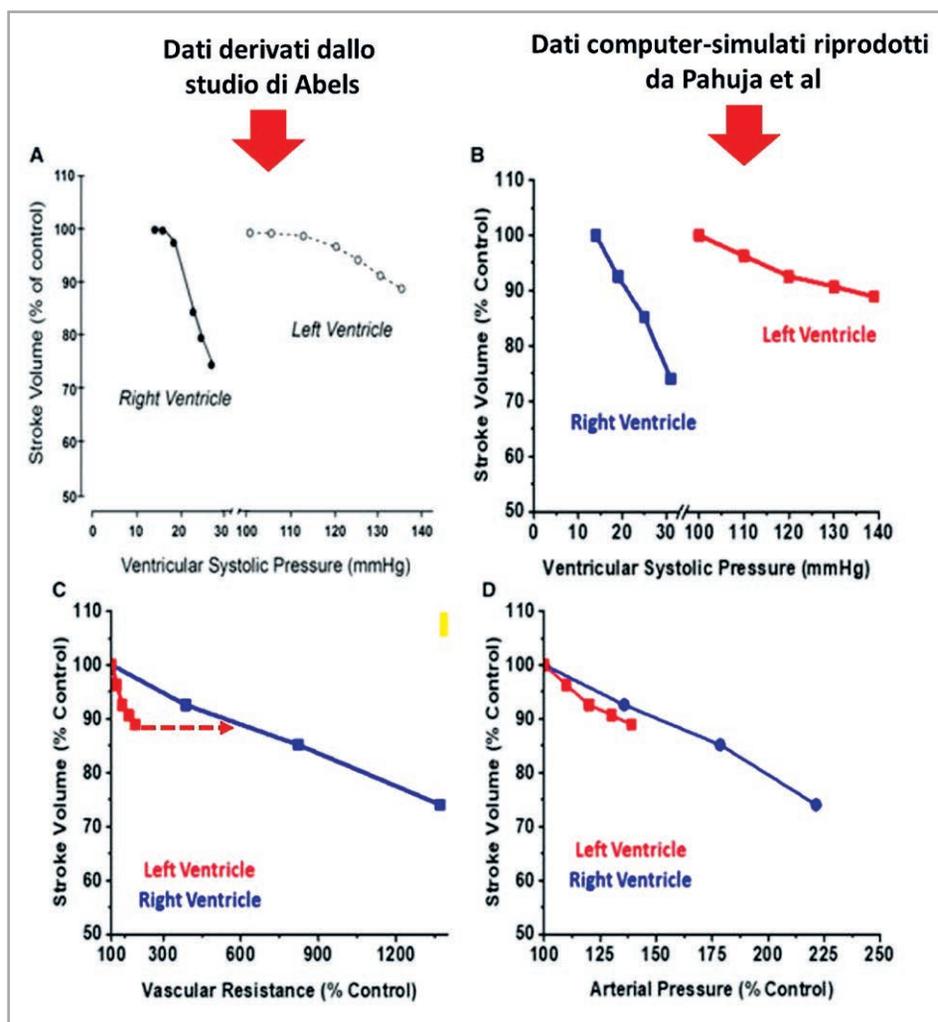


Figura 8. Rappresentazione dell'adattamento in termini di gettata pulsatoria all'aumento progressivo di postcarico considerando la funzione ventricolare destra e sinistra come proposto da Abels (A) nel suo studio pionieristico e rivisto secondo simulazione computerizzata da parte di Pahuja et al (B, C, D). Vedi testo per spiegazione.

pressorio, in presenza di stenosi aortica, il VD si dilata meno e mostra una performance migliore rispetto al sovraccarico da ipertensione polmonare, dimostrando che vi sono determinanti differenti nell'adattamento all'aumento di postcarico.

Vi sono dei passaggi cruciali nella storia naturale del maladattamento ventricolare destro al sovraccarico pressorio che necessitano di essere monitorate per pianificare la miglior modalità di trattamento (Figura 9). Lo stress miocitario è la base della iniziale disfunzione destra che facilita sviluppo di stiffness diastolica e aumentato stress sistolico⁽²³⁾. Questa sequenza di eventi emodinamici rappresenta la base per il progressivo sviluppo di ipertrofia e dilatazione della camera che induce dilatazione dell'annulus tricuspidalico e tethering dei lembi valvolari con sviluppo di insufficienza tricuspidalica, un marker prognostico indipendente dal grado di disfunzione ventricolare destra (Figura 9 a/b, pannello superiore). Una sfavorevole interdipendenza VD vs ventricolo sinistro, dovuta alla progressiva deviazione del setto interventricolare dalla sua posizione mediale a sinistra, rappresenta il processo maladattativo successivo del VD insufficiente (Figura 9 c, pannello superiore).

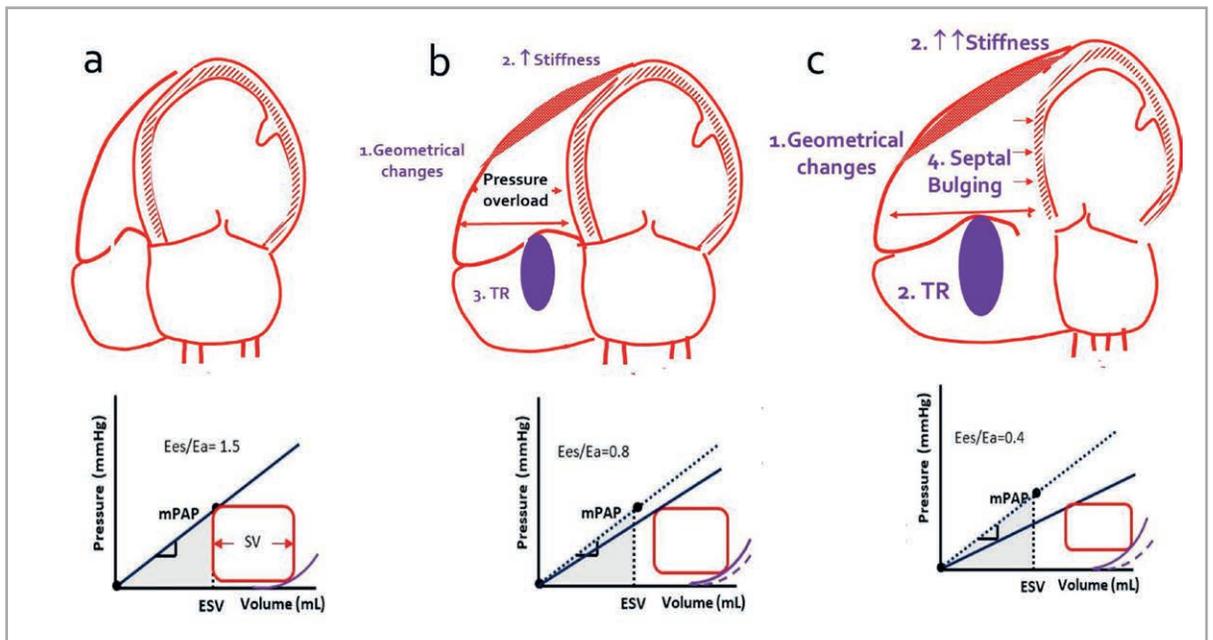


Figura 9. Raffigurazione dei passaggi responsabili del progressivo maladattamento del VD (pannello superiore) e della parallela variazione in loop pressione/volume e rapporto tra Ees/Ea. Vedi testo per spiegazione.

Il gold standard per quantificare i corrispettivi funzionali del rimodellamento cardiaco è la valutazione delle curve pressione-volume mediate misura dello stato contrattile (elastanza telesistolica (E_{max}) e afterload (elastanza arteriosa, E_a). Il rapporto E_{max}/E_a fornisce la misura dell'accoppiamento cuore destro-circolo polmonare che è normalmente attorno l'1.5. L'adattamento funzionale prevede che il rapporto E_{max}/E_a si debba ridurre di circa il 50% per avere un incremento dei volumi e una variazione in geometria del VD (Figura 9 pannello inferiore).

Le implicazioni fisiopatologiche di una progressiva evoluzione sfavorevole dell'emodinamica destra sono molteplici e sommariamente comportano sviluppo di congestione venosa renale per aumento del tono venoso e conseguente sviluppo di sindrome cardiorenale. A questa si associa sviluppo di congestione viscerale che scatena una serie di ripercussioni altamente evolutive e prognostiche. In particolare, lo sviluppo di ipossia e acidosi a livello degli enterociti determina un aumento dell'espressione di scambiatore 3 sodio-idrogeno (NHE3) responsabile di incremento di sodio ritenzione e congestione. Allo stesso modo, la riduzione del PH intestinale che porta ad alterazioni progressive del microbioma determinando stato infiammatorio e aumento della permeabilità della barriera intestinale.

BIBLIOGRAFIA

1. RHG, Schwinger. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021, Vol. 11(1):263-276.
2. al, Dirx E et. Regulation of fetal gene expression in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2013, Vol. Volume 1832, Issue 12, Pages 2414-242.
3. Packer M, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002, Vol. 106(17):2194-2199.
4. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991, Vol. 325:293302.
5. Imamura T, Kinugawa K. Tolvaptan Improves the Long-Term Prognosis in Patients With Congestive Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Well as in Those With Reduced Ejection Fraction. *Int Heart J.* 2016, Vol. 57(5):600-6.
6. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017, Vol. 5(5):333-340.
7. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019, Vol. 12(2):353-362.
8. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet.* 2016, Vol. 387(10017):453-461.
9. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020, Vol. 396(10254):819-829.
10. N, Nair. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2020, Vol. 21(4):531-540.
11. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015, Vol. 16(2):217-224.
12. Hegde SM, Claggett B, Shah AM, et al. Physical Activity and Prognosis in the TOPCAT Trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist). *Circulation.* 2017, Vol. 136(11):982-992.
13. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015, Vol. 131(3):269-279.
14. Hartupee, J. & Mann, D. L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017, Vol. 14, 30-38.
15. Polonia, J. & Goncalves, F. R. The historical evolution of knowledge of the involvement of neurohormonal systems in the pathophysiology and treatment of heart failure. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2019, Vol. 38, 883-895.
16. Perrone-Filardi P, Paolillo S, Agostoni P, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibition in patients affected by heart failure: efficacy, mechanistic effects and practical use of sacubitril/valsartan. Position Paper of the Italian Society of Cardiology. *Eur J Intern Med.* 2022, Vol. 102:8-16.
17. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2017, Vol. 69:1718-1734.
18. Guyton AC, Lindsey AW, Gilluly JJ. The limits of right ventricular compensation following acute

increase in pulmonary circulatory resistance. *Circ Res.* 1954, Vol. 2:326-332.

19. FL, Abel. Effects of alterations in peripheral resistance on left ventricular function. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1965, Vol. 120:52-56.
20. Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012, Vol. 141(4):935-943.
21. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017, Vol. 69:236-243.
22. Pahuja M, Burkhoff D. Right Ventricular Afterload Sensitivity Has Been on My Mind. *Circ Heart Fail.* 2019, Vol. 12:e006345.
23. Rain S, Handoko ML, Trip P, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2013, Vol. 128(18):2016-10.



La diagnosi di scompenso cardiaco



Il ruolo della clinica

Massimo Iacoviello

Introduzione

Nella diagnosi di scompenso cardiaco (SC), la valutazione clinica ha una rilevanza fondamentale ⁽¹⁾. Secondo la recente definizione universale, infatti, lo SC è una sindrome clinica la cui diagnosi si basa sulla presenza di un insieme di sintomi e/o segni, sebbene, tuttavia, è necessario stabilire un nesso causale con un'anomalia cardiaca strutturale e/o funzionale, corroborato dall'evidenza obiettiva di congestione polmonare o sistemica (mediante tecniche di imaging, es. radiografia del torace o ecocardiografia, o misurazione emodinamica diretta a riposo o dopo stress) o dalla presenza di elevati livelli di peptidi natriuretici. La sintomatologia ed i segni clinici rappresentano, inoltre, non solo un elemento cardine per la diagnosi di SC cronico, ma anche nell'iter che porta alla diagnosi dello SC acuto.

Le manifestazioni cliniche dello SC sono lo specchio del suo background fisiopatologico, ovvero della presenza di congestione con localizzazione polmonare o sistemica e/o di bassa gittata cardiaca ed ipoperfusione. Nonostante ciò, i segni e sintomi di SC possono non essere unicamente di natura cardiogena e ciò può rendere necessaria una diagnosi differenziale volta ad escludere condizioni morbose concomitanti.

È importante, infine, sottolineare, come, oltre alla sintomatologia ed ai segni clinici, un'accurata valutazione clinica finalizzata alla diagnosi di SC dovrebbe basarsi anche sulla valutazione della presenza di fattori di rischio e stadi preclinici dello SC che consentono una più accurata valutazione diagnostica.

La valutazione anamnestica e gli stadi pre-clinici dello scompenso cardiaco

L'insorgenza dello SC si inserisce in un continuum cardiovascolare (CV), che riconosce la presenza di stadi pre-clinici, a partire dai fattori di rischio e/o dalle anomalie strutturali e funzionali cardiache. La stessa presenza di tali condizioni può rafforzare il sospetto diagnostico di SC. Per tale motivo, la classificazione dello SC si basa su quattro differenti stadi ⁽¹⁾, che contemplano due stadi che precedono lo SC propriamente detto (stadio C), ovvero lo stadio A e B ⁽²⁾.

Lo stadio A definisce la presenza di fattori di rischio CV in assenza di sintomi o segni di SC e senza alterazioni cardiache strutturali. In tali pazienti i fattori di rischio come

l'ipertensione arteriosa, la aterosclerosi coronarica, il diabete, l'obesità, esposizione nota a sostanze cardiotossiche (come i chemioterapici), una storia familiare positiva di cardiomiopatia o la presenza accertata di anomalie genetiche ad essa associate devono essere considerati predisponenti all'insorgenza di SC, sebbene non tutti i pazienti lo svilupperanno.

Il sospetto diagnostico è ancor più rafforzato nel caso venga accertata la precedente presenza di uno stadio pre-clinico di SC, ovvero dei criteri che definiscono lo stadio B. In tali pazienti, oltre alla eventuale presenza dei fattori di rischio CV, sono presenti cardiopatie strutturali (ad esempio, ipertrofia ventricolare sinistra, dilatazione delle camere cardiache, anomalie della cinetica ventricolare, patologie valvolari) o anomalie della funzione cardiaca (ad esempio, funzione sistolica ventricolare sinistra o destra ridotta, evidenza di aumento delle pressioni di riempimento, anomalie della funzione diastolica).

In stadio A e B, un follow-up attento può essere utile sia a mettere in atto tutti quei presidi comportamentali e terapeutici volti alla prevenzione dello scompenso sia a consentire una sua diagnosi precoce.

I sintomi di scompenso cardiaco

Sono numerosi i sintomi legati allo SC che sono utili ai fini diagnostici sebbene con specificità differente (Tabella 1). Tra i principali, la dispnea, l'astenia, la facile affaticabilità, la nicturia, l'oliguria, l'anuria, sintomi cerebrali quali perdita della memoria, difficoltà di concentrazione, insonnia, ansietà⁽¹⁾.

Dispnea. La dispnea rappresenta sicuramente il sintomo più caratteristico. Da un punto di vista fisiopatologico la dispnea si associa, in caso di SC acuto, ad un aumento

Tabella 1. Tipicità e specificità di sintomi e segni di scompenso cardiaco dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia 2021. Modificato da ref #1

Sintomi tipici	Segni specifici
Dispnea Ortopnea Dispnea parossistica notturna Ridotta tolleranza all'esercizio Stanchezza, stanchezza, aumentato tempo di recupero dopo l'esercizio Gonfiore della caviglia	Pressione venosa giugulare elevata Reflusso epatogiugulare Terzo tono cardiaco (ritmo di galoppo) Ictto apicale spostato lateralmente
Meno tipico	Meno specifico
Tosse notturna Broncospasmo Sensazione di gonfiore Perdita di appetito Confusione (soprattutto negli anziani) Depressione Palpitazione Vertigini Sincope Bendopnea	Aumento di peso (>2 kg/settimana) Perdita di peso (in SC avanzato) Deperimento tissutale (cachessia) Soffio cardiaco Edema periferico (caviglia, sacrale, scrotale) Crepitii polmonari Versamento pleurico Tachicardia Polso irregolare Tachipnea Respirazione di Cheyne-Stokes Epatomegalia Ascite Estremità fredde Oliguria Pressione del polso ridotta

delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro, della pressione dei capillari polmonari e al conseguente edema interstiziale ed, eventualmente, alveolare. Più complessi sono, invece, i meccanismi fisiopatologici nel paziente cronico, nel quale la dispnea può essere conseguenza, oltre che dell'aumentata pressione di riempimento ventricolare sinistra: della alterata diffusione alveolo-capillare, del decondizionamento dei muscoli respiratori, dei difetti di ventilazione di tipo restrittivo conseguenti alla congestione polmonare, dell'iperattivazione dei recettori polmonari che regolano la frequenza respiratoria.

In base alla modalità di insorgenza ed alla severità, la dispnea viene ulteriormente distinta in:

- **Dispnea da sforzo:** in genere la dispnea compare, inizialmente, dopo sforzi particolarmente intensi ma, con la progressione dello scompenso, anche dopo sforzi di minore entità ed, infine, a riposo. Anche la più recente definizione universale dello SC ha riportato la rilevanza del giudizio di severità della dispnea in base alla tradizionale classificazione della New York Heart Association (NYHA) che è basata su quattro differenti classi per valutare la tolleranza allo sforzo dei pazienti.
- **Ortopnea.** L'ortopnea è la difficoltà respiratoria che insorge quando il paziente assume la posizione clinostatica. La sua insorgenza è legata alla redistribuzione del flusso ematico nei polmoni conseguente a tale posizione ed alla perdita dei meccanismi compensatori presenti durante la posizione ortostatica. In taluni casi, il paziente adotta delle strategie che consentono il controllo del sintomo e che andrebbero indagate, dalla necessità di riposo notturno con il busto sollevato (es. numero di cuscini), sino all'impossibilità di riposare a letto e la necessità di dormire in posizione seduta.
- **Dispnea parossistica notturna.** Il paziente riesce ad assumere la posizione clinostatica e ad addormentarsi, ma viene risvegliato da una dispnea che ha un carattere accessionale. La sua durata è più prolungata rispetto all'ortopnea, che può risolversi in pochi minuti dopo l'assunzione della posizione ortostatica. Non sono stati completamente chiariti i meccanismi fisiopatologici della dispnea parossistica notturna, che potrebbe essere legata al riassorbimento notturno degli edemi dallo spazio interstiziale, nonché alla redistribuzione del flusso ematico durante le ore notturne.
- **Bendopnea:** questo sintomo è stato recentemente studiato ed introdotto come sintomo collegato allo SC⁽¹⁾ in quanto associato ad elevate pressioni di riempimento ventricolare. Si caratterizza per la comparsa di dispnea quando il paziente si piega in avanti, generalmente per indossare le scarpe o i calzini.
- **Tosse.** Talora la dispnea ed, in particolare, l'ortopnea si associano alla presenza di una tosse stizzosa non produttiva o scarsamente produttiva.
- **Astenia e facile affaticabilità.** Sono legate alla complessa interazione tra il cuore disfunzionante e la muscolatura scheletrica. La ipoperfusione muscolare durante esercizio accentuata dalle alterazioni della funzione endoteliale a livello muscolare, nonché dal progressivo decondizionamento della muscolatura scheletrica rappresentano il background fisiopatologico di questo sintomo.
- **Alterazioni della diuresi.** La nicturia è un altro sintomo spesso presente; è legata alla vasocostrizione renale durante le ore diurne che determina una contrazione della diuresi. Nelle ore notturne, con l'assunzione della posizione clinostatica ed il ridotto fabbisogno metabolico, la diuresi aumenta per

la migliorata perfusione renale e l'aumentata filtrazione glomerulare.

Le alterazioni della diuresi, nel paziente con SC, possono anche rivelare la presenza di una severa ipoperfusione sistemica. In particolare, la presenza di **oliguria** (generalmente definita come una diuresi giornaliera <400-500 ml) o di **anuria** (generalmente definita come una diuresi giornaliera <100 ml) rientrano tra i criteri per la valutazione della severità dell'ipoperfusione nei pazienti con SC.

- **Sintomi cerebrali.** In seguito alla bassa perfusione tissutale possono, infine, essere presenti sintomi neurologici associati allo SC. In particolare, perdita della memoria, difficoltà di concentrazione, insonnia, ansia, sintomi depressivi sono frequenti nei pazienti anziani e possono rappresentare, soprattutto nei pazienti anziani con decadimento cognitivo, una delle più frequenti manifestazioni che portano alla diagnosi di SC.

Segni clinici di scompenso cardiaco

I segni clinici di SC possono essere distinti, in base al background fisiopatologico, in segni di congestione e segni di ipoperfusione o bassa gittata. I segni di congestione possono, al loro volta, essere distinti in segni di congestione polmonare e segni di congestione periferica.

Segni di elevate pressioni di riempimento sinistre e congestione polmonare

Alla ascoltazione cardiaca, il segno patognomonico di aumentate pressioni di riempimento ventricolare sinistra è la presenza di **III tono** e di un **ritmo da galoppo**. Il III tono segue il II tono ed è legato alla brusca decelerazione del sangue in presenza di aumentate pressioni diastoliche ventricolari. All'ascoltazione del torace, in conseguenza delle aumentate pressioni polmonari post capillari e della conseguente congestione alveolare, è possibile anche rilevare la presenza di rumori umidi inspiratori, che a seconda della gravità della congestione, possono essere caratterizzati da fini **crepitii** sino a **rantoli a piccole e medie bolle** nel caso di congestione più marcata. I rumori umidi, presenti spesso in corrispondenza delle basi polmonari posteriormente, possono divenire a marea montante accompagnandosi ad escreato schiumoso rosato in caso di edema polmonare alveolare. La congestione bronchiale, inoltre, può essere associata a ronchi e sibili da asma cardiaco.

Oltre ai rumori umidi, sarà possibile rilevare la assenza del murmure vescicolare basale, monolateralmente o bilateralmente, legata a **versamento pleurico**. Il versamento pleurico è la conseguenza dell'ipertensione venosa sia sistemica che polmonare, considerato che le vene pleuriche drenano da entrambi i distretti venosi. Il versamento si presenta in genere come trasudato ed è più frequente a destra. Pone diagnosi differenziale con una genesi di tipo infiammatorio o neoplastico.

Segni di congestione periferica

In caso di pressione venosa centrale elevata, correlata sia alla insufficienza ventricolare destra sia alla ritenzione idrosalina, è possibile rilevare la presenza di edemi declivi, turgore delle giugulari, epatomegalia da stasi, reflusso epato-giugulare, ascite.

Gli **edemi declivi** sono la conseguenza sia dell'aumentata pressione centrale che dei meccanismi neuro-ormonali, tra cui la attivazione del sistema renina-angiotensina

aldosterone e sistema nervoso simpatico, responsabili di una ritenzione idro-salina. Gli edemi declivi tendono a manifestarsi bilateralmente e simmetricamente. Caratteristica peculiare degli edemi declivi nei pazienti con SC è il segno della fovea, ovvero la fossetta cutanea transitoria, dopo digito pressione, legata alla presenza di trasudato nello spazio interstiziale.

È importante sottolineare come gli edemi declivi sono una manifestazione clinica che avviene solo successivamente aumento della pressione venosa centrale ed ad una iniziale ritenzione di liquidi. Si manifestano, infatti, oltre una certa soglia di ritenzione (anche 3-4 litri). Per tale motivo, nel follow-up dello SC cronico, per la diagnosi precoce delle riacutizzazioni, l'incremento ponderale può essere segno più precoce della comparsa degli edemi declivi.

Il **turgore delle giugulari** è un reperto ispettivo particolarmente utile per la diagnosi di aumentate pressioni venose sistemiche. La sua rilevazione va effettuata con il paziente in posizione semiseduta con una inclinazione di 45°. Generalmente viene osservata la vena giugulare interna di destra. Considerato che l'angolo dello sterno è all'incirca 5 cm al di sopra dell'atrio destro, un turgore delle giugulari >a 4-5 cm dall'angolo sternale indica una pressione in atrio destro superiore a 9-10 cm H₂O⁽²⁾.

Il **riflesso epato-giugulare** è un altro segno che può rilevare la presenza di aumentate pressioni venose centrali. Si basa sulla compressione graduale del fegato per almeno 30 secondi cui può seguire l'espansione delle vene giugulari. In tal caso il riflesso evidenzia l'innalzamento delle pressioni destre conseguente all'aumentato ritorno venoso ed all'incapacità delle sezioni destre di far fronte all'aumentato ritorno.

La stasi ematica legata all'aumentata pressione venosa centrale si traduce in una **epatomegalia**, che nelle fasi più avanzate può associarsi alla comparsa di ittero, sia da bilirubina diretta che indiretta. Le aumentate pressioni destre, infine, si possono associare alla comparsa di ascite.

Segni di ipoperfusione periferica

I segni di ipoperfusione periferica possono essere differenti, e, tra questi, l'ipotensione sintomatica (non in ortostasi) è un segno caratteristico. Sebbene spesso la presenza di ipoperfusione periferica sia associata ad ipotensione, questa non deve essere considerata un sinonimo della stessa. È possibile, infatti, che vi sia ipoperfusione anche in assenza di ipotensione. Altri segni, dunque, rivestono rilevanza clinica per l'individuazione dell'ipoperfusione periferica, tra questi la presenza di un polso piccolo ($[\text{pressione sistolica} - \text{pressione diastolica}]/\text{pressione sistolica} < 25\%$) e di polso alternante, le estremità pallide e fredde e l'aumento della frequenza cardiaca per l'attivazione simpatica, la sudorazione algida, la cianosi delle estremità e la confusione mentale.

La presenza di segni clinici di ipoperfusione è caratteristica delle forme di SC a maggiore severità e caratterizza il paziente nella fase di pre-shock o shock cardiogeno.

Sensibilità e specificità dei sintomi e segni clinici nella diagnosi di scompenso cardiaco

La sensibilità e la specificità dei segni e sintomi di SC è modesta⁽³⁾. Nella Tabella 2 sono mostrati i risultati di uno dei principali studi eseguiti nel setting ambulatoriale della medicina primaria⁽⁴⁾. Dai dati presentati, riguardanti i principali sintomi e segni

Tabella 2. Accuratezza nella diagnosi di scompenso cardiaco dei dati anamnestici e dei segni e sintomi nel setting delle cure primarie (ref #3) ed alcune delle principali patologie per la diagnosi differenziale (ref #4).

	EPICA study [7]				Diagnosi differenziale
	Sensibilità	Specificità	PPP	PPN	
Dispnea da sforzo	79	84	19	99	Broncopneumopatia cronica ostruttiva, Asma, altre patologie polmonari, pleuriche e della gabbia toracica, Anemia, Obesità, Decondizionamento muscolare
Dispnea a riposo	11	99	48	96	Sindrome da distress respiratorio, patologie infiammatorie/infettive broncopolmonari
Ortopnea	25	99	64	97	Broncopneumopatie, Asma, Edema polmonare da tossici, Obesità
Dispnea parossistica notturna	29	98	40	97	Broncopneumopatie, apnee notturne
Tosse	46	85	12	97	Broncopneumopatie croniche, Anemia, uso di ACE-inibitore
Tachicardia (>110)	23	94	16	96	Aritmie, Tachicardia sinusale inappropriata, Anemia, Febbre, Ipovolemia, Tireotossicosi, Feocromocitoma, Farmaci
III tono	3	99	58	96	Stati di alta gittata (anemia, gravidanza, shunt artero-venosi, tireotossicosi) o sovraccarico di volume (valvulopatie, insufficienza renale)
Rumori umidi polmonari	37	97	36	97	Polmoniti, sindrome da distress respiratorio
Turgore giugulari	25	99	47	97	Se bilaterale: valvulopatia tricuspidalica, sindrome vena cava superiore. Se monolaterale, patologie compressive o ostruttive (es tumori, trombosi ecc.)
Edemi declivi	56	89	18	98	Insufficienza venosa, insufficienza renale acuta, sindrome nefrosica
Reflusso epato-giugulare	26	99	48	97	Valvulopatia tricuspidalica, Ipertensione polmonare
Epatomegalia	17	97	20	96	Epatopatie

clinici, emerge chiaramente come questi siano criteri necessari ma non sufficienti alla diagnosi per la diagnosi di SC. L'accuratezza limitata è legata alla possibilità che l'origine dei sintomi e segni clinici non sia di natura cardiogena, ma dipendente da altre patologie di natura non cardiovascolare, come riportato nella tabella 2.

Per tale motivo, alla valutazione clinica, fa seguito quella strumentale con ECG, eventuale dosaggio dei peptidi natriuretici ed ecocardiogramma.

È importante anche notare come i segni e sintomi di SC non presentino differenze significative in termini di accuratezza diagnostica a seconda della frazione d'eiezione (FE). L'utilizzo dei dati clinici, tuttavia, è stato molto rilevante per gli studi epidemiologici e continua ad essere, per le cure primarie, fondamentale per la diagnosi di SC.

Sintomi e segni di scompenso cardiaco nella diagnosi di insufficienza cardiaca acuta

Anche la diagnosi di SC acuto si basa sulla presenza di sintomi e/o segni, la cui insorgenza, graduale o rapida che sia, si caratterizza per una severità tale da richiedere cure mediche urgenti, portando a un ricovero ospedaliero non pianificato e/o ad un accesso al dipartimento di emergenza/urgenza.

Lo SC acuto può rappresentare la prima manifestazione di uno SC di nuova insorgenza o un aggravamento di uno SC cronico noto. In entrambi i casi, alla valutazione clinica urgente, fa seguito un trattamento volto alla risoluzione dei sintomi legati alla congestione e/o alla bassa gittata. Il corredo sintomatologico e l'esame obiettivo sono alla base della personalizzazione di tale trattamento, consentendo di classificare il paziente in quattro differenti gruppi che differiscono per approccio terapeutici. Tali gruppi riflettono la classificazione di Forrester basata sulla valutazione della gittata cardiaca e delle pressioni di riempimento e consentono di distinguere i pazienti in:

- “dry and warm” ovvero “secco e caldo” per la assenza di segni di congestione e segni di ipoperfusione da bassa gittata cardiaca;
- “wet and warm” ovvero “umido e caldo” per la presenza di segni di congestione in assenza di segni di ipoperfusione;
- “dry and cold” ovvero “secco e freddo” per la presenza di ipoperfusione da bassa gittata cardiaca in assenza di segni di congestione;
- “wet and cold” ovvero “umido e freddo” per la presenza sia di ipoperfusione da bassa gittata cardiaca sia di congestione.

A seconda della presentazione clinica l'approccio terapeutico sarà basato, in presenza di congestione, su diuretici ed, eventualmente, vasodilatatori, in caso di bassa gittata, sul supporto al circolo, basato sul trattamento con inotropi sino all'assistenza meccanica.

Una diversa ed eterogenea combinazione di segni di ipoperfusione e congestione caratterizza anche i quattro differenti profili clinici di SC acuto riportati nelle ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia⁽¹⁾, ovvero: lo SC acuto riacutizzato, l'edema polmonare, lo SC destro isolato e lo shock cardiogeno. Nel caso di SC riacutizzato e dello SC destro isolato il background fisiopatologico potrà portare ad una presentazione clinica che è generalmente “wet and warm” o “dry and cold”, mentre nel caso dell'edema polmonare sarà “wet and warm” e nel caso dello shock cardiogeno “wet and cold”. D'altro canto, in ognuno di questi profili, la severità e la tipologia dei sintomi e segni clinici differirà. Nello SC destro isolato prevarranno i segni di congestione periferica, eventualmente associati a bassa gittata. Nel caso dell'edema polmonare, la congestione sarà prevalentemente polmonare e la sintomatologia caratterizzata da severa insufficienza respiratoria. Analogamente, nello shock cardiogeno i segni di bassa gittata ed ipoperfusione saranno più severi. Nello SC cronico riacutizzato il quadro potrà presentare una eterogeneità legata al background fisiopatologico prevalente.

Il ruolo dei marcatori

Arturo Cesaro, Andrea Vergara, Paolo Calabrò

I biomarkers ematici sono di grande utilità nella pratica clinica sia per la diagnosi che per la gestione terapeutica e la prognosi dello SC.

Tra i più conosciuti vi sono i peptidi natriuretici (PN) (Figura 1), ormoni di natura proteica, la cui funzione principale è favorire la natriuresi; se ne conoscono 4 isoforme⁽⁵⁾: il peptide natriuretico atriale (ANP) e il peptide natriuretico cerebrale (BNP) sono quelli più comunemente dosati, mentre il tipo C (CNP) e l'urodilattina non sono ancora utilizzati nella pratica quotidiana, come descritto in precedenza.

Le linee guida sullo SC della Società Europea di Cardiologia suggeriscono per la diagnosi, in classe di raccomandazione I livello di evidenza B, il dosaggio dei PN: nel

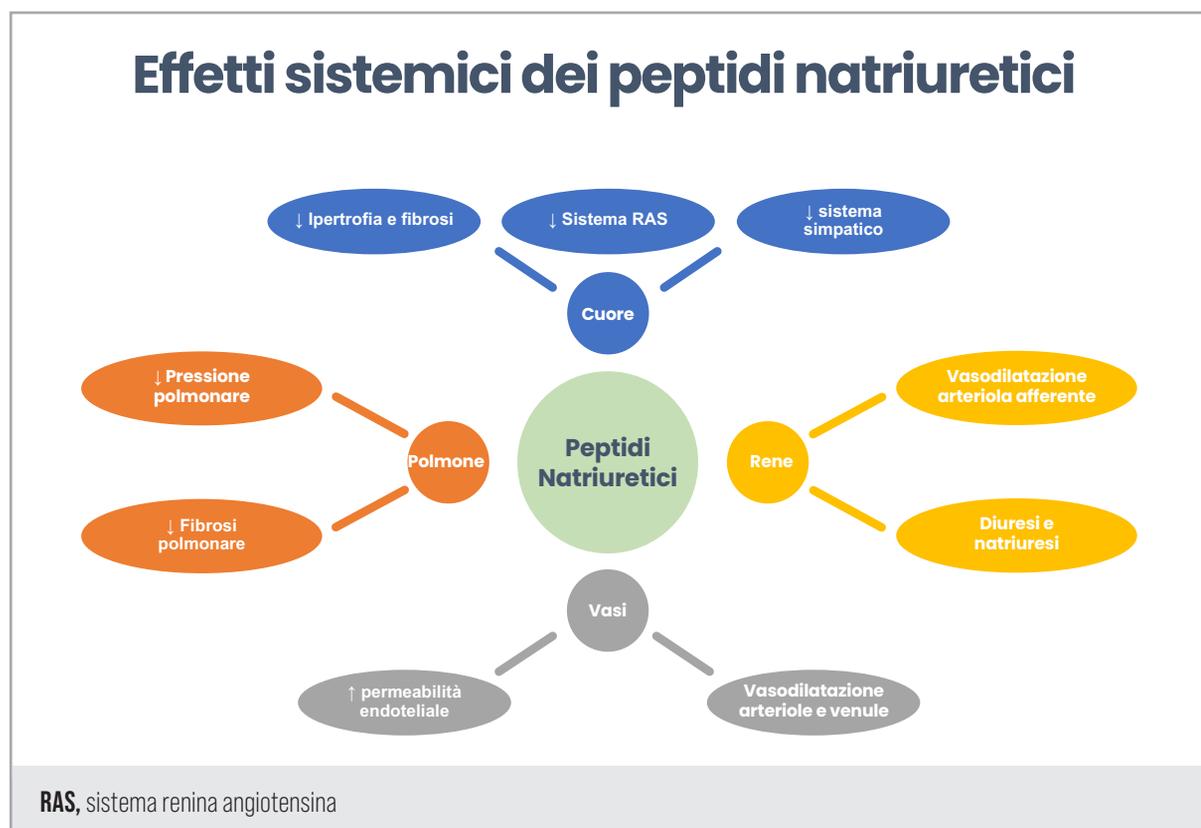


Figura 1. Effetti sistemici dei peptidi natriuretici

setting cronico valori di BNP <35 pg/mL, NT-proBNP <125 pg/mL, MR-proANP <40 pmol/L e, negli acuti, concentrazioni di BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL, MR-proANP <120 pmol/L rendono la diagnosi di SC improbabile.

Questi marcatori, quindi, hanno un elevato valore predittivo negativo, consentendo di escludere lo SC se al di sotto dei cut-off citati; il valore predittivo positivo, invece, risulta più basso, potendo aumentare in diversi scenari clinici. Ciononostante, valori di NT-proBNP >450 pg/mL nei soggetti <55 anni, >900 pg/mL tra 55 e 75 anni e >1800 pg/mL in pazienti >75 anni consentono il rule-in dello SC. È opportuno sottolineare come i PN possono essere influenzati da fattori fisiologici e patologici: valori più elevati sono frequenti negli anziani, nelle donne, nelle sindromi coronariche acute, embolia polmonare, aritmie, anemia, sepsi; viceversa possono essere ridotti in caso di obesità, pericardite costrittiva, tamponamento cardiaco⁽¹⁾.

Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato una significativa correlazione tra i valori di NT-proBNP e la prognosi dei pazienti con SC.

Negli ultimi anni sono stati identificati nuovi biomarkers per lo SC. Non tutti vengono praticati di routine a causa dei costi elevati e delle limitate evidenze scientifiche. Questi sono suddivisi in tre categorie: marcatori di attivazione neuroormonale, biomarkers di danno miocardico e quelli di rimodellamento e stress ossidativo⁽⁶⁾. Nel primo gruppo rientra l'adrenomedullina, ormone sintetizzato principalmente dalla midollare del surrene e dal cuore, a seguito di sovraccarichi pressori e volumetrici. Tende ad aumentare nello SC ma, data la sua breve emivita, il dosaggio può risultare difficile; più utile da dosare è la pro-adrenomedullina (MR-ProADM) che ha dimostrato essere un predittore di sopravvivenza a 90 giorni migliore del BNP nello SC acuto⁽⁷⁾. La troponina, invece, è un marcatore di miocardionecrosi la cui concentrazione plasmatica risulta spesso elevata nello SC sia acuto che cronico. Non trova impiego nell'iter diagnostico ma solo nella stratificazione del rischio⁽⁸⁾. Nel terzo gruppo rientra la proteina ST2, appartenente alla famiglia dei recettori dell'interleuchina (IL)-1 e di cui si conoscono due forme: solubile (sST2) e transmembrana (ST2L) che con il suo ligando, l'IL-33, ha un'azione antinfiammatoria e anti-fibrotica a livello cardiaco. La sST2 circolante contrasta l'attività dell'IL-33 con effetto rimodellante negativo. Attualmente il suo dosaggio non viene consigliato per la diagnosi, ma sembra avere un importante ruolo per la stratificazione prognostica, indipendentemente dai valori di NT-proBNP⁽⁹⁾. La galectina-2, invece, marcatore di fibrosi, è una lectina prodotta dai macrofagi che favorisce la proliferazione cellulare e il rimodellamento tissutale. A livello cardiaco incrementa l'attività dei fibroblasti, favorendo la deposizione di fibre collagene. La sua utilità diagnostica è ancora dibattuta e oggetto di studio, mentre si è rivelata un buon predittore di riacutizzazione di SC. La sua concentrazione plasmatica è influenzata dalla funzione renale e tende ad aumentare negli anziani e diabetici. Le linee guida americane ne suggeriscono il dosaggio per la stratificazione prognostica⁽¹⁰⁾. La Lipocalina-2 (NGAL) è sintetizzata dai neutrofili e dalle cellule endoteliali come proteina di fase acuta, in particolare a seguito di danno renale; la sua azione a livello cardiaco è ancora ignota ma la concentrazione circolante si correla bene con la diagnosi e la prognosi. In uno studio su 121 pazienti con SC, valori elevati di NGAL erano associati ad un rischio maggiore di morte cardiovascolare e riacutizzazione di SC⁽¹¹⁾.

Il ruolo dell'ecocardiografia

Roberta Montisci, Francesca Marchetti

L'ecocardiografia è un esame fondamentale nell'inquadramento diagnostico, terapeutico e nel follow-up del paziente affetto da SC.

Non esiste un singolo test utilizzabile per la diagnosi di SC, ma l'ecocardiografia è una metodica di imaging indispensabile nella gestione dei pazienti affetti da SC, del resto i pazienti in cui viene eseguito un ecocardiogramma hanno una prognosi migliore. L'ecocardiogramma è un esame altamente fruibile sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale, disponibile al letto del paziente anche in situazioni di emergenza, a basso costo, non invasivo, che non espone il paziente a radiazioni ionizzanti o mezzi di contrasto e pertanto è estremamente utile nell'inquadramento iniziale e nel follow-up dei pazienti con SC.

L'ecocardiografia ci consente di avere numerose informazioni utili per la gestione del paziente scompensato, come:

- **Valutazione oggettiva della funzione cardiaca**
 - Disfunzione sistolica
 - Disfunzione diastolica
 - Disfunzione sisto-diastolica
- **Grado di severità**
 - Diametri e volumi ventricolari
 - Funzione longitudinale (GLS, global longitudinal strain)
 - Frazione di accorciamento, FE ventricolari, dP/dT
 - Pressioni atriali, Pressioni polmonari, Portata cardiaca
 - Gradienti Trans-valvolari
 - Entità dei rigurgiti valvolari
- **Diagnosi eziologica**
 - Alterazioni della cinetica diffuse o distrettuali
 - Patologia valvolare
 - Ipertrofia ventricolare sinistra - Massa ventricolare
 - Cardiopatie congenite
 - Patologia del pericardio/cardiomiopatia restrittiva
- **Valutazione funzione ventricolare destra (significato prognostico sfavorevole)**
 - Diametro > 2,5 cm
 - Rapporto area ventricolo destro (VD)/Area ventricolo sinistro (VS) (> 0,5)
 - FE <25%

- **Diagnosi differenziale**
 - CMD primitiva o ischemica
 - Alterazioni della cinetica distrettuali
 - Induzione di ischemia (Eco - stress)
- **Identificazione miocardio vitale/ischemico**
 - ECO dobutamina
 - ECO dipiridamolo
 - Ecostress con esercizio

Per una buona gestione clinica del paziente con SC, dopo avere valutato i parametri vitali, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, ritmo e saturazione, con l'ecocardiografia dobbiamo cercare di rispondere ad alcuni semplici questi:

- La FE del VS è ridotta?
- La portata cardiaca è ridotta?
- La pressione di riempimento del VS è aumentata?
- La pressione arteriosa polmonare è aumentata?
- La pressione atriale destra è aumentata?
- La funzione sistolica del VD è ridotta?
- È presente un'insufficienza mitralica funzionale?
- E presente una congestione polmonare?
- Quale è la patologia di base?

Ecocardiografia e identificazione del fenotipo di scompenso cardiaco

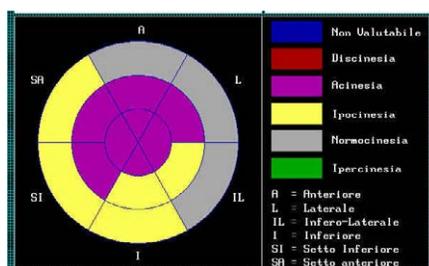
Le linee guida europee⁽¹⁾ propongono un algoritmo per la diagnosi di SC basato sulla clinica, l'elettrocardiogramma, sui peptidi natriuretici atriali e sull'ecocardiografia, metodica di prima scelta nella valutazione della FE. Come raccomandato dall'Associazione Europea dell'Imaging Cardiovascolare e dalla Società Americana di Ecocardiografia la valutazione ecocardiografica della FE deve essere fatta con metodo Simpson biplano modificato in cui valutiamo i volumi basandoci sull'interfaccia tra sangue ed endocardio in 4 e 2 camere apicali. In caso di scarsa visualizzazione del bordo endomiocardico in due o più segmenti è raccomandato l'utilizzo di mezzo di contrasto per ultrasuoni in grado di opacizzare anche le camere sinistre quando iniettato in vena, per una migliore definizione del bordo endocardico. In realtà la valutazione dei volumi e della FE con metodo biplano ha dei problemi legati al fatto che non sempre si riesce a visualizzare correttamente il vero apice, non infrequentemente si tende a posizionare la sonda più in alto accorciando in modo rilevante l'asse lungo del ventricolo e deformando così il VS che si accorcia e si allarga. Inoltre, si possono avere delle dilatazioni segmentarie per evoluzione aneurismatica post infartuale per esempio non correttamente visualizzate per inadeguate finestre o perchè la distorsione non è visualizzabile nelle proiezioni 4 e 2 camere, considerando sempre che stiamo utilizzando un esame bidimensionale, ma il cuore è una struttura tridimensionale. Per tutti questi motivi la determinazione dei volumi e della FE con ecocardiografia bidimensionale tende a sottostimare i reali volumi e la concordanza con la risonanza magnetica cardiaca (RMN) considerata il *gold standard* non è ottimale, certamente migliora con l'utilizzo del mezzo di contrasto o con la tecnica tridimensionale. Informazioni importanti da riportare nel referto ecocardiografico

del paziente con SC per meglio definirne la diagnosi e la prognosi sono oltre alla FE, i volumi, eventuali alterazioni della cinetica regionale ed indici di rimodellamento geometrico del VS (Figura 2).

La funzione sistolica

La FE è direttamente proporzionale alla gittata cardiaca (GC) ed inversamente proporzionale al volume telediastolico (VTD, $FE = \frac{GC}{VTD - \text{volume telesistolico (VTS)}} = \frac{GC}{VTD}$), pertanto assieme al valore di FE si dovrebbero riportare anche il valore del VTD e della GC. Con l'ecocardiografia bidimensionale e Doppler possiamo stimare il valore di GC attraverso la valutazione del diametro del tratto di efflusso del VS con cui ricaviamo l'area del tratto di efflusso del VS e l'integrale del flusso sistolico aortico al Doppler ($GC = \pi r^2 \cdot IVT$); moltiplicando la GC per la frequenza cardiaca otteniamo i valori di portata cardiaca. In presenza di un VTD aumentato, pur in presenza di una normale gittata cardiaca e portata cardiaca, potremo avere una ridotta FE; al contrario in presenza di un ridotto VTD, come nella cardiomiopatia ipertrofica, potremo avere un valore di FE al di sopra del normale (>65-70%); oppure in caso di una insufficienza mitralica severa, dove gran parte del volume sistolico rigurgita in atrio sinistro e non viene espulso in aorta, osserveremo un normale valore di FE pur in presenza di una GC anterograda ridotta. Qualsiasi sia il metodo utilizzato per la valutazione della FE questa comunque ha dei limiti legati al fatto che è carico dipendente, non da informazioni sulla funzione longitudinale di accorciamento delle fibre miocardiche, sulla funzione regionale

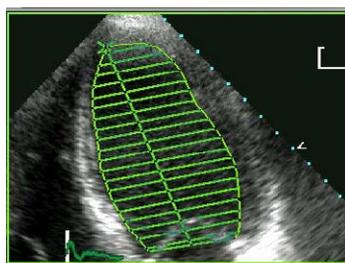
Valutazione funzione ventricolare regionale e globale



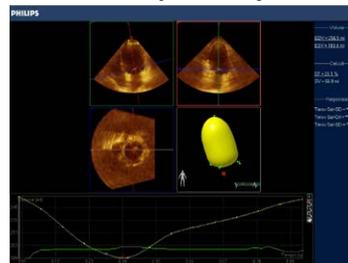
A: WMSI=2.31



C: LV sphericity index



**B: VTD: 159 ml
VTS: 109 ml
FE: 31%**



D: Immagine 3D con valutazione volumi e FE

WMSI, wall motion score index; **VTD**, volume telediastolico; **VTS**, volume telesistolico; **FE**, frazione di eiezione; **LV**, left ventricle

Figura 2. Valutazione funzione ventricolare regionale e globale. A) bersaglio cinetica con calcolo dell'WMSI; B) calcolo volumi e frazione di eiezione del ventricolo sinistro con tecnica biplana; C) calcolo indice di sfericità del ventricolo sinistro; D) immagine tridimensionale con calcola dei volumi e della frazione di eiezione con software dedicato.

e chiaramente dobbiamo utilizzare degli assunti geometrici quando utilizziamo il metodo bidimensionale. Pertanto, soprattutto nei pazienti con SC di origine ischemica è importante valutare anche l'indice di cinesi parietale (*wall motion score index*, WMSI, Figura 2) andando a valutare, con un punteggio, il grado di cinetica (1=normocinetico, 2=ipocinetico, 3=acinetico, 4=discinetico) di ciascun segmento in cui per convenzione è diviso il VS (16 o 17 segmenti) e dividendo la somma dei punteggi dei singoli segmenti per il numero totale dei segmenti

WMSI = Somma score dei segmenti/ N.segmenti misurati

WMSI = 1 normale

WMSI = 1-1.49 disfunzione modesta

WMSI = 1.5-1.99 disfunzione moderata

WMSI > 2 disfunzione severa

Una valutazione complementare della funzione ventricolare prevede l'utilizzo di parametri di deformazione miocardica. Sappiamo che il miocardio del ventricolo sinistro è composto da tre strati: uno strato interno (subendocardio) e uno strato esterno (subepicardio) costituiti da fibre longitudinali orientate in senso obliquo e uno strato intermedio costituito da fibre circolari miocardiche orientate in senso circolare che formano rispettivamente un'elica sinistrorsa e un'elica destrorsa. È possibile con dei software particolari misurare la deformazione miocardica ossia lo *strain* in senso longitudinale, circonferenziale e radiale e la velocità di deformazione, *strain rate*. Oggi la tecnica più raccomandata per la valutazione di tali parametri è la tecnica *speckle tracking*, che rispetto alle tecniche Doppler sembrerebbe essere meno dipendente dall'angolo di incidenza e dai movimenti di traslazione cardiaca. Nell'analisi *speckle tracking* gli spostamenti spaziali degli *speckles* (spots generati dall'interazione tra il fascio ultrasonoro riflesso e le fibre miocardiche) sono seguiti *frame by frame*. Questo *pattern speckle* è unico per ogni regione miocardica ed è relativamente stabile durante le fasi del ciclo cardiaco. Si pensa che lo spostamento spaziale di questi *speckle* segua i movimenti miocardici e possa pertanto rappresentare adeguatamente la deformazione miocardica che si realizza durante il ciclo cardiaco nelle tre direzioni spaziali: longitudinale, radiale, circonferenziale. Una volta eseguito il *tracking* di una definita regione di *speckle*, un software, tramite un algoritmo ben definito, ne valuta il cambiamento fotogramma per fotogramma nella posizione geometrica e permette di calcolarne il *displacement*, la deformazione (*strain*) e la velocità con cui questa deformazione si verifica (*strain-rate*) in una definita regione miocardica. Contrariamente ai parametri derivati dal TDI, lo *speckle tracking* bidimensionale è una tecnica angolo indipendente e pertanto permette di seguire il movimento degli *speckles* in ogni direzione. Il parametro più utilizzato a livello clinico è l'indice di deformazione globale longitudinale (GLS, Figura 3). Le fibre subendocardiche responsabili della contrazione longitudinale del VS sono più vulnerabili allo stress di parete e ai danni miocardici. Di conseguenza, il coinvolgimento iniziale delle fibre subendocardiche provoca nella fase precoce della malattia una disfunzione longitudinale del ventricolo sinistro con un aumento compensatorio della funzione circonferenziale e della meccanica di torsione, che consentono nelle prime fasi della malattia il mantenimento della FE entro i valori normali; al contrario in presenza di un coinvolgimento globale delle fibre miocardiche si osserva una riduzione di tutte le componenti della meccanica cardiaca e una progressiva diminuzione della FE e dilatazione ventricolare sinistra. Alcuni

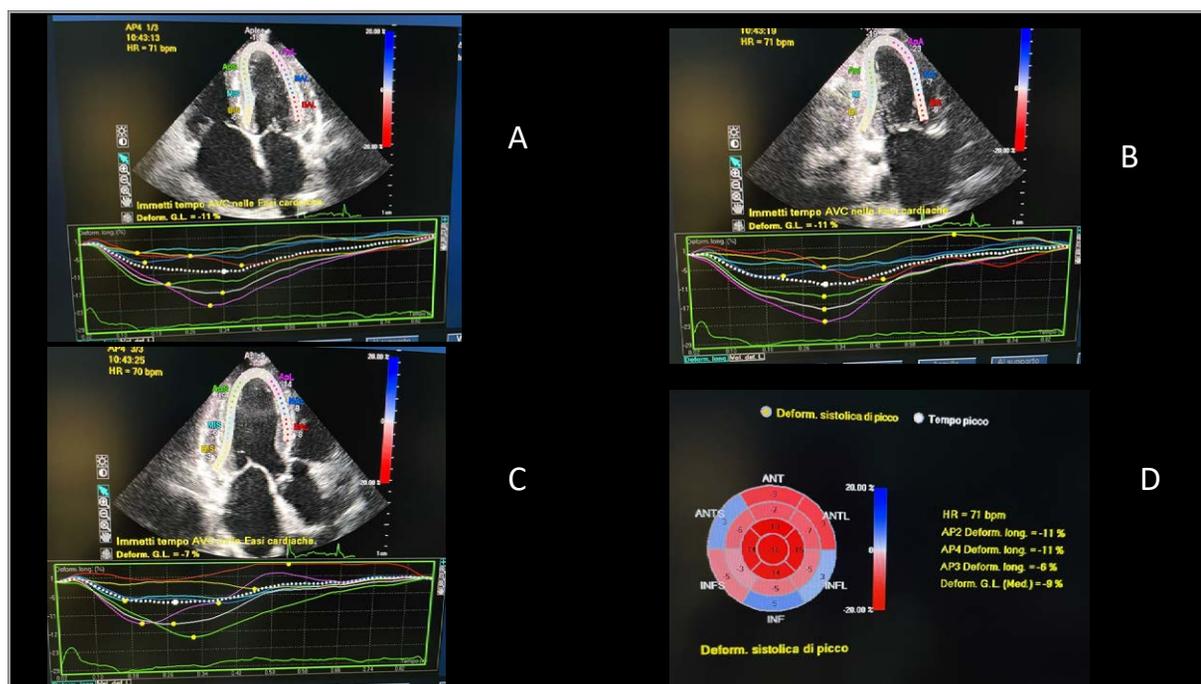


Figura 3. Analisi speckle tacking bidimensionali, in paziente affetto da cardiomiopatia da accumulo (amiloidosi AL). Si ottengono le curve di strain (deformazione) longitudinale relative ai 17 segmenti miocardici del ventricolo sinistro in tre proiezioni (4 camere pannello A, 2 camere, pannello B e tre camere apicale, pannello C) e il GLS (global longitudinal strain) è definito come media in percentuale di tutti i valori di strain ottenuti nei 17 segmenti (pannello D con tipico pattern di “apical sparing”).

studi mostrano un ruolo prognostico indipendente del GLS nel predire la mortalità per tutte le cause, la morte cardiovascolare, il trapianto cardiaco, i ricoveri correlati allo SC e gli eventi aritmici in modo complementare alla FE.

La pressione di riempimento del VS e la funzione diastolica

Nella diagnostica dei pazienti affetti da SC, oltre alla valutazione della FE, riveste un ruolo importante la valutazione della funzione diastolica e delle alterazioni della struttura cardiaca esplorabili con l'ecocardiografia⁽¹²⁾, soprattutto nei pazienti con SC con funzione sistolica lievemente ridotta e con funzione sistolica preservata.

La valutazione della funzione diastolica si basa fundamentalmente sulla valutazione Doppler del flusso diastolico transmitralico, Doppler tissutale dell'anello mitralico e alcuni altri parametri aggiuntivi (Figura 4). Il tipico pattern del flusso diastolico transmitralico presenta un'onda precoce E che riflette il gradiente di pressione tra l'atrio e il ventricolo (AV) durante la protodiastole ed è influenzato dal precarico e dalle alterazioni del rilasciamento del VS. Segue poi in telediastole l'onda A che riflette il gradiente AV durante la telediastole ed è influenzato dalla compliance del VS e della funzione contrattile dell'AS. Il tempo di decelerazione (DT) dell'onda E è influenzato dal rilasciamento del VS, dalla pressione diastolica del VS dopo l'apertura della valvola mitrale, e dalla compliance del VS. Alterazioni dei volumi telesistolici e telediastolici e del ritorno elastico del VS e della pressione diastolica influenzano la velocità dell'onda E e il DT e il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT). Possiamo distinguere diversi pattern di flusso transmitralico che consentono di valutare la funzione diastolica.

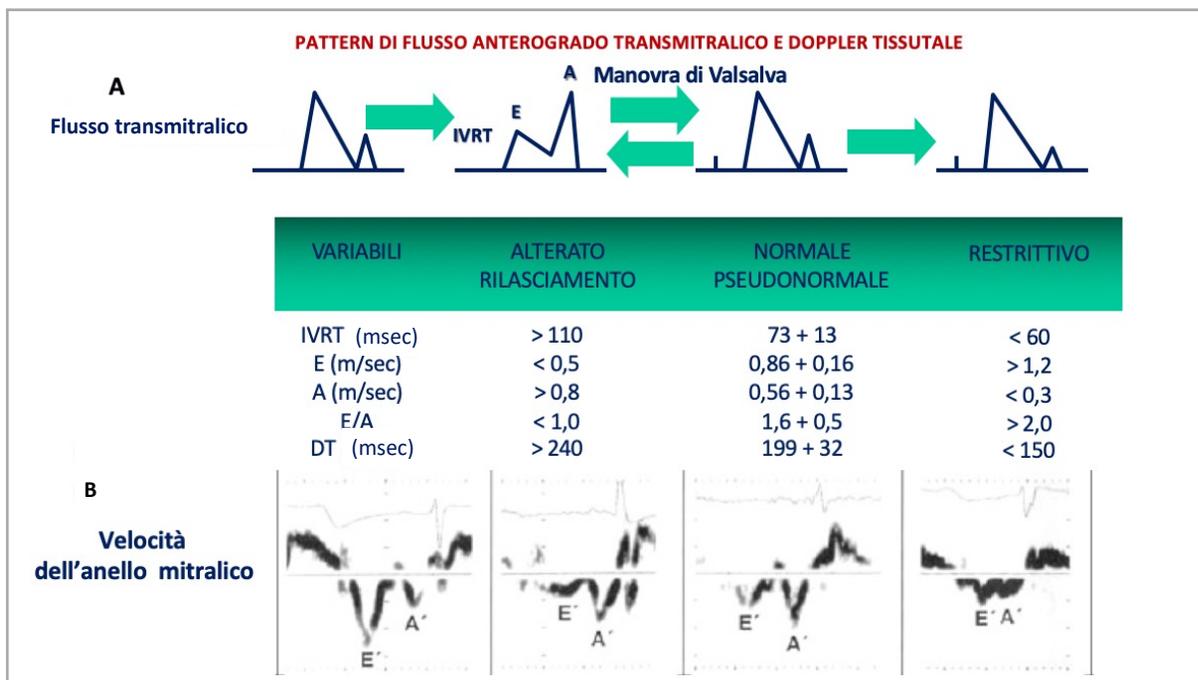


Figura 4. Pattern di flusso trans-mitralico e doppler tissutale. A) Valutazione della funzione diastolica mediante la velocità di flusso transmitralico al Doppler; B) valutazione velocità al Doppler tissutale dell'anello mitralico

Pattern da alterato rilasciamento, disfunzione di grado lieve:

indicativo di pressioni di riempimento normali a riposo, ma aumentate durante sforzo;

Pattern pseudonormale, disfunzione di grado moderato:

indicativo di aumento della pressione AS (aumento onda E) e di riduzione compliance VS (ridotto DT);

Pattern restrittivo, disfunzione di grado severo:

indicativo di elevate pressioni di riempimento VS (aumento onda E; ridotto DT) a riposo, con importante aumento della pressione atriale sinistra e rapida equalizzazione durante la protodiastole con la pressione in VS.

Alla valutazione delle velocità di flusso transmitralico, si deve associare, soprattutto nei pazienti con SC a funzione sistolica preservata, la valutazione del Doppler tissutale a livello dell'anello mitralico che permette di valutare la funzione longitudinale del miocardio, relativamente indipendente dal precarico. Il rapporto tra la velocità E mitralica e la velocità dell'anello mitralico (e') misurata col Doppler tissutale si è dimostrato un indice valido nel valutare la pressione telediastolica del ventricolo sinistro. Infatti, questo rapporto corregge una velocità fortemente dipendente dal precarico (onda E) con una velocità intramiocardica relativamente indipendente dal precarico (onda e'). Un valore di $e/e' > 14$ è indicativo di una pressione telediastolica del VS elevata.

Va ricordato comunque che il rapporto E/e' può essere meno attendibile per alterazioni dell'onda E come nel caso di insufficienza mitralica moderata/severa, stenosi mitralica, insufficienza aortica significativa o in caso di fusione dell'onda E/A come in corso di tachicardia oppure per alterazioni dell'onda e' come nel caso di grossolana calcificazione dell'anello mitralico, intervento sulla valvola mitrale, alterazioni della cinetica regionale del VS, blocco di branca sinistra o pacing atriale.

Stress test diastolico

Alcuni pazienti con SC a FE preservata presentano importante dispnea da sforzo e sono asintomatici a riposo, in questi pazienti possiamo riscontrare una normale pressione telediastolica a riposo, ma, per un alterato rilasciamento del VS, durante sforzo la GC può essere mantenuta solo a scapito di un importante incremento della pressione telediastolica, come nel paziente iperteso, ischemico ecc. con conseguente comparsa della sintomatologia. Per slantizzare questi pazienti possiamo eseguire uno stress test diastolico ⁽¹³⁾ preferibilmente eseguendo un esercizio con il letto ergometro in modo da poter acquisire sia a riposo che durante l'esercizio le immagini B-dimensionali e Doppler per valutare le velocità di flusso transmitralico, il Doppler tissutale a livello dell'anello mitralico e la velocità di picco al Doppler continuo dell'insufficienza tricuspidaica. È preferibile acquisire le immagini intorno ad una frequenza cardiaca di 100-110 battiti/minuti, prima che si abbia la fusione tra l'onda E l'onda A mitralica. In alternativa si possono acquisire le immagini a riposo e nelle primissime fasi dopo un esercizio al cicloergometro (si registrano circa 5-10 cicli nel recupero).

Il test è significativo di un'alterata funzione diastolica quando sono soddisfatti tutti e tre questi criteri:

- E/e' medio >14 o E/e' settale >15 durante esercizio
- picco velocità IT durante esercizio >2.8 cm/sec
- velocità e' settale <7 cm/sec o e' laterale <10 cm/sec basali

L'insufficienza mitralica funzionale

È noto da numerosi studi come la presenza di insufficienza mitralica funzionale sia un importante fattore prognostico indipendente dalla FE sia nei pazienti con cardiopatia post ischemica che con cardiomiopatia ⁽¹⁴⁾. L'insufficienza mitralica funzionale è la conseguenza di una patologia e della disfunzione ventricolare sinistra sull'apparato valvolare mitralico con conseguente squilibrio tra forze di chiusura che si riducono e le forze di tethering che aumentano. Infatti in seguito al rimodellamento post infartuale abbiamo una dislocazione di uno o di entrambi i muscoli papillari verso l'apice e lateralmente e ciò determina un tethering dei lembi e delle corde e questa deformazione dell'apparato sottovalvolare provoca una mancata coaptazione dei lembi con conseguente insufficienza mitralica. Nelle cardiomiopatie dilatative idiopatiche, la maggiore deformazione dell'apparato mitralico è determinato dalla dilatazione e sfericizzazione del ventricolo che comporta un'importante dilatazione dell'anello mitralico e un tethering simmetrico con conseguente deficit di coaptazione dei lembi ed insufficienza mitralica. L'insufficienza mitralica funzionale, inoltre, è estremamente sensibile all'esercizio fisico. Infatti durante esercizio fisico possiamo avere un incremento della deformazione dell'apparato mitralico e del rimodellamento regionale del VS accentuando il dislocamento dei muscoli papillari posteriormente o verso l'apice e l'ecostress può essere utile per smascherare un' IM funzionale responsabile dei sintomi non giustificabili dall'esame ecocardiografico eseguito a riposo. Questo ha un importante ruolo prognostico sia in termini di sopravvivenza che di episodi di scompenso nel follow-up, infatti i pazienti che presentano durante ecostress un incremento dell'orifizio rigurgitante (EROA) maggiore di 13 mm² hanno maggiore mortalità e maggiori ricoveri per scompenso nel follow-up, sebbene

la valutazione durante esercizio dell'EROA non sia facile per la tachicardia e la tachipnea del paziente.

Inoltre una percentuale di pazienti con HFpEF soprattutto con fibrillazione atriale presentano quella che viene definita insufficienza mitralica funzionale atriale determinata soprattutto dalla dilatazione dell'anello mitralico, da un aumento della pressione atriale sinistra e da una ridotta contrazione dell'anello mitralico.

Il cuore destro

Nella gestione del paziente con SC è estremamente importante avere informazioni sull'emodinamica del cuore destro⁽¹⁵⁾ e sulla funzione ventricolare destra. Con semplici parametri ecocardiografici e Doppler possiamo fare una sorta di cateterismo destro ecocardiografico. I pazienti con importante disfunzione diastolica hanno elevate pressioni polmonari. In assenza di patologia polmonare la pressione arteriosa polmonare (PAP) può essere usata in modo indiretto per valutare la presenza di un'elevata pressione di riempimento ventricolare sinistro. Quindi dal picco di velocità al Doppler continuo dell'insufficienza tricuspidaica, attraverso la formula di Bernoulli modificata ($\text{Pressione} = 4 \cdot \text{vel}^2$) otteniamo la pressione sistolica in ventricolo destro e sommando la pressione stimata in atrio destro, in assenza di stenosi della valvola polmonare, possiamo derivare la pressione sistolica arteriosa polmonare.

La pressione atriale destra (PADx) può essere stimata in modo affidabile e semplice misurando le dimensioni e le variazioni inspiratorie della vena cava inferiore (VCI) valutata all'eco bidimensionale, infatti possiamo stimare i seguenti valori:

Diametro VCI	I	variazioni VCI PADx
< 1.5 cm	collasso	0-5 mmHg
1.5-2.5 cm	> 50%	5-10 mmHg
> 2.5 cm	< 50%	10-15 mmHg
> 2.5+VE dilatate	No variazioni	> 20 mmHg

La velocità massima dell'insufficienza polmonare poi consente di determinare la pressione polmonare media e la velocità telediastolica dell'insufficienza polmonare consente la stima della pressione diastolica polmonare.

La funzione ventricolare destra svolge un importante ruolo prognostico nei pazienti affetti da SC.

Il VD ha una forma complessa, infatti ha una forma triangolare se si osserva sul piano frontale, come possiamo vedere in proiezione 4 camere apicale e una forma, invece, semilunare, che avvolge la cavità ventricolare sinistra, se si osserva nelle sezioni trasverse parasternali; questo non consente una valutazione della FE e dei volumi con l'ecocardiografia bidimensionale come è invece possibile per il VS. Il VD è costituito da uno strato di fibre miocardiche superficiali che hanno un andamento per lo più circonferenziale, parallelo al solco atrio ventricolare che si portano fino all'apice, dove girano per continuarsi nelle fibre superficiali del ventricolo sinistro. Lo strato profondo invece è costituito da fibre miocardiche orientate in modo longitudinale dalla base all'apice. Questa composizione miocardica più semplice del VD rispetto al VS spiega anche il suo meccanismo di contrazione. Contrazione che avviene in modo sequenziale; l'eiezione del sangue dal ventricolo destro al circolo polmonare avviene essenzialmente per un meccanismo che potremo assimilare ad un soffietto determinato dalla contrazione della parete libera e del setto e un meccanismo di spostamento dell'anulus tricuspidaico verso l'apice dovuto dalla contrazione delle

fibre longitudinali che accorciano l'asse longitudinale del VD. Quindi l'accorciamento del ventricolo destro è soprattutto longitudinale piuttosto che radiale, questo spiega perché anche semplici parametri, come per esempio il TAPSE, ossia lo spostamento longitudinale dell'anulus tricuspidalico o la frazione di accorciamento possono essere utilizzati per valutare la funzione sistolica del ventricolo destro.

Nella pratica clinica, quindi i parametri più utilizzati per valutare la funzione sistolica del VD⁴ sono il TAPSE, ossia l'escursione sistolica dell'anello tricuspidalico (valore normale >17), la frazione di accorciamento dell'area del VD, misurata in 4 camere apicale (valore normale ≥35%), la valutazione al Doppler tissutale della velocità dell'onda S dell'anello tricuspidalico (valore normale ≥9.5) e più recentemente lo strain longitudinale del VD valutato con *speckle tracking* e la valutazione dei volumi e della FE con l'eco tridimensionale che hanno mostrato un'ottima correlazione con la risonanza magnetica cardiaca considerata il gold standard nella valutazione delle dimensioni, volumi e funzione del VD.

La congestione polmonare

Il polmone ha sempre rappresentato un tipico esempio di organo non esplorabile ecograficamente in quanto la sua percentuale di aerazione, che in condizioni normali è uguale o superiore al 95%, non lo rende strutturato e quindi esplorabile all'analisi ecografica. Tuttavia, con il ridursi dell'aerazione e l'aumento dell'acqua polmonare extravasale si vengono a creare degli artefatti, le cosiddette linee B o "comete", sfruttati come reperti indiretti di congestione polmonare.

Le linee B cardiogene derivano dalla riflessione dell'interfaccia aria/liquido posta tra alveoli normo areati ed alveoli collassati e riempiti di liquido; quindi, la loro comparsa corrisponde ad una progressiva perdita di aria per volume di parenchima polmonare e ad un incremento dell'acqua polmonare extravasale. Le linee B cardiogene, sono riverberazioni verticali a partenza pleurica estese fino al margine inferiore dello schermo che mascherano le linee A, ossia le riverberazioni orizzontali che riproducono la linea pleurica. Le Linee B cardiogene sono sempre bilaterali e generalmente più concentrate nei campi polmonari dx, con un hot-spot di maggiore densità lungo le linee ascellari e possono scomparire in poche ore successivamente ad una dose di carico di un diuretico. Le linee B cardiogene non sono, inoltre, associate ad alterazioni ed ispessimenti della linea pleurica, tipici delle linee B pneumogene/fibrotiche.

Diagnosi eziologica e guida alla terapia

L'ecocardiografia con tutte le sue tecniche bidimensionale, Doppler, color Doppler, e le nuove tecnologie come lo *speckle tracking* e l'eco tridimensionale, sia con approccio transtoracico e transesofageo consente nella maggior parte dei pazienti con SC di evidenziare la causa dello scompenso; il riconoscimento di alterazioni della cinetica regionale può, infatti, individuare una cardiopatia ischemica sottostante, e certamente possiamo ben valutare una patologia valvolare.

Con l'ecocardiografia siamo in grado di valutare la presenza di una ipertrofia ventricolare che in base alla sua distribuzione e caratteristiche ci può orientare verso una cardiopatia ipertensiva (ipertrofia per lo più concentrica) o un cardiomiopatia ipertrofica (ipertrofia più spesso asimmetrica del setto o apicale con aspetto a ground glass del miocardio); alcune malattie da accumulo come l'amiloidosi presentano

un tipico pattern di contrazione con riduzione della funzione longitudinale che risparmia l'apice ed è ben visibile all'analisi dello *speckle tracking* (Figura 3), sebbene tali diagnosi vengono poi confermate e raffinate con altre tecniche di imaging come la risonanza magnetica cardiaca, che consente di effettuare una caratterizzazione tissutale con individuazione di fibrosi di tipo ischemico e non, sostituzione fibroadiposa o accumulo interstiziale di sostanze come l'amiloide. Possiamo facilmente riconoscere una cardiomiopatia dilatativa, cardiopatia congenite, piuttosto che una patologia del pericardio. Ovviamente un'individuazione di una particolare eziologia ha un forte impatto anche nella gestione terapeutica.

- **Nei pazienti con SC acuto o shock cardiogeno:** l'esame ecocardiografico al letto del paziente ci permette di diagnosticare una complicanza meccanica per esempio in corso di infarto acuto del miocardio, indirizzando il paziente ad intervento cardiocirurgico urgente o in caso di tamponamento cardiaco alla pericardiocentesi, o ad una terapia fibrinolitica in caso di embolia polmonare ad alto rischio. L'ecocardiografia è un ausilio estremamente importante anche nella gestione del paziente in shock cardiogeno sottoposto ad impianto di assistenza meccanica, dai sistemi più semplici come l'Impella®, il cui monitoraggio in terapia intensiva per valutare il corretto posizionamento della micropompa assiale nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro è effettuato con l'ecocardiografia. L'ecocardiografia svolge un ruolo fondamentale anche nei pazienti con SC avanzato, nel definire il valore di FE e soprattutto nella valutazione della funzione sistolica del ventricolo destro per individuare i pazienti che necessitano di eventuale assistenza biventricolare.
- **Nei pazienti con SC cronico:** l'individuazione del fenotipo in base ai valori di FE consente di iniziare la terapia medica ottimale per il nostro paziente. Inoltre l'ecocardiografia è la metodica di imaging di prima scelta nel follow-up dei pazienti con SC e permette di valutare l'efficacia della terapia sulla funzione sistolica e diastolica e quindi individuare quei pazienti con miglioramento della funzione sistolica o con persistenza di una grave disfunzione VS ($FE \leq 35\%$) nonostante un adeguato periodo di terapia medica ottimizzata, pazienti questi ultimi candidati alla terapia elettrica dello scompenso per la prevenzione della morte improvvisa e/o ad una terapia di resincronizzazione. L'ecocardiografia è, inoltre, uno strumento prezioso nella valutazione degli effetti dannosi sulla funzione ventricolare sinistra dei farmaci cardiotossici, come agenti chemioterapici o immunoterapie. Una progressiva riduzione della FE, durante l'assunzione di questi farmaci, è spesso un'indicazione alla loro sospensione.

Il ruolo del test cardiopolmonare

Elisabetta Salvioni, Matteo Sambenedetto, Teresa Maria Capovilla, Piergiuseppe Agostoni

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) è un esame diagnostico utilizzato nello SC per la valutazione funzionale del paziente. È uno strumento in grado di valutare le molteplici interrelazioni e interdipendenze funzionali tra i vari sistemi del corpo umano, quello polmonare, cardiovascolare, ematopoietico, neuropsicologico e del muscolo scheletrico. Fornisce quindi una serie di informazioni sulla performance globale dell'organismo in risposta all'esercizio e, in caso di limitazione funzionale, consente di identificarne le cause.

L'esame si basa sull'acquisizione in tempo reale di dati elettrocardiografici, pressori, metabolici e spirometrici durante l'attività fisica, tipicamente un esercizio al cicloergometro o al treadmill con l'obiettivo di far raggiungere al soggetto il suo sforzo massimale. Il CPET analizza il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica durante l'esercizio, le cui modificazioni dipendono da: ventilazione, diffusione alveolo-capillare, trasporto ematico, portata cardiaca e distribuzione del flusso, densità e funzionalità mitocondriale e performance muscolare (Figura 5).

Il parametro cardine del CPET è il consumo di ossigeno (VO_2) al picco dell'esercizio. Le prime misure del VO_2 da sforzo si fanno risalire alla fine del XVIII secolo e sono opera di Lavoisier. Solo negli anni '80 del secolo scorso la valutazione del VO_2 durante esercizio ha iniziato ad avere un ruolo in clinica, da quando la computerizzazione dei segnali vitali è stata in grado di misurare in continuo le modificazioni registrate nei gas espiratori di variazioni di O_2 e anidride carbonica (CO_2) e di combinarle con la ventilazione (VE). Questo ha permesso l'analisi atto respiratorio per atto respiratorio e ha consentito di studiare la cinetica durante esercizio di VE, VO_2 e VCO_2 .

Il consumo di ossigeno è definito dal principio di Fick (Figura 6), secondo cui: $\text{VO}_2 = \text{Qc} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$

Dove:

- VO_2 : trasporto di O_2 ai muscoli dal sistema circolatorio;
- Qc: gittata cardiaca;
- $(\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$: differenza di concentrazione di ossigeno artero-venosa.

Il VO_2 di picco esprime la capacità aerobica e la tolleranza allo sforzo ed è un importante indice di prognosi. Il VO_2 incrementa con una pendenza di circa 10 ml/min/watt nel soggetto normale (VO_2/Work), si riduce fisiologicamente con l'età ed è inferiore nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, è influenzato da diversi fattori, quali: [1] la capacità di trasporto del sangue (determinata dall'emoglobina disponibile (Hb) e dalla curva di saturazione/dissociazione dipendente da temperatura, CO_2 e

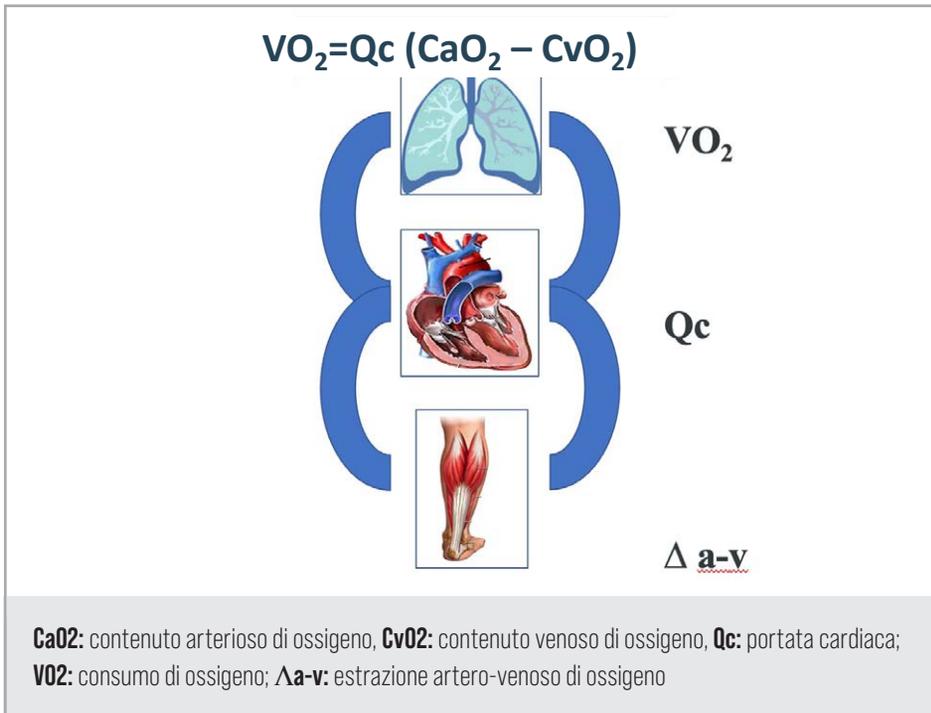


Figura 5. Consumo di ossigeno

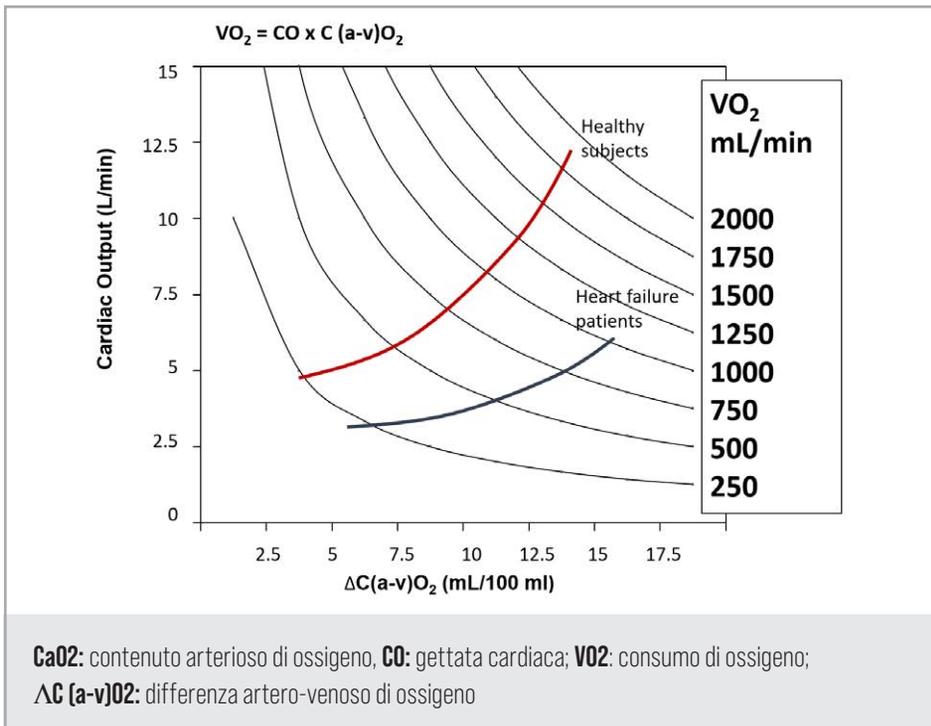


Figura 6. Andamento delle tre componenti del principio di Fick nel sano (linea rossa) e nel paziente scompensato (linea blu)

pH); [2] la funzione cardiaca (frequenza cardiaca e stroke volume); [3] la distribuzione del flusso sanguigno periferico; [4] la capacità di estrazione da parte dei tessuti (che dipende da densità capillare, funzione mitocondriale, adeguatezza della perfusione e

diffusione dei tessuti). Tutte queste variabili possono essere compromesse nel paziente in studio a seconda della patologia in essere.

Durante l'analisi di un CPET molte informazioni possono derivare anche dallo studio della soglia anaerobica, che identifica il punto di passaggio da un metabolismo aerobio ad un metabolismo anaerobio. Il valore di $V O_2$ alla soglia anaerobica è un indicatore del livello di fitness del soggetto, può essere utilizzato per valutare la prescrizione dell'esercizio o per la valutazione preoperatoria del rischio chirurgico/anestesiologico e ha un significato prognostico nei pazienti con SC⁽¹⁶⁾. Di solito corrisponde a un valore tra il 50 e il 60% del VO_2 di picco; una soglia raggiunta prima del 40% è definita precoce ed è considerata patologica.

Alla generica e arbitraria classificazione funzionale del paziente con SC basata sulla sintomatologia (la classe New York Heart Association, NYHA) si sostituisce perciò un numero preciso e riproducibile: il VO_{22} al picco dell'esercizio. Classicamente la stratificazione della limitazione funzionale al CPET si è basata sulla classificazione di Weber del 1985⁽¹⁷⁾, che ha identificato dei cut off di $V O_2$ /kg al picco dell'esercizio e alla soglia anaerobica, che permettono di distinguere 4 classi di gravità, come riportato nella tabella (Tabella 3).

Tale classificazione non tiene conto però di diversi fattori, quali il sesso o l'età del paziente, che influenzano significativamente il consumo di ossigeno massimo. D'altronde, all'epoca in cui fu stilata, la popolazione affetta da SC che eseguiva il CPET era piuttosto omogenea, essendo costituita in gran prevalenza da soggetti di sesso maschile di media età. Oggi l'epidemiologia dello SC è cambiata e una grossa fetta della popolazione è costituita da pazienti di sesso femminile e da anziani. Nella valutazione del singolo paziente, perciò, si rende necessario prendere in considerazione anche il valore di VO_2 al picco espresso come percentuale rispetto al predetto, che è risultato maggiormente predittivo rispetto al VO_2 normalizzato per il peso corporeo (VO_2 /Kg) come dimostrato nel MECKI score che compreso tra gli score di valutazione prognostica suggeriti dalle ultime linee guida ESC⁽¹⁸⁾.

Un altro parametro cruciale per la valutazione del CPET, che ha permesso di classificare meglio i pazienti, è la pendenza della relazione tra ventilazione e VCO_2 . La VE/VCO_2 slope esprime l'efficienza ventilatoria, cioè la capacità dell'organismo di eliminare la CO_2 prodotta dai processi metabolici. Normalmente il valore di VE/VCO_2 slope aumenta progressivamente con l'età. Un valore più alto del normale (>34) è considerato prognosticamente sfavorevole e può essere osservato sia nei pazienti con SC che in quelli con ipertensione polmonare⁽¹⁹⁾. Una VE/VCO_2 slope aumentata è dovuta o ad un aumento dello spazio morto oppure ad un aumento riflesso della ventilazione. Infatti i pazienti con SC presentano un pattern ventilatorio

Tabella 3. Classificazione di Weber

Classificazione di Weber			
Classe (ml/kg/min)	Severità	VO_2 picco (ml/kg/min)	VO_2 -AT
A	nulla o lieve	>20	>14
B	lieve-moderata	16-20	11-14
C	moderata-severa	10-16	8-11
D	severa	<10	<8

VO_2 picco: consumo di ossigeno al picco; **VO_2 -AT:** consumo di ossigeno alla soglia anaerobica

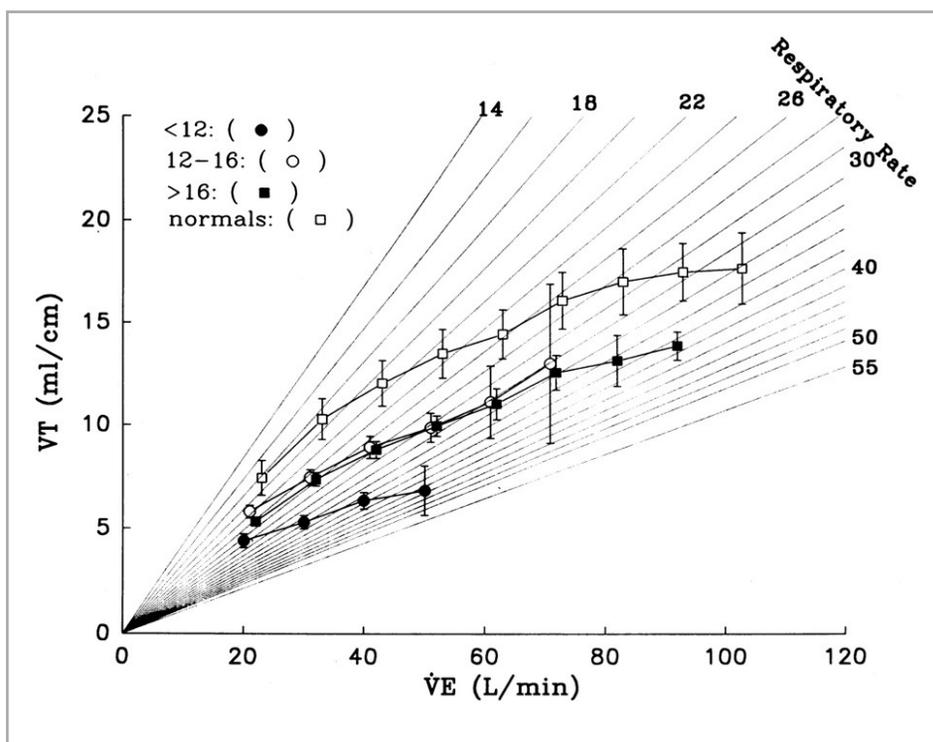


Figura 7. Tidal volume (VT) normalizzato per l'altezza in funzione della ventilazione durante l'esercizio (VE) in soggetti normali ed in tre gruppi distinti affetti da scompenso cardiaco suddivisi in base al VO_2 di picco (nella legenda sono riportati i valori espressi in ml/kg/min). Le linee oblique nel grafico rappresentano le isofrequenza respiratoria (atti respiratori/min)

di tipo restrittivo, con incapacità di incrementare adeguatamente il volume corrente durante sforzo (Figura 7). Durante sforzo tale condizione è caratterizzata da un raggiungimento precoce della massima capacità inspiratoria (CI) e conseguente ricorso ad un incremento sproporzionato della frequenza respiratoria.

Anche il valore di VE/VCO_2 slope si è dimostrato essere predittivo per il calcolo del rischio nei pazienti con SC e fa parte anch'esso del MECKI score. Quest'ultimo si basa su un algoritmo che, unendo i parametri del CPET (VO_2 di picco in % del predetto e slope VE/VCO_2) a parametri clinici, ematochimici ed ecocardiografici (frazione di eiezione del ventricolo sinistro, filtrato glomerulare calcolato mediante formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), emoglobina plasmatica e sodiemia), permette di calcolare a 2 anni il rischio di morte cardiovascolare o urgente trapianto cardiaco nei pazienti affetti da SC sistolico cronico ed è stato riportato anche dalle più recenti linee guida ESC sullo SC del 2021⁽¹⁾.

Il ruolo dell'imaging non ecocardiografico

Paola Gargiulo, Gaetano Asile, Cinzia Abbate

Il ruolo della TC e della medicina nucleare

Poiché l'eziopatogenesi principale dello SC con frazione di eiezione <50% è l'ischemia di natura aterosclerotica, diverse metodiche di imaging non invasivo sono state sviluppate al fine di identificare la presenza e la significatività di lesioni coronariche. In tal senso, la TC coronarica, mediante l'utilizzo di mezzo di contrasto, consente una valutazione anatomica non invasiva del lume e della parete vasale provvedendo con elevata accuratezza all'identificazione di stenosi coronariche ostruttive. Secondo le linee guida del 2019 sulla diagnosi e trattamento della sindrome coronarica cronica ⁽²⁰⁾, la TC coronarica è raccomandata come test iniziale per la diagnosi di malattia coronarica (CAD) in pazienti sintomatici nei quali la CAD ostruttiva non può essere esclusa con la sola valutazione clinica. Inoltre, l'esame è da preferire nei pazienti con bassa probabilità clinica e nessuna diagnosi precedente di CAD. La qualità delle immagini può essere compromessa da estese calcificazioni coronariche e dalla frequenza cardiaca irregolare, per cui la coroTC non è raccomandata in pazienti con queste caratteristiche ⁽²¹⁾. Poiché le stenosi identificate con questa modalità di imaging non sono necessariamente significative in termini funzionali, ossia possono non indurre ischemia miocardica, esistono altre metodiche che consentono di discriminare meglio l'ischemia inducibile, come le tecniche di medicina nucleare, SPECT (tomografia ad emissione di fotone singolo) e PET (tomografia a emissione di positroni). Tali metodiche sono raccomandate anche se la TC coronarica ha mostrato CAD di significato funzionale incerto o non è stata diagnostica. La PET può essere utilizzata anche per la quantificazione del flusso sanguigno miocardico (MBF) in termini assoluti (mL/g/min) a riposo e durante lo stress, consentendo il calcolo della riserva di flusso coronarico (CFR). La quantificazione di MBF regionale e CFR mediante PET può identificare disfunzione microvascolare e caratterizzare meglio l'estensione e la gravità della CAD nella malattia multivasale coronarica ⁽²²⁾. L'imaging nucleare è anche in grado di fornire informazioni circa i processi biologici coinvolti nell'insufficienza cardiaca (metabolismo ed innervazione miocardica) e di dare informazioni in termini prognostici nei pazienti affetti da scompenso. Nell'ambito della valutazione del metabolismo miocardico, l'uso del 18-fluoro-desossi-glucosio (18-FDG) in PET consente di identificare l'estensione di miocardico ischemico ma vitale, quindi suscettibile di recupero della funzione contrattile dopo la rivascolarizzazione. In merito all'innervazione simpatica del miocardio nello

SC, molte evidenze in letteratura fanno emergere il ruolo della SPECT con iodio-123-meta-iodio-benzil-guanidina (123I-MIBG) come metodica per la valutazione della prognosi e della stratificazione del rischio di eventi cardiaci, soprattutto in pazienti con più comorbidità. 123I-MIBG è un analogo della norepinefrina, dunque uno strumento utile per valutare le anomalie del sistema nervoso adrenergico miocardico nei pazienti con SC. Poiché 123I-MIBG non viene metabolizzato, il suo accumulo nell'arco di diverse ore è una misura dell'integrità simpatica neuronale del miocardio⁽²³⁾. Le alterazioni compatibili con la privazione dell'innervazione simpatica cardiaca sono associate a una prognosi peggiore nei pazienti con insufficienza cardiaca. I parametri semiquantitativi valutati con l'uptake di 123I-MIBG sono il rapporto cuore-mediastino (H/M) e il tasso di wash-out (WR). La riduzione tardiva del rapporto H/M e/o l'aumento del WR sono associati con progressione dello SC, aumento dell'incidenza di eventi cardiaci letali e di scariche di dispositivi cardiaci impiantabili (ICD)⁽²⁴⁾.

Il ruolo della Risonanza Magnetica Cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) ha acquisito negli anni un ruolo fondamentale non solo nel work-up diagnostico ma anche nella stratificazione prognostica e nella ottimizzazione terapeutica del paziente affetto da SC in diversi setting, dallo SC post-ischemico alle cardiomiopatie.

SC ad eziologia ischemica: La coronaropatia rappresenta la causa più frequente di SC cronico. La RMC ha dimostrato rispetto alle altre metodiche di imaging cardiaco migliori performances nella descrizione delle dimensioni delle camere cardiache e della funzione contrattile, in particolare nei pazienti candidati a impianto di ICD/CRD, quando con metodica ecografica non è chiaramente quantizzabile. La RMC ha un ruolo cruciale nella caratterizzazione tissutale grazie alla valutazione con LGE del pattern di parete ed estensione della scar fibrosa e nello studio dell'edema extracellulare con sequenze T2-pesate e mapping tissutale in setting acuto e sub acuto. Inoltre, la presenza e il follow-up della trombosi ventricolare sinistra rappresentano un altro scenario clinico in cui la RMC rappresenta il gold standard diagnostico. Molti trials hanno dimostrato le performance della RMC da stress (prevalentemente farmacologico) nello studio della riserva contrattile, allo scopo di identificare i pazienti disfunzione ventricolare post-ischemica che potrebbero giovare di procedure di rivascularizzazione coronarica. Al pari, se non meglio, di Coro-Tc e SPECT, la RMC si dimostra molto utile nei casi di disfunzione ventricolare sinistra di primo riscontro nel sospetto di CAD misconosciuta, in cui la RMC consente in maniera combinata la valutazione strutturale e tissutale miocardica e lo studio angiografico delle arterie coronarie epicardiche⁽²⁵⁾.

Cardiomiopatia dilatativa idiopatica: Mediante la RMC possiamo innanzitutto escludere la presenza di scar fibrosa sub-endocardica o trans-murale propria della forma ischemica. Con la RMC è possibile valutare la presenza di pattern tipicamente associati a cardiomiopatia dilatativa idiopatica, quali la presenza di fibrosi longitudinale intramurale, il cui riscontro è di supporto non solo dal punto di vista diagnostico, ma anche nella stratificazione prognostica, soprattutto dal punto di vista del rischio aritmico⁽²⁶⁾.

Ipertrofia miocardica e cardiomiopatia ipertrofica: Attraverso la più precisa definizione degli spessori di parete, la localizzazione segmentale dell'ipertrofia

e la caratterizzazione tissutale, la RMC permette la diagnosi e l'identificazione delle diverse forme di ipertrofia ventricolare sinistra. Inoltre, nonostante non sia stata dimostrata corrispondenza fra genotipo e caratteristiche all'imaging, nella cardiomiopatia ipertrofica la presenza di aree di scar fibrosa non sub-endocardica, a livello del SIV e della parete libera del ventricolo sinistro correlano con la prognosi, associandosi ad un aumentato rischio aritmico ⁽²⁷⁾.

Miocardite: È una malattia infiammatoria del miocardio, più frequentemente provocata da infezioni virali, più raramente da cause non infettive come immunoterapie oncologiche, che può esitare in certi casi in disfunzione contrattile del ventricolo sinistro. La diagnosi di miocardite è solitamente una diagnosi di esclusione e solamente la RMC consente la conferma del sospetto in acuto attraverso la documentazione di edema miocardico a specifiche definite T2-pesate. In fase tardiva, la presenza e l'estensione della fibrosi post-miocarditica osservabile alla RMC ha dimostrato capacità predittiva nei confronti della mortalità per tutte le cause ⁽²⁸⁾.

La diagnosi strumentale invasiva

Matteo Toma, Pietro Ameri, Italo Porto

La valutazione emodinamica invasiva con cateterismo cardiaco destro può individuare la presenza di elevate pressioni di riempimento delle camere sinistre talvolta non adeguatamente stimabili con la diagnostica non invasiva. Inoltre, recenti studi hanno valutato l'utilizzo di test provocativi, segnatamente il carico volemico ed il cateterismo cardiaco destro durante esercizio fisico, per slatentizzare la presenza di disfunzione diastolica sinistra in individui che non presentino parametri emodinamici indicativi a riposo. Infine, coronarografia, ventricolografia e biopsia endomiocardica (BEM) rimangono fondamentali per la diagnosi eziologica della cardiopatia causa di SC, più spesso cardiopatia ischemica ma anche cardiomiopatie infiammatorie, restrittive, infiltrative o aritmogene. Sebbene l'evoluzione tecnologica abbia portato ad una progressiva riduzione del tasso di complicitanze, le indagini diagnostiche invasive devono essere riservate a casi selezionati, nei quali una diagnosi di certezza di scompenso cardiaco non sia formulabile altrimenti e possa servire ad impostare una strategia terapeutica specifica.

Introduzione

La diagnosi di SC fonda la presenza di sintomi e/o segni clinici secondari ad una riduzione della portata cardiaca o all'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari in presenza di alterazioni strutturali o funzionali del cuore^(1,2). Attualmente, tale diagnosi è formulata attraverso indagini non invasive, in particolare con l'ecocardiografia e la misurazione della concentrazione plasmatica dei valori di peptide natriuretico, nella maggior parte dei casi. Inoltre, anche la diagnosi differenziale tra le differenti eziologie di SC può essere spesso conseguita tramite indagini non invasive. Ad esempio, in pazienti con SC, ridotta frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FE) e bassa probabilità clinica di ateromasia, la presenza di significativa patologia coronarica può essere esclusa attraverso la tomografia computerizzata. Allo stesso modo, diverse cardiomiopatie sono adeguatamente caratterizzate con risonanza magnetica cardiaca, e perfino patologie ritenute rare come l'amiloidosi possono essere diagnosticate sulla base di reperti laboratoristici e scintigrafici.

Le più recenti linee guida, pertanto, non raccomandano l'utilizzo routinario di indagini diagnostiche invasive nei pazienti affetti da SC. Tuttavia, specie per quanto concerne lo scompenso cardiaco a FE preservata (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), elevate pressioni di riempimento ventricolari sinistre

non possono essere oggettivate con le sole valutazioni cliniche ed ecocardiografiche, rendendo necessaria l'esecuzione di cateterismo cardiaco destro per raggiungere una diagnosi definitiva⁽²⁹⁾. Inoltre, in casi selezionati di SC acuto o di recente insorgenza può essere necessaria esecuzione di coronarografia con ventricolografia (ad esempio, per la diagnosi differenziale con sindrome di Takotsubo) o di biopsia endomiocardica (soprattutto nel sospetto di miocardite gigantocellulare) (Tabella 4).

Tabella 4. Indicazioni all'esecuzione di biopsia endomiocardica in pazienti con scompenso cardiaco

	Classe di evidenza	Livello di evidenza
Scompenso cardiaco di recente insorgenza (inferiore alle due settimane) in presenza di ventricolo sinistro di normali dimensioni o solo lievemente dilatato e con instabilità emodinamica.	I	B
Scompenso cardiaco di recente insorgenza (tra le due settimane ed i tre mesi) in presenza di ventricolo sinistro dilatato e aritmie ventricolari e/o blocchi atrio-ventricolari di grado ≥ 2 e/o mancata risposta alla terapia medica.	I	B
Scompenso cardiaco insorto da oltre tre mesi in presenza di ventricolo sinistro dilatato e aritmie ventricolari e/o blocchi atrio-ventricolari di grado ≥ 2 e/o mancata risposta alla terapia medica.	IIa	C
Scompenso cardiaco in cardiomiopia dilatativa in presenza di sospetta reazione allergica e/o eosinofilia.	IIa	C
Scompenso cardiaco associato a cardiomiopia restrittiva non definita.	IIa	C
Cardiomiopia non meglio definita in paziente di età pediatrica.	IIa	C
Scompenso cardiaco associato a cardiomiopia ipertrofica non definita.	IIb	C
Sospetta cardiomiopia aritmogena	IIb	C

Cateterismo cardiaco destro

Indicazioni

A differenza dei pazienti con SC e disfunzione sistolica ventricolare sinistra o vizi valvolari mitralici ed aortici, nei quali risulta evidente l'alterazione strutturale-funzionale responsabile del quadro clinico, la dimostrazione di elevate pressioni di riempimento delle camere cardiache sinistre può risultare difficoltosa nei pazienti con HFpEF. Inoltre, il frequente riscontro di aumento delle pressioni polmonari stimate tramite ecocardiografia può fare erroneamente sospettare un quadro di ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IAP), per cui è mandatorio eseguire un cateterismo cardiaco destro per la diagnosi differenziale⁽³⁰⁾.

D'altra parte, è fondamentale valutare la probabilità pre-test di cardiopatia sinistra, secondo un'analisi multiparametrica che includa variabili cliniche (età, presenza di fattori di rischio come obesità, diabete, ipertensione sistemica), elettrocardiografiche (segni di ipertrofia ventricolare sinistra, presenza di fibrillazione atriale permanente e/o blocco di branca sinistra) e di diagnostica per immagini (dilatazione atriale sinistra e parametri di disfunzione diastolica di grado 2 o superiore). Tenendo conto di tali fattori, sono stati proposti due score diagnostici (H2FPEF score e algoritmo HFA-PEFF) per inquadrare i pazienti con possibile HFpEF. Questi approcci discriminano tra soggetti considerati ad elevata o bassa probabilità di HFpEF. Qualora la probabilità di HFpEF

sia stimata intermedia, però, la valutazione emodinamica invasiva con eventuali test provocativi diventa dirimente per dimostrare la presenza di un aumento delle pressioni di riempimento delle camere sinistre e, pertanto, confermare la diagnosi.

Valutazione basale

Il cateterismo cardiaco destro prevede l'utilizzo di un catetere di Swan-Ganz (SG) connesso ad un trasduttore di pressione ed introdotto nel sistema venoso periferico attraverso un accesso vascolare 7 Fr. Gli accessi più comunemente utilizzati sono:

- Vena giugulare interna: consente di condurre con semplicità il catetere di SG nel circolo polmonare anche senza guida fluoroscopica; le principali complicanze (pneumotorace e puntura dell'arteria carotide) sono notevolmente ridotte quando la cannulazione è effettuata con guida ecografica;
- Vena femorale: talvolta preferita per semplicità della cannulazione, è caratterizzata da una maggiore difficoltà nel raggiungimento del circolo polmonare con necessità di guida fluoroscopica. Anche per questa tipologia di accesso, le complicanze vascolari (ematoma, fistola artero-venosa) sono ridotte con approccio eco-guidato;
- Vena antecubitale del braccio: l'accesso è vantaggioso per il basso tasso di complicanze, ma necessita di impiego della fluoroscopia per la presenza di tortuosità. Inoltre, il calibro del vaso non permette sempre l'utilizzo di un introduttore 7 Fr che possa accogliere un catetere di SG con termistore.

Con l'avanzamento del catetere nel sistema venoso destro e polmonare si potranno progressivamente registrare le onde di pressione atriale destra (PAD), ventricolare destra (PVD) e dell'arteria polmonare (PAP). Spingendo ulteriormente il catetere con palloncino distale gonfio attraverso i rami arteriosi polmonari si otterrà la pressione di incuneamento in arteria polmonare (detta anche pulmonary artery wedge pressure, PAWP) (Fig. 8A). Infine, si procede con la misurazione della portata cardiaca (GC)

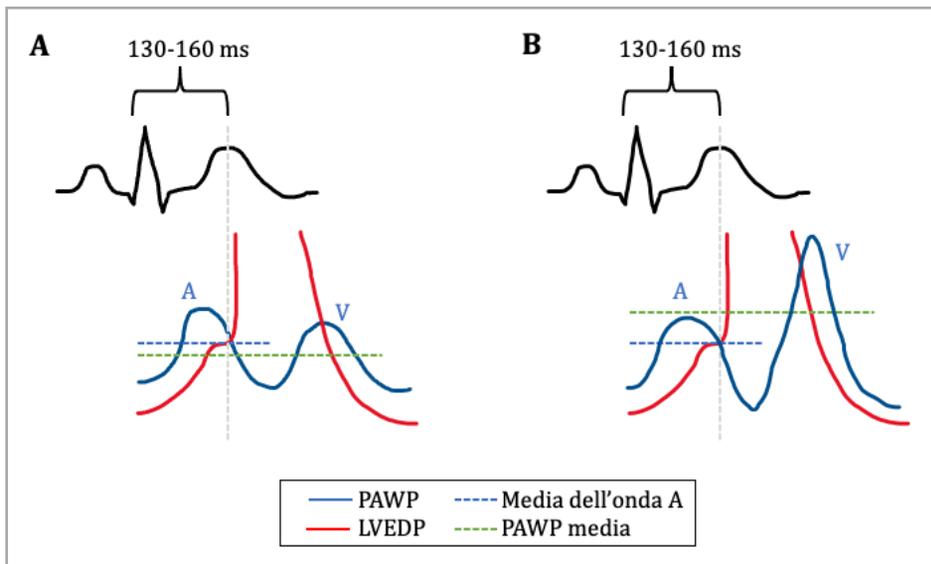


Figura 8. Misurazione della pressione di incuneamento dell'arteria polmonare. [A] La media dell'onda A della pressione di incuneamento arteriosa polmonare (PAWP) è sovrapponibile alla pressione telediastolica ventricolare sinistra (LVEDP), ed in condizioni normali, essa equivale alla media dell'intera curva di wedge. [B] In caso di importanti oscillazioni della curva pressoria o di onda V prominente (e.g. in presenza di insufficienza mitralica), tali valori non sono equivalenti

attraverso il metodo di Fick o della termodiluizione, la quale permetterà di ricavare i valori di indice cardiaco (IC) e di resistenze vascolari polmonari (RVP).

L'acquisizione di un'affidabile e stabile curva di PAWP è fondamentale per una corretta valutazione delle pressioni di riempimento delle camere cardiache sinistre e, di conseguenza, per la diagnosi di SC⁽³¹⁾. La PAWP permette di ottenere con buona approssimazione una stima della pressione telediastolica ventricolare sinistra, gold standard per la valutazione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro ma necessitante di cateterismo cardiaco sinistro per essere misurata direttamente.

La curva della PAWP è caratterizzata da un'onda A in fase diastolica, prodotta dalla contrazione atriale, ed un'onda V in fase sistolica, secondaria al riempimento atriale con valvola atrioventricolare chiusa. La media dell'onda A corrisponde alla pressione telediastolica del ventricolo sinistro (Fig. 8A). Al contrario, la media automatizzata dell'intera curva della PAWP riflette la somma delle componenti diastolica (onda A) e sistolica (onda V) e non necessariamente corrisponde alla pressione telediastolica del ventricolo sinistro. Ad esempio, in caso di insufficienza mitralica o di ridotta compliance atriale sinistra (secondaria a fibrosi atriale o a disfunzione diastolica del ventricolo sinistro), si otterrà una curva di PAWP caratterizzata da un'onda V prominente. Conseguentemente, la media automatizzata sarà superiore alla media dell'onda A e non rispecchierà la pressione di riempimento del ventricolo sinistro (Fig. 8B). La misura deve pertanto essere eseguita in fase diastolica, come media dell'onda A o, tramite approccio ECG-guidato, a 130-160 ms dall'inizio del QRS (specie nei pazienti con fibrillazione atriale nei quali può essere assente l'onda A).

Per convenzione, la PAWP deve essere misurata a fine espirazione di un ciclo respiratorio spontaneo (evitando apnea, espirazione forzata e manovra di Valsalva), quando la pressione negativa intrapleurica è minima. Le variazioni respirofasiche della pressione intratoracica (e di conseguenza della PAWP) sono particolarmente pronunciate nei pazienti obesi o con patologie respiratorie. In tali soggetti, la misura a fine espirazione risulta ancora più importante in quanto la media della pressione valutata sull'intero ciclo respiratorio (o in fase inspiratoria) potrebbe sottostimare le reali pressioni di riempimento delle camere sinistre. Infine, è fondamentale effettuare le misurazioni dopo una corretta calibrazione del trasduttore (livello zero rispetto alla pressione atmosferica). Il livello zero ideale è identificato su un piano passante per l'atrio sinistro e con buona approssimazione corrisponde ad un piano passante per la linea medio-toracica nel paziente in posizione supina.

Le attuali linee guida pongono un valore di PAWP superiore a 15 mmHg (o di pressione telediastolica del ventricolo sinistro >12 mmHg) come diagnostico di aumento delle pressioni di riempimento delle camere sinistre (e dunque di SC in presenza di sintomi/ segni di malattia). Tuttavia, la media dei valori di PAWP nella popolazione sana è 8 ± 3 mmHg, ben inferiore rispetto a tali cut-off. Pertanto, specie nei pazienti con valori di PAWP borderline (13-15 mmHg) e con fenotipo clinico a probabilità intermedio-alta di cardiopatia sinistra, è consigliato l'utilizzo di test provocativi che possano slatentizzare la presenza di elevate pressioni di riempimento ventricolari sinistre.

Test provocativi

I test provocativi maggiormente utilizzati durante cateterismo cardiaco destro sono il carico volemico e l'esercizio fisico. Sebbene non ci sia al momento un sufficiente grado di standardizzazione per poterne consigliare l'applicazione routinaria in pratica clinica, il loro

utilizzo in centri dedicati alla valutazione emodinamica invasiva aiuta nel differenziare soggetti sani o con ipertensione polmonare pre-capillare da pazienti con HFpEF.

Il test del carico volumico (fluid challenge test) prevede la rapida somministrazione di soluzione fisiologica per via endovenosa e può smascherare la presenza di elevate pressioni di riempimento nei pazienti con HFpEF che presentino normali valori di PAWP a riposo grazie ad una terapia medica ottimizzata. Si tratta di un test di semplice esecuzione, tuttavia sono stati proposti differenti protocolli di infusione e l'incremento della PAWP anche in volontari sani è variabile sulla base del sesso, dell'età, della quantità e velocità di infusione del liquido. I principali dati della letteratura riportano che nella popolazione sana l'infusione di 500 mL (7-10 mL/kg) di soluzione salina in 5-10 minuti non provoca l'incremento della PAWP oltre 18 mmHg, pertanto tale cut-off può adeguatamente classificare come HFpEF pazienti che alla valutazione basale non presentino elevate pressioni di incuneamento ⁽³²⁾. Inoltre, le variazioni delle curve pressorie di tutto il circolo polmonare in seguito a fluid challenge aiuta nel distinguere pazienti con ipertensione polmonare pre-capillare dai pazienti con cardiopatia sinistra. In caso di HFpEF, l'aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra (e quindi della PAWP), esacerbato dal carico volumico, viene retrotrasmesso al circolo polmonare. Si osserverà pertanto un significativo aumento della pressione di incuneamento (possibilmente oltre il cut-off di 18 mmHg), e parallelamente della pressione polmonare con un modesto incremento della PAD. Al contrario, pazienti con IAP presentano a livello delle arteriole polmonari un barrage che "protegge" il circolo capillare ed il ventricolo sinistro. In seguito a carico volumico si osserverà solo un lieve incremento della PAWP a fronte di un significativo aumento della pressione polmonare e della pressione atriale destra (Figura 9A).

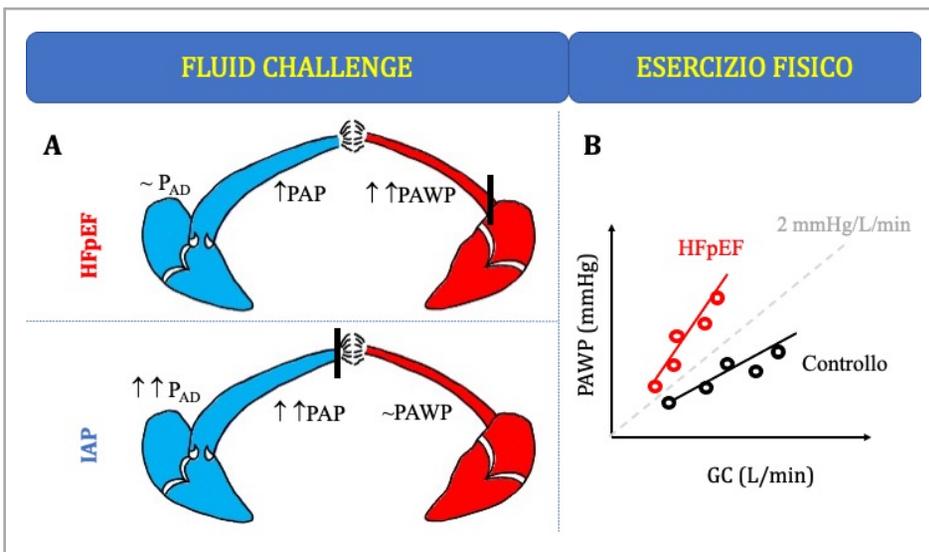


Figura 9. Test provocativi durante cateterismo cardiaco destro. [A] Differente risposta al carico volumico nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF) ed ipertensione arteriosa polmonare (IAP). Mentre nei primi si osserva un significativo incremento dei valori di pressione di incuneamento capillare polmonare (PAWP), la vasculopatia polmonare dei pazienti con IAP limita il passaggio della soluzione salina al letto capillare e si avranno pertanto stabili valori di PAWP a fronte di un significativo aumento della pressione polmonare (PAP) e atriale destra (PAD). [B] Valutazione della relazione tra PAWP e gittata cardiaca (GC) durante cateterismo destro con stress fisico al cicloergometro. Tramite regressione lineare si ottiene lo slope della relazione PAWP/GC, il quale sarà maggiore nei pazienti con HFpEF (rosso)

Il cateterismo cardiaco destro durante esercizio fisico rappresenta una valida alternativa al fluid challenge e presenta numerosi vantaggi, in particolare la sua rilevanza fisiopatologica. Tenendo conto che l'HFpEF può essere definito come l'incapacità del cuore di produrre una portata cardiaca commisurata ai fabbisogni metabolici (o riuscirci a spese di elevate pressioni di riempimento), l'esercizio fisico, producendo un incremento delle richieste energetiche, potrà slatentizzare la sottostante cardiopatia⁽³³⁾. Tuttavia, la realizzazione complessa e la difficoltosa lettura delle curve pressorie (per artefatti da movimento e per le maggiori oscillazioni respiratorie) richiedono l'esecuzione del test presso centri con elevata esperienza. Il protocollo prevede l'utilizzo di un cicloergometro con un carico progressivamente crescente (20-25 W ogni 2 minuti) fino al raggiungimento della frequenza cardiaca massima teorica o fino ad esaurimento muscolare. Ad ogni livello di esercizio devono essere misurati i valori di PAP media (PAPm), PAWP e GC (derivando resistenze polmonari vascolari e totali, oltre alla pendenza dei rapporti PAPm/GC e PAWP/GC ottenute tramite regressione lineare dalla coppia di valori misurati ad ogni step di esercizio). Come per il test del carico volemico, i valori pressori sono influenzati da genere, età ed entità dello stress fisico. Generalmente, nella popolazione sana, per incrementi della portata cardiaca inferiori a 10 L/min, si osserva un incremento della PAP media e della PAWP (solitamente non superiori rispettivamente a 30 mmHg e 25 mmHg) con una modesta riduzione delle RVP. Le modificazioni dei regimi pressori sono in tal caso secondari all'aumento della GC e pertanto non si osserva un significativo aumento dei rapporti PAPm/GC e PAWP/GC. I cut-off più comunemente utilizzati per definire la risposta anomala all'esercizio sono:

- PAWP tele-espironatoria >25 mmHg al picco dell'esercizio;
- PAPm >30 mmHg al picco dell'esercizio con PAWP ≥20 mmHg e rapporto PAPm/GC >3 WU;
- pendenza della relazione tra PAWP tele-espironatoria e GC >2 mmHg/L/min⁽³⁴⁾.

Secondo un recente studio, le tre definizioni sono discordanti nel 30% dei casi e la pendenza del rapporto PAWP/GC (Figura 9B) sembra identificare pazienti con HFpEF più frequentemente rispetto i restanti criteri.

Un'ultima possibilità è rappresentata dalla valutazione emodinamica in seguito a stress farmacologico, come ad esempio la dobutamina. Sebbene il test farmacologico risulti vantaggioso per assenza di artefatti da movimento e da ampie escursioni respiratorie tipiche dello sforzo fisico, esso non presenta al momento sufficienti dati in letteratura per essere raccomandato nella pratica clinica.

Coronarografia e ventricolografia

Rispetto al cateterismo cardiaco destro, utile per dimostrare la presenza di elevate pressioni di riempimento, il cateterismo sinistro, comprendente coronarografia, ventricolografia ed eventuale misurazione delle pressioni endoventricolari, trova la principale applicazione come approccio per documentare la presenza di un'alterazione strutturale responsabile di SC ed effettuare diagnosi differenziale tra le possibili eziologie.

Sebbene la maggior parte delle cause di SC possano essere identificate con esami laboratoristici e con tecniche di diagnostica per immagini (ecocardiografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica nucleare), la coronarografia riveste ancora un importante ruolo nei pazienti con SC a frazione d'eiezione ridotta (heart

failure with reduced ejection fraction, HFrEF) e probabilità pre-test di ateromasi coronarica intermedio-alta, candidabili ad interventi di rivascolarizzazione. Inoltre, coronarografia e ventricolografia sono usualmente utilizzate in pazienti con SC acuto di nuovo riscontro per discriminare tra sindrome coronarica acuta e sindrome di Takotsubo. Nei soggetti con quest'ultima condizione la coronarografia è spesso effettuata in urgenza poiché la presentazione è analoga a quella dell'infarto miocardico acuto; tuttavia, non è rilevata malattia coronarica significativa (o comunque che giustifichi il quadro clinico)⁽³⁵⁾. In questi casi è fondamentale associare la ventricolografia con proiezioni obliqua destra e sinistra per dimostrare le anomalie della cinetica regionale tipiche della sindrome di Takotsubo, che possono non essere adeguatamente valutabili con la sola ecocardiografia. Inoltre, essendo queste alterazioni transitorie, potrebbero non essere individuate da indagini non invasive di secondo livello come la risonanza magnetica.

Infine, il cateterismo cardiaco sinistro e la misurazione della pressione telediastolica ventricolare sinistra possono essere necessari a completamento diagnostico nei casi in cui gli esami non invasivi ed il cateterismo destro (comprensivo di test provocativi) non siano stati dirimenti per la diagnosi di HFpEF e la probabilità clinica della presenza di aumentate pressioni di riempimento ventricolari sinistre sia intermedio-alta.

Biopsia endomiocardica

La BEM rappresenta l'indagine diagnostica invasiva a maggior tasso di complicanze procedurali. Pertanto, con la graduale evoluzione degli strumenti diagnostici non invasivi, il suo utilizzo nella pratica clinica si è progressivamente ridotto. Attualmente, la BEM è ancora un esame di routine solo per la valutazione periodica del rigetto di trapianto cardiaco. Generalmente, la BEM viene eseguita a livello ventricolare destro con un biotomo introdotto tramite accesso venoso giugulare o femorale; in alternativa, la BEM può essere impiegata per campionare il ventricolo sinistro, in questo caso con accesso arterioso femorale. In caso di miocardite, è consigliata la raccolta di 5-7 campioni per eseguire analisi anatomopatologica, immunoistochimica e per la ricerca di infezioni (PCR quantitativa per analisi del genoma virale dei principali virus cardiotropi).

Le principali raccomandazioni per l'utilizzo della BEM sono riportate in Tabella. In particolare, è raccomandata la sua esecuzione per⁽³⁶⁾:

- SC di recente insorgenza (inferiore alle due settimane) in presenza di ventricolo sinistro di normali dimensioni o solo lievemente dilatato e con instabilità emodinamica;
- SC di insorgenza relativamente recente (tra le due settimane ed i tre mesi) in presenza di ventricolo sinistro dilatato e aritmie ventricolari e/o blocchi atrio-ventricolari di secondo o terzo grado e/o mancata risposta alla terapia medica.

In questi casi, l'obiettivo principale è la diagnosi eziologica di specifiche miocarditi necessitanti di un altrettanto specifico e tempestivo trattamento, in particolare le miocarditi gigantocellulare ed eosinofila.

Le principali complicanze legate alla BEM sono la perforazione cardiaca con tamponamento pericardico, l'insorgenza di aritmie e blocchi della conduzione, l'embolizzazione di aria, tessuto o trombi. Inoltre, specie in caso di procedure ripetute, può verificarsi la comparsa di severo rigurgito tricuspidalico secondario a lesioni dell'apparato valvolare.

Conclusioni

Sebbene le indagini laboratoristiche e di imaging permettano sovente la diagnosi ed un'adeguata fenotipizzazione del paziente con SC, la valutazione strumentale invasiva mantiene un importante ruolo per completare l'inquadramento diagnostico. Fondamentale importanza riveste la stima della probabilità clinica pre-test delle differenti cardiopatie, così da poter contestualizzare i risultati della valutazione emodinamica ed eseguire, in caso di persistenza di dubbi, test provocativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Authors/Task Force Members, McDonagh TA, Metra M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2022, Vol. 24(1):4-131.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022, Vol. 79(17):e263-e421.
3. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009, Vol. 13(32):1-iii.
4. Fonseca C, Morais H, Mota T, et al. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail.* 2004, Vol. 6(6):795-822.
5. Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2001, Vol. 51(3):489-494.
6. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022, Vol. 27(2):625-643.
7. Voors AA, Kremer D, Geven C, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail.* 2019, Vol. 21(2):163-171.
8. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017, Vol. 135(22):e1054-e1091.
9. Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019, Vol. 74(17):2193-2203.
10. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J.* 2014, Vol. 167(6):853-60.e4.
11. Alvelos M, Lourenço P, Dias C, et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2013, Vol. 165(1):51-55.
12. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019, Vol. 40(40):3297-3317.
13. SF, Nagueh. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020, Vol. 13(1 Pt 2):228-244.
14. Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C, et al. Secondary mitral regurgitation: pathophysiology, proportionality and prognosis. *Heart.* 2020, Vol. 106(10):716-723.
15. Temporelli PL, Scapellato F, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Doppler echocardiography in advanced systolic heart failure: a noninvasive alternative to Swan-Ganz catheter. *Circ Heart Fail.* 2010, Vol. 3(3):387-394.
16. Older P, Smith R, Courtney P, Hone R. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest.* 1993, Vol. 104(3):701-704.
17. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol.* 1985, Vol. 55(2):22A-31A.
18. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol.* 2013, Vol. 167(6):2710-2718.
19. Francis DP, Shamim W, Davies LC, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in

chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J*. 2000, Vol. 21(2):154-161.

20. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020, Vol. 41(3):407-477.
21. Gueret P, Deux JF, Bonello L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *Am J Cardiol*. 2013, Vol. 111(4):471-478.
22. Saraste A, Knuuti J. PET imaging in heart failure: the role of new tracers. *Heart Fail Rev*. 2017, Vol. 22(4):501-511.
23. Verschure DO, van Eck-Smit BL, Somsen GA, Knol RJ, Verberne HJ. Cardiac sympathetic activity in chronic heart failure: cardiac 123I-MIBG scintigraphy to improve patient selection for ICD implantation. *Neth Heart J*. 2016, Vol. 24(12):701-708.
24. Gargiulo P, Acampa W, Asile G, et al. 123I-MIBG imaging in heart failure: impact of comorbidities on cardiac sympathetic innervation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022, Vol. 10.1007/s00259-022-05941-3.
25. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016, Vol. 9(9):1046-1055.
26. aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015, Vol. 16(2):210-216.
27. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, et al. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J*. 2014, Vol. 35(48):3417-3425.
28. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018, Vol. 20(12):1615-1633.
29. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019, Vol. 53(1):1801897.
30. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2016, Vol. 37(1):67-119.
31. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016, Vol. 37(12):942-954.
32. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Clinical Relevance of Fluid Challenge in Patients Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2017, Vol. 151(1):119-126.
33. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017, Vol. 50(5):1700578.
34. Baratto C, Caravita S, Soranna D, et al. Current Limitations of Invasive Exercise Hemodynamics for the Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2021, Vol. 14(5):e007555.
35. Citro R, Okura H, Ghadri JR, et al. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). *J Echocardiogr*. 2020, Vol. 18(4):199-224.
36. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007, Vol. 50(19):1914-1931.

Introduzione

L'approccio farmacologico allo scompenso cardiaco (SC) si basa principalmente sull'inibizione dello stato di iperattivazione dei sistemi neuro-ormonali che fungono, nella fase iniziale della malattia, come meccanismi di compenso, ma che a lungo andare divengono deleteri creando un circolo vizioso che porta a progressione della malattia ed a prognosi infausta. Per la forma di SC a ridotta frazione di eiezione (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF, FE $\leq 40\%$) il percorso del trattamento farmacologico è ben delineato. In particolare, le Linee Guida ESC 2021 ⁽¹⁾, rispetto alle precedenti del 2016 ⁽²⁾, hanno modificato lo schema di approccio terapeutico all'HFrEF

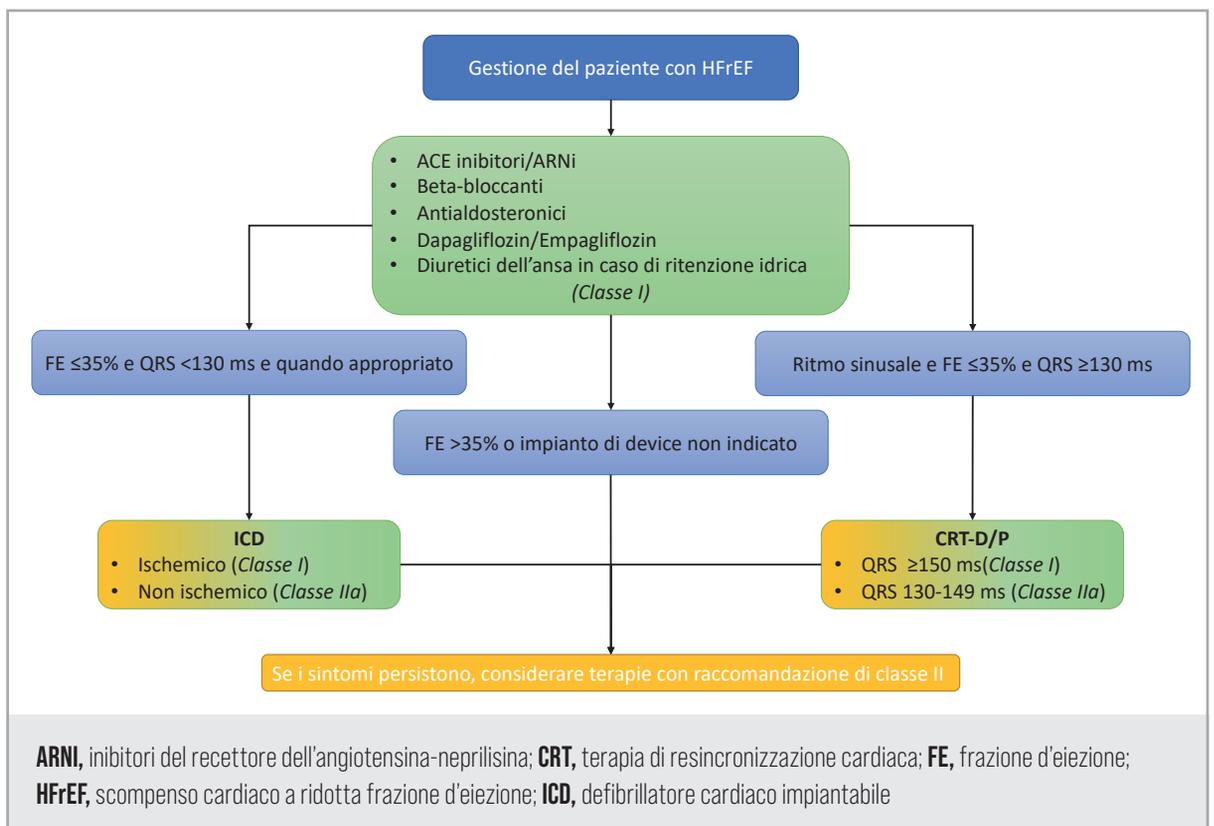


Figura 1. Algoritmo terapeutico per lo scompenso cardiaco a ridotta frazione d'eiezione. Modificato da #ref1

stabilendo un algoritmo centrale di trattamento, raccomandato per tutti i pazienti, costituito da ACE inibitori/ARNI, beta-bloccanti, antialdosteronici e SGLT2 inibitori (SGLT2i), ovvero dalle 4 classi di farmaci “disease modifier”, capaci di interferire favorevolmente con la mortalità e le ospedalizzazioni per SC, con l’obiettivo di una rapida implementazione di tutte le classi (4-6 settimane) ed una loro successiva titolazione (Figura 1). La novità in questo ambito è rappresentata dal superamento dell’algoritmo a cascata delle precedenti Linee Guida, che prevedevano l’introduzione sequenziale di classi di farmaci in base alla persistenza o meno dei sintomi, a favore di un approccio che prevede l’introduzione più o meno contemporanea in terapia di tutte e quattro le classi, nel più breve tempo possibile, secondo il principio della sinergia delle azioni farmacodinamiche. Diversamente, nella forma con FE preservata (*heart failure with preserved fraction*, HFrEF, FE $\geq 50\%$) vi sono state sino ad ora poche evidenze disponibili, ma con alcune recenti novità riguardo all’impiego degli SGLT2i che modificheranno l’approccio a tale condizione nel prossimo futuro. Nella forma con FE lievemente ridotta (*heart failure with mildly reduced fraction*, HFmrEF, FE 41-49%) siamo ancora in zona grigia, in cui applichiamo con un’indicazione di classe IIb i farmaci in uso in HFrEF.

ARNI ed ACE inibitori

Christian Basile, Pasquale Perrone Filardi

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (*renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS) è uno dei principali meccanismi implicati nel controllo della pressione arteriosa e dell'equilibrio idrosalino; infatti, rappresenta uno dei cardini fisiopatologici nello sviluppo dello SC⁽³⁾.

Diversi trial clinici randomizzati hanno nel tempo dimostrato il beneficio del blocco del RAAS in pazienti affetti da HFrEF. Capostipiti di questa inibizione è la classe degli ACE inibitori (ACEi), che, bloccando la conversione di angiotensina I in angiotensina II, bloccano la formazione del peptide biologicamente attivo e quindi l'attività del RAAS. I trials CONSENSUS e SOLVD (enalapril), SAVE (captopril), TRACE (trandolapril) ed AIRE (ramipril) hanno dimostrato l'efficacia degli ACEi nel ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni per SC nei pazienti con HFrEF. A seguire, una nuova classe di farmaci si è concentrata sull'antagonismo del recettore tipo 1 dell'angiotensina, portando allo sviluppo dei sartani, antagonisti recettoriali dell'angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARBs). Gli studi OPTIMAAL ed ELITE (losartan), Val-HeFT (valsartan) e CHARM (candesartan) hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile degli ARBs rispetto agli ACEi nel ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni per SC.

In ultimo, è stata più di recente valutata la possibilità di associare ad un inibitore del RAAS, in particolare ad un ARB (valsartan) un inibitore della neprilisina (sacubitril), coniugando in questo modo i benefici sull'inibizione del RAAS a quelli di un'aumentata attività dei peptidi natriuretici, comunemente degradati dalla neprilisina, e portando al sacubitril/valsartan, capostipite di una nuova classe di farmaci ovvero gli ARNI (*angiotensin receptor neprylisin inhibitors*).

Lo studio PARADIGM-HF⁽⁴⁾ ha dimostrato come sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril abbia ridotto sia l'endpoint composito di morte cardiovascolare ed ospedalizzazioni per SC che le singole componenti dell'endpoint considerate separatamente.

Questa mole di solide evidenze scientifiche ha portato le Linee Guida ESC del 2021 ad una raccomandazione di classe I Livello di Evidenza A per ACEi ed un upgrade di sacubitril/valsartan in prima linea con una raccomandazione di Classe I Livello di Evidenza B in sostituzione agli ACEi per i pazienti con HFrEF, e di Classe IIb Livello di Evidenza B nei pazienti naïve o con SC de novo; gli ARBs restano indicati nei pazienti intolleranti sia ad ACEi che ad ARNI (Tabella 1).

Mentre i benefici del blocco del RAAS sono ormai noti e supportati da un ampio numero di evidenze in HFrEF, risultati non significativi sono stati ottenuti nelle altre forme di SC.

Tabella 1. Molecole e dosi degli inibitori del RAAS e ARNI basati sui principali trial randomizzati

Farmaco	Dose di partenza	Dose target
ACEi		
Captopril	6.25 mg tid	50 mg tid
Enalapril	2.5 mg bid	10-20 mg bid
Lisinopril	2.5-5 mg od	20-35 mg od
Ramipril	2.5 mg bid	5 mg bid
Trandolapril	0.5 mg o.d.	4 mg o.d.
ARBs		
Candesartan	4 mg od	32 mg od
Losartan	50 mg od	150 mg od
Valsartan	40 mg bid	160 mg bid
MRA		
Eplerenone	25 mg od	50 mg od
Spirolattone	25 mg od	50 mg od
ARNI		
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg bid	97/103 mg bid

ACEi, ACE inibitori; **ARBs**, sartani; **MRA**, anti-aldosteronici; **ARNI**, inibitori del recettore dell'angiotensina-neprilisina; **bid**, bis in die; **od**, omni die.
Modificato da #ref1

Per quanto riguarda l'HFpEF, nello studio CHARM-Preserved non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'outcome primario composito di mortalità cardiovascolare e di ospedalizzazioni per SC. Tuttavia, una riduzione statisticamente significativa è stata registrata per le ospedalizzazioni per SC nel gruppo trattato con candesartan, inoltre una successiva analisi post-hoc ha mostrato una riduzione significativa dell'outcome primario nel sottogruppo che riceveva candesartan con FE <50% e del numero di ospedalizzazioni per SC nei soggetti con FE <60%. Nello studio I-PRESERVE, anche questo condotto in pazienti con SC e FE ≥45%, è stato evidenziato un trend, seppur non statisticamente significativo, verso la riduzione dell'outcome primario composito di mortalità per tutte le cause o ospedalizzazioni per causa cardiovascolare nei pazienti trattati con irbesartan rispetto al placebo.

Riguardo agli ARNI, lo studio PARAGON-HF ha valutato l'efficacia di sacubitril/valsartan rispetto al solo valsartan nei pazienti con SC e FE ≥45%. L'endpoint primario dello studio, un composito di morte per cause cardiovascolari e riacutizzazione di SC non è stato raggiunto per pochi eventi (p=0.06), tuttavia dall'analisi per sottogruppi prespecificati è stata dimostrata una significativa interazione con sesso e FE, con un evidente beneficio di sacubitril/valsartan nei pazienti con FE ≤57%, nel sesso femminile e nei pazienti trattati con MRA. Da una pooled analysis⁽⁵⁾ degli studi PARADIGM-HF e PARAGON-HF, effettuata allo scopo di valutare l'efficacia di sacubitril/valsartan attraverso tutto lo spettro della FE, è stato evidenziato come sacubitril/valsartan fosse associato ad una significativa riduzione del 16%

dell'endpoint composito di mortalità cardiovascolare e della prima ospedalizzazione per SC, del 12% della mortalità per tutte le cause, del 18% delle ospedalizzazioni per tutte le cause e mortalità per SC, suggerendo come gli effetti di sacubitril/valsartan si estendano anche alla popolazione di pazienti con HFmrEF, in particolare fino ad un valore pari a 55%, con un beneficio anche per valori superiori nel sesso femminile. Queste evidenze hanno portato le Linee Guida europee a raccomandare in HFmrEF gli stessi farmaci utilizzati per HFrEF, sebbene con una classe di raccomandazione IIb, mentre nessuna raccomandazione è stata ancora definita per HFpEF. Tuttavia, va notato come le più recenti Linee Guida americane⁽⁶⁾ raccomandino, sebbene con una classe di evidenza IIb, l'utilizzo di ARNI ed inibitori del RAAS nei pazienti con HFpEF, considerando che la FE è una misura variabile ed affidando la scelta dell'iter terapeutico al giudizio clinico.

Inibitori del Recettore dei Mineralcorticoidi

Savina Nodari, Francesco Fioretti

Gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (*mineralcorticoid receptor antagonists*, MRAs) inibiscono l'effetto dell'aldosterone ostacolando il suo legame al recettore MR. Alla luce dei risultati favorevoli sugli *outcomes* ottenuti nei trials clinici, gli MRAs sono attualmente indicati nel trattamento dell'HF_rEF - con classe di raccomandazione IA - per la riduzione della mortalità e del rischio di ospedalizzazione per SC. Sono altresì raccomandati - classe di raccomandazione IIB - per il trattamento dell'HF_mrEF⁽¹⁾. Le più recenti Linee Guida americane sullo SC del 2022 pongono indicazioni sovrapponibili per quanto concerne l'uso degli MRAs nell'HF_rEF e nell'HF_mrEF⁽⁶⁾. Per quanto concerne l'HF_pEF, nelle Linee Guida statunitensi si pone l'accento sul fatto che gli MRAs migliorano la funzione diastolica e che sembrerebbero comunque suggerire un possibile beneficio nell'HF_pEF sintomatico, in presenza di specifici criteri (FE \geq 45%, elevati livelli di peptidi natriuretici o ricovero per SC nell'anno precedente, eGFR $>$ 30 mL/min/1.73 m², creatinina $<$ 2.5 mg/dL, e potassio $<$ 5.0 mmol/L); per cui, in presenza di tali criteri, viene suggerito il loro utilizzo, in particolare per valori di FE ai limiti inferiori di norma (Classe di Raccomandazione IIB).

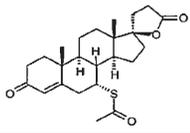
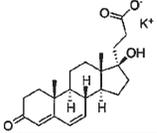
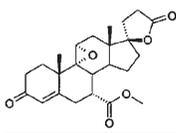
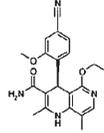
Farmacologia degli MRAs

Gli MRAs steroidei attualmente disponibili sono spironolattone, canrenone, canrenoato di potassio e, di più recente introduzione, eplerenone. Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei principali MRAs sono riassunte nella Tabella 2.

MRAs steroidei

Lo spironolattone è un “profarmaco”: ha un'emivita plasmatica breve e viene rapidamente metabolizzato nel fegato. Il canrenone è il principale metabolita attivo dello spironolattone, mentre i metaboliti solforati sono i principali responsabili di uno dei suoi effetti collaterali più rilevanti: la ginecomastia⁽⁷⁾. Il canrenone è più potente come antimineralecorticoide rispetto allo spironolattone ed è il metabolita attivo comune sia allo spironolattone che al sale di potassio del derivato γ -idrossiacido del canrenone (potassio canrenoato). Questo è un dato importante perché, nonostante la differenza strutturale tra spironolattone e canrenoato di potassio, questi due farmaci sono spesso discussi in letteratura come se fossero composti identici. Basandosi sull'evidenza dei benefici natriuretici dello spironolattone da un lato, e dei tipici effetti

Tabella 2. Differenze chimiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche fra MRAs steroidei e non-steroidi

	Classe di MRA	Spironolattone	Potassio canrenoato	Eplerenone	Finerenone
		Stereoide (profarmaco)	Stereoide (profarmaco)	Stereoide	Non-stereoide
Struttura chimica					
Potenza e selettività	Potenza	Elevata	Elevata	Bassa	Bassa
	Selettività	Bassa	Bassa	Media	Elevata
Modalità di legame	Modalità di antagonizzazione	Passiva	Passiva	Passiva	Da ingombro (blocca il reclutamento di fattori trascrizionali)
	Recettore MR S810L	Agonista parziale	Agonista parziale	Agonista parziale	Antagonista
Farmacocinetica	Metaboliti	Multipli, attivi	Canrenone	Non metaboliti attivi	Non metaboliti attivi
	Emivita^a (VS^b / pazienti)	Lunga (> 12 h / ≥ 24 h)	Lunga (ca. 16.5 h)	Media / ridotta (ca. 3 h / 4–6 h)	Ridotta (2.2 – 2.8 h)
Proprietà fisico-chimiche e distribuzione	Lipofilità (log D)	3.13	SA ^d : 0.0103 mg/mL	3.03	2.40
	Legame alle proteine plasmatiche	Elevato (>90%), > CBG e albumina	Elevato (98%)	Ridotto (50%), principalmente AGP	Elevato (90%)
	Distribuzione tessutale (rene / cuore)^c	Maggiore nel rene (almeno sei volte)	Maggiore nel rene	Maggiore nel rene (ca. tre volte)	Bilanciata 1:1

^a Emivita dei composti attivi e metaboliti; ^b VS = Volontari Sani; ^c Nei roditori; ^d SA = Solubilità in Acqua
Modificato da #ref8

collaterali clinici dovuti alla sua interferenza con altri ormoni sessuali dall'altro, è stata poi introdotta in commercio una seconda generazione di MRA (più specifica per il MR), in particolare, l'eplerenone. Quest'ultimo in vitro determinava un legame al MR di circa 40 volte meno forte rispetto allo spironolattone, mostrando però una maggiore selettività per MR rispetto agli altri recettori ormonali steroidei.

MRAs non-steroidi: la scoperta del finerenone

Il finerenone è un potente MRA (IC₅₀ 18 nM) con eccellente selettività (di almeno 500 volte) per MR rispetto agli altri recettori ormonali steroidei. I risultati di studi pre-clinici hanno suggerito che il finerenone poteva conferire un beneficio nei pazienti con HFpEF e nei pazienti affetti da T2DM e insufficienza renale cronica, dando luogo a numerosi trial clinici su larga scala ⁽⁸⁾.

MRAs nello Scompenso Cardiaco

Evidenze in HFrEF

Lo studio RALES ha analizzato gli effetti di spironolattone vs placebo in pazienti affetti da HFrEF, classe NYHA III-IV, in terapia standard per SC (diuretico, digossina e ACEi). Dopo un follow-up medio di 24 mesi, lo studio venne interrotto precocemente per l'evidenza di una significativa diminuzione (del 30%) della mortalità per tutte le cause e dell'incidenza di ospedalizzazioni per SC con

spironolattone (HR 0.70; IC 95%: 0.60–0.82; $p < 0.001$). Poco dopo la pubblicazione dei risultati dello studio RALES, venne introdotto l'eplerenone. Si ipotizzava che, a causa della sua maggiore selettività per la MR, l'eplerenone avrebbe garantito una minore incidenza di effetti collaterali. Nel trial EPHESUS⁽⁹⁾, vennero randomizzati a eplerenone o placebo circa 6000 pazienti con SC e/o diabete mellito in fase acuta post-infarto miocardico. Dopo un follow-up medio di 16 mesi, i pazienti randomizzati a eplerenone presentavano una significativa riduzione della mortalità totale e una riduzione dell'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per SC (HR =0.87; IC 95%: 0.79-0.95; $p = 0.002$). A differenza dei pazienti RALES, circa l'85% dei pazienti randomizzati in EPHESUS era in terapia con un beta-bloccante. Inoltre, la somministrazione precoce di eplerenone (tra il terzo e il settimo giorno post-MI) risultava più efficace nel ridurre la mortalità. Dopo i risultati dello studio EPHESUS, venne elaborato lo studio EMPHASIS-HF⁽¹⁰⁾, che valutò l'efficacia e sicurezza di eplerenone in 2584 pazienti con SC sistolico cronico in fase stabile e con sintomatologia lieve (classe NYHA II), con storia di ricovero ospedaliero per cause cardiovascolari negli ultimi 6 mesi. Dopo un follow-up medio di 21 mesi lo studio venne interrotto precocemente per evidenza di una significativa riduzione della mortalità totale e delle ospedalizzazioni totali (HR =0.63; IC 95%: 0.54-0.74; $p < 0.001$). L'efficacia maggiore venne osservata per la riduzione dei primi eventi e delle recidive di ricovero per SC. Il beneficio poteva essere osservato in modo significativo già a 30 giorni dalla randomizzazione.

Evidenze in HFpEF

Nel 2014 lo spironolattone venne valutato nello studio TOPCAT⁽¹¹⁾, in cui 3445 pazienti con HFpEF e storia di ospedalizzazione per SC nell'ultimo anno oppure elevati valori di peptidi natriuretici, erano randomizzati a spironolattone vs placebo con un follow-up medio di 40 mesi. Complessivamente, lo spironolattone non determinò una riduzione dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, arresto cardiaco rianimato e ospedalizzazione per SC) (HR =0.89; IC 95%: 0.77-1.04; $p = 0.14$). Tuttavia, le ospedalizzazioni per SC presentarono un'incidenza significativamente più bassa nel gruppo spironolattone vs placebo (HR =0.83; IC 95%: 0,69-0,99, $p = 0.04$). Negli anni successivi alla pubblicazione dello studio, tali risultati furono ampiamente dibattuti e rianalizzati portando ad interessanti considerazioni circa possibili bias nella "site selection" dei pazienti. I pazienti arruolati nei centri americani e dell'Europa occidentale presentavano una risposta marcata al trattamento, a differenza del gruppo di pazienti arruolati nei centri dell'Europa orientale (Russia e Georgia). A conferma del bias nella selezione dei pazienti, analisi successive hanno rivelato che i pazienti randomizzati in Europa orientale avevano un tasso di eventi nel gruppo placebo estremamente basso e sicuramente non compatibile con i dati di precedenti studi epidemiologici o randomizzati di pazienti con HFpEF. Inoltre, i pazienti provenienti da Russia e Repubblica di Georgia randomizzati a spironolattone presentavano un minore aumento dei valori di kaliemia e una minore diminuzione della pressione arteriosa, suggerendo che molti potrebbero non aver assunto il farmaco in studio. Pertanto, considerando solo i pazienti adeguatamente selezionati affetti da HFpEF, lo spironolattone è risultato essere efficace nel ridurre la mortalità cardiovascolare e i ricoveri per SC⁽¹²⁾.

I principali trials clinici su finerenone

Ad oggi, il finerenone è stato studiato in cinque studi clinici di fase II e in oltre 2.000 pazienti affetti da SC e da malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD) o diabete, nonché in pazienti affetti da nefropatia diabetica (*diabetic kidney disease*, DKD). Nel complesso, gli studi hanno evidenziato un rapporto rischio-beneficio ottimale per una dose di 10-20 mg di finerenone *od*. A tale riguardo, una metanalisi recente ha evidenziato che finerenone 10 mg *od* ha un'efficacia sovrapponibile a spironolattone 25 mg *od* ed eplerenone 50 mg *od* ($p < 0.05$). L'incidenza di effetti collaterali è risultata significativamente più bassa con finerenone (RR 0.81, IC 95% 0.66-0.99; $p = 0.04$).

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di due studi clinici di fase III (FIDELIO-DKD⁽¹³⁾ e FIGARO-DKD⁽¹⁴⁾) che hanno valutato l'efficacia e sicurezza di finerenone in una popolazione di pazienti affetta da nefropatia e diabete. In entrambi gli studi è stata evidenziata una riduzione degli eventi cardiovascolari. In particolare, nello studio FIGARO-DKD è stato dimostrato che finerenone riduce l'incidenza di nuovi casi di SC e migliora gli outcomes dei pazienti affetti da SC, CKD e diabete, indipendentemente dalla pregressa storia clinica di SC. Nello studio FIDELIO-DKD è stata inoltre evidenziata una riduzione della progressione del danno renale. È attualmente in corso uno studio di fase III (FINEARTS-HF, NCT04435626) in cui sarà valutato l'effetto di finerenone vs placebo nel ridurre la mortalità cardiovascolare e gli eventi totali di SC (ospedalizzazioni per SC e visite in Pronto Soccorso per SC) in pazienti con FE $\geq 40\%$.

Beta-bloccanti

Christian Basile, Stefania Paolillo

I beta-bloccanti inibiscono l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico e costituiscono uno dei quattro pilastri di base della terapia farmacologica dell'HFrEF (raccomandazione di classe IA), avendo invece una raccomandazione di classe IIB in HFmrEF e nessuna raccomandazione specifica in HFpEF, se non per il trattamento dell'angina. I beta-bloccanti indicati nell'HFrEF⁽¹⁾, bisoprololo, carvedilolo, metoprololo e nebivololo, differiscono per selettività beta recettoriale (Tabella 3), ma in base alle loro caratteristiche si può indirizzare la scelta del farmaco più adatto al singolo paziente, secondo due criteri: comorbidità e approccio fisiopatologico. Studi condotti dal 1996 al 2005⁽¹⁵⁻¹⁹⁾, poi confermati da dati real-world, dimostrano che i beta-bloccanti riducono la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per SC. In uno studio retrospettivo di real-life effettuato su 5.242 pazienti con HFrEF arruolati in 23 Centri italiani partecipanti al gruppo di ricerca MECKI (Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index) score⁽²⁰⁾, è stato evidenziato che l'86.8% era trattato con beta-bloccanti attualmente indicati per il trattamento dell'HFrEF e che, a 5 anni, il tasso di eventi (composito di morte cardiovascolare, trapianto cardiaco urgente e impianto di dispositivo di assistenza ventricolare sinistra) tra i pazienti trattati con beta-bloccanti (29.8/1000 anni-persona) è stato meno della metà di quello osservato in soggetti non trattati con beta-bloccanti (61.8/1.000 anni-persona) (p <0.001). L'analisi per sottogruppi di beta selettività non ha dimostrato un differente impatto prognostico in HFrEF. Diversamente, l'analisi per sottogruppi di dose di farmaco (dose equivalente bassa, media e alta) ha dimostrato che, anche se tutti e tre i gruppi hanno mostrato una

Tabella 3. Beta-bloccanti raccomandati dalle Linee Guida ESC nei pazienti con HFrEF

	Attività di blocco	Dose iniziale (mg)	Dose target (mg)
Bisoprololo	β_1	1.25 od	10 od
Carvedilolo	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	3.125 bid	25-50 bid
Metoprololo succinato	β_1	12.5-25 od	200 od
Nebivololo	β_1	1.25 od	10 od

bid, bis in die; **od**, omni die.
Modificato da #ref1

prognosi significativamente migliore rispetto ai pazienti che non assumevano beta-bloccanti, la prognosi è risultata significativamente migliore nei pazienti trattati con alto dosaggio rispetto ai regimi a dose media ($p < 0.001$) e bassa ($p = 0.001$); al contrario, tra gli ultimi due gruppi non è risultata nessuna differenza ($p = ns$). Quindi, è importante inserire il farmaco precocemente, ma anche raggiungere il massimo dosaggio, o quantomeno la massima dose tollerata dal paziente.

Le uniche vere controindicazioni al trattamento con beta-bloccanti sono i blocchi atrioventricolari di II e III grado e l'asma severo (la BPCO non è una controindicazione); elementi di attenzione devono essere, invece, lo SC avanzato, la bradicardia sinusale, l'ipotensione con sistolica < 90 mmHg, una recente riacutizzazione di SC, e uno stato persistente di congestione in cui è suggerito di raggiungere uno stato di euolemia prima di iniziare terapia con beta-bloccanti. La scelta della singola molecola nel singolo paziente può essere orientata dalla presenza di comorbidità e supportata da elementi fisiopatologici, non essendo disponibili trials randomizzati di confronto tra le varie molecole ed orientando i dati di real-life per una non differenza prognostica in termini di beta-selettività.

I pazienti con HFrEF e BPCO, che costituiscono fino al 30% dei pazienti con HFrEF⁽²¹⁾, spesso non ricevono beta-bloccanti, nonostante la BPCO non sia una controindicazione all'uso di tali farmaci. Uno studio randomizzato⁽²¹⁾ ha dimostrato che in pazienti con BPCO trattati con carvedilolo (bloccante non selettivo) che shiftano a un beta-bloccante selettivo il Volume Espiratorio Massimo nel primo Secondo (VEMS o *Forced Expiratory Volume in the 1st second*, FEV1) migliora, per poi tornare a baseline con il ripristino di carvedilolo. Inoltre, l'uso di carvedilolo in pazienti scompensati con BPCO sembra essere associato ad un tasso più elevato di riacutizzazioni di SC, non tanto per un effetto negativo del farmaco in sé, quanto per una maggiore discontinuazione della sua terapia a causa di una esacerbazione dei sintomi respiratori. Nei pazienti con BPCO è suggerito, quindi, preferire ai β -bloccanti non selettivi (carvedilolo) i beta-bloccanti selettivi (bisoprololo, metoprololo, nebivololo) che migliorano il FEV1 e offrono una migliore persistenza terapeutica. Per quanto concerne la fibrillazione atriale, l'efficacia dei β -bloccanti nella fibrillazione atriale è stata confermata da una sottoanalisi del MECKI score⁽²²⁾ che ha dimostrato, anche in questo caso, che il raggiungimento della massima dose di beta-bloccanti risulta prognosticamente favorevole, in assenza di una scelta preferenziale di una molecola rispetto ad un'altra secondo quanto riportato dalle Linee Guida europee⁽¹⁾. Nonostante ciò, va ricordato che in pazienti con HFrEF in fibrillazione atriale l'obiettivo iniziale, e già di per sé sufficiente, è una risposta ventricolare < 110 bpm, da ridurre eventualmente in caso di persistenza di sintomi correlati all'aritmia⁽¹⁾. Se decidiamo di seguire un approccio fisiopatologico, una recente revisione di un gruppo di esperti italiani suggerisce un algoritmo di scelta (Figura 2) che, partendo dalla conoscenza della fisiopatologia cardiopolmonare e dalla funzione dei beta-recettori nel sistema cardiopolmonare⁽²³⁾, prevede:

- Valutazione della diffusione a livello della membrana alveolo capillare (DLCO): in pazienti con ridotta DLCO preferire bisoprololo, che non ostacola l'eliminazione di acqua dagli alveoli da parte dei recettori beta-2, questo è importante nei pazienti scompensati di per sé sottoposti a un sovraccarico idrico; in caso di DLCO preservata, se l'età è > 75 anni nebivololo è la prima scelta, mentre con età < 75 anni, in generale un beta-bloccante beta-1 selettivo

dovrebbe essere preferito, soprattutto in caso di pazienti con comorbidità respiratorie ed esposizione ad ipossia (elevata altitudine, viaggi in aereo); in assenza di queste ultime condizioni, si può valutare l'efficienza ventilatoria in corso di esercizio per orientare la scelta, come riportato nell'algoritmo. Seguendo questi criteri, la scelta del beta-bloccante nel paziente con HFrEF si avvia sempre di più verso una medicina di precisione.

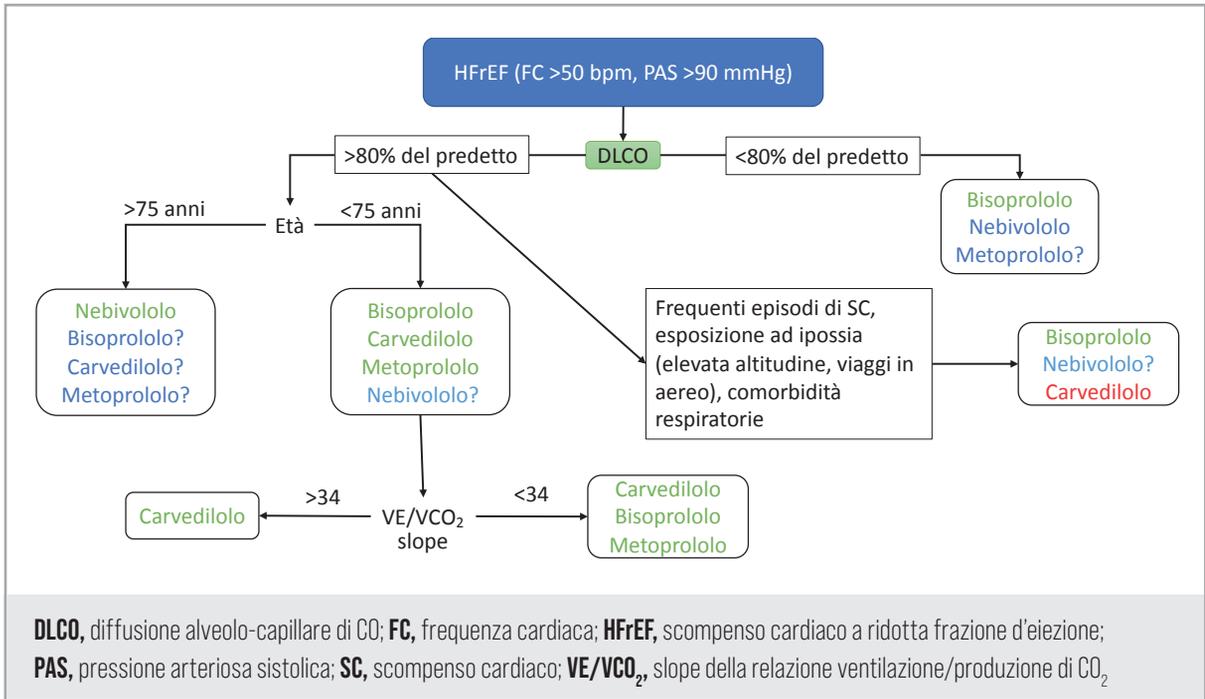


Figura 2. Diagramma di flusso del trattamento beta-bloccante ottimizzato. Suggerimenti sulle strategie di trattamento dei β-bloccanti, sulla base di dati fisiologici, con un punto interrogativo in caso di mancanza di dati a riguardo. In verde la prima scelta, in blu la seconda scelta e in rosso i beta-bloccanti non consigliati.

Modificato da #ref23

Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Giuseppe Rosano

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) sono una nuova classe di farmaci che agisce bloccando la proteina a bassa affinità ed alta capacità SGLT2 situata nel tubulo prossimale del nefrone. La proteina SGLT2 è responsabile del riassorbimento di circa il 90% di glucosio filtrato mentre il resto viene riassorbito dalle proteine SGLT1 presenti a livello del tubulo distale. L'inibizione del SGLT2 riduce la soglia renale di riassorbimento del glucosio e provoca glicosuria e natriuresi abbassando così le concentrazioni plasmatiche del glucosio⁽²⁴⁾.

Gli SGLT2i sono stati inizialmente introdotti come agenti ipoglicemizzanti per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Successivamente, gli studi condotti su pazienti diabetici per determinarne la sicurezza cardiovascolare hanno inaspettatamente dimostrato una riduzione del 30-35% del rischio di ricovero per SC⁽²⁵⁻²⁸⁾. Questi effetti differiscono da quelli di tutti gli altri agenti ipoglicemizzanti che, seppure in alcuni casi possono ridurre il rischio cardiovascolare totale, non hanno alcun effetto sulla incidenza dello SC. Inoltre, sebbene l'effetto ipoglicemizzante degli SGLT2i diminuisca per velocità di filtrazione glomerulare stimate inferiori (<45 ml/min/1.73 m²), i benefici di protezione cardiovascolare sono preservati anche nei pazienti con insufficienza renale. Ciò suggerisce che gli SGLT2i abbiano meccanismi di azione cardiovascolari che trascendono dalla inibizione tubulare del riassorbimento del glucosio⁽²⁹⁾. Tuttavia, questi potenziali meccanismi sono ancora largamente incompresi e non tutte le teorie proposte sono in grado di spiegare gli effetti di protezione dallo SC.

SGLT2i nel trattamento dei pazienti con HFrEF

Alla luce dei consistenti effetti benefici degli SGLT2i sugli esiti cardiorenali e sul rischio di ricovero per SC nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, gli studi più recenti hanno mirato a valutare l'impatto di questi farmaci sugli esiti cardiovascolari tra individui con SC accertato, indipendentemente dalla presenza di diabete.

Il primo studio è stato DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure)⁽³⁰⁾ che ha valutato l'impatto di dapagliflozin (10 mg *od*) rispetto al placebo, in aggiunta alla terapia standard, sulla mortalità cardiovascolare o sul peggioramento dello SC (ricovero per SC non pianificato o visita con conseguente terapia endovenosa) nei pazienti con scompenso sintomatico, con e senza diabete. Durante il follow-up mediano di 18.2 mesi, il trattamento con dapagliflozin ha comportato un rischio inferiore del 26% dell'endpoint composito primario. Gli effetti

benefici di dapagliflozin si sono verificati precocemente, con una riduzione del rischio statisticamente significativo che è stato evidente entro 28 giorni dalla randomizzazione. Entrambe le componenti dell'outcome primario sono state raggiunte, inclusa una riduzione del 18% della mortalità cardiovascolare e una riduzione del 30% dell'ospedalizzazione o di una visita urgente per SC. Dapagliflozin è stato anche associato a un miglioramento degli esiti secondari chiave, vale a dire una riduzione del 17% della mortalità per tutte le cause e un miglioramento dello stato funzionale a 8 mesi. I benefici osservati erano coerenti in uno spettro di sottogruppi predefiniti, così come tra i partecipanti con o senza diabete. Una sub-analisi ha confermato che gli effetti benefici di dapagliflozin erano simili indipendentemente dal tipo o dalle dosi dei farmaci di base per lo SC⁽³¹⁾. Inoltre, dapagliflozin si è mostrato sicuro ed efficace in sottogruppi vulnerabili di pazienti, inclusi quelli con un recente ricovero per SC (<12 mesi), negli anziani e in quelli con funzionalità renale compromessa^(32,33). Ulteriori prove degli effetti favorevoli dell'inibizione di SGLT2 in HFrEF sono arrivate dallo studio EMPEROR-Reduced (Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure), che ha valutato l'impatto di empagliflozin (10 mg *od*) rispetto al placebo sugli esiti cardiovascolari in pazienti sintomatici con e senza diabete di tipo 2⁽³²⁾. In un follow-up mediano di 16 mesi, si è verificata una riduzione del rischio del 25% con empagliflozin rispetto al placebo nell'outcome primario composto di mortalità cardiovascolare o ricovero per SC, guidato da un 31% di riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC. Il trattamento con empagliflozin ha anche ridotto gli esiti secondari chiave, incluso il numero totale di ricoveri per SC e un declino della funzione renale. La mortalità per tutte le cause non è stata significativamente ridotta. Non c'era eterogeneità negli effetti del trattamento in base allo stato del diabete di tipo 2, all'età, al sesso o alla terapia di base, incluso sacubitril/valsartan (~20% della popolazione dello studio). C'è stato anche un miglioramento significativo dello stato funzionale con empagliflozin che si è mantenuto a 8 e 12 mesi di follow-up⁽³⁵⁾. Il trattamento con empagliflozin si è dimostrato efficace in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con segni clinicamente identificati di sovraccarico di volume nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione. In quei pazienti, la riduzione del rischio dell'endpoint primario e la prevenzione del declino della funzione renale si sono verificati in misura simile a quella dei pazienti euvolemici, anche se la riduzione del rischio nei primi e ripetuti ricoveri per SC è stata meno evidente. Inoltre, i pazienti trattati con empagliflozin avevano meno probabilità di richiedere un'intensificazione del trattamento diuretico indipendentemente dal loro volume. Empagliflozin ha anche garantito un miglioramento simile dello stato funzionale e della classe funzionale nei pazienti con e senza sovraccarico di volume. È interessante notare che le variazioni del peso corporeo, dell'ematocrito e dei peptidi natriuretici non si sono tracciati a vicenda nel loro corso temporale né nei singoli pazienti, mettendo in dubbio che un effetto diuretico sia un meccanismo significativo alla base dell'azione terapeutica⁽³⁶⁾. Lo studio SOLOIST-WHF (Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure) è stato progettato per valutare l'effetto di sotagliflozin (inibitore SGLT2/1) sugli esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 recentemente ricoverati in ospedale per peggioramento di SC. Questo studio ha arruolato pazienti con diabete di tipo 2 con FE ridotta o lievemente ridotta (~79%), così come pazienti diabetici con HFpEF. I partecipanti sono stati randomizzati a sotagliflozin 200-400 mg una volta al giorno o placebo. Sotagliflozin rispetto al

placebo è risultato associato a un rischio inferiore del 33% di esito primario rispetto al numero totale di decessi cardiovascolari, ricoveri e visite urgenti per il trattamento dello SC. Purtroppo, lo studio è stato interrotto prematuramente per motivi finanziari dovuti alla pandemia da COVID-19.

I dati disponibili suggeriscono benefici cardiovascolari consistenti e sostanziali dell'inibizione di SGLT2 nei pazienti con HFrEF, indipendentemente dalla presenza di diabete. I benefici osservati si sono verificati in aggiunta ai farmaci raccomandati per l'HFrEF utilizzati in un'ampia proporzione di pazienti in entrambi gli studi, suggerendo che gli inibitori SGLT2 hanno un ruolo complementare al trattamento standard nel migliorare gli esiti cardiovascolari nello SC (raccomandazione di classe IA).

SGLT2i in HFpEF e HFmrEF

Gli studi clinici che hanno valutato gli SGLT2i nei pazienti con HFpEF o HFmrEF sono sintetizzati in Tabella 4. Lo studio EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) ha mostrato una significativa riduzione del rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per SC nei pazienti con FE >40%⁽³⁷⁾. Questo beneficio è stato osservato anche per i due endpoint gerarchici, tra cui l'ospedalizzazione totale per scompenso (prima e ricorrente) e la conservazione della funzionalità renale. Inoltre, si è riscontrato un miglioramento dello stato di salute (misurato tramite Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)) in tutti i follow up (3, 8 e 12 mesi)⁽³⁸⁾. Presi insieme, questi risultati mostrano benefici sia clinici che in termini di qualità di vita dell'empagliflozin in tale ambito,

Tabella 4. Studi randomizzati controllati di fase III sugli inibitori SGLT2 nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata o lievemente ridotta

Study	Details	Primary Endpoint	Results
Soloist-WHF	Sotagliflozin vs placebo, n=256, FE ≥50%, con diabete	Composito di morte CV, HHF e visite SC urgenti	*HR 0.48; 95% CI [0.27-0.86]
EMPERIAL-Preserved	Empagliflozin vs placebo, n=315, EF >40%, con e senza diabete	Variazione rispetto al basale in 6MWT	4.0 m; 95% CI [-5.0, 13.0]
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin vs placebo, n=5.988, FE >40%, con e senza diabete	Composito di morte CV o HHF	*HR 0.79; 95% CI [0.69-0.90]
Preserved-HF	Dapagliflozin vs placebo, n=267, mediana FE 60%, con e senza diabete	Variazione rispetto al basale in KCCQ	*5.8 points; 95% CI [2.3-9.2]
CHIEF-HF	Canagliflozin vs placebo, n=267, FE >40%, con e senza diabete	Variazione rispetto al basale in KCCQ	*4.5 points; 95% CI [-0.3, 9.4]
DELIVER	Dapagliflozin vs placebo, 6.263 arruolati, FE >40%, con e senza diabete	Composito di morte CV, HHF e visite SC urgenti	*22% in pazienti con ricovero recente (HR: 0.78; 95% CI: 0.60-1.03) *18% in pazienti senza ricovero recente (HR: 0.82; 95% CI: 0.72-0.94).

*Statisticamente significativo

6MWT, 6 Minute walk test; **CV**, cardiovascolare; **FE**, frazione d'eiezione; **SC**, scompenso cardiaco; **HHF**, ospedalizzazione per scompenso; **KCCQ**, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

sottolineando la necessità di un inizio tempestivo della terapia.

Un altro studio randomizzato, controllato con placebo, DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure), ha esaminato gli esiti clinici e la risposta a dapagliflozin in HFpEF ed HFmrEF^(39,40). L'endpoint primario era il peggioramento dello scompenso o morte cardiovascolare. Dapagliflozin ha ridotto l'endpoint primario del 22% nei pazienti recentemente ospedalizzati e del 18% nei pazienti che non avevano avuto un ricovero recente. Inoltre, dapagliflozin ha ridotto il rischio di peggioramento dello scompenso o morte cardiovascolare in modo analogo nei pazienti con e senza storia di recente ospedalizzazione. Lo studio, quindi, indica che l'inizio di dapagliflozin durante o poco dopo il ricovero per SC in questi appare sicuro ed efficace.

Una recente meta-analisi⁽⁴¹⁾ ha incluso i risultati degli studi DELIVER e EMPEROR-Preserved, e successivamente anche gli studi che hanno arruolato pazienti con FE ridotta (DAPA-HF e EMPEROR-Reduced) e coloro ricoverati in ospedale con peggioramento dell'insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla FE (SOLOIST-WHF), per stimare l'effetto degli SGLT2i su vari endpoint clinici. L'endpoint primario composito era morte cardiovascolare o ospedalizzazione per SC. Tra i 12.251 partecipanti di DELIVER e EMPEROR-Preserved, gli SGLT2i hanno ridotto la morte cardiovascolare o il ricovero per SC. Nell'insieme di tutti e cinque gli studi, su un totale di 21.947 partecipanti, gli SGLT2i riducevano il rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per SC e mortalità per tutte le cause. Questi effetti del trattamento, per ciascuno degli endpoint studiati, sono stati osservati su tutte le forme di SC. La pubblicazione dei dati sui benefici degli inibitori SGLT2 ha portato la US Food and Drug Administration, nel febbraio 2022, ad approvare il loro uso negli adulti con HFpEF ed HFmrEF.

Potenziati meccanismi di azione degli SGLT2i

Gli effetti ipoglicemizzanti degli inibitori SGLT2 non spiegano i loro benefici cardiovascolari, poiché la riduzione degli eventi cardiovascolari si osserva lungo tutto lo spettro dell'emoglobina glicosilata ed è simile in pazienti diabetici e non diabetici. Quando vengono utilizzati come terapia per il diabete di tipo 2, gli inibitori SGLT2, oltre ai loro effetti ipoglicemizzanti, provocano un lieve (e solitamente transitorio) effetto diuretico e natriuretico, una modesta perdita di peso e una piccola riduzione della pressione sanguigna⁽²⁹⁾. Inoltre, si verifica l'emoconcentrazione, che è stata associata al beneficio cardiovascolare. Naturalmente, nel considerare i benefici cardiovascolari degli SGLT2i, è necessario considerare che vi è una sovrapposizione con effetti legati all'abbassamento del glucosio (in particolare dovuto al fatto che un'ampia percentuale di pazienti cardiaci ha diabete di tipo 2). Tuttavia, è stato proposto un elenco ampio e crescente di meccanismi per spiegare gli effetti benefici cardiovascolari non ipoglicemici degli SGLT2i. Ogni meccanismo di beneficio proposto rimane speculativo e necessita di conferme. Gli inibitori SGLT2 hanno un debole effetto diuretico e natriuretico, ma nonostante il presunto valore di decongestione a fronte di una diagnosi di SC, tali effetti appaiono alquanto transitori. Vi è crescente attenzione sul potenziale miglioramento della funzione del muscolo cardiaco in cui è stato dimostrato che l'inibizione di SGLT2 ha effetti pleiotropici. Sperimentalmente, l'inibizione di SGLT2 si traduce in un passaggio a un metabolismo miocardico più efficiente, basato sugli acidi grassi, e migliora l'energia⁽⁴²⁾. Inoltre, gli

inibitori SGLT2 hanno molti altri effetti diretti sulla biologia del miocardio, tra cui una migliore gestione del calcio, riduzione dell'infiammazione del muscolo cardiaco, down-regulation del RAAS e minimizzazione dello stress ossidativo attraverso l'impatto sulla funzione mitocondriale.

Implicazioni cliniche

Sulla base dei dati degli studi clinici disponibili, l'aggiornamento del 2021 dell'ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment raccomanda l'uso di SGLT2i (dapagliflozin ed empagliflozin) per il trattamento dei sintomi (classe NYHA II-IV) nei pazienti con HFrEF con o senza diabete in combinazione con una terapia standard di base per scompenso (ACEi, ARB o ARNI (preferito), beta-bloccante e diuretico (se necessario))⁽⁴³⁾.

Le Linee Guida 2021 della Società Europea di Cardiologia raccomandano l'uso di un inibitore SGLT2 (dapagliflozin o empagliflozin) nei pazienti con HFrEF per ridurre la mortalità cardiovascolare e il rischio di ospedalizzazione per SC (Classe I, Livello di Evidenza A)⁽¹⁾. Oltre agli ACEi o al sacubitril/valsartan (o a un ARB, nei pazienti intolleranti agli ACEi o al sacubitril/valsartan), ai beta-bloccanti e agli MRA, gli SGLT2i costituiscono uno dei quattro pilastri del trattamento dell'HFrEF. Il loro uso è facilitato dal fatto che non vi è alcuna necessità di intensificazione/modifica della dose, o il rischio di ipotensione o disturbi elettrolitici. Visti i recenti dati sull'efficacia di dapagliflozin ed empagliflozin nei pazienti a funzione ventricolare preservata o lievemente ridotta, questi due SGLT2i devono essere considerati come il trattamento di base per queste forme di SC.

Diuretici

Christian Basile

I diuretici sono, su entrambe le Linee Guida per lo SC^(1,6), l'unica classe di farmaci con una raccomandazione IA indipendentemente dal valore di FE, con indicazione relativa al controllo dei sintomi.

I diuretici dell'ansa (bumetanide, furosemide e torasemide) inibiscono il riassorbimento di sodio nell'ansa di Henle, mentre i diuretici tiazidici e tiazidici-simili agiscono sul tubulo contorto distale e i diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone ed eplerenone) sul dotto collettore.

I diuretici dell'ansa sono i diuretici da preferire nella maggior parte dei pazienti con SC, producendo una diuresi più intensa e più breve rispetto ai tiazidici, mentre la loro combinazione (blocco sequenziale del nefrone) ha un effetto sinergico e può essere utilizzata per trattare la resistenza ai diuretici. Tuttavia, gli effetti avversi sono più probabili e queste combinazioni devono essere utilizzate con cautela. I diuretici tiazidici come il clortalidone o l'idroclorotiazide possono essere presi in considerazione nei pazienti con SC, ipertensione arteriosa e lieve ritenzione idrica. Metolazone o idroclorotiazide possono essere aggiunti ai diuretici dell'ansa nei pazienti con edema refrattario.

I diuretici devono essere prescritti ai pazienti che presentano evidenza di congestione o ritenzione idrica; l'obiettivo del trattamento con diuretici è di eliminare le prove cliniche di ritenzione di liquidi, utilizzando la dose più bassa possibile per mantenere uno stato di euvolemia.

In alcuni pazienti euvolemici/ipovolemici, l'uso di un farmaco diuretico potrebbe necessitare di essere ridotto o interrotto; i pazienti dovrebbero ad ogni modo essere istruiti sulla capacità di autoregolare la dose del diuretico in base al monitoraggio dei sintomi/segni di congestione e alla misurazione giornaliera del peso corporeo.

Con l'eccezione dei diuretici risparmiatori di potassio, gli effetti dei diuretici sulla morbilità e sulla mortalità sono incerti. Pertanto, i diuretici non dovrebbero essere usati da soli, ma sempre combinati con altre terapie per lo SC in grado di ridurre le ospedalizzazioni e prolungare la sopravvivenza, in particolare, nel caso dell'HFrEF, combinati con i farmaci disease modifiers (Figura 1). La Tabella 5 elenca i diuretici orali raccomandati nel trattamento dello SC.

L'iponatriemia complica la gestione del paziente con SC: se non si trovano potenziali cause e la restrizione idrica non migliora l'iponatriemia, gli antagonisti della vasopressina possono essere utili nella gestione acuta del sovraccarico di volume per ridurre la congestione mantenendo inalterati i livelli di sodio sierico. Studi

Tabella 5. Diuretici orali comunemente usati nello scompenso cardiaco

Farmaco/Classe	Dose iniziale	Massima dose giornaliera	Durata d'azione
Diuretici dell'ansa			
Bumetanide	0.5-1.0 mg od o bid	10 mg	4-6 h
Furosemide	20-40 mg od o bid	600 mg	6-8 h
Torasemide	10-20 mg od	200 mg	12-16 h
Diuretici tiazidici			
Clorotiazide	250-500 mg od o bid	1000 mg	6-12 h
Clortalidone	12.5-25 mg od	100 mg	24-72 h
Idroclorotiazide	25 mg od o bid	200 mg	6-12 h
Indapamide	2.5 mg od	5 mg	36 h
Metolazone	2.5 mg od	20 mg	12-24 h

bid, bis in die; **od**, omni die

randomizzati con diuretici hanno dimostrato i loro effetti nell'aumentare l'escrezione urinaria di sodio, diminuire i segni clinici di ritenzione idrica e migliorare i sintomi, la qualità della vita e la tolleranza all'esercizio. Dati recenti dal registro OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure)⁽⁴⁴⁾ hanno rivelato una riduzione della mortalità per tutte le cause a 30 giorni e dell'ospedalizzazione per SC con l'uso di diuretici rispetto a nessun uso di diuretici dopo dimissione per SC.

Il diuretico dell'ansa più comunemente usato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca è la furosemide, ma alcuni pazienti rispondono più favorevolmente ad altri agenti di questa classe, come bumetanide e torasemide, potenzialmente a causa della loro maggiore biodisponibilità orale.

Nei pazienti ambulatoriali con SC, la terapia diuretica viene comunemente iniziata con basse dosi, poi progressivamente aumentate fino ad una riduzione del peso che va da 0.5 a 1 kg al giorno. I pazienti possono non rispondere ad alte dosi di farmaci diuretici se consumano grandi quantità di sale nella dieta, se stanno assumendo agenti che possono bloccare gli effetti dei diuretici (es. FANS) o hanno una compromissione significativa della funzione renale. La resistenza ai diuretici può essere superata in diversi modi, tra cui l'aumento della dose del diuretico dell'ansa, la somministrazione endovenosa di diuretici in bolo o infusione continua, o la combinazione di diverse classi di diuretici.

L'uso di un diuretico tiazidico o tiazidico-simile (ad es. metolazone) in combinazione con un diuretico dell'ansa inibisce il riassorbimento compensatorio del sodio tubulare distale, portando ad un aumento della natriuresi. Tuttavia, in un'analisi di propensity score matching in pazienti con SC ospedalizzati, è stato riscontrato come l'aggiunta di metolazone ai diuretici dell'ansa aumenti il rischio di ipokaliemia, iponatriemia, peggioramento della funzionalità renale e mortalità, mentre l'uso di dosi più elevate di diuretici dell'ansa non influisca negativamente sulla sopravvivenza. Sebbene i dati randomizzati che confrontano le due strategie diuretiche siano limitati, lo studio DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation)⁽⁴⁵⁾ supporta l'uso di diuretici dell'ansa per via endovenosa ad alte dosi.

Glicosidi Digitalici

Roberto Pedrinelli

I glicosidi digitalici sono farmaci estratti dai fiori, dalle foglie e dai semi della digitale lanata da cui si estrae la digossina e della digitale purpurea da cui si estrae la digitossina. La digossina è il glicoside cardioattivo di gran lunga più usato nella pratica clinica rispetto alla digitossina che peraltro non è disponibile in Italia. Ambedue i composti sono altamente lipofili (digitossina > digossina) e caratterizzati chimicamente da un nucleo steroideo, chiamato digoxigenina, che rappresenta la frazione farmacologicamente attiva cui è legato un anello lattonico e da una sequenza di glucidi chiamata digitossosio in posizione 3 (Figura 3) ⁽⁴⁶⁾.

L'assorbimento gastrointestinale della digossina è del 70-80% e la sua biodisponibilità del 95%; il 60-80% del farmaco viene escreto per via renale. Dopo somministrazione orale, l'effetto farmacologico si manifesta dopo 30-120 minuti e 5-30 minuti dopo somministrazione endovenosa. La digossina ha un volume di distribuzione pari a circa 5-10 l/kg ed è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e la placenta. Il 50-70% della digossina circolante è escreta immodificata con le urine e la sua escrezione

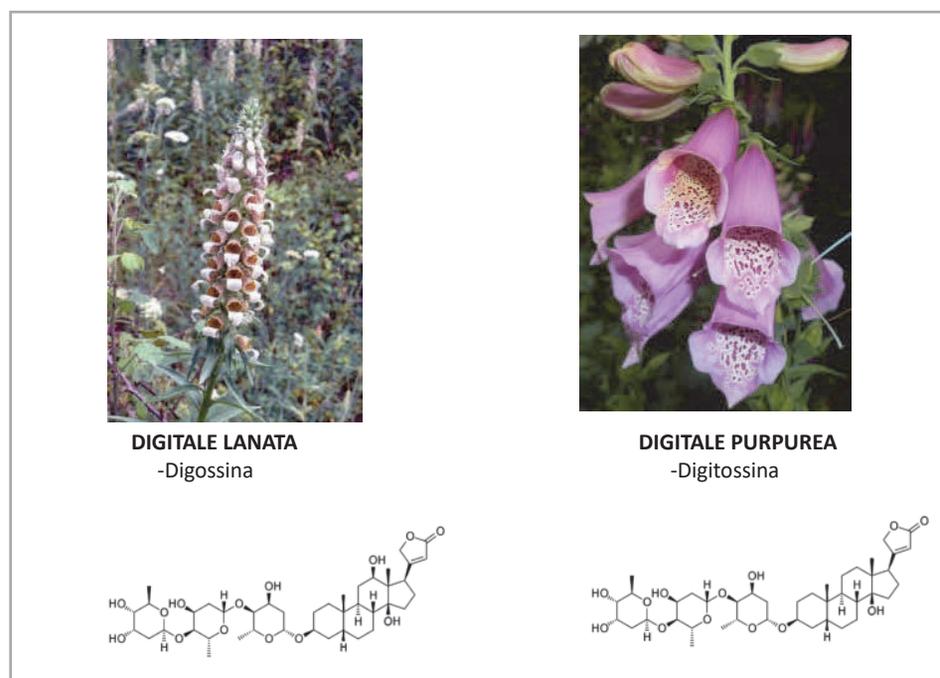


Figura 3. Fonti vegetali della digossina e digitossina e loro struttura chimica

è proporzionale alla clearance della creatinina. Non è rimossa dalla dialisi poiché la maggior parte del farmaco si lega ai tessuti extravascolari. La dose terapeutica della digossina varia fra i 5-15 mcg/Kg ed in passato veniva prescritta preceduta da una dose di carico (0.75-1.25 mg nell'arco di 24 h), che attualmente non viene più raccomandata, seguita da dosi di mantenimento (0.0625-0.25 mg/die) ⁽⁴⁷⁾.

La digitale determina effetti emodinamici, elettrofisiologici e neuro-ormonali tutti dipendenti dall'inibizione della Na^+/K^+ ATPasi che è il suo bersaglio farmacologico. A livello miocardico, la funzione della Na^+/K^+ ATPasi consiste nel ristabilire il potenziale d'azione a riposo riportando all'esterno della cellula il sodio affluito all'interno dei miocardiociti durante la fase rapida del processo di depolarizzazione. La sua inibizione farmacologica rallenta questo meccanismo causando un aumento dei livelli del sodio cui corrisponde anche una riduzione dell'efflusso di ioni calcio che ne aumenta i livelli intracellulari. Come conseguenza, più ioni calcio vengono traslocati all'interno del reticolo sarco/endoplasmatico tramite l'attività della Ca^{++} ATPasi (Figura 4A) potenziando il legame fra miosina ed actina e quindi anche l'inotropismo cardiaco (Figura 4B) cui corrisponde clinicamente un miglioramento dell'emodinamica sistemica e polmonare e della tolleranza all'esercizio fisico ⁽⁴⁸⁾. Concentrazioni più elevate di digitale incrementano ulteriormente le concentrazioni di calcio citoplasmatico facilitando l'insorgenza di post-potenziali tardivi e predisponendo allo sviluppo di aritmie che possono complicare la terapia digitalica.

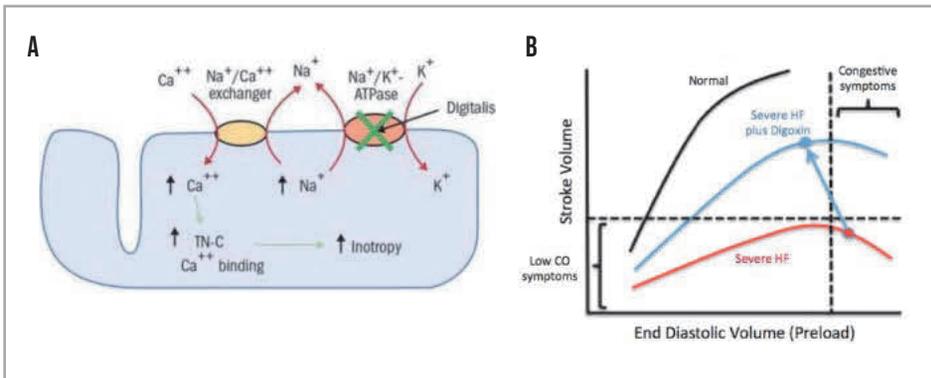


Figura 4. A: Inibizione della pompa Na^+/K^+ ATPasi da parte dei glicosidi digitalici e sue conseguenze sulla concentrazione intracellulare di ioni sodio e calcio. B: La digossina aumenta la gittata sistolica a parità di volume telediastolico migliorando la funzione sistolica e in parallelo la sintomatologia del paziente scompensato

Uso della Digossina nello Scompenso Cardiaco e nella Fibrillazione Atriale

Al 1993 risale la pubblicazione dello studio PROVED (Prospective Randomized study Of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin) eseguito su 88 pazienti con SC cronico, ridotta FE ed in ritmo sinusale in trattamento cronico con digossina randomizzati al proseguimento della terapia *od* alla sua sospensione ⁽⁴⁹⁾ che dimostrò l'efficacia del farmaco nel migliorare la tolleranza all'esercizio fisico. Stessi dati furono riportati contemporaneamente dallo studio RADIANCE (Withdrawal of Digoxin from Patients with Chronic Heart Failure Treated with Angiotensin-Converting-

Enzyme Inhibitors) confrontando gli effetti del trattamento a breve termine (12 settimane) con digossina vs placebo in 178 pazienti con le stesse caratteristiche in concomitante trattamento con diuretici ed ACEi⁽⁵⁰⁾. Pochi anni dopo, furono pubblicati i risultati dello studio clinico randomizzato DIG (Digitalis Investigation Group) che valutò per la prima (ed unica) volta gli effetti a lungo termine della digossina (0.25 mg/die in grande maggioranza) vs placebo in 6800 pazienti con SC cronico in classe NYHA II-III ed FE <45% e ritmo sinusale in trattamento concomitante con diuretici e ACEi. I risultati dello studio evidenziarono una riduzione delle re-ospedalizzazioni per riacutizzazione di SC (risk ratio: 0.72; p <0.001)⁽⁵¹⁾; la mortalità, tuttavia, non era differente. Solo circa 10 anni dopo, infatti, un'analisi post-hoc del DIG trial mostrò una riduzione significativa della mortalità totale rispetto al placebo nei pazienti con digossinemia compresa fra 0.5 e 0.9 ng/ml (29% vs 33%) in contrasto con l'aumento, seppur non significativo, in quelli con digossinemia al di sopra di quel valore. In ambedue i gruppi, tuttavia, le ospedalizzazioni per SC venivano ridotte dal trattamento con digossina, seppur più marcatamente nel gruppo con valori di digossinemia più bassi⁽⁵²⁾. Da allora, nessun altro studio clinico controllato comparabile per numerosità è stato portato a termine per confermarne o smentire i risultati del DIG. Tuttavia, svariati studi retrospettivi, analisi post-hoc di altri trial e metanalisi sono stati pubblicati sull'argomento e molti di essi hanno riportato un aumento di mortalità collegato al trattamento con digossina suscitando allarme e sfiducia nelle sue capacità terapeutiche. È tuttavia verosimile che l'aumentata mortalità in corso di trattamento con digossina sia piuttosto la conseguenza dell'utilizzo dei glicosidi in pazienti più anziani e fragili e in fasi evolutive più avanzate dello SC. Inoltre, la sicurezza dell'uso della digossina è confermata anche dal recente RATE AF (RAte control Therapy Evaluation in Atrial Fibrillation (RATE)-AF condotto in 160 pazienti scompensati, in gran parte con FE conservata, che ha non solo dimostrato la sostanziale equivalenza fra digossina e bisoprololo ma ha anche evidenziato un trend a favore della prima in una serie di endpoint quali il comportamento del NT-proBNP, qualità della vita ed eventi avversi gravi⁽⁵³⁾. Al riguardo, è probabile che ulteriori e più importanti informazioni arriveranno dallo studio DIGIT-HF (Digitoxin to Improve Outcomes in Patients with Advanced Systolic Chronic Heart Failure) che comparerà digitossina o placebo in pazienti con SC avanzato con o senza fibrillazione atriale. Questi risultati potrebbero aprire nuove prospettive all'utilizzo della digossina nello SC che, al momento, le più recenti Linee Guida limitano ai pazienti scompensati sintomatici in ritmo sinusale nonostante terapia medica ottimale (Classe II, Livello di Evidenza B) ed al controllo della frequenza in pazienti con nuovo riscontro di fibrillazione atriale tachifrequente anche in combinazione a beta-bloccanti o calcio-antagonisti (Classe I, Livello di Evidenza B)⁽⁵⁴⁾.

Intossicazione Digitalica: diagnosi e trattamento

Un capitolo importante della terapia con glicosidi digitalici riguarda i suoi effetti collaterali condizionati in modo rilevante dalla stretta finestra terapeutica⁽⁵⁵⁾. La diagnosi della intossicazione digitalica si basa evidentemente su anamnesi e riconoscimento dei sintomi che si manifestano talora in modo sfumato a livello gastrointestinale (anoressia, nausea, vomito, dolore addominale e raramente ischemia intestinale secondaria all'effetto vasocostrittore dei glicosidi ad alte dosi), neurologico (cefalea, debolezza, vertigini, apatia, confusione, ansia, depressione,

delirium, allucinazioni), visivo (turbe visive fra i quali visione sfocata con una peculiare colorazione gialla del visus). L'iter diagnostico richiede anche l'esclusione di interazioni farmacologiche con svariati farmaci, in particolare cardiologici inclusi propafenone, verapamil, amiodarone, spironolattone che aumentano i livelli circolanti di digossina⁽⁵⁶⁾. Ulteriori ed indispensabili indicazioni provengono dalla valutazione della funzione renale, dei livelli degli elettroliti plasmatici e dall'esame dell'elettrocardiogramma. L'elettrocardiogramma, in particolare, può infatti evidenziare svariati segni di intossicazione digitalica tra cui blocco atrioventricolare avanzato, asistolia, tachicardia atriale bloccata, ritmo giunzionale accelerato, extrasistolia ventricolare monomorfa o polimorfa, bi- o trigeminismo ventricolare, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare. A queste complesse alterazioni del ritmo cardiaco, sia in senso bradi- che tachiaritmico, sono addebitabili un ampio spettro di sintomi cardiologici inclusa astenia, cardiopalmo e sincope. Un contributo decisivo alla diagnosi proviene dal monitoraggio dei livelli circolanti di digossina (valori di riferimento: 0.5-0.9 mg/dL), che deve essere effettuato dopo 1-2 settimane e successivamente ogni 1-3 mesi con prelievi effettuati ad almeno 6-8 h dall'ultima somministrazione; il valore predittivo positivo di valori di digossinemia >1.6 ng/mL è molto elevata.

Il trattamento dell'intossicazione digitalica si basa sulla somministrazione di anticorpi che formano immunocomplessi con la digossina per essere eliminati per via renale. La terapia anticorpale costituisce una risorsa salvavita nei casi di assunzione incidentale o volontaria di dosi di digossina >10 mg negli adulti e >4 mg nei bambini. Al di là di essi, l'indicazione al suo uso si pone in presenza di bradi- tachiaritmie maggiori e/o potassiemia >5.0 mEq/L specie se associati a digossinemia >1.6 ng/mL secondo modalità riportate in letteratura⁽¹⁾. Altri metodi di disintossicazione dalla digossina assunta per via orale includono la somministrazione di carbone vegetale attivo che si lega alla sostanza all'interno del tratto gastrointestinale impedendone l'assorbimento sistemico e consentendone l'eliminazione per via fecale⁽⁵⁷⁾. Trattamenti fondamentali ulteriori dell'intossicazione digitalica riguardano la correzione dell'iperpotassiemia o dell'ipopotassiemia, ambedue interferenti sul legame della digitale alla pompa sodio/potassio oltre che il trattamento farmacologico standard delle complicanze bradi- e tachiaritmiche.

Inibitori del recettore If

Scipione Carerj, Davide Restelli

L'ivabradina è un farmaco bradicardizzante che modula selettivamente la corrente depolarizzante If (funny) nelle cellule del nodo del seno atriale. If è mediata dai canali HCN (Hyperpolarization-activated Cyclic nucleotid-gated channels), che sono aspecifici, attivati dalla iperpolarizzazione della membrana cellulare e modulati dalla concentrazione intracellulare di cAMP, a sua volta regolata dall'attività simpatica. La corrente If è una delle principali responsabili del potenziale d'azione spontaneo e regolare delle cellule cardiache pacemaker e la sua modulazione riduce la frequenza cardiaca sinusale. L'effetto dell'ivabradina è dose-dipendente ed eccitazione-dipendente: l'efficacia è maggiore ad elevata frequenza e il rischio di bradicardia severa iatrogena è basso. Inoltre, l'ivabradina non modifica le altre correnti ioniche cellulari e quindi non agisce sull'inotropismo e dromotropismo, avendo un'azione bradicardizzante "pura", in quanto agisce soltanto sulla genesi dell'impulso^(58,59).

L'utilizzo dell'ivabradina in HFrEF è stato studiato principalmente nel Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial (SHIFT)⁽⁶⁰⁾, pubblicato nel 2010, e disegnato per valutare l'efficacia della riduzione della frequenza cardiaca sugli outcome cardiovascolari, i sintomi e la qualità della vita. Sono stati arruolati oltre 6500 pazienti con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm, che hanno ricevuto ivabradina 5-7.5 mg bid vs placebo on top della terapia medica ottimale: in particolare, l'89% dei pazienti prendeva beta-bloccanti, il 79% ACEi, il 14% sartani, e il 61% MRA. L'ivabradina ha dimostrato di ridurre significativamente l'endpoint composito primario (mortalità cardiovascolare o ospedalizzazione per peggioramento di SC) del 18% ($p < 0.0001$) rispetto al gruppo placebo, prevalentemente riducendo le ospedalizzazioni. Fra gli endpoint secondari, l'ivabradina ha dimostrato un'efficacia significativa nella riduzione della mortalità per SC e nel miglioramento della qualità della vita (Tabella 6). Grazie a questi risultati si è potuto definire, nel paziente con HFrEF, il ruolo della frequenza cardiaca come risk marker e non solo come risk factor, con un beneficio prognostico in caso di riduzione della stessa. Tuttavia, bisogna considerare che l'ivabradina è risultata efficace nel ridurre la mortalità solamente dovuta allo SC e non da altre cause. Inoltre, successive sottoanalisi dello studio SHIFT hanno dimostrato che il beneficio dell'ivabradina sull'endpoint composito primario è risultato significativo solo nel sottogruppo di pazienti che assumevano beta-bloccanti a dosaggio $< 50\%$ della dose target o non lo assumevano⁽⁶¹⁾.

Nell'ambito di HFrEF dovuto a cardiopatia ischemica cronica, il principale studio sull'ivabradina è stato il trial BEAUTIFUL (morbidity-mortalityEvaluation of

Tabella 6. Effetti di ivabradina vs placebo sugli endpoint primario e secondari (dallo studio SHIFT)

Farmaco/Classe	Gruppo Ivabradina (n=3241)	Gruppo placebo (n=3264)	HR (IC 95%)	p value
Endpoint primario				
Morte cardiovascolare o ospedalizzazione per peggioramento di SC	793	937	0.82 (0.75-0.90)	<0.0001
Endpoint di mortalità				
Mortalità per tutte le cause	503	552	0.90 (0.80-1.02)	0.92
Mortalità cardiovascolare	449	491	0.91 (0.80-1.03)	0.128
Morte per SC	113	151	0.74 (0.58-0.94)	0.014
Altri endpoint				
Ospedalizzazione per tutte le cause	1231	1356	0.89 (0.82-0.96)	0.003
Ospedalizzazione per peggioramento di SC	514	672	0.74 (0.66-0.83)	<0.0001
Ospedalizzazione per causa cardiovascolare	977	1122	0.85 (0.78-0.92)	0.0002
Morte cardiovascolare o ospedalizzazione per peggioramento di SC o per infarto miocardico non fatale	825	979	0.82 (0.74-0.89)	<0.0001

HR, Hazard Ratio; IC, intervallo di confidenza; SC, scompenso cardiaco

the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction). Nei quasi 11.000 pazienti arruolati, l'utilizzo dell'ivabradina in top della terapia medica ottimale ha dimostrato, nel sottogruppo di pazienti con frequenza cardiaca basale ≥ 70 bpm, di ridurre l'incidenza di ospedalizzazioni per infarto miocardico e la necessità di rivascolarizzazione coronarica percutanea^(62,63).

Nel 2016 lo studio ETHIC-AHF, in un breve follow up a quattro mesi dopo ospedalizzazione per scompenso acuto, non ha dimostrato differenze su eventi clinici in pazienti con HFrEF e frequenza cardiaca >70 bpm randomizzati a beta-bloccante da solo o con ivabradina, seppure abbia dimostrato un miglioramento di alcuni parametri come la FE e i valori di BNP nel sottogruppo trattato con ivabradina⁽⁶⁴⁾. Recentemente, l'efficacia dell'ivabradina è stata valutata in associazione al sacubitril/valsartan, ed è stato osservato un effetto sinergico se prescritti simultaneamente, con una maggiore efficacia sulla normalizzazione della pressione arteriosa⁽⁶⁵⁾.

I benefici dell'ivabradina possono essere spiegati dal suo effetto sulla riduzione del rimodellamento del ventricolo sinistro, oltre ad una riduzione del post-carico per azione sull'elastanza arteriosa e ad un aumento dello stroke volume, migliorando l'accoppiamento ventricolo-arterioso senza azione inotropica negativa. Questi effetti, descritti in letteratura, sembrano potersi ricondurre alla riduzione della frequenza cardiaca, che determina un minore stress ossidativo, migliorando la distensibilità aortica e la fibrosi vascolare: questi benefici si verificano in modo sinergico con i beta-bloccanti. È stato ipotizzato un meccanismo d'azione anche sulla funzione endoteliale, ma gli studi attualmente disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive. Una riduzione della frequenza cardiaca, inoltre, migliora il flusso diastolico coronarico e riduce il consumo miocardico di ossigeno, determinando anche un effetto anti-ischemico^(66,67).

Indicazioni

Sulla base dei risultati dei trial SHIFT e BEAUTIFUL, l'ivabradina è attualmente indicata nei pazienti sintomatici affetti da HFrEF con o senza sindrome coronarica cronica.

Secondo le ultime Linee Guida della Società Europea di Cardiologia ⁽¹⁾, nella terapia per l'HFrEF l'ivabradina dovrebbe essere considerata, con Classe di Raccomandazione IIa e Livello di Evidenza B, per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e di morte cardiovascolare in pazienti sintomatici, con FE \leq 35%, in ritmo sinusale e con frequenza cardiaca a riposo $>$ 70 bpm, nonostante terapia a dosaggio evidence-based con beta-bloccanti, ACEi/ARNI e MRA.

Inoltre, l'ivabradina dovrebbe essere considerata, con Classe di Raccomandazione IIa e Livello di Evidenza C, per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e di morte cardiovascolare in pazienti sintomatici, con FE \leq 35%, in ritmo sinusale e con frequenza cardiaca a riposo $>$ 70 bpm che non tollerano o hanno controindicazioni a terapia con beta-bloccante on top della restante terapia raccomandata.

Dalle Linee Guida emerge comunque l'importanza di iniziare e titolare alla dose target la terapia beta-bloccante prima di considerare l'ivabradina.

In pazienti con sindrome coronarica cronica e SC sintomatico dovuto a cardiopatia ischemica e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (FE \leq 35%), invece, l'ivabradina dovrebbe essere considerata, con Classe di Raccomandazione IIa e Livello di Evidenza B, per ridurre la morbilità e la mortalità in caso di ritmo sinusale e frequenza cardiaca $>$ 70 bpm nonostante terapia medica adeguata con beta-bloccanti, ACEi e MRA ⁽⁶⁸⁾.

Infine, in pazienti con HFmrEF non ci sono al momento dati sufficienti a trarre conclusioni ⁽¹⁾. La dose iniziale di ivabradina raccomandata è di 5 mg bid., con una dose massima di 7.5 mg bid ⁽¹⁾ (Tabella 7).

L'ivabradina è in generale un farmaco ben tollerato. L'effetto collaterale più comune è la bradicardia sintomatica, che si verifica nel 3-10% dei pazienti ed è causa di sospensione del farmaco nell'1% circa dei casi. Un altro possibile effetto collaterale è la fibrillazione atriale. L'Ivabradina inoltre allunga l'intervallo QT, ma non il QTc, e non sembra aumentare il rischio per aritmie ventricolari maligne. Il più comune effetto collaterale non cardiovascolare è la manifestazione di fosfeni o altri disturbi visivi, a causa dell'inibizione di correnti retiniche. Andrebbe evitato l'impiego dell'ivabradina in caso di severa disfunzione epatica o insieme ad altri inibitori di CYP3A4, come verapamil e diltiazem, per l'alto rischio di bradicardia. Non è richiesto un aggiustamento della posologia in pazienti con ridotta funzione renale, anche se non ci sono dati sufficienti in caso di eGFR $<$ 15 ml/min. Infine, l'ivabradina è controindicata in caso di instabilità cardiovascolare, stroke, ipotensione severa, bradicardia, fibrillazione atriale ⁽⁶⁹⁾.

Tabella 7. Schema posologico dell'ivabradina

	FC \geq 60 bpm	50 bpm $<$ FC $<$ 60 bpm	FC \leq 50 bpm o sintomi di bradicardia
Dose iniziale consigliata	5 mg bid (possibile 2.5 mg bid se età $>$ 75 anni)	-	-
Titolazione dopo 2 settimane di trattamento	7.5 mg bid	Proseguire la posologia praticata	2.5 mg bid o STOP

FC, frequenza cardiaca; bid, bis in die

Ferro Carbosimaltoso

Maurizio Volterrani

Il ferro (Fe) è un elemento che svolge un ruolo fondamentale nel corpo umano in quanto è coinvolto nel trasporto di ossigeno dall'emoglobina, nella produzione di energia mitocondriale ed in alcuni processi enzimatici⁽⁷⁰⁾. Il Fe complessivo immagazzinato nel nostro organismo varia tra i 3 ed i 5 gr (di cui i 2/3 usati dall'emoglobina), ma quello legato alla ferritina è molto meno (800-100 mg nell'uomo, 300-500 mg nella donna). La carenza di Fe interessa l'eritropoiesi ed interviene direttamente sul metabolismo cellulare e tissutale, come quelle dei mitocondri, del muscolo scheletrico e del sistema nervoso. La ferritina e la transferrina sono due enzimi fondamentali nel metabolismo del Fe perché svolgono un ruolo chiave nel suo immagazzinamento e trasporto. La ferritina immagazzina il Fe nei tessuti e determina in pratica l'ammontare delle riserve di questo metallo trasportando il Fe nel plasma e nei fluidi extracellulari. Il complesso ferro-transferrina è fissato dal recettore per la transferrina sulla membrana delle cellule che richiedono ferro, a cui fa seguito l'internalizzazione della transferrina determinando il passaggio di Fe nell'ambiente intracellulare. Il livello di ferro circolante può diminuire a causa della ritenzione di ferro nei macrofagi del sistema reticoloendoteliale e del diminuito assorbimento intestinale di ferro⁽⁷¹⁾. La ritenzione di ferro nei macrofagi e il ridotto assorbimento del ferro da parte delle cellule intestinali sono correlati all'aumentata sintesi di epcidina, un peptide recentemente scoperto prodotto dal fegato che svolge un ruolo centrale nella regolazione del metabolismo del ferro⁽⁷²⁾ (Figura 5).

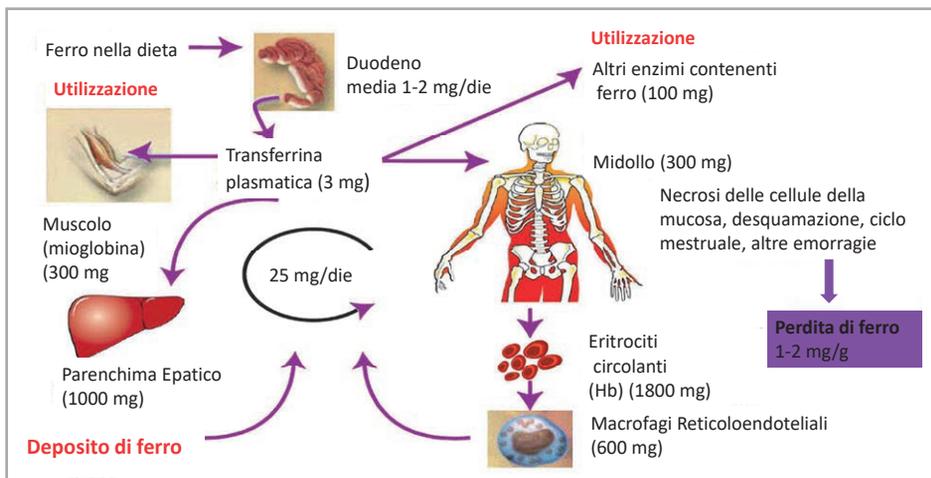


Figura 5. Metabolismo, utilizzo, deposito e circolo del ferro nel soggetto sano

Due sono le tipologie di Iron Deficiency (ID): assoluta e funzionale. La carenza di Fe assoluta è dovuta ad uno sbilanciamento tra l'iron uptake e l'utilizzazione del Fe o la sua perdita, sostanzialmente dovute a perdite sanguigne (croniche o acute) o a mancato apporto adeguato nella dieta. Quella funzionale è dovuta invece ad una mancata o scorretta utilizzazione del Fe, secondaria a processi infiammatori, infettivi o malattie croniche. I numerosi registri sullo SC ci dicono che circa l'80% di pazienti con SC acuto ed il 40-50% di quelli con SC cronico mostrano carenza di Fe e che questa concorre ad incrementare il rischio di eventi indipendentemente dalla presenza o meno di anemia. Nel paziente con SC la carenza di Fe determina una ridotta capacità funzionale che si traduce nella riduzione progressiva delle attività quotidiane e in un peggioramento della qualità di vita⁽⁷³⁾. Inoltre, aumenta mortalità e morbilità in questi pazienti e porta ad un maggiore rischio di precoci riammissioni in ospedale e a una degenza prolungata. La definizione universalmente accettata per la carenza di Fe è la presenza di valori di ferritina <100 µg/L o, se compresi tra 100 e 299 µg/L, una saturazione della transferrina <20%. La ferritina sierica con valori <100 µg/L definisce l'ID assoluto; mentre con valori tra 100 e 299 µg/L con saturazione della transferrina <20% definisce l'ID funzionale. Le ultime Linee Guida ESC 2021⁽¹⁾ raccomandano di determinare i livelli ematici di Fe in tutti quei pazienti che hanno una recente diagnosi di SC e durante il loro follow-up, estendendo inoltre l'indicazione al trattamento con Fe ev (Ferro CarbosioMaltosio, FCM) non solo nello SC cronico (Raccomandazione di Classe IIa Livello di Evidenza B per ridurre i sintomi, migliorare la capacità funzionale e la qualità della vita) ma, sulla base di risultati recenti, anche in quello acuto o "worsening HF" (Raccomandazione di Classe IIa Livello di Evidenza B per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC), secondo la recente definizione⁽⁷⁴⁾.

Trattamento della Iron Deficiency nello scompenso cardiaco

Gli integratori di Fe orali, quali il fumarato ferroso, il gluconato ferroso ed il solfato ferroso, rappresentano un'opzione economica e di facile somministrazione, ma possono generare una intolleranza da farmaci (principalmente disturbi gastrointestinali), una ridotta diversità del microbiota e l'azione contrastante dell'epcidina può impedire un efficace assorbimento di ferro aggiuntivo⁽⁷⁵⁾.

Inoltre, l'efficacia dell'assorbimento del Fe nella dieta può essere ostacolata da molti altri fattori, come il cibo (ad esempio, i polifenoli ed i fitati nel tè e nel caffè)⁽⁷⁶⁾, i farmaci (ad esempio, integratori di Ca⁺⁺ e inibitori della pompa protonica)⁽⁷⁷⁾, e comorbidità quali edema intestinale e le infiammazioni.

Infatti, in uno studio clinico randomizzato, in pazienti con SC cronico e FE ridotta, la somministrazione orale di Fe non ha determinato alcun miglioramento della capacità funzionale, ne' ha modificato quelli che vengono definiti "hard endpoint" come ospedalizzazioni o mortalità, perché non è stato in grado di ripristinare i valori di ferritina o di saturazione di transferrina entro il range fisiologico⁽⁷⁸⁾, suggerendo quindi che la carenza di Fe nello SC è un problema più complesso rispetto alla semplice mancanza nella dieta. Al contrario, l'infusione endovenosa corregge rapidamente i livelli di Fe, bypassando l'assorbimento gastrointestinale e tutti i problemi associati a questa via di somministrazione. Ciascuna infusione può essere accuratamente adattata al peso corporeo ed ai livelli di emoglobina utilizzando l'equazione di Ganzoni (dose=peso corporeo (kg)*[15-emoglobina reale (g/dL)]*2,4+500mg). Questo approccio è associato a meno disturbi gastrointestinali e intolleranza ai

farmaci rispetto ai regimi orali ed è più adatto a chi ha carenza funzionale di Fe⁽⁷⁹⁾. Numerosi dati sono stati prodotti nell'ultimo decennio a proposito di terapia ev con Fe. La maggior parte dei trials ha utilizzato FCM, grazie alla sua forza di penetrazione della barriera gastrica associata ad una ottima tollerabilità⁽⁸⁰⁾, nonostante possa essere somministrato anche a dosi relativamente alte (750 mg) e in tempi brevi. Si tratta infatti di un complesso metallico stabile, polinucleare, ad alto peso molecolare, contenente ferro, che lo rende disponibile in maniera controllata dopo l'assunzione e regola la fuoriuscita dal sistema reticolo endoteliale cellulare rilasciando una quantità inferiore di Fe labile che potrebbe avere effetti tossici. In Figura 6 è rappresentato il percorso del paziente con SC e deficit di ferro.

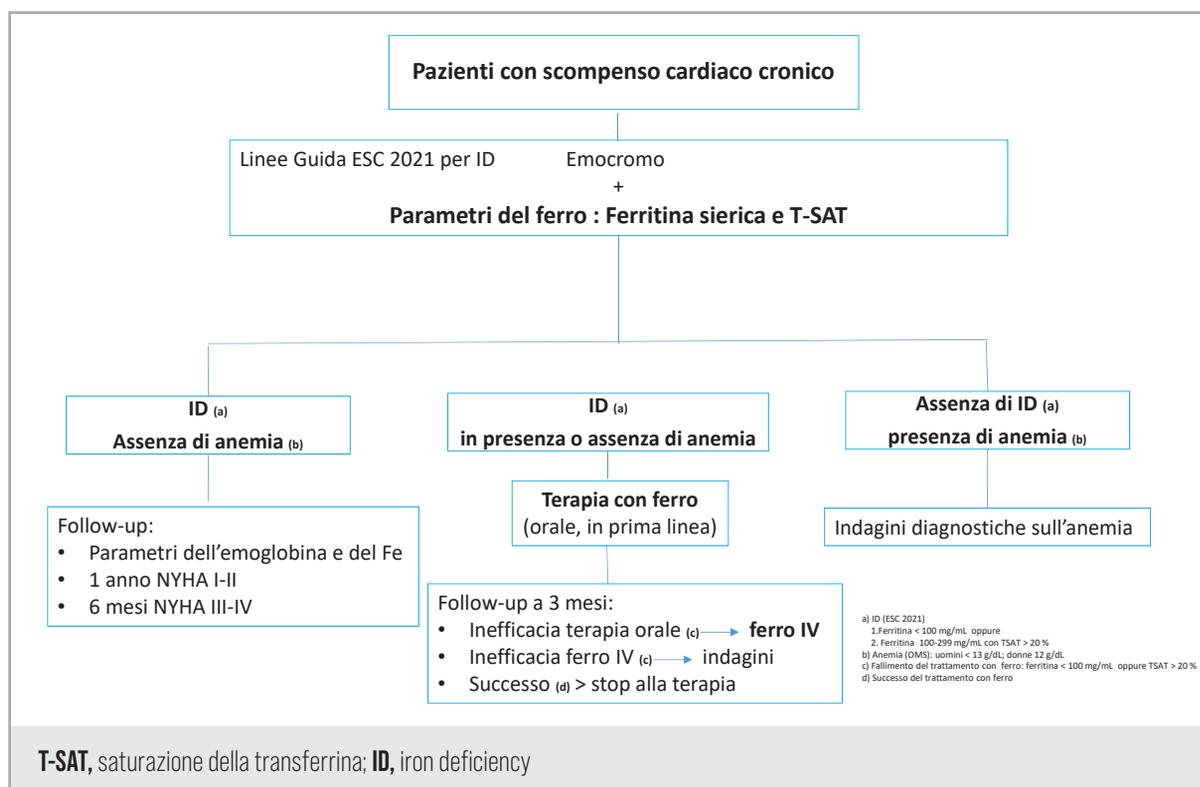


Figura 6. Gestione dell'anemia nel paziente con scompenso cardiaco

Modificato da #ref1

FCM nello scompenso cardiaco cronico

Il FAIR-HF (Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) è il più ampio studio randomizzato effettuato sino ad oggi⁽⁸¹⁾. I pazienti (n=459) con SC e ID, con anemia (emoglobina 9.5–12.0 g/dL) oppure in assenza di anemia (emoglobina 12.0–13.5 g/dL), sono stati randomicamente assegnati 2:1 ad infusione di FCM (n=304) oppure a infusioni di soluzione salina (n=155). Il trattamento con FCM ha aumentato i livelli di ferritina in tutti i pazienti e si è associato ad un modesto aumento di emoglobina solo nei pazienti anemici (0.9 g/dL; p < 0.001 versus il gruppo di controllo), ma non in quelli senza anemia (0.2 g/dL; p = 0.21). Questa formulazione di Fe ev ha migliorato l'indice composito globale e la classe NYHA (entrambi p < 0.001), che era l'endpoint primario. L'effetto benefico del Fe è risultato

similare nei pazienti con e senza anemia alla prima visita. La qualità della vita ed il 6MWT sono migliorati anch'essi. Tuttavia non ci sono stati significativi effetti sulla mortalità per tutte le cause (3.4% versus 5.5%, FCM versus gruppo di controllo) o verso prime ospedalizzazioni (17.7% versus 24.8%). Il FCM è generalmente risultato ben tollerato e gli effetti collaterali sono stati perlopiù disturbi gastro-intestinali e reazioni cutanee nella sede dell'infusione. Il disegno dello studio CONFIRM-HF (A Study to Compare the Use of Ferric carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency)⁽⁸²⁾ è molto simile a quello del FAIR-HF; la differenza risiede nella dose più alta di FCM somministrata per un periodo più lungo (52 settimane). I pazienti (n=304) con FE ≤45%, BNP o NT-proBNP più elevato e ID sono stati randomizzati 1:1 ad infusione di FCM (n=152) oppure placebo (soluzione salina; n=152). Il FCM ha migliorato in modo statisticamente significativo l'endpoint primario, capacità funzionale, valutata con 6MWT, alla 24° settimana rispetto al gruppo con placebo, beneficio che si confermava 12 mesi di follow-up.

La metanalisi di Anker et al.⁽⁸³⁾ ha studiato gli effetti dell'infusione di ferro sugli outcomes cardiovascolari maggiori. Gli autori hanno esaminato i dati di singoli pazienti estratti da 4 studi clinici randomizzati, comparando il FCM verso placebo in 829 pazienti con HFrEF e ID, 504 randomizzati a FCM e 335 a gruppo di placebo. Il 90 % circa di pazienti inseriti nella metanalisi erano stati arruolati negli studi FAIR-HF e CONFIRM-HF. Anker ed al. conclusero che il gruppo di pazienti trattato con FCM era associato a tassi più bassi di ospedalizzazioni ricorrenti per eventi cardiovascolari e mortalità cardiovascolare (rate ratio, 0.59; 95% CI, 0.40–0.88; p =0.009), ma anche ospedalizzazioni ricorrenti per SC e mortalità cardiovascolare (rate ratio, 0.53; 95% CI, 0.33–0.86; p =0.011), e ospedalizzazioni ricorrenti per eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause (rate ratio, 0.60; 95% CI, 0.41–0.88; p =0.009). L'infusione di Fe non è risultata associata con l'aumentato rischio di eventi avversi.

FCM nello scompenso cardiaco acuto

Nello studio AFFIRM-HF l'effetto della terapia con FCM è stato testato in pazienti ricoverati per un episodio di SC acuto, con carenza di Fe e FE inferiore al 50%. L'endpoint primario (combinato di ospedalizzazioni e mortalità cardiovascolare) non è stato raggiunto (seppure con RR: 0,79 ma con p <0.059). Tuttavia, veniva confermata l'efficacia di FCM ev in questi pazienti sulla riduzione del numero delle ospedalizzazioni (RR:0,76% e p <0.017), indipendentemente dal sottogruppo di pazienti analizzato. In realtà i dati potrebbero essere stati resi meno affidabili dalla situazione contingente. Infatti durante lo studio, la situazione pandemica (infezione Covid-19) ha reso decisamente meno puntuali e correttamente gestiti i momenti di follow-up dei pazienti arruolati, con alterazione quindi dei dati finali. Per tale motivo, i ricercatori hanno effettuato una ulteriore analisi (sensitivity analysis) utilizzando dati di pazienti arruolati e gestiti completamente prima della fase di lockdown. I risultati di questa analisi mostrano il raggiungimento degli endpoint primario e dei secondari, prospettando la necessità di ulteriori approfondimenti. Infine, utilizzando i dati dello studio AFFIRM, Jankowska et al.⁽⁸⁴⁾ hanno mostrato gli effetti di FCM sulla qualità di vita attraverso l'analisi dei dati dei questionari Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12), somministrati ai partecipanti durante lo studio. I risultati mostrano un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti trattati con FMC a partire dalla 4a settimana dopo l'inizio del trattamento, che veniva mantenuto sino alla 24° settimana di follow-up.

Gli inibitori del riassorbimento del potassio

Ilaria Ragnatela, Natale Daniele Brunetti

Il potassio (K^+) è tra i principali elettroliti intracellulari dell'organismo umano. La sua concentrazione plasmatica è mantenuta entro un ristretto range (3.5-5.0 mEq/L) grazie a diversi meccanismi omeostatici che vedono come attore protagonista soprattutto il rene.

Una fine regolazione del mantenimento di adeguate concentrazioni di K^+ a livello extracellulare ed intracellulare è necessaria, dato il ruolo chiave di questo catione nel mantenimento della pressione oncotica, nei meccanismi di attivazione enzimatica e sintesi proteica, nella genesi del potenziale di riposo della membrana cellulare e nella trasmissione dell'impulso nei tessuti eccitabili. Negli organismi animali il K^+ è fondamentale per il corretto funzionamento di muscolatura, rene, sistema cardiovascolare e sistema nervoso.

L'iperkaliemia è definita come una concentrazione sierica di K^+ superiore a 5.0 mEq/L, a sua volta ulteriormente classificabile in lieve (5.0-5.5 mEq/L), moderata (5.6-6.0 mEq/L) e severa (>6 mEq/L). È una condizione spesso asintomatica, ma può manifestarsi clinicamente con: alterazioni dell'umore, irritabilità, fiato corto, palpitazioni, polso flebile e irregolare, nausea, vomito, diarrea o costipazione, parestesie a livello di arti inferiori e superiori, crampi, debolezza muscolare fino alla paralisi e, nei casi più gravi, insufficienza respiratoria, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco e morte improvvisa.

Alterazioni elettrocardiografiche tipiche dell'iperkaliemia, più marcate quanto maggiori sono i livelli sierici di K^+ , sono rappresentate da: appiattimento dell'onda P, blocco atrio-ventricolare di I grado, slargamento del QRS, soprasslivellamento del tratto ST, soprattutto nelle derivazioni precordiali destre, onde T ipervoltate e appuntite.

Si parla di ipokaliemia per valori sierici di K^+ inferiori a 3.5 mEq/L. Clinicamente può manifestarsi con debolezza muscolare, crampi, paralisi, poliuria e polidipsia, costipazione, ileo paralitico, aritmie atriali e ventricolari. A livello elettrocardiografico può manifestarsi con: blocco atrio-ventricolare di I o II grado, sottoslivellamento del tratto ST, allungamento del QT, onde T ipovoltate, comparsa di onda U.

Tanto l'iperkaliemia quanto l'ipokaliemia sono associate a più elevati tassi di mortalità e di eventi cardiovascolari maggiori (MACE).

Analizzando la prevalenza dell'iperkaliemia in alcune categorie di pazienti, è possibile osservare come tale disonia può interessare il 40-50% dei pazienti con insufficienza renale cronica in stadio avanzato, il 40% dei pazienti affetti da SC, il

17% dei pazienti affetti da diabete mellito, dall'8 al 17% dei pazienti con ipertensione arteriosa refrattaria, il 2-3% della popolazione generale.

Inoltre, in tutte queste categorie, il rischio di iperkaliemia è maggiore nei pazienti in trattamento con RAAS inibitori/ARNI e l'iperkaliemia risulta essere un fattore limitante per l'inserimento e la titolazione di tali farmaci. Un'analisi retrospettiva basata su un registro statunitense, ha dimostrato che in un periodo di 5 anni il 32.8% di pazienti in trattamento con RAASi è andato incontro ad almeno un episodio di iperkaliemia. In seguito a tale episodio, tra i pazienti con livelli di K^+ compresi tra 5.1 e 5.4 mEq/L, nel 38% dei casi si era resa necessaria la sospensione o la riduzione del dosaggio dei RAASi, questa percentuale saliva al 47% nei soggetti con valori di K^+ superiori a 5.5 mEq/L.

Esaminando sottogruppi di pazienti (insufficienza renale cronica III-IV stadio, SC, diabete e popolazione generale), in ognuno di essi si è registrato un aumento della mortalità in caso di necessità di ridurre il dosaggio dei RAASi e, a maggior ragione, in caso di sospensione della terapia. Nei pazienti con SC, la mortalità passa dal 13.7% nei pazienti che assumono dosaggio ottimale di RAASi al 27.7% nei pazienti che assumono RAASi a dosaggio ridotto, al 30.7% nei pazienti che hanno sospeso la terapia⁽⁸⁵⁾.

Analizzando l'incidenza dell'iperkaliemia nei diversi trials clinici sul trattamento dello SC (CONSENSUS, CHARM, RALES, EPHEBUS, EMPHASIS, TOPCAT, PRESERVE), è evidente che tale disonia costituisca un problema che interessa trasversalmente tutti i farmaci appartenenti alla famiglia dei RAASi (ACEi, sartani e MRA) e più recentemente ARNI. Emerge inoltre come l'iperkaliemia rappresenti un fattore limitante per la titolazione dei RAASi e sia, invece, spesso causa di riduzione dei dosaggi e sospensione della terapia. Trevisan M. et al. hanno analizzato i dati di 16726 pazienti in trattamento con spironolattone o eplerenone e hanno osservato che circa il 18.5% dei pazienti ha sperimentato almeno un episodio di iperkaliemia nel primo anno di trattamento. In seguito all'episodio di iperkaliemia, il 43% dei pazienti ha interrotto la terapia con MRA e il 23% ha interrotto quella con ACEi o ARBs⁽⁸⁶⁾.

Gestione dell'iperpotassiemia

Una delle possibili soluzioni potrebbe essere la dieta a basso contenuto di potassio, cercando di limitarne l'assunzione a meno di 2.4 g/die. Questo approccio riserva però molti limiti pratici, soprattutto perché i cibi ricchi in potassio, tra cui frutta e verdura, sono in definitiva i cibi "salutari", la cui eliminazione dalla dieta potrebbe avere più effetti negativi che positivi.

Un'altra opzione potrebbe essere rappresentata dall'uso di diuretici dell'ansa e tiazidici. L'efficacia di questo approccio terapeutico è condizionata tuttavia dalla funzione renale residua. Pertanto, i diuretici potrebbero essere utilizzati nei pazienti con funzione renale sufficiente a garantire un'adeguata risposta, con eventuali infusioni endovenose di soluzione fisiologica compensative, in grado di garantire il bilancio idro-salino. Il rischio sarebbe altrimenti quello di provocare disidratazione, con peggioramento della funzione renale e conseguente ridotta escrezione di K^+ per scarso apporto ematico a livello renale.

Altra possibile strategia è rappresentata dalla riduzione dei dosaggi dei RAASi in terapia o, quando inevitabile, la sospensione degli stessi. In tal modo, tuttavia, si perde il ruolo protettivo di questi farmaci a livello cardiovascolare e renale, impattando

negativamente sulla prognosi.

Un'altra possibilità è rappresentata dall'utilizzo di Sodio Polistirene Sulfonato (SPS), una resina a scambio cationico che scambia Na^+ con K^+ nel tratto gastroenterico, aumentando la quota di K^+ eliminato con le feci. I primi effetti del SPS sui livelli sierici di K^+ cominciano tuttavia a manifestarsi dopo almeno 24 ore dall'inizio della somministrazione. L'efficacia a lungo termine di questo farmaco non è mai stata provata e, inoltre, la sua somministrazione è controindicata per valori sierici di K^+ inferiori a 5 mEq/L. È responsabile di non pochi effetti collaterali, tra cui irritazione gastrica, anoressia, nausea, vomito, costipazione o diarrea. Un effetto indesiderato raro, ma quasi sempre fatale, è rappresentato dalla necrosi intestinale, generalmente a carico di ileo e colon. Inoltre, il sapore poco piacevole e la consistenza 'sabbiosa' sono due fattori che compromettono significativamente la compliance da parte del paziente.

Per ridurre i valori di K^+ è possibile somministrare calcio gluconato per via endovenosa: il calcio antagonizza gli effetti dell'iperkaliemia a livello cardiaco, innalzando la soglia del potenziale d'azione.

La somministrazione di insulina e soluzione glucosata per via endovenosa può facilitare l'ingresso del K^+ all'interno delle cellule e ridurre la potassiemia. Particolare attenzione va posta al monitoraggio della glicemia, pertanto questa opzione può essere utile in acuto ma poco pratica in cronico.

L'emodialisi può essere utilizzata in casi selezionati di iperkaliemia severa, quando il trattamento medico d'emergenza non ha sortito effetto.

La scelta dell'approccio terapeutico è particolarmente insidiosa, soprattutto nel paziente affetto da SC cronico in trattamento con RAASi/ARNI. Ridurre i dosaggi o addirittura sospendere questi farmaci equivale a rinunciare ad una potente arma di cui è ampiamente dimostrata l'efficacia in termini di riduzione della mortalità.

Nuovi potassium binder nel trattamento dell'iperpotassemia

In aggiunta a quanto già attualmente disponibile, la ricerca in ambito di farmacologia cardiovascolare ha ulteriormente ampliato le opzioni terapeutiche disponibili per la gestione dell'iperpotassemia. Due nuove molecole che inibiscono l'assorbimento gastrointestinale del K^+ , Sodio Zirconio Ciclosilicato (SZC) e Patiromer, sono state proposte come alternativa più efficace e sicura all'SPS.

Il patiromer è un polimero organico a basso peso molecolare, insolubile, non assorbibile sistemicamente, si presenta come una polvere igroscopica di colorito giallo-marrone. Agisce prevalentemente a livello del tratto distale del colon, scambiando cationi con ioni Ca^{++} (è uno scambiatore aspecifico di cationi). Al contrario del SZC non interferisce con gli ioni Na^+ , per cui sarebbe da preferire in quei pazienti che non tollererebbero neanche minimi aumenti del carico di Na^+ . L'inizio di azione si osserva circa sette ore dopo la prima somministrazione, la normokaliemia si raggiunge generalmente entro una settimana. I principali effetti indesiderati sono rappresentati da disturbi gastrointestinali (diarrea, costipazione, dolori addominali e vomito) e ipomagnesemia.

Il SZC è uno scambiatore di cationi, inorganico, con struttura cristallina, insolubile, con alta selettività per il K^+ . Questa elevata selettività (25 volte superiore a quella per il

Ca²⁺ e per il Mg²⁺) è dovuta alla presenza, nella sua struttura chimica, di micropori di circa 3 Angstrom, equivalenti al diametro dello ione di K⁺. Si presenta alla vista come una polvere cristallina bianca, è inodore, insapore ed insolubile. Non viene assorbito sistemicamente, non è metabolizzato ed è eliminato per il 99% a livello fecale. Esplica la propria azione lungo tutto il tratto gastrointestinale, scambiando ioni Na⁺ e H⁺ con ioni K⁺. Inizia ad agire già un'ora dopo la prima somministrazione, nell'84% dei casi bastano 24 ore per ottenere normokaliemia, nel 98% dei casi la kaliemia si normalizza entro 48 ore. Grazie alla sua elevata selettività, il SZC non ha effetti sulla concentrazione plasmatica di Ca²⁺ e Mg²⁺. Il principale effetto indesiderato è rappresentato dal possibile edema periferico, mentre gli effetti sul tratto gastrointestinale (diarrea, costipazione, dolori addominali) sono generalmente di lieve entità.

Potassium binder nel trattamento del paziente con scompenso cardiaco

L'efficacia clinica dei nuovi potassium binders è stata testata in una serie di trials clinici.

In uno studio multicentrico, prospettico, di Weir et al.⁽⁸⁷⁾, sono stati arruolati pazienti con insufficienza renale di stadio III o IV, in trattamento da almeno 28 giorni con uno o più RAASi, con valori sierici di K⁺ tra 5.1 e 6.5 mEq/L e trattati con patiromer. L'endpoint primario in questa prima fase era rappresentato dalla variazione media tra il valore di K⁺ sierico basale e quello rilevato alla fine delle prime 4 settimane di trattamento. Alla fine della quarta settimana i pazienti che hanno raggiunto valori sierici di K⁺ tra 3.8 e 5.1 mEq/L sono stati arruolati in una seconda fase randomizzata, in singolo cieco, della durata di 8 settimane, durante la quale sono stati assegnati al gruppo placebo o al gruppo di proseguimento del trattamento con patiromer. L'endpoint primario in questa seconda fase era la differenza tra le variazioni medie dei valori sierici di K⁺ nei due gruppi nelle prime 4 settimane. Alla fine della quarta settimana il 76% dei pazienti ha raggiunto valori di K⁺ tra 3.8 e 5.1 mEq/L, mentre nella seconda fase si è osservato un incremento medio dei valori di K⁺ maggiore nella popolazione assegnata al gruppo placebo (0.72 mEq/L), rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento con patiromer (0 mEq/L). Tra i pazienti del gruppo placebo, nel 60% dei casi si è riscontrato almeno un valore di K⁺ al sopra di 5.5 mEq/L rispetto al 15% dei pazienti in trattamento con patiromer.

L'efficacia clinica del SZC è stata testata in una serie di trial clinici. Nel trial HARMONIZE, uno studio clinico di fase 3, pazienti ambulatoriali con almeno due valori di K⁺ >5 mEq/L sono stati randomizzati a SZC o placebo dopo una prima fase di terapia in open-label. Si è osservata una riduzione significativa e mantenuta nel tempo dei valori sierici di K⁺, con un tempo medio necessario per ottenere la normalizzazione dei livelli di K⁺ di 2.2 ore. L'84% dei pazienti ha raggiunto la normokaliemia in 24 ore e il 98% in 48 ore⁽⁸⁸⁾.

Lo studio ZS-005 ha arruolato pazienti con due valori consecutivi di K⁺ >5.1 mmol/L a SZC o placebo: sono stati esclusi dallo studio pazienti con pseudoiperkaliemia, filtrato renale <15 ml/min/1.73 m² o sottoposti a dialisi. Il 99% dei pazienti ha raggiunto valori sierici di K⁺ compresi tra 3.5 e 5.0 mEq/L entro 72 ore. Nell'88% dei casi il K⁺ sierico si è mantenuto nei 12 mesi di trattamento al di sotto di 5 mEq/L, nel 99% dei casi al di sotto di 5.5 mEq/L. Inoltre, è stato evidenziato come in media dopo

circa 7 giorni dall'ultima somministrazione di SZC, si è verificato un effetto rebound con ritorno a valori sierici di $K^+ >5$ mEq/L. Il dato conferma come la correzione dell'iperpotassiemia in alcune categorie di pazienti non costituisca solo un'urgenza occasionale, ma una necessità di gestione di tali pazienti in cronico.

È estremamente interessante osservare come nel sottogruppo dei pazienti in trattamento con RAASi, solo l'11% dei pazienti ha dovuto sospendere i farmaci appartenenti a questa classe, mentre nel 74% dei casi il trattamento è stato proseguito e nel 13% il dosaggio dei RAASi è stato aumentato o, nel 14% dei casi, il trattamento con RAASi è stato iniziato ex novo⁽⁸⁹⁾.

Una recente metanalisi ha raccolto ed interpretato i risultati di dodici studi clinici randomizzati, per un totale di 2800 pazienti con iperkaliemia e in trattamento con inibitori dell'assorbimento del potassio, dimostrando che il trattamento con potassium binders è significativamente in grado di facilitare l'ottimizzazione della terapia con MRA⁽⁹⁰⁾.

Una network meta-analisi di Lizaraso-Soto et al. ha analizzato i dati combinati di 11 trials clinici per un totale di 2279 pazienti, con lo scopo di confrontare l'efficacia dei diversi agenti leganti il potassio (SZC, SPS e patiromer) in relazione alla loro capacità di indurre normokaliemia. Dall'analisi dei dati è emerso che il trattamento più efficace è rappresentato da SZC 15 g/die⁽⁹¹⁾.

La mole di dati e di evidenze a supporto dell'efficacia dei potassium binder nel controllo dei valori di potassiemia nei pazienti con insufficienza renale cronica e SC ha infine trovato riconoscimento anche nelle più recenti Linee Guida⁽¹⁾, che ne raccomandano l'utilizzo nei pazienti in trattamento con RAASi ed iperkaliemia ricorrente o persistente in presenza di un valore sierico di $K^+ >5$ mEq/L.

Vericiguat e Omecamtiv Mecarbil

Stefania Paolillo

Un setting rilevante nell'ambito della gestione farmacologica dello SC, è il paziente che proviene da un recente episodio di riacutizzazione, in cui è indispensabile una rapida ottimizzazione del trattamento nella cosiddetta fase di transizione, al fine di evitare ulteriori e precoci riospedalizzazioni/riacutizzazioni. In tale contesto di inseriscono due recenti farmaci, vericiguat, già presente nelle Linee Guida ESC 2021⁽¹⁾, ed omcmtiv mecarbil, in corso di valutazione in FDA.

Vericiguat

Vericiguat è uno stimolatore diretto della guanilato ciclasi solubile (sGC), enzima che catalizza la conversione del guanosintrifosfato (GTP) in guanosina monofosfato ciclico (cGMP) e pirofosfato, agendo attraverso un sito di legame indipendente dall'ossido nitrico (NO). IL cGMP attiva una serie di pathway responsabili di effetti favorevoli a livello cardiaco, renale e vascolare, quali riduzione della stiffness miocardica, del rimodellamento ventricolare sinistro e della fibrosi, riduzione della stiffness vascolare e di vasocostrizione, riduzione del riassorbimento di acqua e sodio ed aumento della perfusione renale. In condizioni quali lo SC, la disfunzione endoteliale e la presenza di specie reattive dell'ossigeno riducono la biodisponibilità di NO, riducendo di conseguenza l'attività della sGC ed il rilascio di cGMP. Vericiguat oltre a stimolare l'attività della sGC, agisce anche aumentando la sensibilità dell'enzima al poco NO circolante, ovvero stabilizzando il suo legame al binding site. In cardiologia disponiamo già di altri farmaci che agiscono su tale meccanismo, ma in modo indiretto, quali i nitrati che aumentano la biodisponibilità di NO, stimolando quindi l'attività della sGC, e gli inibitori della 5-fosfodiesterasi (PDE5), che limitano l'idrolisi di cGMP, aumentandone la presenza in circolo. Nel caso di vericiguat l'azione è diretta sul sistema enzimatico. Vericiguat è stato studiato nel trial VICTORIA (Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction)⁽⁹²⁾, studio randomizzato e controllato, che ha arruolato 5050 pazienti con FE \leq 45%, in classe NYHA II-IV, con un recente episodio di riacutizzazione di SC (ospedalizzazione nei precedenti 3 mesi, ospedalizzazione nei precedenti 3-6 mesi, necessità di diuretico ev in assenza di ospedalizzazione), randomizzati a ricevere vericiguat, titolato ogni due settimane fino a 10 mg, o placebo on top della terapia farmacologica per HFrEF (il 60% dei pazienti era in trattamento con triplice terapia con ACEi/ARNI, beta-bloccanti ed MRA). Il follow-up mediano è stato di 10.8 mesi e l'endpoint primario dello studio

era un composito di morte cardiovascolare o prima ospedalizzazione per SC. Vericiguat è stato responsabile di una significativa riduzione del rischio dell'endpoint primario dello studio (HR=0.90, 95% CI 0.82–0.98; $p=0.02$), effetto trainato da una riduzione delle ospedalizzazioni per SC (HR=0.90, 95% CI 0.81–1.00; NNT =31), in assenza di un significativo effetto sulla mortalità (HR=0.93, 95% CI 0.81–1.06). Tale dato è stato confermato indipendentemente dall'evento indice che ha determinato l'arruolamento dei pazienti nello studio (tipo e momento di riacutizzazione). Una lieve riduzione della pressione arteriosa sistolica è stata osservata con vericiguat nelle prime 16 settimane di trattamento con successivo ritorno ai valori basali. Resta da definire l'effetto del farmaco nei pazienti in terapia con i quattro pilastri dell'HFrEF, dato lo scarso numero di pazienti in trattamento con SGLT2i presenti nello studio VICTORIA. Vericiguat intercetta quindi una popolazione ad alto rischio, proveniente da un recente episodio di instabilità ed in una fase molto delicata della malattia, in cui fino al 30% dei pazienti rischia una nuova riacutizzazione, inserendosi in aggiunta ai trattamenti di base per prevenire nuovi eventi acuti. Secondo le Linee Guida ESC 2021 ⁽¹⁾, vericiguat è raccomandato in Classe IIb (Livello di Evidenza B) in pazienti con HFrEF con un recente episodio di riacutizzazione nonostante terapia con ACEi/ARNI, beta-bloccanti ed MRA; raccomandazione simile è presente anche nelle linee guida americane.

Omecamtiv Mecarbil

A differenza di vericiguat, omecamtiv mecarbil non ha ancora una indicazione specifica nello SC ed è in fase di valutazione in FDA (al momento della pubblicazione di questo libro), sulla base dei risultati di recenti trials.

Omecamtiv mecarbil appartiene alla classe dei miotropi, farmaci che stimolano la contrattilità miocardica agendo sul sarcomero, a differenza dei mitotropi che agiscono sul sistema mitocondriale e dei calcitropi che agiscono sui flussi intracellulari del calcio. In particolare, omecamtiv mecarbil è una molecola in grado di legarsi selettivamente alla miosina cardiaca e di aumentare il numero di teste di miosina che interagisce con i filamenti di actina, ovvero impegnate nel powerstroke, incrementando, pertanto, la contrattilità miocardica. Recenti studi clinici si sono focalizzati sull'utilizzo del farmaco in SC acuto e cronico. Il trial di fase II ATOMIC-AHF (Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure) ⁽⁹³⁾ ha esaminato il miglioramento della dispnea in pazienti con SC acuto e FE $\leq 40\%$, randomizzati ad infusione ev di omecamtiv o placebo per 48 ore a diverse dosi. Lo studio ha dimostrato una buona tollerabilità del farmaco, ma l'endpoint primario non è stato raggiunto, anche se nel gruppo trattato con dose alta un maggior numero di pazienti ha riportato un miglioramento della dispnea vs placebo. Il COSMIC-HF (Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure) ⁽⁹⁴⁾ ha, invece, valutato l'effetto di omecamtiv mecarbil su parametri emodinamici, ecocardiografici e di laboratorio, confrontando dose fissa con dosaggi modulati in base alla farmacocinetica. Il trial ha dimostrato in 150 pazienti con HFrEF stabile, ma sintomatico, un aumento del tempo di eiezione sistolico e dello stroke volume, indipendenti dalla scelta di dose fissa (25 mg bid) o modulata (25 mg bid eventualmente titolata a 50 mg bid), ed una riduzione dei volumi ventricolari e dell'NTpro-BNP, in particolare nel gruppo con dose modulata dalla farmacocinetica. I risultati del recente trial di fase III GALACTIC-HF (Global Approach to Lowering

Adverse Cardiac outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure) ⁽⁹⁵⁾ hanno confermato la possibilità di un utilizzo clinico del farmaco in HFrEF data la sua efficacia anche su eventi cardiovascolari maggiori. In particolare, lo studio ha randomizzato circa 8000 pazienti con FE \leq 35%, classe NYHA II-IV, elevati livelli di peptidi natriuretici, ospedalizzati per SC o con una storia di ospedalizzazione/accesso in PS per SC nell'ultimo anno, a ricevere omecamtiv o placebo on top della restante terapia farmacologica. Il trattamento con omecamtiv ha ridotto significativamente l'endpoint primario dello studio di morte CV o evento di SC (HR 0.92, 95% CI 0.86-0.99; p =0.03), con un effetto tanto maggiore quanto più ridotti sono i valori di FE. In particolare, in una sottoanalisi effettuata in pazienti con SC severo (classe NYHA III/IV, FE \leq 30% ed ospedalizzazione negli ultimi 6 mesi) ⁽⁹⁶⁾, il farmaco ha dimostrato un effetto ancora maggiore sull'outcome primario, con una riduzione del rischio relativo del 20% e nessuna differenza, invece, tra farmaco e placebo nei pazienti con SC "non severo". Omecamtiv mecarbil rappresenta quindi una promettente opzione terapeutica per un setting specifico di pazienti in cui abbiamo poche armi a disposizione, ovvero il paziente riacutizzato di recente con SC avanzato, permettendoci di andare verso una medicina di precisione nello SC che non segue più soltanto il profilo clinico, ma anche la traiettoria della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021, Vol. 42(36):3599-3726.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016, Vol. 18(8):891-975.
3. Perrone-Filardi P, Paolillo S, Agostoni P, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibition in patients affected by heart failure: efficacy, mechanistic effects and practical use of sacubitril/valsartan. Position Paper of the Italian Society of Cardiology. *Eur J Intern Med*. 2022, Vol. 102:8-16.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014, Vol. 371(11):993-1004.
5. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020, Vol. 141(5):352-361.
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022, Vol. 79(17):1757-1780.
7. S., Nodari. I farmaci antialdosteronici nello scompenso cardiaco. Springer Healthc. 2018, Vol. Anno XXI.
8. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside. *Handb Exp Pharmacol*. 2017, Vol. 243:271-305.
9. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001, Vol. 15(1):79-87.
10. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011, Vol. 364(1):11-21.
11. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014, Vol. 370(15):1383-1392.
12. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015, Vol. 131(1):34-42.
13. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020, Vol. 383(23):2219-2229.
14. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021, Vol. 385(24):2252-2263.
15. von Olshausen K, Pop T, Berger J. Carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996, Vol. 335(17):1318-1320.
16. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999, Vol. 353(9169):2001-2007.
17. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002, Vol. 106(17):2194-2199.
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999, Vol. 353(9146):9-13.

19. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005, Vol. 26(3):215-225.
20. Paolillo S, Mapelli M, Bonomi A, et al. Prognostic role of β -blocker selectivity and dosage regimens in heart failure patients. Insights from the MECKI score database. *Eur J Heart Fail*. 2017, Vol. 19(7):904-914.
21. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010, Vol. 55(17):1780-1787.
22. Campodonico J, Piepoli M, Clemenza F, et al. Dose-dependent efficacy of β -blocker in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018, Vol. 273:141-146.
23. Sinagra G, Corrà U, Contini M, et al. Choosing among β -blockers in heart failure patients according to β -receptors' location and functions in the cardiopulmonary system. *Pharmacol Res*. 2020, Vol. 156:104785.
24. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019, Vol. 393(10166):31-39.
25. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019, Vol. 7(8):606-617.
26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015, Vol. 373(22):2117-2128.
27. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020, Vol. 142(23):2205-2215.
28. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, et al. Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020, Vol. 76(23):2740-2751.
29. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020, Vol. 75(4):422-434.
30. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019, Vol. 381(21):1995-2008.
31. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020, Vol. 41(25):2379-239.
32. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020, Vol. 141(2):100-111.
33. Lainščak M, Milinković I, Polovina M, et al. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020, Vol. 22(1):92-102.
34. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020, Vol. 383(15):1413-1424.
35. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021, Vol. 42(13):1203-1212.
36. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021, Vol. 77(11):1381-1392.

37. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021, Vol. 385(16):1451-1461.
38. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2022, Vol. 145(3):184-193.
39. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022, Vol. 80(14):1302-1310.
40. Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2022, Vol. 24(10):1892-1901.
41. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022, Vol. 400(10354):757-767.
42. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019, Vol. 73(15):1931-1944.
43. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversig. *J Am Coll Cardiol*. 2021, Vol. 77(6):772-810.
44. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007, Vol. 50(8):768-777.
45. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011, Vol. 364(9):797-805.
46. S., Patel. Plant-derived cardiac glycosides: Role in heart ailments and cancer management. *Biomed Pharmacother*. 2016, Vol. 84:1036-1041.
47. TW, Smith. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med*. 1988, Vol. 318(6):358-366.
48. McMahon WS, Holzgrefe HH, Walker JD, et al. Cellular basis for improved left ventricular pump function after digoxin therapy in experimental left ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996, Vol. 28(2):495-505.
49. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol*. 1993, Vol. 22(4):955-962.
50. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993, Vol. 329(1):1-7.
51. Group, Digitalis Investigation. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997, Vol. 336(8):525-533.
52. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006, Vol. 27(2):178-186.
53. Roberts DM, Gallapathy G, Dunuwille A, Chan BS. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2016, Vol. 81(3):488-495.
54. Littmann L, Gibbs MA. Electrocardiographic manifestations of severe hyperkalemia. *J Electrocardiol*. 2018, Vol. 51(5):814-817.
55. M., Pincus. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. 2016, Vol. 39(1):18-20.

56. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003, Vol. 42(11):1944-1951.
57. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021, Vol. 42(5):373-498.
58. Chen C, Kaur G, Mehta PK, et al. Ivabradine in Cardiovascular Disease Management Revisited: a Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021, Vol. 35(5):1045-1056.
59. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. Ivabradine. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507783/>.
60. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet.* 2010, Vol. 376(9744):875-885.
61. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012, Vol. 59(22):1938-1945.
62. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008, Vol. 372(9641):807-816.
63. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J.* 2009, Vol. 30(19):2337-2345.
64. Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): A randomised study. *Int J Cardiol.* 2016, Vol. 217:7-11.
65. Lee YH, Lin PL, Chiou WR, et al. Combination of ivabradine and sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021, Vol. 8(2):1204-1215.
66. Reil JC, Tardif JC, Ford I, et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013, Vol. 62(21):1977-1985.
67. Bonadei I, Sciatti E, Vizzardi E, et al. Effects of ivabradine on endothelial function, aortic properties and ventricular-arterial coupling in chronic systolic heart failure patients. *Cardiovasc Ther.* 2018, Vol. 36(3):e12323.
68. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020, Vol. 41(3):407-477.
69. Gammone MA, Riccioni G, Massari F, D'Orazio N. Beneficial effect of ivabradine against cardiovascular diseases. *Front Biosci (Schol Ed).* 2020, Vol. 12(1):161-172.
70. Martin RC, Lisi D. Iron Deficiency in Heart Failure: Characteristics and Treatment. *Curr Geriatr Rep.* 2021, Vol. 10(4):196-205.
71. NC, Andrews. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999, Vol. 341(26):1986-1995.
72. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr.* 2006, Vol. 1(1):25-39.
73. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006, Vol. 48(6):1225-1227.
74. Butler J, Braunwald E, Gheorghide M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. *JAMA.* 2014, Vol. 312(8):789-790.
75. Kortman GAM, Reijnders D, Swinkels DW. Oral iron supplementation: Potential implications

for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. *Hemodial Int.* 2017, Vol. 21 Suppl 1:S28-S36.

76. Zijp IM, Korver O, Tijburg LB. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2000, Vol. 40(5):371-398.
77. Cook JD, Dassenko SA, Whittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 1991, Vol. 53(1):106-111.
78. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017, Vol. 317(19):1958-1966.
79. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011, Vol. 58(5):474-480.
80. Burns DL, Pomposelli JJ. Toxicity of parenteral iron dextran therapy. *Kidney Int Suppl.* 1999, Vol. 69:S119-S124.
81. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail.* 2009, Vol. 11(11):1084-1091.
82. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J.* 2015, Vol. 36(11):657-668.
83. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016, Vol. 18(7):786-795.
84. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J.* 2021, Vol. 42(31):3011-3020.
85. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care.* 2015, Vol. 21(11 Suppl):S212-S220.
86. Trevisan M, de Deco P, Xu H, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists . *Eur J Heart Fail.* 2018, Vol. 20(8):1217-1226.
87. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015, Vol. 372(3):211-221.
88. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014, Vol. 312(21):2223-2233.
89. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019, Vol. 14(6):798-809.
90. Montagnani A, Frasson S, Gussoni G, Manfellotto D. Optimization of RAASi Therapy with New Potassium Binders for Patients with Heart Failure and Hyperkalemia: Rapid Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021, Vol. 10(23):5483.
91. Lizaraso-Soto F, Gutiérrez-Abejón E, Bustamante-Munguira J, et al. Binding Potassium to Improve Treatment With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: Results From Multiple One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials. *Front Med (Lausanne).* 2021, Vol. 8:686729.
92. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1883-1893.

93. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 29;67(12):1444-1455.
94. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al; COSMIC-HF Investigators. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Dec 10;388(10062):2895-2903.
95. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):105-116.
96. Felker GM, Solomon SD, Claggett B, et al. Assessment of Omecamtiv Mecarbil for the Treatment of Patients With Severe Heart Failure: A Post Hoc Analysis of Data From the GALACTIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Jan 1;7(1):26-34.



L'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

Gabriele Negro, Carlo Pappone

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia sostenuta più comune negli adulti; la sua prevalenza nella popolazione generale è stimata tra il 2% e il 4% ⁽¹⁾. A causa dell'invecchiamento della popolazione generale e della crescente attenzione nell'identificazione delle forme subcliniche, nei prossimi anni si prevede un aumento di 2,3 volte della prevalenza di questa aritmia. La FA è associata a una sostanziale morbilità e mortalità, ha un impatto negativo sulla qualità di vita e sullo stato funzionale dei pazienti e ripercussioni significative sulla sanità pubblica e sull'economia sanitaria.

I progressi nella ricerca sulla fisiopatologia della FA dimostrano che questa aritmia è raramente un disturbo elettrico isolato, rappresentando piuttosto un epifenomeno di condizioni patologiche di origine cardiaca ed extra cardiaca ⁽²⁾. L'età, il sesso maschile e l'ipertensione arteriosa sono i tre principali fattori di rischio per l'insorgenza di FA. Lo scompenso cardiaco (SC) è un altro fattore di rischio ampiamente riconosciuto per la FA. Queste due entità cliniche spesso coesistono e aggravano la prognosi l'una dell'altra. La prevalenza della FA aumenta con il peggioramento dello stato funzionale (5% nei pazienti in classe NYHA I e 50% nei pazienti in classe NYHA IV). D'altro canto, la prevalenza dello SC nei pazienti con FA è circa il 42% ⁽¹⁾.

L'ablazione transcateretere è una procedura sicura ed efficace per il trattamento della FA parossistica o persistente. Sebbene i pazienti con SC mostrino scenari spesso impegnativi (comorbidità, aumentato rischio procedurale, prolungamento del post-operatorio), sono i pazienti che maggiormente beneficiano della procedura in termini di morbilità e mortalità. In questa popolazione, infatti, la FA contribuisce alla disfunzione ventricolare sinistra (in misura variabile, a seconda della persistenza della aritmia ed al tipo di cardiopatia sottostante) ed al deterioramento dello stato funzionale del paziente. L'associazione atrio-ventricolare, il contributo atriale al riempimento ventricolare, il controllo e la stabilità della frequenza cardiaca, la sospensione di farmaci antiaritmici potenzialmente tossici sono tutti benefici derivanti dalla ablazione che migliorano la qualità della vita e la capacità di esercizio dei pazienti.

L'ablazione transcateretere della FA nei pazienti con SC si è dimostrata più efficace rispetto alla terapia farmacologica nel mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti con aritmia persistente e contribuisce al miglioramento della funzione contrattile ventricolare sinistra nei pazienti con SC ⁽³⁾. L'adozione di una strategia ablativa si è dimostrata inoltre efficace nel ridurre il tasso di mortalità e ospedalizzazione dei pazienti con SC, a conferma del ruolo di questa procedura nel migliorare la prognosi a lungo termine di questa categoria di pazienti ⁽³⁾.

I meccanismi della FA

I meccanismi responsabili della FA sono complessi. I processi di rimodellamento elettrico ed anatomico a carico degli atri rappresentano il substrato da cui eventi scatenanti (“triggers”) innescano la aritmia. Il fenotipo aritmico (parossistico, persistente e persistente di lunga data) è spesso espressione di differenti tipi di substrato, la cui complessità dipende da numerosi fattori, tra cui l’insufficienza cardiaca, l’ingrandimento atriale, l’ischemia miocardica, l’influenza del sistema nervoso autonomo, processi di infiammazione e fibrosi atriale.

Ci sono due meccanismi elettrofisiologici alla base dell’innescamento e del mantenimento della FA:

1. uno o più foci ectopici automatici, da attività triggerata o micro-rientro (i cosiddetti *drivers*) che scaricano a rapida frequenza;
2. multipli circuiti rientranti che si propagano nell’atrio e, a seconda delle proprietà elettrofisiologiche locali, si esauriscono nelle aree refrattarie o si perpetuano nelle aree eccitabili.

Nella maggior parte dei casi, l’atrio sinistro ha un ruolo predominante in questa aritmia poiché ospita i foci di scarica con frequenza dominante. I foci ectopici nelle vene polmonari sono il trigger più comune nei pazienti con FA parossistica nei quali, peraltro, si osserva un atrio meno rimodellato (di normali dimensioni e con ampi potenziali alla mappa di voltaggio). Nei pazienti con FA persistente, invece, si osserva più spesso un sovrvertimento del substrato atriale con fibrosi interstiziale, conduzione lenta e disordinata (anisotropismo), i presupposti ideali per la formazione di macro-rientri anatomici e funzionali. In questi pazienti la procedura di ablazione non si può limitare all’isolamento circonfenziale delle vene polmonari ma deve comprendere lesioni aggiuntive finalizzate alla modifica del substrato.

FA e scompenso cardiaco

La FA e lo SC agiscono sinergicamente come fattori prognostici negativi; il loro effetto deleterio l’uno sull’altra porta a un circolo vizioso che è stato ampiamente descritto (Figura 1). La FA può promuovere lo sviluppo e la progressione dello SC sistolico e diastolico per mezzo di diversi meccanismi. Tra questi, i principali effetti deleteri

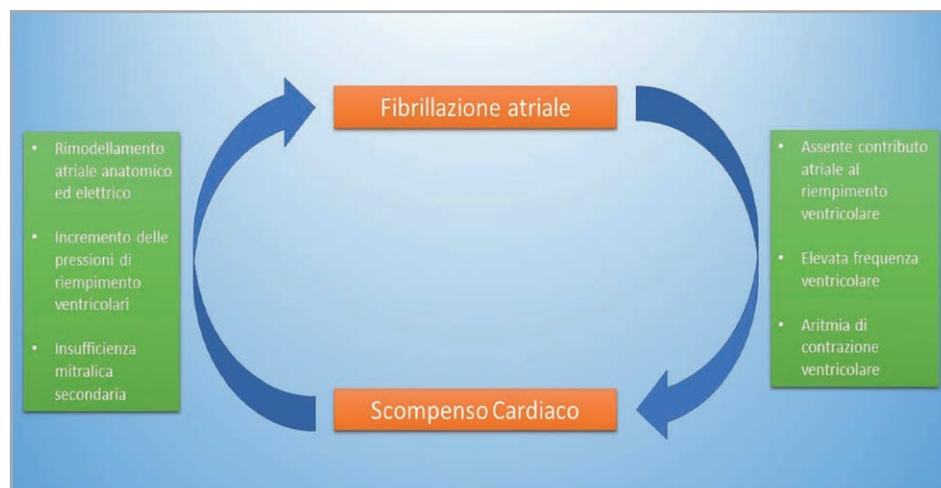


Figura 1. Correlazione fisiopatologica tra fibrillazione atriale e scompenso cardiaco

sulla funzione ventricolare sono (i) la perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare (un determinante chiave della gittata cardiaca) (ii) la persistente conduzione ventricolare rapida e (iii) l'irregolarità del ritmo, che può a sua volta diminuire la gittata cardiaca, indipendentemente dalla frequenza ventricolare. D'altra parte, la disfunzione ventricolare sisto-diastolica porta al rimodellamento strutturale ed elettrico atriale per mezzo di meccanismi emodinamici, meccanici e neurormonali. L'attivazione sistemica e locale del sistema renina-angiotensina-aldosterone porta al rimodellamento atriale; il sovraccarico di volume aumenta le pressioni di riempimento ventricolare; questo, in combinazione con il rigurgito mitralico funzionale, porta ad ingrandimento e fibrosi atriale, condizioni che facilitano lo sviluppo e il mantenimento della FA. Inoltre, lo stretching sul cardiomiocita altera le correnti trans-membrana del calcio, incrementando così il rischio di depolarizzazione tardiva e di innesco della aritmia. La disfunzione ventricolare può essere causata da una frequenza cardiaca persistentemente elevata. Infatti, la FA è la causa più comune di tachi-miopia. Soprattutto nei pazienti con cardiopatia ischemica o valvolare l'insorgenza di FA può essere la causa del peggioramento delle condizioni di compenso.

Implicazioni cliniche

L'elevata prevalenza della FA nei pazienti con SC e le implicazioni prognostiche della aritmia, ne rendono fondamentale la diagnosi precoce. Quando si valuta un paziente con insufficienza cardiaca che lamenta palpitazioni si raccomanda un alto livello di sospetto per identificare la FA e per instaurare tempestivamente una terapia appropriata. La diagnosi di FA in questi pazienti è spesso confermata mediante dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIED); altrimenti è consigliabile un monitoraggio del ritmo a breve, medio o lungo termine per rilevare eventuali aritmie atriali. Inoltre, in base alla durata, alla frequenza degli episodi e a seconda dei sintomi associati può essere giustificata una strategia più o meno aggressiva di controllo del ritmo. In effetti, questo sottogruppo di pazienti ottiene il massimo beneficio clinico dal ripristino e dal mantenimento del ritmo sinusale.

A fronte di un miglior controllo dei sintomi, la strategia di controllo del ritmo mediante farmaci antiaritmici non ha mostrato alcun beneficio in termini di mortalità e morbilità rispetto al controllo farmacologico della risposta ventricolare⁽⁴⁾. Questo può essere dovuto agli effetti avversi legati alla somministrazione a lungo termine dei farmaci antiaritmici. Ciò è ancora più evidente nei pazienti con SC perché in questo caso l'armamentario farmacologico è strettamente limitato all'amiodarone e al dofetilide (quest'ultimo non approvato in Europa). L'amiodarone, in particolare, è un farmaco associato a tossicità tiroidea, polmonare, epatica ed oculare, specialmente nella somministrazione cronica. Nei pazienti con SC, pertanto, l'ablazione transcateretere ha un ruolo ancora più determinante per il mantenimento del ritmo sinusale ed il rallentamento del deterioramento funzionale associato alla cardiopatia di base.

L'ablazione transcateretere della FA

L'ablazione transcateretere mediante isolamento circonfrenziale delle vene polmonari (CPVA) è stata confrontata al trattamento con farmaci antiaritmici: l'ablazione riduce la mortalità e la morbilità e migliora la qualità di vita dei pazienti con FA. Il mantenimento del ritmo sinusale migliora la prognosi dei pazienti con SC perché

preserva il contributo atriale al riempimento ed alla performance contrattile del ventricolo sinistro e riduce il rischio di tachimiopia e di eventi trombo-embolici coronarici e cerebrali⁽⁵⁾. Una recente sub analisi dello studio CABANA ha confermato questa evidenza: l'ablazione transcateretere ha prodotto miglioramenti clinicamente importanti in termini di sopravvivenza, libertà da recidive e qualità della vita nel gruppo di pazienti con SC arruolati nello studio⁽⁶⁾. L'efficacia della procedura di ablazione è strettamente dipendente dall'identificazione e soppressione dei triggers aritmici e dalla modificazione del substrato alla base della perpetuazione della aritmia. Dalla prima identificazione dei triggers aritmici nelle vene polmonari dei pazienti con FA parossistica sono stati fatti numerosi progressi, specialmente nei pazienti con forme persistenti e con più avanzato rimodellamento atriale. L'esperienza nei nostri laboratori ha portato alla messa a punto di una strategia di ablazione basata su specifici riferimenti anatomici e mirata all'isolamento elettrico delle vene polmonari, alla soppressione dei triggers antrali ed alla compartimentalizzazione della camera atriale. I progressi tecnologici degli ultimi anni hanno condotto alla scoperta di metodiche di mappaggio sempre più dettagliate di questa complessa aritmia. Nei pazienti con forme persistenti e rimaneggiamento atriale, specialmente dopo il fallimento della prima procedura di ablazione, è utile ricorrere a sistemi di mappaggio ad elevata definizione spaziale e temporale per eseguire una ablazione più mirata ed individualizzata del substrato aritmico. L'attenzione è stata inizialmente rivolta alla identificazione e soppressione degli elettrogrammi atriali complessi e frazionati (CFAE) in corso di FA. Questa metodica è stata tuttavia progressivamente abbandonata a causa degli scarsi risultati da attribuire principalmente all'inadeguatezza degli algoritmi semiautomatici di identificazione dei CFAE ed alle limitazioni di un mappaggio puntuale ed istantaneo di un'aritmia instabile ed estremamente variabile nel tempo. Negli ultimi anni, il focus di attenzione si è spostato verso tecniche di mappaggio panoramiche (multipoint) che hanno condotto alla identificazione e descrizione di due meccanismi aritmici di interesse, vale a dire, rotazionali (rotori) e attività focali ectopiche (*drivers*). Questi due fenomeni elettrici possono oggi essere mappati, caratterizzati e trattati con ablazione transcateretere. I vantaggi di questo approccio derivano dalla possibilità di trattare in modo specifico i meccanismi che innescano e sostengono l'aritmia nel singolo paziente e sono ancora più evidenti nei soggetti con SC in cui è ampiamente dimostrato il ruolo di foci extra-polmonari nella patogenesi della FA.

Il risultato a lungo termine della procedura di ablazione dipende inoltre da una dettagliata definizione del substrato aritmico. Il rimodellamento strutturale atriale ha un ruolo chiave nel contribuire alla perpetuazione della FA. Negli ultimi anni, grande attenzione è stata dedicata alla descrizione della fibrosi atriale ed allo studio del suo ruolo nel condizionare un rallentamento ed eterogeneità di conduzione atriale, specialmente nei pazienti con SC. Il trattamento con farmaci anti-fibrotici, per quanto promettente a livello preclinico, necessita di ulteriori progressi di ricerca traslazionale per entrare nella comune pratica clinica. La fibrosi atriale contribuisce alla persistenza della FA grazie alla conduzione discontinua che favorisce meccanismi di rientro, conduzione preferenziale ed offre ancoraggio ai *drivers* aritmici. I progressi tecnologici nel campo della radiologia diagnostica hanno condotto ad una approfondita caratterizzazione tissutale degli atri per mezzo della RMN cardiaca. Questa tecnologia permette di identificare le zone con fibrosi tissutale (per mezzo del "*late gadolinium enhancement*"), ai confini delle quali si localizzano con maggiore frequenza i driver aritmici e la cui presenza è stata associata

ad un maggior rischio di recidiva dopo trattamento con ablazione transcateretere.

Il tessuto adiposo epicardico è in rapporto di contiguità con il miocardico senza una interposizione fasciale e negli ultimi anni è stato oggetto di studi in merito al suo ruolo nella patogenesi della FA. La presenza ed estensione del grasso epicardico (identificata per mezzo di TC e RMN) è stata associata ad un incrementato rischio di FA, ad una maggior persistenza della aritmia e ad un maggior rischio di recidiva dopo ablazione. L'influenza del grasso epicardico sul rimodellamento strutturale può essere conseguenza degli effetti paracrini sul tessuto miocardico che portano allo sviluppo di fibrosi oppure dell'infiltrazione diretta dell'adipe tra le fibre muscolari. I mappaggi di voltaggio hanno confermato la presenza di estese aree di bassi potenziali nella parete posteriore e inferiore dell'atrio sinistro, nelle immediate vicinanze del grasso epicardico alla RMN.

L'approccio ai pazienti con SC e FA persistente e/o recidiva post-ablazione nel nostro laboratorio consiste in un mappaggio di voltaggio per l'identificazione delle aree a basso voltaggio (fibrosi atriale) ed un mappaggio elettroanatomico volto alla identificazione dei meccanismi elettrici coinvolti nella perpetuazione della aritmia nel singolo paziente (Figura 2). La ablazione finalizzata alla soppressione di questi *drivers* aritmici permette un approccio mirato alle aree di instabilità elettrica specifiche di ogni paziente.

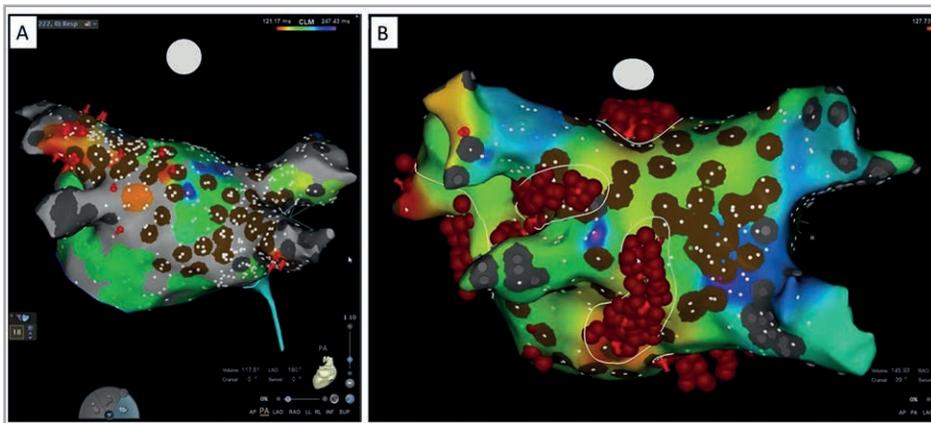


Figura 2. Mappaggio 3D con sistema CARTO 3 (Biosense Webster) dell'atrio sinistro in paziente con scompenso cardiaco e FA persistente. Pannello A: il Cycle length mapping software permette di identificare le aree fibrotiche (con potenziali frammentati o di scarsa ampiezza, aree grigie e marroni). La scala colore rappresenta la media del ciclo di attivazione dei punti acquisiti, qualora questi siano stabili e ripetibili durante il mappaggio. I pin rossi rappresentano le regioni in cui le attivazioni sono stabili e più frequenti, rappresentando i target principali dell'ablazione (Pannello B).

La strategia “ablate and pace” nei pazienti con FA e scompenso cardiaco

La terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT) è un trattamento consolidato per i pazienti con SC, limitazione funzionale (classe NYHA II o peggiore), slargamento del QRS e severa riduzione della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro. I benefici della risincronizzazione ventricolare sono stati ampiamente dimostrati in termini di miglioramento dei sintomi, *reverse remodeling* del ventricolo sinistro e

riduzione della mortalità e morbilità⁽⁷⁾. I benefici della risincronizzazione possono tuttavia essere limitati dalla comparsa di FA, attraverso molteplici meccanismi di natura emodinamica ed elettrica. In primo luogo, la FA persistente compromette l'ottimizzazione della sincronizzazione atrioventricolare ottenuta dal dispositivo biventricolare. In secondo luogo, essendo noto che i benefici della risincronizzazione si osservano per percentuali di stimolazione biventricolare superiore al 98%, la presenza di FA ad elevata risposta ventricolare e conseguente slargamento del QRS possono compromettere l'efficacia del dispositivo di risincronizzazione. Come già descritto, inoltre, l'elevata frequenza cardiaca e la aritmia di contrazione contribuiscono al peggioramento della performance contrattile nei pazienti con SC. In ultima istanza, nei pazienti portatori di defibrillatore, le tachiaritmie sopraventricolari ad elevata risposta ventricolare possono dare luogo a shock inappropriati, evenienze che possono incidere drammaticamente sulla qualità di vita dei pazienti⁽⁸⁾.

La terapia farmacologica di controllo della risposta ventricolare nei pazienti con SC è limitata ai beta-bloccanti ed alla digitale, quest'ultima gravata da un profilo di tossicità rilevante, specialmente nella popolazione anziana e con compromissione della funzione renale. Per motivi che vanno dalla scarsa aderenza alle prescrizioni alla comparsa di effetti collaterali, la terapia farmacologica ha spesso un effetto limitato nel controllo della risposta ventricolare dei pazienti con FA. La strategia ablativa di modulazione del nodo atrioventricolare (ANAV) è una alternativa allettante nei pazienti con scarso controllo della risposta ventricolare con la terapia farmacologica, sintomatici e che abbiano sperimentato almeno una ospedalizzazione per SC. L'intervento ha un rischio procedurale molto limitato, purché eseguita in centri ad elevata esperienza ed associata ad un affidabile *pacing* biventricolare.

L'ANAV nei pazienti con FA e portatori di dispositivi di risincronizzazione è stata oggetto di grande interesse nella comunità scientifica negli ultimi anni, in virtù della sua capacità di ridurre l'incidenza di eventi infausti nei pazienti con SC. L'interesse per questa categoria di pazienti è giustificato dal fatto che, nonostante si incontrino spesso nella comune pratica clinica, i pazienti con scompenso e FA permanente sono scarsamente rappresentati negli studi clinici sulla terapia di risincronizzazione. Confrontata alla terapia farmacologica, l'ablazione del nodo AV si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di scariche del defibrillatore (appropriate e inappropriate), nel ridurre le ospedalizzazioni, la mortalità e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti con SC⁽⁹⁾. L'implicazione clinica di questa evidenza è che gli effetti benefici della risincronizzazione cardiaca, ampiamente dimostrati nei pazienti con SC ed in ritmo sinusale, possono essere riprodotti nei pazienti con FA permanente purché venga garantita un'elevata percentuale di stimolazione biventricolare.

I benefici della strategia "*ablate and pace*" sono particolarmente evidenti nella popolazione anziana come dimostrato dallo studio APAF-CRT RCT, in cui è stata osservata una significativa riduzione di morte o ospedalizzazione per SC in pazienti anziani (età media 72 anni) con FA permanente. Questi risultati sono ancora più eclatanti considerato che i pazienti non presentavano un ritardo di conduzione in condizioni basali. Il vantaggio maggiore, derivante da un minor rischio di ospedalizzazione, è stato osservato nei soggetti con severa riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra. I pazienti sottoposti ad *ablate and pace*, inoltre, hanno riferito una riduzione del 36% nei sintomi e limitazione funzionale legati alla FA rispetto ai pazienti trattati con terapia farmacologica⁽¹⁰⁾.

Conclusioni

Il trattamento dei pazienti con FA e SC è spesso complesso. Dopo la prevenzione del rischio cardio-embolico, l'obiettivo del trattamento deve essere finalizzato al miglioramento della qualità della vita ed alla prevenzione di morte e ospedalizzazione. In pazienti con FA parossistica sintomatica, l'ablazione transcatteretere rappresenta il primo approccio terapeutico visti i potenziali effetti deleteri di una lunga esposizione a farmaci antiaritmici. In pazienti con FA persistente con limitazione funzionale, segni di fibrosi e rimodellamento atriale in cui la terapia farmacologica non è sufficiente, è consigliabile ricorrere ad una strategia di "ablate and pace". Un approccio sistematico al paziente con FA e SC, che prenda in considerazioni variabili cliniche facilmente desumibili dalla raccolta anamnestica e da esami non invasivi è rappresentato in Figura 3. Lo schema rappresenta una guida al trattamento di pazienti spesso delicati e con molteplici comorbidità, per i quali la decisione sulla strategia più adeguata deve necessariamente contemplare un attento bilancio rischi/benefici della procedura.

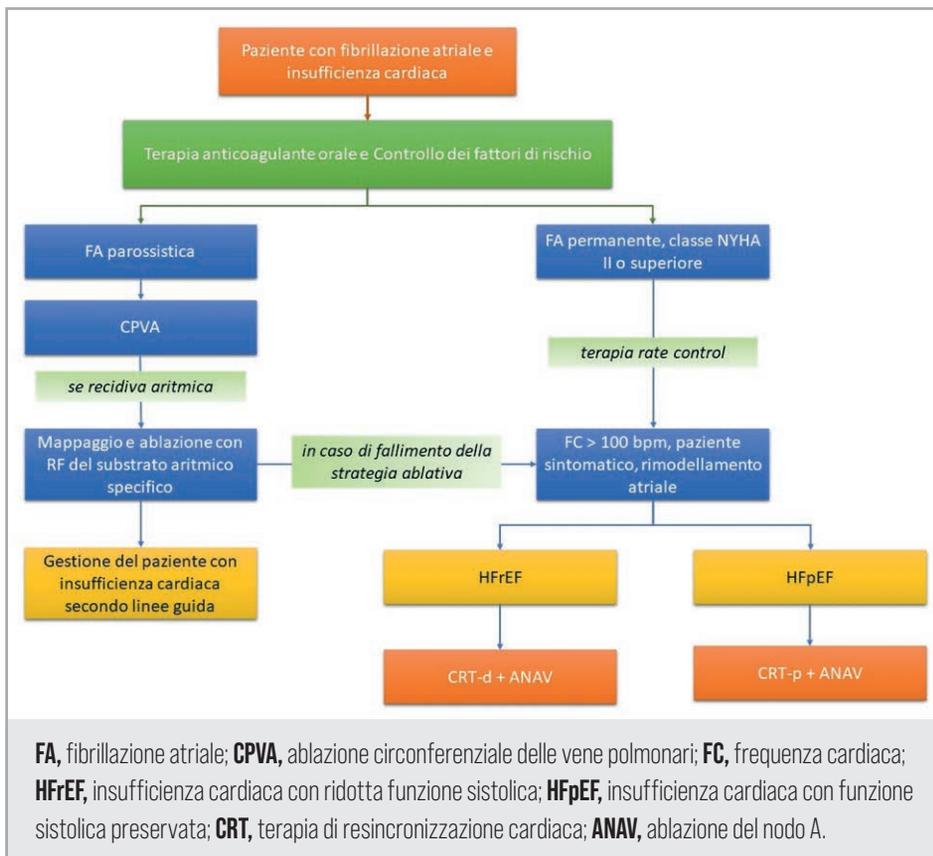


Figura 3. Approccio sistematico al paziente con fibrillazione atriale e scompenso cardiaco

La riparazione edge-to-edge transcaterere della mitrale

Annalisa Mongiardo, Carmen Spaccarotella, Ciro Indolfi

L'insufficienza mitralica (IM), come tutte le valvulopatie, ha una prevalenza che aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età. Circa il 10% delle persone di età superiore ai 70 anni ha una IM clinicamente significativa. Dal momento che anche la prevalenza dello SC aumenta con l'età, è intuibile che nelle fasce di età più avanzate troveremo molti pazienti scompensati e con una IM clinicamente rilevante, che rappresentano una parte del nostro "target" per il trattamento percutaneo. In uno studio americano⁽¹¹⁾, in cui nel decennio 2000-2010 sono stati arruolati 1.294 pazienti con diagnosi di IM di grado moderato o severo, il 44% dei pazienti era affetto da IM primitiva (o degenerativa), mentre la maggior parte (il 56%) aveva una IM secondaria (o funzionale). È ben noto, infatti, che esista un binomio inscindibile tra l'insufficienza mitralica secondaria (IMS) e lo SC con bassa frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra, e che la coesistenza delle due patologie sia un marker prognostico estremamente sfavorevole. Infatti, da molteplici casistiche effettuate tra i pazienti affetti da SC, è emerso che in una percentuale così elevata da toccare il tetto del 75% è presente anche una significativa insufficienza mitralica⁽¹²⁾ e che fino all'80% dei pazienti scompensati, che sono stati ospedalizzati, presenta una forma di IM, sia primitiva che secondaria.

L'identificazione della malattia cardiaca alla base dello SC è fondamentale per stabilire la strategia terapeutica più adeguata (ad es. riparazione o sostituzione della valvola, terapia farmacologica specifica per lo SC, terapia per la cardiopatia ischemica sottostante e riduzione della frequenza cardiaca nelle tachicardiomiopatie). Molto importante in questi pazienti è stabilire il giusto timing terapeutico, poiché l'IM di grado severo, non trattata, ha una mortalità che si aggira intorno al 20% a un anno e al 50% a 5 anni⁽¹³⁾; d'altro canto, intervenire troppo tardivamente peggiora gli outcome. La presenza di IM è, infatti, un predittore indipendente di mortalità per tutte le cause, a 1 anno, tra i pazienti con SC cronico⁽¹⁴⁾ e un predittore indipendente di mortalità nei pazienti sottoposti a impianto transcaterere di valvola aortica (TAVI). Esiste una relazione diretta tra gravità della IMS e la mortalità: i tassi di mortalità a 1 anno variano dal 45 al 57% nei pazienti con IM da moderata a severa (3+ / 4+). Inoltre, l'IM di grado moderato o severo è associata a un rischio di insufficienza cardiaca 3,44 volte maggiore ($p < 0.001$) e ad un rischio di morte 1.55 volte maggiore ($p = 0.019$) rispetto ai pazienti senza IM o con forme lievi⁽¹⁵⁾. Tra i pazienti con SC, quelli nei quali si associa anche l'IM, hanno un tasso di mortalità più elevato rispetto ai pazienti che, seppur scompensati, non hanno una IM clinicamente rilevante: la sopravvivenza a 7 anni per i pazienti senza IM, con IM lieve-moderata o IM severa è stata riportata rispettivamente del 40%, 25% e 7%.

Il trattamento della Insufficienza Mitralica Secondaria nel 2022

Nei pazienti con IMS la chirurgia ha un ruolo estremamente marginale, dal momento che è gravata da elevate percentuali di mortalità e morbilità intra- e peri-operatoria, da un'elevata percentuale di recidiva di IM e dall'assenza di benefici provati sulla sopravvivenza. La riparazione/sostituzione chirurgica della valvola mitrale trova esclusiva indicazione in coloro che hanno una IM di grado severo e devono essere sottoposti ad un altro tipo di intervento cardiocirurgico, come ad esempio, la rivascolarizzazione coronarica. Infatti, se in alcuni pazienti selezionati, con forme iniziali e non avanzate di dilatazione ventricolare sx, la riparazione mitralica mediante anuloplastica con anello sottodimensionato, riducendo l'IM, potrebbe contestualmente ridurre i sintomi e determinare un miglioramento della funzione contrattile ventricolare sinistra, attraverso il "reverse remodelling", la sostituzione della valvola mitrale, è in grado di ridurre solamente la recidiva di IM, ma non di indurre un rimodellamento ventricolare positivo per questi pazienti e/o di migliorare la sopravvivenza. Forse, solo nelle forme di IM funzionale "atriale", in cui la funzione ventricolare sx è di solito conservata, la dilatazione del ventricolo sx non molto avanzata e l'unico meccanismo determinante l'insufficienza valvolare è la dilatazione anulare, potrebbe avere un senso effettuare l'anuloplastica con anello sottodimensionato e l'ablazione della fibrillazione atriale, ma le evidenze scientifiche sono ancora molto limitate. Alla luce di quanto esposto, si comprende come la gestione del paziente con IMS sia estremamente complessa e le più recenti Linee Guida ⁽¹⁶⁾ consigliano fortemente un approccio multidisciplinare basato su un lavoro di squadra, quella dell' "Heart Team", nel quale più figure professionali (cardiologo clinico, specialista nel trattamento dello SC, cardiocirurgo, anestesista, elettrofisiologo, cardiologo interventista esperto nel trattamento percutaneo delle cardiopatie strutturali, geriatra) possano confrontarsi ed insieme ottimizzare la terapia medica, valutare le varie indicazioni ai trattamenti elettrofisiologici e alla riparazione percutanea o chirurgica della valvola, stabilirne le priorità e l'ordine di effettuazione. Nell'ambito degli interventi percutanei, la riparazione "edge to edge", definita anche TEER acronimo inglese di "Transcatheter Edge to Edge Repair", effettuata con il sistema Mitraclip (AbbottVascular, Abbott Park, Illinois, USA) è oggi la metodica più usata, anche perché è l'unica testata in trials randomizzati di confronto tra terapia medica e riparazione percutanea in pazienti con IM secondaria moderato-severa o severa, sintomatici nonostante terapia medica massimale. Sebbene la maggior parte dei dati presenti in letteratura circa l'efficacia e la sicurezza della TEER, derivino da pazienti trattati con MitraClip, esiste attualmente in commercio un altro dispositivo con il quale si può effettuare la TEER, molto simile alla MitraClip, denominato Pascal (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), che ha completato un primo studio di fattibilità ed è attualmente in fase di sperimentazione nel trial CLASP IID/IIF.

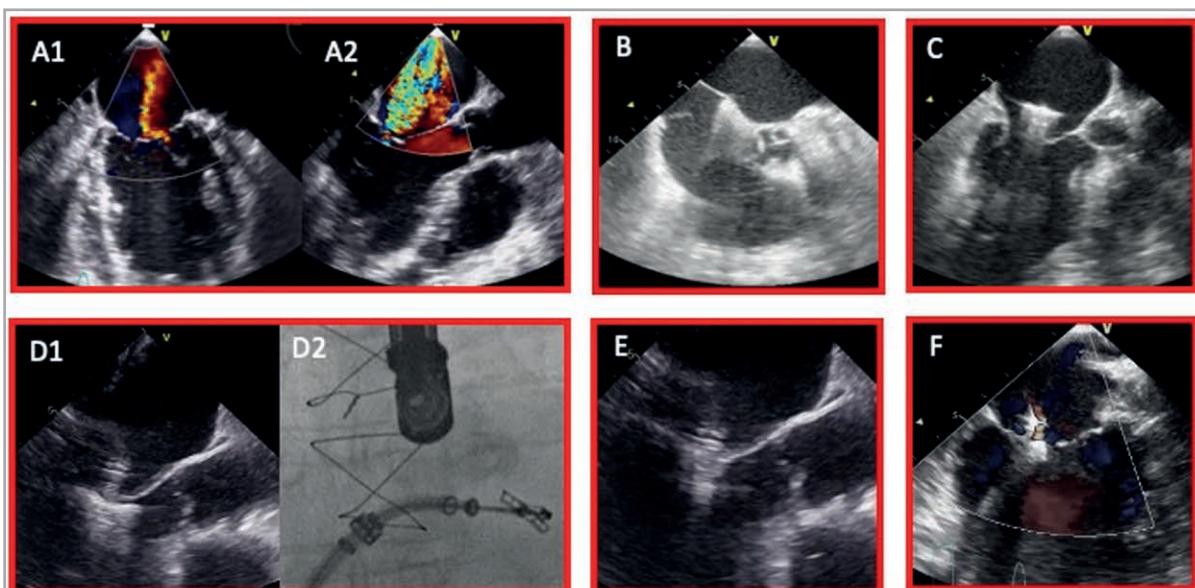
TEER: la storia

La prima riparazione percutanea edge to edge della valvola mitrale, effettuata nell'uomo, risale al 2003 quando a Caracas (Venezuela), una donna di 55 anni, Octalina Mendoza, fu trattata con MitraClip; l'intervento fu eseguito dal Dott. Jose Condado, il Cardiologo di Octalina, e dal Dott. St. Goar. Secondo quanto da lui riferito, il Dott. Mehmet Oz ha contribuito a brevettare il dispositivo con i suoi

colleghi della Columbia University. L'idea della riparazione percutanea della valvola mitrale gli balenò nel 1996, quando in qualità di giovane professore della Columbia University, fu mandato in Italia a fare una relazione ad un congresso. Qui, ascoltò il Prof. Ottavio Alfieri che spiegò la tecnica dell'Alfieri stitch, secondo la quale l'IM poteva essere risolta mettendo un punto di sutura tra i due lembi della mitrale, nel punto di maggiore rigurgito. Egli pensò che l'idea fosse davvero affascinante, ma che comunque richiedeva pur sempre un intervento chirurgico a “cuore aperto” e che “*se sei una persona giovane e in buona salute e hai bisogno di una semplice riparazione, questa tecnica è eccellente, ma se sei affetto da SC, non riesci neanche a stare sdraiato nel tuo letto, figuriamoci se potresti essere sottoposto ad un intervento cardiocirurgico così invasivo*”. Fu però, il Dr. Goar ad abbozzare i disegni dei primi prototipi della MitraClip e a mostrarli, durante una cena in California, al team di Evalve, compagnia, successivamente assorbita da Abbott Vascular. Dai primi schizzi del Dr. Goar sono stati ideati numerosi prototipi diversi, ma il momento ingegneristico chiave nello sviluppo del device è stato quello in cui il team di Evalve è passato da un approccio basato su sutura (quella tradizionalmente utilizzata dai chirurghi) a quella che è diventata la clip odierna. La Mitraclip fu inizialmente approvata dall'FDA per le sole forme di IM degenerative. Solo successivamente alla pubblicazione dello studio COAPT⁽¹⁷⁾, un trial randomizzato di confronto tra terapia medica massimale e TEER con MitraClip nei pazienti con IMS, il device è stato approvato anche per le forme funzionali.

TEER: i devices e la procedura

Come già detto il primo device commercializzato ed usato nella pratica clinica è stato il sistema MitraClip, ma i due device più utilizzati oggi sono molto simili. La fattibilità tecnica della procedura viene valutata durante un ecocardiogramma trans-esofageo (ETE). Inizialmente la procedura nacque per trattate patologie degli scallops A2-P2 e i criteri di fattibilità tecnica ricalcavano per filo e per segno quelli dello studio EVEREST, indicando quali parametri di fattibilità una lunghezza di coaptazione ≥ 2 mm, una profondità di coaptazione dei lembi rispetto al piano valvolare < 11 mm, un'area valvolare ≥ 4 cm² e, in presenza di un flail, un flail gap < 10 mm e un'ampiezza del flail < 15 mm. Oggi, grazie alla maggiore esperienza acquisita dagli operatori e alla innovazione tecnologica che ha apportato dei progressivi miglioramenti allo stesso device oltre che al sistema di rilascio, tali criteri possono ritenersi superati, in quanto spesso, trattiamo nella pratica clinica quotidiana pazienti più complessi e con patologie più estese rispetto a quelle previste dallo studio randomizzato. A nostro giudizio, gli unici parametri davvero imprescindibili sono: la presenza di marcate calcificazioni nella zona in cui i lembi devono essere catturati dalla clip (detta zona di “grasping”) e/o la presenza di una stenosi mitralica significativa, con area valvolare < 4 cm². La procedura viene generalmente effettuata in anestesia totale, poiché effettuata sotto guida dell'ETE per tutta la durata dell'intervento (Figura 4); la clip, introdotta attraverso la vena femorale, viene rilasciata in posizione mitralica, dopo aver attraversato il setto interatriale, previa puntura transettale (Figura 4B) e dopo essere stata posizionata nel ventricolo sinistro appena al di sotto della valvola mitrale, nel punto di massimo rigurgito (Figura 4C e D). L'operatore, una volta posizionato il device con le braccia aperte in ventricolo sx al di sotto della valvola, li chiude afferrando il bordo libero di entrambi i lembi (Figura 4E), formando così un doppio orifizio (Figura 5). Successivamente, si controlla mediante ETE sia il grado di correzione della IM ottenuto (Figura 4E), sia



ETE, ecocardiogramma transesofageo; **IMS**, insufficienza mitralica secondaria (o funzionale)

Figura 4. Procedura di riparazione percutanea della valvola mitrale mediante tecnica edge-to-edge (TEER)

A: ETE pre-procedurale (A1 proiezione intercommissurale, A2 proiezione tratto di efflusso del ventricolo sinistro, LVOT) che documenta IMS di grado severo, con ampio jet centrale. B: ETE in cui si vede il «tenting» sul setto interatriale fatto dal catetere con il quale si effettua puntura trans-settale nella porzione posteriore e su C: ETE in cui si vede il device MitraClip con le braccia aperte in atrio sx, orientato nel punto di massimo rigurgito del jet. D: «grasping» dei lembi mitralici (D1 immagine ETE, D2 immagini angiografiche) in cui si vede la clip con le braccia aperte in ventricolo sx. In D1 si vedono i lembi anteriore e posteriore della mitrale che si poggiano sulle braccia della clip. E: immagine ETE in cui si vede la clip chiusa in ventricolo sx, dopo il «grasping», con entrambi i lembi della mitrale in tensione perché catturati all'interno della clip. F: immagine ETE dell'ottimo risultato finale, da 4+ a 1+, si intravede un jet residuo triviale

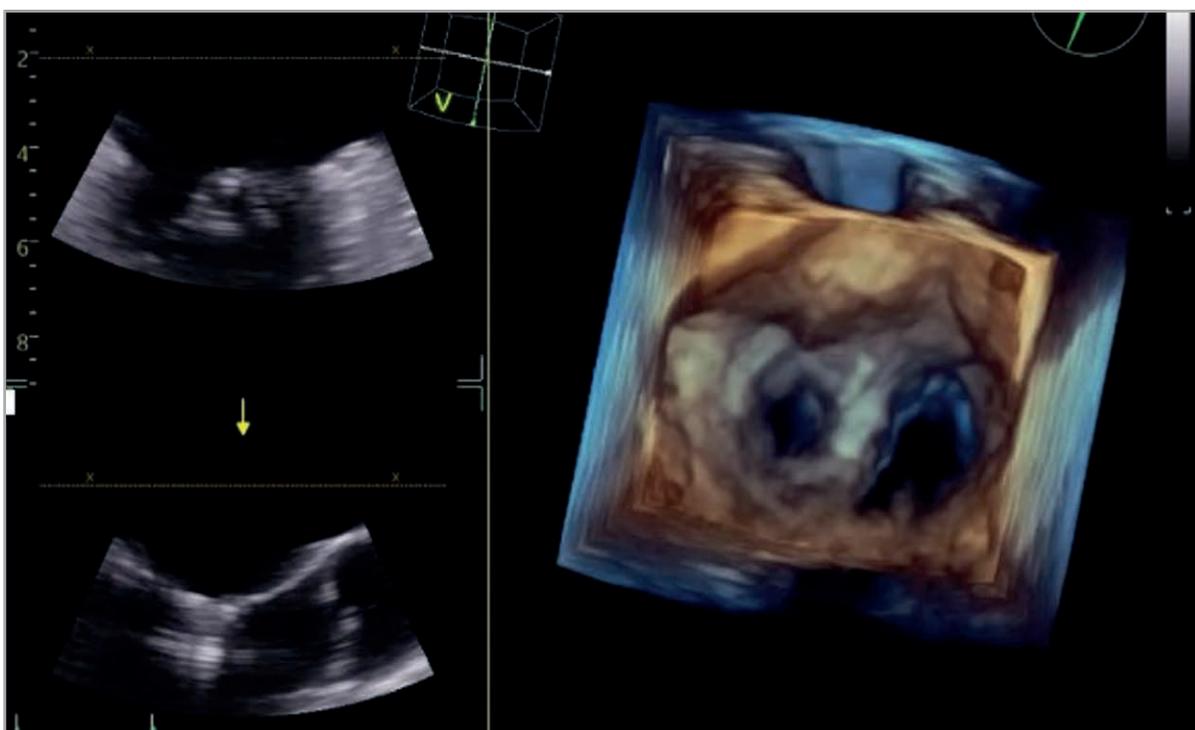


Figura 5. Immagine all'ecocardiogramma 3D della formazione del doppio orifizio simmetrico dopo impianto di una clip in posizione centrale

la quantità di tessuto valvolare intrappolato nella clip e, di conseguenza, la stabilità del device. In questa fase il dispositivo può ancora essere riposizionato o addirittura rimosso, se la correzione della valvulopatia non è soddisfacente. In alternativa, si può optare per il posizionamento di una seconda o terza clip, per migliorare il risultato ottenuto, a patto di non creare una stenosi mitralica significativa, perché questo si è rivelato un fattore prognostico altamente negativo per gli outcomes post-procedurali. A fine procedura la clip viene rilasciata e il catetere guida viene rimosso. Durante tutta la procedura è fondamentale mantenere il paziente scoagulato, controllando l'ACT (Activated Clotted Time) intorno a 300". L'emostasi della venotomia effettuata viene garantita o con un punto di sutura cutanea ed una eventuale compressione manuale o con un device di chiusura percutanea. Il paziente viene svegliato direttamente sul tavolo dell'emodinamica e, se non ci sono state complicazioni intra- e post-procedurali può essere dimesso a distanza di 48 ore dall'intervento. L'altro dispositivo, con il quale è possibile effettuare la TEER è il Pascal (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), un device simile alla MitraClip. I risultati a 2 anni di follow up dello studio multicentrico, prospettico, a braccio singolo, CLASP⁽¹⁸⁾ effettuato proprio con il device PASCAL nei pazienti con IMS ha dimostrato outcomes favorevoli: lo studio ha dimostrato una elevata percentuale di sopravvivenza globale (72%) e una riduzione dell'81% della percentuale annuale di ospedalizzazioni per SC. Il corrispondente studio randomizzato CLASP IIF (NCT03706833) è attualmente in corso.

Le indicazioni delle Linee Guida

Le Linee Guida ESC/EACT 2021 nella IMS di grado severo danno raccomandazione di Classe I per due indicazioni:

1. Il trattamento percutaneo o chirurgico della valvola mitrale è raccomandato esclusivamente nei pazienti con IM severa, sintomatici nonostante terapia medica massimale (inclusa la resincronizzazione cardiaca, se indicata), e la decisione deve essere presa da un "heart team "strutturato" (Classe I, Livello di Evidenza B).
2. L'intervento chirurgico sulla valvola mitrale è raccomandato nei pazienti che devono essere sottoposti a by-pass aorto-coronarico o ad altri interventi cardiocirurgici (Classe I, Livello di Evidenza B).

Un'importante novità nelle ultime Linee Guida, riguarda invece l'indicazione al trattamento percutaneo mediante TEER, che è passata dalla Classe IIb alla Classe IIa:

1. i pazienti con IMS di grado severo, sintomatici, non elegibili per la chirurgia e che hanno i criteri che suggeriscono elevate probabilità di rispondere alla terapia percutanea (criteri derivati dallo studio COAPT (tabella 1), dovrebbero essere indirizzati a TEER (Classe IIa, Livello di Evidenza B)
2. i pazienti con IMS di grado severo, sintomatici, giudicati non idonei per la chirurgia dall'Heart Team sulla base di alcune caratteristiche (frazione d'eiezione ventricolare sx, rischio chirurgico, quota di miocardio vitale, anatomia coronarica /vaso colpevole, tipo di procedura cardiocirurgica concomitante al trattamento della mitrale, criteri anatomici di fattibilità della TEER, probabilità che la riparazione chirurgica possa essere duratura nel tempo, necessità di sostituzione della valvola mitrale, esperienza del team locale), che hanno necessità di altri interventi sulle coronarie o su altre valvole, dovrebbero essere sottoposti prima a PCI e/o a TAVI, e successivamente (se persiste l'IM di grado severo) a TEER (Classe IIa, Livello di Evidenza C)

Tabella 1. Principali criteri di inclusione/esclusione che suggeriscono una elevata probabilità di rispondere alla terapia con TEER, nei pazienti con IM funzionali

Criteri di inclusione
Insufficienza mitralica funzionale di grado severo
Insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA II-IV ambulatoriale), nonostante terapia medica ottimale
Frazione d'eiezione ventricolare sx 20-50%
Diametro tele-diastolico ventricolare sx ≤ 70 mm
Almeno una ospedalizzazione per scompenso cardiaco nell'ultimo anno o elevati valori di peptide natriuretico
Anatomia giudicata suscettibile di essere trattata mediante TEER
Criteri di esclusione
Severa fragilità e/o disabilità
Cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia restrittiva, pericardite costrittiva o altre forme di cardiopatie strutturali che determinano scompenso cardiaco, ad eccezione della cardiomiopatia dilatativa, sia primitiva che post-ischemica
Cardiomiopatie infiltrative [ad esempio: amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi]
Pressione sistolica polmonare >70 mmHg, stimata mediante ecocardiografia o cateterismo destro
Instabilità emodinamica, definita come pressione sistolica <90 mmHg con o senza riduzione del post-carico, shock cardiogeno o necessità di un supporto con farmaci ad azione inotropica positiva o con contropulsatore aortico o con altri device di supporto emodinamica

Le Linee Guida europee danno una indicazione, anche se con una classe meno forte (Classe IIb), anche per tutti quei pazienti con IMS, sintomatici, considerati ad elevato rischio chirurgico, che NON hanno i criteri che suggeriscono elevate probabilità di rispondere alla terapia percutanea; ovviamente in questo sottogruppo di pazienti, le linee guida consigliano di valutare in seno all'Heart Team ogni caso singolarmente, considerando anche altre terapia transcateretere, se applicabili, e i devices di assistenza ventricolare.

Anche le linee guida americane⁽¹⁹⁾ danno indicazioni molto simili, anche se lasciano uno spazio ancora più marginale all'intervento cardiocirurgico che, a differenza di quanto previsto in Europa, è in Classe IIa (e non in Classe I come per le linee guida Europee), anche per i pazienti con IMS di grado severo, che devono essere sottoposti al trattamento della cardiopatia ischemica mediante by-pass.

In America, come in Europa, nei pazienti con IMS di grado severo, correlata a disfunzione ventricolare sinistra (FE $< 50\%$), che presentano sintomi nonostante terapia medica massimale (classe NYHA II, III o IV), l'indicazione a TEER è consigliata in Classe IIa, se la procedura è tecnicamente fattibile (valutata con ETE) e se la FE è compresa tra il 20% e il 50%, il diametro telediastolico ventricolare sx è <70 mm e la pressione sistolica arteriosa polmonare (PAPs) è <70 mm Hg.

Gli studi che hanno portato alle indicazioni delle linee guida

Fino al 2018, l'impianto della MitraClip nei pazienti con IM funzionale era supportato solo da una serie di registri e studi non randomizzati. Nella seconda metà del 2018 sono stati pubblicati i risultati di due studi clinici randomizzati in cui la procedura di riparazione percutanea della mitrale, mediante device MitraClip, è stata testata in pazienti con IMS e confrontata con la terapia medica massimale. Il primo di questi,

il MitraFR⁽²⁰⁾ (Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation), è uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, controllato, condotto in Francia. Furono randomizzati 304 pazienti in 37 laboratori, con IMS di grado severo randomizzati 1:1 a continuare la terapia medica massimale oppure ad essere sottoposti a TEER; la severità fu attestata in accordo alle Linee Guida europee in presenza di un volume rigurgitante >30 mL/battito o un EROA (area dell'orifizio rigurgitante effettivo) >20 mm². Altri criteri di inclusione erano: FE compresa tra il 15% e il 40% e la persistenza dei sintomi dello scompenso (Classe NYHA II-IV), nonostante terapia medica massimale. Lo studio ha dato risultati di neutralità, poiché l'endpoint primario di efficacia, un composito di morte per ogni causa e riospedalizzazioni per SC a 12 mesi, è risultato sovrapponibile nei due gruppi (54.6% nel gruppo trattato con MitraClip vs 51.3% nel gruppo di controllo; p=0.53). Risultati simili sono emersi anche analizzando singolarmente gli endpoint di mortalità e riospedalizzazione. Andando ad analizzare nel dettaglio i risultati dello studio MitraFR, la prima cosa che balza all'occhio e che apre un ventaglio di perplessità è notare come, sia nel gruppo trattato con MitraClip, che in quello di controllo, è stato registrato un significativo miglioramento sia della IM, che della classe funzionale NYHA a 12 mesi, rispetto ai valori basali. Se, come specificato nelle caratteristiche di base dei pazienti, questi erano già in terapia medica massimale all'inizio dello studio, viene spontaneo chiedersi quale ulteriore evento terapeutico possa aver cambiato in maniera così drammatica i sintomi dei pazienti randomizzati al gruppo di controllo; unica possibilità in tal senso potrebbe essere quella di aver aumentato la percentuale di pazienti che assumevano ARNI, la qual cosa appare peraltro improbabile alla luce dei bassi valori pressori basali di questi pazienti (circa 108 mmHg in media). D'altro canto, gli autori dello studio non hanno fornito alcuna informazione in merito alle modifiche terapeutiche effettuate durante il follow up.

Gli stessi autori del MitraFR attribuiscono parte della neutralità emersa tra i due gruppi alle caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati; questi, infatti, non avevano un grado di IM molto avanzato. Effettivamente, l'osservazione che i pazienti arruolati nel MitraFR fossero prevalentemente pazienti scompensati con una severa ed avanzata disfunzione ventricolare sinistra ed una insufficienza mitralica non severa, potrebbe spiegare il fallimento di una metodica finalizzata principalmente a ridurre l'entità del rigurgito mitralico (che in questi pazienti non era la parte preponderante del problema).

L'altro studio è il COAPT trial⁽¹⁷⁾, multicentrico, randomizzato e controllato, in cui 614 pazienti con IM severa o moderato-severa, di tipo funzionale, sintomatici nonostante terapia medica massimale, sono stati assegnati random alla procedura di riparazione percutanea oppure a continuare la terapia medica. L'arruolamento dei pazienti è avvenuto attraverso un sistema di doppio controllo: un primo screening veniva effettuato dagli "heart teams" costituiti in ognuno dei 78 centri partecipanti, ma l'OK definitivo all'arruolamento veniva dato da un comitato centrale che doveva confermare la presenza di tutti i criteri di inclusione previsti dal protocollo, compresa la dimostrazione che ogni paziente assumeva già la massima dose tollerata di tutti i farmaci previsti dalle linee guida per il trattamento dei pazienti con IM severa, funzionale, scompensati. Dei 614 pazienti arruolati, 302 sono stati randomizzati alla procedura percutanea e 312 al gruppo di controllo, cioè a continuare con la sola terapia medica massimale. I pazienti arruolati erano tutti ad elevato rischio (STS score medio 8

in entrambi i gruppi), con una prevalenza di cardiomiopatia dilatativa post-ischemica (circa il 60% in entrambi i gruppi) e un grado più severo di IM rispetto a quelli del MitraFR: l'EROA medio infatti è stato $41+15 \text{ mm}^2$ in entrambi i gruppi (rispetto ai 31 del MitraFR); inoltre, questi pazienti avevano una disfunzione ventricolare sinistra meno avanzata, come dimostrato dal volume telediastolico del ventricolo sinistro medio di 101 mL/m^2 , rispetto ai 135 mL/m^2 nel MitraFR. L'endpoint primario di efficacia dello studio è stato il numero di riospedalizzazioni per SC durante il follow up di 24 mesi: questo è stato significativamente ridotto dalla riparazione percutanea della IM, rispetto alla sola terapia medica massimale con una percentuale del 35.8% di riospedalizzazioni per pz-anno nel gruppo trattato con MitraClip vs il 67.9% nel gruppo di controllo ($p < 0.001$). Tali risultati sono stati confermati anche al follow up a 3 anni. Inoltre, volendo fare il paragone con lo studio MitraFR, che aveva un follow up a soli 12 mesi, si può notare che nel COAPT, la significativa riduzione del numero di riospedalizzazioni è presente già dal primo anno post-procedurale e che i due gruppi iniziano a divergere da subito dopo la randomizzazione. L'analisi statistica dello studio ha dimostrato che, per prevenire una riospedalizzazione a 24 mesi, è necessario trattare 3.1 pazienti con MitraClip.

L'endpoint primario di sicurezza del COAPT trial è stato, invece, la sopravvivenza libera da complicanze correlate al device, al follow up di 12 mesi. È stata registrata una sopravvivenza libera da complicanze correlate al device del 96.6%, risultando significativamente più alta della soglia di sicurezza stabilita. Tra gli endpoints secondari, testati in ordine gerarchico, la mortalità a 12 e 24 mesi sembra essere quello più interessante e di maggiore impatto clinico: è stata infatti registrata una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause nel gruppo trattato con MitraClip, rispetto a quello di controllo (46.1% a 24 mesi nel gruppo di controllo vs 29.1% nel gruppo MitraClip; $p < 0.001$). È stato dimostrato statisticamente che, per evitare un decesso a 25 mesi, dobbiamo trattare 5.9 pazienti con MitraClip.

Le motivazioni del perché due studi randomizzati, che hanno arruolato pazienti che possono apparire simili, abbiano dato risultati così contrastanti è stato oggetto di grande dibattito negli ultimi anni. Come accennato prima, una spiegazione potrebbe essere la diversa tipologia di pazienti arruolati nei due studi. Ciò rende comprensibile il motivo per il quale la TEER, una procedura finalizzata alla correzione percutanea della IM, abbia dato risultati positivi nel COAPT e solo risultati di neutralità nel MitraFR. A riprova di quanto detto, se dal pool di pazienti arruolati nello studio COAPT estrapoliamo quei pochi pazienti, che per le caratteristiche sono "MitraFR-like", non troviamo alcuna differenza in termini di outcome, tra i due gruppi, esattamente come avviene nello studio francese.

Ultima osservazione è indirizzata agli eventi avversi e alle complicanze procedurali registrate nello studio COAPT, che sono più basse di quelle avvenute nel MitraFR e più in linea con i dati della letteratura e con la pratica clinica quotidiana.

Alla luce di queste osservazioni le linee guida hanno dato una indicazione più forte in classe IIa alla TEER nei pazienti COAPT like, ed hanno lasciato la classe IIb, per coloro che non posseggono queste caratteristiche.

Volendo riassumere i cardini terapeutici, nei pazienti con forme funzionali di IM, la cardiocirurgia ha solo un ruolo marginale, mentre la TEER è diventata la procedura di scelta a patto che il paziente abbia le cosiddette caratteristiche "COAPT-like".

La domanda sorge allora spontanea: cosa fare nei pazienti con IM funzionale di grado

severo, sintomatici nonostante terapia medica massimale, che non hanno il profilo “COAPT-like”? La problematica non è irrisoria, se si considera che i dati provenienti dal *real world* dimostrano che in Europa una cospicua percentuale dei pazienti trattati con TEER non hanno tale profilo. Infatti, in un registro multicentrico in cui sono stati raccolti i dati di 3 centri europei⁽²¹⁾, dei 304 pz trattati con TEER, il 35% avevano un profilo non COAPT-like; tale percentuale è risultata ancora più alta in altri due registri europei, il 47% dei 673 pazienti arruolati nel MiZuBr registry⁽²²⁾ e il 65.5% dei 1676 arruolati nel l’EuroSMR avevano caratteristiche che li avrebbero esclusi dallo studio COAPT.

Ovviamente tutti questi registri hanno confermato un significativo miglioramento degli outcomes dopo la procedura di TEER nei pazienti con un profilo COAPT-like, rispetto a coloro che non lo hanno, ma hanno dato anche indicazioni circa l’effetto della correzione percutanea nei pz “non COAPT-like”; in particolare nel registro MiZuBr, sono stati analizzati la mortalità e le riospedalizzazioni per SC dei 305 pz trattati con MitraClip che, però, avevano un profilo “non COAPT-Like”. Gli outcome (mortalità e riospedalizzazioni per SC) sono stati analizzati in funzione delle caratteristiche clinico-strumentali che escludevano il paziente dal profilo COAPT, parametri che sono stati raggruppati in 3 grossi gruppi:

1. instabilità emodinamica, intesa come pressione sistolica < 90 mmHg, shock cardiogeno, necessità di inotropi e/o di device di assistenza ventricolare
2. severa disfunzione ventricolare sx, intesa con FE < 20%, DTDVSx > 70 mm e SC stadio D delle linee guida americane
3. disfunzione ventricolare dx o severa ipertensione polmonare o broncopneumopatia di grado severo (disfunzione ventricolare dx di grado moderato/severo, insufficienza tricuspide di grado severo, PAPs > 70 mmHg o BPCO severa che necessita di ossigeno-terapia cronica e/o di farmaci steroidei).

Da questo registro è ovviamente emerso che avere 2 o tutti e 3 questi parametri peggiora gli outcomes, rispetto ad averne uno solo e che tra tutti e tre quello che ha un minore impatto negativo sulla prognosi è la disfunzione ventricolare dx o severa ipertensione polmonare.

Uno studio recentemente pubblicato⁽²³⁾ ha valutato l’effetto della TEER sulla percentuale di riospedalizzazioni fatali e non fatali ed il loro rapporto con la mortalità nella coorte dei pazienti arruolati nello studio COAPT. Al follow up a 2 anni, i pz trattati con MitraClip avevano una percentuale più bassa, rispetto a quelli trattati con la sola terapia medica, di ricoveri per tutte le cause, fatali e non fatali, e di riospedalizzazioni per SC e hanno avuto una sopravvivenza più lunga e un periodo trascorso fuori dall’ospedale più lungo.

La riparazione edge-to-edge transcaterere della tricuspide

Paolo Golino, Gemma Salerno, Maurizio Cappelli Bigazzi

L'insufficienza tricuspide (IT) severa è una condizione patologica che si associa ad elevata morbilità e mortalità⁽²⁴⁾. Sfortunatamente, le opzioni di trattamento convenzionale - chirurgico o farmacologico - hanno effetti limitati. Infatti, la chirurgia è di solito associata ad un alto rischio perioperatorio, mentre la terapia medica non determina significativi miglioramenti della prognosi e della qualità della vita. Negli ultimi anni, tuttavia, sono state proposte diverse soluzioni di trattamento dell'IT per via transcaterere che sono attualmente in fase di valutazione clinica.

Cenni di anatomia. Un normale apparato tricuspide comprende l'annulus fibroso, i lembi valvolari, i muscoli papillari, le corde tendinee, il ventricolo destro e l'atrio destro. La tricuspide è la più anteriore e la più grande valvola cardiaca, avendo una superficie che varia tra i 7 e 9 cm². L'annulus tricuspide è un ellissoide a forma di sella asimmetrica la cui forma varia in maniera dinamica durante il ciclo cardiaco e a condizioni di carico variabili. I lembi valvolari sono solitamente 3: il lembo anteriore che si estende dalla commissura antero-settale fino al muscolo papillare anteriore, il lembo posteriore che si estende dal muscolo papillare anteriore lungo la parete inferiore del ventricolo destro alla commissura postero-settale e il lembo settale che è attaccato al setto interventricolare. Tuttavia, è opportuno tenere ben presente quando si pianifica una procedura transcaterere, che la sua anatomia può essere più complessa e variabile: varianti anatomiche della tricuspide sono molto frequenti nel contesto di altre cardiopatie, soprattutto quelle congenite e inoltre il numero, la forma e la lunghezza le corde tendinee e dei muscoli papillari possono variare significativamente. Pertanto, uno studio dettagliato dell'anatomia della valvola, in particolare della posizione e il numero dei lembi, è fondamentale per una corretta pianificazione dell'intervento.

Eziologia. L'IT può essere suddivisa in due tipi principali in base all'eziologia: primitiva e secondaria. L'IT primitiva è dovuta a eventuali anomalie nei lembi valvolari o nell'apparato sottovalvolare per cause congenite o acquisite. L'IT secondaria o funzionale, che è di gran lunga il tipo predominante di IT, risulta dalla dilatazione dell'annulus tricuspide che causa un difetto di coaptazione di uno o più lembi valvolari. Patologie del cuore sinistro, in particolare le malattie della valvola mitrale, ma anche la fibrillazione atriale, rappresentano le patologie più comuni in grado di causare IT funzionale, attraverso un aumento della pressione in atrio sinistro che a sua volta può causare ipertensione polmonare e conseguente dilatazione del ventricolo destro e infine IT.

Le attuali Linee Guida della Società Europea di Cardiologia stabiliscono di riparare la valvola tricuspide tutte le volte che è necessario un concomitante intervento sulle

valvole del cuore sinistro⁽¹⁶⁾. Nei casi di IT primaria o secondaria grave isolata, la chirurgia è raccomandata quando i pazienti sono sintomatici o quando è presente una disfunzione del ventricolo destro. Tuttavia, la mortalità peri-operatoria è alta (fino all'11%) e questo spiega un ampio sottoutilizzo della chirurgia nel trattamento della IT. Di conseguenza, soprattutto nei pazienti anziani e in quelli con rischio chirurgico elevato, il trattamento è quasi sempre limitato ai diuretici per alleviare i sintomi.

L'approccio percutaneo all'insufficienza tricuspide

Esiste quindi un fabbisogno clinico insoddisfatto per i pazienti affetti da IT severa che ha determinato l'ideazione e lo sviluppo di una serie di sistemi minimamente invasivi per il trattamento di questa patologia. Essenzialmente, queste tecniche rappresentano equivalenti transcateretere delle tecniche chirurgiche convenzionali: riparazione edge-to-edge, varie tecniche di annuloplastica, o sostituzione completa della valvola (Figura 6). La maggior parte dell'esperienza è stata acquisita con la riparazione transcateretere edge-to-edge utilizzando lo stesso sistema (MitraClip) inizialmente sviluppato per il trattamento dell'insufficienza mitralica; successivamente è stato introdotto il sistema TriClip dedicato alla tricuspide. Recentemente, si è reso disponibile un altro dispositivo edge-to-edge, il PASCAL TR con distanziatore centrale (per occupazione dell'orificio di rigurgito) in aggiunta al sistema di approssimazione dei lembi valvolari. **La procedura in breve.** La riparazione edge-to-edge della tricuspide (TriClip o PASCAL TR) viene eseguita in anestesia generale con il paziente intubato. L'accesso vascolare avviene attraverso la vena femorale, in genere la destra. Durante l'intera procedura viene utilizzata sia la fluoroscopia che l'ecocardiografia transesofagea per la visualizzazione dell'anatomia cardiaca e del dispositivo. Il dispositivo - composto da un catetere guida e dal sistema di rilascio - viene avanzato in atrio destro fino a quando la clip non emerge dal catetere guida. I vari spostamenti tridimensionali della clip vengono effettuati mediante l'uso di apposite manopole che consentono di mirare e posizionare la clip a livello del sito di massimo rigurgito. Dopo il posizionamento

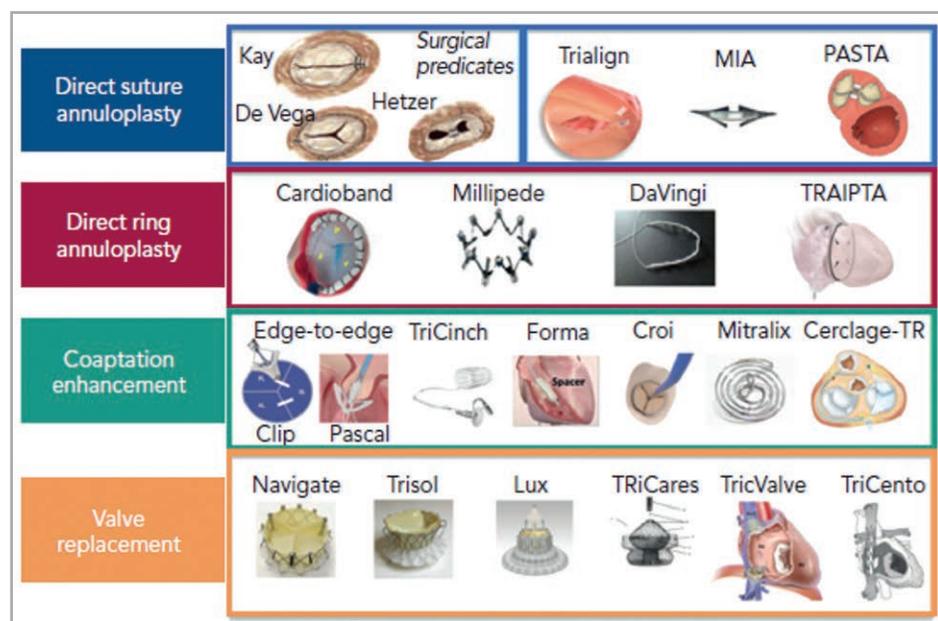


Figura 6. Stadi di scompenso cardiaco secondo il position paper dell'AHA/ACC/HFSA

della prima clip, tipicamente nella commissura antero-settale, clip addizionali possono essere posizionate per ottenere un risultato ottimale in termini di riduzione dell'IT. Al termine della procedura, il catetere guida viene retratto e l'emostasi viene ottenuta applicando uno dei vari sistemi di chiusura esistenti in commercio.

Selezione del paziente. Le attuali linee guida ESC raccomandano la chirurgia convenzionale in caso di IT severa con sintomi e/o segni di insufficienza cardiaca e disfunzione del ventricolo destro. Tuttavia, come già sottolineato, il rischio chirurgico per IT isolata è spesso elevato. Pertanto, una discussione approfondita nell'ambito dell'Heart Team è decisamente raccomandata.

Quando un paziente viene rifiutato per l'intervento chirurgico tradizionale a causa di un alto rischio chirurgico, le attuali linee guida suggeriscono che il trattamento percutaneo edge-to-edge possa rappresentare una valida alternativa alla terapia medica. Nei pazienti con IT severa, la coesistenza di ipertensione polmonare rappresenta una condizione a cui rivolgere molta attenzione dato che la correzione dell'IT in questi casi potrebbe peggiorare il grado di disfunzione del ventricolo destro. La tabella 2 riassume i criteri di selezione dei pazienti.

Le evidenze scientifiche. Negli ultimi 3 anni, dati ottenuti da registri e studi osservazionali prospettici a braccio singolo hanno mostrato risultati promettenti della riparazione percutanea edge-to-edge dell'IT ^(25,26), mentre non ci sono evidenze di differenze dei risultati ottenuti con la TriClip e PASCAL TR ⁽²⁷⁾. Questi studi hanno mostrato una consistente riduzione dell'IT nella maggioranza di casi. Tale riduzione si accompagnava ad un miglioramento dei sintomi e un aumento della qualità della vita che si è rivelato durevole nel tempo. Inoltre, l'intervento di riparazione riduceva il numero dei ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca rispetto ad un gruppo di controllo "propensity score matched" ⁽²⁸⁾. Sulla base di queste prime esperienze, il trattamento transcateretere edge-to-edge dell'IT severa ha ricevuto una Classe di Raccomandazione IIb (può essere considerato) dalle attuali Linee Guida per i pazienti ad alto rischio chirurgico.

Prospettive future. È importante sottolineare che non sono stati ancora pubblicati studi randomizzati controllati che paragonano il trattamento percutaneo al trattamento medico; tuttavia, lo studio TRILUMINATE, avviato di recente, e lo studio CLASP II TR, si sono riproposti di effettuare un confronto diretto tra trattamento medico ottimale e TriClip o PASCAL TR, rispettivamente. Questi primi studi randomizzati valuteranno un totale di oltre 1500 pazienti, entrambi aventi endpoint primari composti di mortalità, ricoveri per insufficienza cardiaca e qualità della vita. I dati che si otterranno da questi studi cambieranno radicalmente la nostra visione di come trattare l'IT severa.

Tabella 2. Criteri consigliati per la selezione dei pazienti da inviare a riparazione transcateretere edge-to-edge della valvola tricuspide

IT severa sintomatica (NYHA >I)
Aspettativa di vita superiore a 1 anno
Rischio chirurgico elevato discusso dall'Heart Team
Trattamento ottimale dell'insufficienza cardiaca sinistra e/o delle valvulopatie sinistre
Assenza di ipertensione polmonare grave (PAPs <60 mmHg) stimata all'ecocardiografia
Visualizzazione ottimale della tricuspide tramite ecocardiografia transesofagea
Funzione ventricolare destra normale o moderatamente ridotta

PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica

La TAVI nella stenosi aortica low-flow low-gradient

Carmen Anna Maria Spaccarotella, Maddalena Immobile Molaro, Christian Basile

Gli studi ecocardiografici hanno evidenziato che dall'1% al 2% delle persone di età pari o superiore a 65 anni e il 12% delle persone di età pari o superiore a 75 anni presenta stenosi valvolare aortica (SA) calcifico-degenerativa⁽²⁹⁾. Tra i pazienti di età superiore ai 75 anni, il 3.4% ha una SA severa. Con l'invecchiamento della popolazione, il numero di individui con SA dovrebbe aumentare da due a tre volte nei paesi sviluppati nei prossimi decenni⁽³⁰⁾. Sebbene una volta la calcificazione della valvola aortica fosse considerata il risultato di anni di normale sollecitazione meccanica su una valvola altrimenti normale (“*wear and tear*”), è ormai chiaro che processi biologici attivi sono alla base dell'inizio e progressione della malattia della valvola aortica calcifica. Alla base della degenerazione calcifica è presente un processo evolutivo molto simile a quello dell'aterosclerosi del distretto vascolare. L'ostruzione valvolare progressiva impone uno stato cronico di sovraccarico di pressione che porta a numerosi cambiamenti nella struttura e nella funzione del ventricolo sinistro e cambiamenti contestuali nel circolo polmonare e sistemico. L'ipertrofia cardiaca in risposta al sovraccarico di pressione è contemporaneamente un meccanismo adattivo e disadattivo. Il rimodellamento ipertrofico è non semplicemente correlato all'aumento del postcarico valvolare; diversi fattori oltre alla gravità dell'ostruzione della valvola lo influenzano, incluso il sesso, la genetica, il carico vascolare e anomalie metaboliche. La funzione sistolica ventricolare sinistra, misurata globalmente dalla FE, rimane generalmente conservata fino alla fine del processo di malattia nella maggior parte dei pazienti con SA, ma dati della letteratura indicano che la FE può iniziare a diminuire nei pazienti prima che la SA sia considerata severa⁽¹⁹⁾. Cosa caratterizzi una condizione “normale” o una FE “preservata” nel contesto di SA non è chiaro. Tradizionalmente, la condizione normale è caratterizzata come un valore di FE >50%, ma una FE <60% è associato a scarsi risultati dopo sostituzione valvolare, suggerendo che la soglia indicativa di compromissione/disfunzione della funzione ventricolare sinistra è più precoce e potrebbe essere individuata con sistemi di valutazione come lo strain longitudinale. Alla fine, un sottogruppo di pazienti sviluppa una disfunzione sistolica conclamata manifestata da una FE ridotta. In questi pazienti, la funzione sistolica di solito migliora dopo che la valvola è stata sostituita; l'entità del recupero dipende da molti fattori, incluso il grado della disfunzione sistolica, le alterazioni della contrattilità miocardica di origine ischemica e la quantità di fibrosi miocardica, tutti criteri che di solito individuano una disfunzione irreversibile.

La classificazione della stenosi aortica

Sono stati validati dei criteri per caratterizzare la severità della SA; sono utili per categorizzare i pazienti, ma è importante riconoscere i loro limiti e le loro imprecisioni. Le decisioni cliniche si basano sulla considerazione dello stato dei sintomi e sulla gravità della SA determinata mediante ecocardiografia e funzione sistolica ventricolare sinistra. In alcuni casi, valutazioni aggiuntive come calcificazione delle cuspidi valvolari mediante cardioTC, misurazioni dei peptidi natriuretici, possono fornire dati importanti sulla severità della SA e il suo effetto sul ventricolo sinistro. Ulteriori fattori, come ad esempio l'impedenza valvolare o la valutazione ecocardiografica con variazioni delle condizioni di carico (ad es. stress da dobutamina) o con l'esercizio, sono tutte indagini per la corretta valutazione della severità della malattia. La definizione più specifica per SA severa è una velocità massima transvalvolare ≥ 4.0 m/sec o un gradiente medio ≥ 40 mmHg, di solito accompagnati da un'area valvolare (AVA) < 1.0 cm². Quando la velocità o il gradiente soddisfano questi criteri, la stenosi aortica è severa e classificata come stadio C in pazienti asintomatici e stadio D1 nei pazienti sintomatici. La classificazione della severità della stenosi è più complessa quando l'AVA è di 1.0 cm² o meno, ma il gradiente pressorio medio è inferiore a 40 mm Hg e la velocità massima è inferiore a 4.0 m/sec. Questa apparente discordanza negli indici di severità dell'AS si verifica in oltre un terzo dei pazienti con SA severa (fasi D2 e D3). Giudizio clinico ed imaging sono la chiave per differenziare i pazienti con SA severa a basso flusso e basso gradiente da quelli con SA moderata (Tabella 3 e Figura 7)⁽³¹⁾.

Stenosi aortica severa asintomatica (stadio C)

Nella classificazione delle Linee Guida americane, lo stadio C1 è definito come SA severa ad alto gradiente senza sintomi e con funzione sistolica preservata. Il predittore più forte della progressione verso i sintomi è la velocità del flusso Doppler transaortico. La sopravvivenza senza sintomi è dell'84% a 2 anni quando la velocità aortica è inferiore a 3 m/sec, rispetto a solo il 21% quando la velocità è maggiore di 4 m/sec. Oltre alla velocità, anche l'entità delle calcificazioni influenza la prognosi. Lo stadio C2 è definito come SA severa ad alto gradiente senza sintomi ma con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro conclamata con FE $< 50\%$. Tuttavia, diversi studi recenti indicano che una FE dal 50% al 60% è collegata a un peggioramento della prognosi tra i pazienti con SA severa. Di conseguenza, una FE del 60% è probabilmente un limite migliore per indicare un valore al di sotto del quale la funzione è ridotta in risposta al sovraccarico di pressione da SA; al di sotto di questa soglia, quindi, teoricamente il paziente può essere avviato alla sostituzione valvolare anche in assenza di sintomi. In particolare, le Linee Guida ESC indicano come limite di FE 50% in Classe I per l'indicazione all'intervento in pazienti asintomatici e 55% in Classe IIa⁽¹⁶⁾. Le Linee Guida danno, inoltre, indicazione alla sostituzione valvolare in Classe I quando i sintomi sono slatentizzati dall'esercizio.

Stenosi aortica severa sintomatica (stadio D)

Una volta che sono presenti sintomi, anche in forma lieve, la sopravvivenza è ridotta, a meno che l'ostruzione all'efflusso non venga eliminata. La sopravvivenza attesa per i pazienti con sintomi e SA severa differirà in qualche modo in base all'età, al numero

Tabella 3. Stadi della Stenosi Valvolare Aortica

Stadio	Definizione	Anatomia Valvolare	Emodinamica Valvolare	Conseguenze Emodinamiche	Sintomi
C	Sintomi e/o segni				
C1	SA severa asintomatica	Severa calcificazione delle cuspidi, fibrosi o stenosi congenita con severa riduzione dell'apertura valvolare	SA severa: Vmax: ≥ 4 m/sec o Gr medio ≥ 40 mmHg AVA ≤ 1 cm ² (o AVAi ≤ 0.6 cm ² /m ²) SA veramente severa: Vmax: ≥ 5 m/sec o Gr medio ≥ 60 mmHg	Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro Lieve Ipertrofia Ventricolare Sinistra Normale FE	Nessuno Un test da sforzo potrebbe confermare lo stato dei sintomi
C2	SA severa asintomatica con disfunzione ventricolare sinistra	Severa calcificazione delle cuspidi, fibrosi o stenosi congenita con severa riduzione dell'apertura valvolare	SA severa: Vmax: ≥ 4 m/sec o Gr medio ≥ 40 mmHg AVA ≤ 1 cm ² (o AVAi < 0.6 cm ² /m ²) ma non è richiesto per definire la severità della stenosi	FE $< 50\%$	Nessuno
D	Stenosi Aortica Severa Sintomatica				
D1	Stenosi Aortica severa e sintomatica con alto gradiente	Severa calcificazione delle cuspidi, fibrosi o stenosi congenita con severa riduzione dell'apertura valvolare	SA severa: Vmax: ≥ 4 m/sec o Gr medio ≥ 40 mmHg AVA ≤ 1 cm ² (o AVAi ≤ 0.6 cm ² /m ²) ma potrebbe essere maggiore in caso di concomitante presenza di insufficienza aortica	Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro Ipertrofia ventricolare sinistra Potrebbe essere presente ipertensione polmonare	Dispnea da sforzo o ridotta tolleranza allo sforzo Angina da sforzo Sincope o presincope da sforzo
D	Stenosi Aortica Severa Sintomatica				
D2	Stenosi Aortica severa e sintomatica low flow low gradient con ridotta FE	Severa calcificazione delle cuspidi o fibrosi con severa riduzione della mobilità delle cuspidi	AVA ≤ 1 cm ² con Vmax a riposo < 4 m/sec o Gr medio < 40 mmHg L'ecostress alla dobutamina mostra AVA ≤ 1 cm ² con Vmax > 4 m/sec a qualsiasi portata	Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro Ipertrofia ventricolare sinistra FE $< 50\%$	Scopenso Cardiaco Angina Sincope o presincope
D3	Stenosi Aortica severa e sintomatica low flow low gradient con normale FE o stenosi aortica paradossa	Severa calcificazione delle cuspidi o fibrosi con severa riduzione della mobilità delle cuspidi	AVA ≤ 1 cm ² (o AVAi ≤ 0.6 cm ² /m ²) con Vmax < 4 m/sec o Gr medio < 40 mmHg e stroke volume index < 35 mL/m ² Tutti i parametri vanno misurati in corso di normali valori pressori (PAS < 140 mmHg)	Aumento del Relative Wall Thickness del ventricolo sinistro Cavità ventricolare sinistra piccola con ridotto Stroke volume Riempimento diastolico restrittivo FE $> 50\%$	Scopenso Cardiaco Angina Sincope o presincope

SA, stenosi aortica; Vmax, velocità massima; Gr medio, gradiente medio; AVA, area valvolare aortica; FE, frazione di eiezione; AVAi, area valvolare aortica indicizzata per superficie corporea; PAS, pressione arteriosa sistolica

Modificato da #ref19

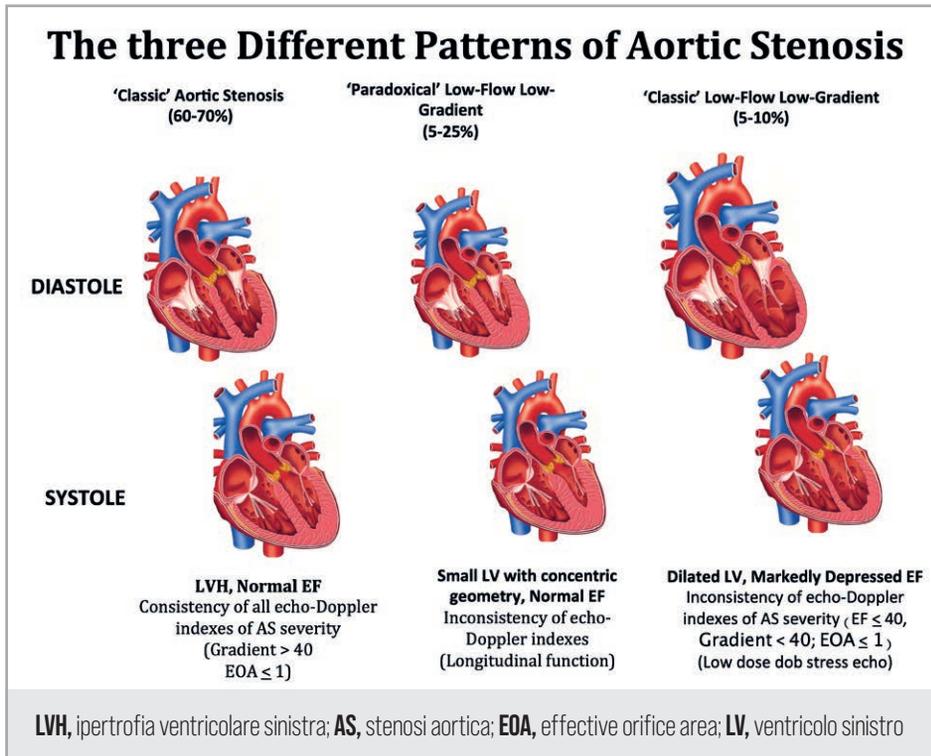


Figura 7. Pannello a sinistra: Stenosi Aortica 'Classica': è definita severa se l'area valvolare è <1 cm², il gradiente trans-valvolare medio è maggiore di 40 mmHg, o la velocità di picco è maggiore di 4 m/s con una normale frazione di eiezione. Pannello Centrale: Stenosi Aortica 'Paradossa' low flow [stroke volume index <35 ml/m²], low gradient [gradient medio <40 mmHg]: è caratterizzata da una normale frazione di eiezione (EF), area valvolare <1.0 cm² e gradiente medio <40 mmHg. È la forma più difficile da diagnosticare, si trova nelle persone anziane, donne con ridotto BMI, in ventricoli con cavità piccola e marcata ipertrofia e storia di ipertensione. Pannello a destra: Stenosi Aortica low-flow low-gradient: l'area valvolare è <1.0 cm² e il gradiente medio <40 mmHg in un setting di ridotta EF (<40%). Un ecocardiogramma da stress con basse dosi di dobutamina può aiutare in questo setting per distinguere la SA severa dalla pseudosevera e per valutare la riserva contrattile del ventricolo sinistro prima della sostituzione valvolare.
Modificato da #ref31

di comorbidità e gravità dello SC della coorte esaminata, ma senza sostituzione valvolare, la sopravvivenza media è di 1-3 anni dopo l'insorgenza dei sintomi. Tra i pazienti sintomatici con SA severa, le prospettive sono peggiori quando il ventricolo sinistro è disfunzionante e velocità e gradiente transvalvolare sono entrambi bassi. Il rischio di morte improvvisa è alto. Questi pazienti dovrebbero essere prontamente indirizzati alla sostituzione valvolare.

Stenosi aortica severa sintomatica ad alto gradiente (stadio D1)

La SA severa ad alto gradiente è definita come una velocità di picco del flusso transvalvolare ≥4.0 m/sec o un gradiente medio ≥40 mm Hg o maggiore, solitamente accompagnato da un AVA ≤1.0 cm² (o AVA indicizzato ≤0.6 cm²/m²). Occasionalmente, l'AVA può essere maggiore con SA e insufficienza aortica

(IA) presenti contemporaneamente. Tutti questi parametri presenti insieme sono l'indicazione più forte per una sostituzione valvolare aortica.

Stenosi aortica severa e sintomatica a basso flusso e basso gradiente: FE ridotta (stadio D2)

La SA classica a basso flusso e basso gradiente (stadio D2) è definita come AVA ≤ 1.0 cm² con una velocità aortica massima inferiore a 4.0 m/sec o un gradiente medio inferiore a 40 mm Hg e una FE inferiore al 50%. I pazienti con sintomi di SC e SA in stadio D2 spesso creano un dilemma per il cardiologo a causa della loro presentazione clinica: i dati emodinamici possono essere indistinguibili da quelli di pazienti con cardiomiopatia dilatativa e valvola calcifica non severamente stenotica. In pazienti con disfunzione ventricolare sinistra si può distinguere tra SA severa e SA moderata valutando i cambiamenti nell'emodinamica valvolare durante aumenti transitori del flusso, di solito aumentando la gittata cardiaca con la dobutamina. La SA è severa se, durante ecostress con dobutamina, c'è un aumento della velocità aortica fino ad almeno 4 m/sec a qualsiasi portata, con AVA che rimane inferiore a 1.0 cm². L'ecocardiografia da stress con dobutamina fornisce, inoltre, evidenza di riserva contrattile miocardica (aumento della gittata sistolica >20% rispetto al basale), che storicamente è stato un importante predittore di rischio operatorio e sopravvivenza dopo sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR) in questi pazienti. Tuttavia, anche nei pazienti privi di riserva contrattile, la SAVR è associata con una migliore sopravvivenza (circa il 50% a 5 anni) rispetto alla terapia medica e, studi più recenti su pazienti sottoposti a impianto percutaneo di valvola aortica (TAVI) hanno mostrato un miglioramento equivalente della FE e della sopravvivenza nei pazienti con e senza riserva contrattile. Le Linee Guida europee raccomandano in Classe IB l'intervento di sostituzione valvolare aortica nei pazienti sintomatici con basso flusso (Stroke Volume indicizzato (SVi) ≤ 35 mL/m²), stenosi aortica a basso gradiente (<40 mmHg) con FE ridotta (<50%) ed evidenza di riserva contrattile; in Classe IIa l'intervento dovrebbe essere considerato in pazienti sintomatici con basso flusso, basso gradiente, stenosi aortica severa e ridotta frazione di eiezione senza riserva contrattile, in particolare quando il calcium score alla TAC conferma la severità della stenosi aortica.

Stenosi aortica severa e sintomatica a basso flusso e basso gradiente: FE preservata (stadio D3)

La SA a basso flusso e basso gradiente può presentarsi anche con una FE normale ($\geq 50\%$), tipicamente nei pazienti anziani con un ventricolo sinistro piccolo ed ipertrofico o con ipertensione arteriosa concomitante. È spesso indicata come SA "paradossa" a basso flusso e basso gradiente perché, nonostante una FE normale, il flusso transaortico è basso (volume sistole indicizzato <35 mL/m²). Distinguere la SA veramente severa dalla SA moderata in questo caso può essere difficile. La misurazione dovrebbe essere effettuata con molta attenzione, e i parametri emodinamici rivalutati dopo correzione dei fattori, come ipertensione arteriosa o stati di alto flusso, che possono falsare le misurazioni. In questi pazienti, che spesso presentano un ventricolo sinistro piccolo ed ipertrofico con marcata disfunzione diastolica, non è preferibile effettuare l'ecostress con dobutamina. La valutazione

TAC delle calcificazioni della valvola può essere utile per stabilire la corretta diagnosi. Secondo le linee guida Europee in classe IIa l'intervento dovrebbe essere considerato in pazienti sintomatici con basso flusso, basso gradiente (<40 mmHg) stenosi aortica con normale FE dopo un'attenta valutazione e conferma che la stenosi aortica è severa. Da quanto descritto sopra, abbiamo consapevolezza del fatto che la stenosi valvolare aortica può presentare diversi fenotipi. In particolare, la condizione di basso flusso potrebbe mascherare una stenosi "true severe" che se non trattata può portare ad una condizione di SC e outcome avverso. In altri casi invece una sottostante disfunzione sistolica potrebbe far apparire una stenosi moderata come "pseudosevera".

TAVI nella stenosi aortica a basso gradiente

Un numero considerevole di pazienti con SA severa ha un gradiente transvalvolare basso con funzione ventricolare sinistra conservata o depressa. Nei pazienti con SA classica a basso flusso e basso gradiente (LFLG) e una FE del ventricolo sinistro depressa (<50%), è importante distinguere tra severa e SA pseudosevera. La TAVI di solito migliora i sintomi e altri esiti clinici in questi pazienti LFLG con FE ridotta⁽³²⁾. Le decisioni sono più difficili nei pazienti con SA a basso gradiente e funzione ventricolare sinistra preservata che hanno una gittata sistolica del ventricolo sinistro bassa a causa di combinazioni di varie condizioni: ipertrofia del ventricolo sinistro con una piccola cavità ventricolare sinistra, disfunzione diastolica, fibrillazione atriale e aumento del postcarico. In questi pazienti, che sono spesso donne anziane e con basso BMI, multipli parametri devono essere inclusi nel processo decisionale per capire bene se i pazienti beneficranno della TAVI. Sebbene il tasso di mortalità procedurale sia significativamente più alto in questi pazienti rispetto a quelli con SA ad alto flusso, i pazienti opportunamente selezionati possono ancora beneficiare della TAVI con un'attenta gestione intra e postprocedurale⁽³³⁾.

Impianto di ICD

Antonio Rapacciuolo

Gran parte dei decessi nei pazienti con SC, specialmente in quelli con sintomatologia lieve, avviene improvvisamente ed in maniera inaspettata. Alcuni di questi sono dovuti a disturbi elettrici, tra cui aritmie ventricolari, bradicardia ed asistolia, mentre altri sono dovuti ad eventi cardiovascolari coronarici, cerebrali o aortici. I trattamenti che migliorano o ritardano la progressione della malattia cardiovascolare, pur riducendo il rischio annuale di morte improvvisa, non sono in grado di trattare eventuali eventi aritmici. Gli ICD (*implantable cardioverter-defibrillator* o defibrillatore cardiaco impiantabile) sono efficaci nel correggere aritmie ventricolari potenzialmente fatali e, nel caso dei dispositivi transvenosi, di prevenire eventi bradicardici. Più limitata è invece l'utilità dei farmaci antiaritmici:

- l'amiodarone, pur riducendo il tasso di tachiaritmie e morte improvvisa, non è in grado di ridurre la mortalità complessiva⁽³⁴⁾;
- altri antiaritmici, come la flecainide, determinano un incremento della mortalità nei pazienti con SC cardiaco a ridotta FE dovuta a infarto acuto del miocardio⁽³⁵⁾. La flecainide è infatti controindicata nei pazienti con cardiopatia strutturale di qualsiasi eziologia.

Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa

I pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco sono stati i primi in cui il ruolo del defibrillatore è stato testato, essendo ben noto il rischio molto elevato di andare incontro ad un nuovo evento aritmico e a morte cardiaca improvvisa. Lo studio AVID (*The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*) ha arruolato 1016 pazienti, l'81% dei quali aveva SC ad eziologia ischemica, sopravvissuti ad un arresto cardiaco, con evidenza di tachicardie ventricolari sostenute con o senza sincope e con una FE <40%. Il gruppo di pazienti trattato con impianto di ICD, rispetto ai pazienti trattati con antiaritmici (prevalentemente amiodarone, nel 3% dei casi sotalolo) aveva una riduzione della mortalità del 39% ad un anno, 27% a due anni e 31% a 3 anni ($p < 0.02$), con un impatto ancora maggiore nel ridurre la mortalità aritmica (56%, $p = 0.0002$). Lo studio *Canadian Implantable Defibrillator* (CIDS) randomizzava 328 pazienti a terapia con ICD versus 331 pazienti in terapia con amiodarone, con pregresso arresto cardiaco o tachiaritmie ventricolari emodinamicamente instabili oppure con tachicardie ventricolari sostenute e con FE minore o uguale del 35%. La mortalità per tutte le cause era ridotta seppur in assenza di significatività statistica nel gruppo ICD (20%, $p = 0.142$), mentre la

riduzione della mortalità ad eziologia aritmica risultava significativa (del 33%), con un maggior beneficio nei pazienti con LVEF $\leq 35\%$ e classe NYHA più avanzata.

Il terzo importante studio a riguardo, il CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg), valutava l'efficacia della terapia con ICD confrontandola con pazienti in terapia con metoprololo, amiodarone o propafenone e pregresso arresto cardiaco. Se la terapia con propafenone è stata sin da subito interrotta per il riscontro di una più elevata mortalità probabilmente dovuta ai suoi effetti pro-aritmici, il gruppo con ICD presentava invece una riduzione di mortalità per cause aritmiche del 58% ($p = 0.005$). Tutti i tre studi sopracitati arruolavano pazienti simili, in prevenzione secondaria; pertanto, è stata pubblicata successivamente una metaanalisi che includeva 934 pazienti ICD e 932 in terapia con Amiodarone. I risultati mostravano come accanto al già noto beneficio della terapia con ICD nella riduzione del 28% della mortalità per tutte le cause ($HR = 0.72$, $p = 0.0006$) e del 50% per quanto concerne la mortalità ad eziologia aritmica ($HR = 0.50$, $p < 0.0001$), considerata l'intera popolazione, l'efficacia dell'ICD era meno evidente nei pazienti con LVEF $> 35\%$, non arrivando a dimostrare una sua superiorità statistica. Questo dato, tuttavia, va preso con cautela, anche perché nei singoli studi, seppur il beneficio della terapia con defibrillatore risultava maggiore nei pazienti con LVEF minore del 35%, l'interazione sugli outcome di mortalità per quanto riguarda la frazione di eiezione non risultava significativa. Sulla base di questi studi, pertanto, in pazienti con pregresso arresto cardiaco o tachiaritmie documentate, la terapia con ICD si è dimostrata superiore rispetto alla sola terapia antiaritmica.

In conclusione, nelle più recenti linee guida ESC del 2021, l'impianto del defibrillatore è raccomandato in Classe I (Livello di Evidenza A) per ridurre la morte cardiaca improvvisa e la mortalità per tutte le cause nei pazienti con pregresso evento aritmico ventricolare emodinamicamente instabile, con un'aspettativa maggiore di un anno con un soddisfacente stato funzionale, a meno che l'evento aritmico non si sia presentato entro le 48 da un evento ischemico acuto (Tabella 4).

Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa

I pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco o con tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare (TV/FV) documentata rappresentano soltanto una limitata frazione di pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa. Poiché studi precedenti sulla stratificazione del rischio in pazienti con pregresso infarto del miocardio avevano dimostrato come una disfunzione ventricolare sinistra con una ridotta LVEF fosse un potente ed indipendente fattore predittivo di mortalità, ulteriori importanti studi hanno fatto luce sul ruolo dell'ICD in prevenzione primaria.

Lo studio MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation) ha arruolato pazienti con LVEF $\leq 35\%$, con evidenza di TV non sostenute o TV sostenute durante studio elettrofisiologico, dimostrando come la terapia con ICD riducesse del 54% ($HR = 0.46$, $p = 0.009$) la mortalità rispetto ai pazienti trattati con terapia antiaritmica convenzionale.

Pochi anni dopo sono stati pubblicati i risultati del MUSTT (*The Multicenter Unsustained Tachycardia*) che arruolava pazienti con caratteristiche simili allo studio MADIT (cardiopatía ischemica con documentazione di TV non sostenute o inducibilità allo studio elettrofisiologico di TV sostenute, FE in questo caso $\leq 40\%$) ed in cui la terapia con ICD ha ridotto la mortalità del 24% ($HR = 0.49$, $p < 0.001$).

In conclusione, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa con impianto di ICD risulta efficace in pazienti con pregresso infarto del miocardio, funzione ventricolare

Tabella 4. Raccomandazione della Società Europea di Cardiologia all’impianto di ICD nei pazienti con scompenso cardiaco

Raccomandazione	Classe	Livello
Prevenzione secondaria		
L’ICD è raccomandato per ridurre la morte cardiaca improvvisa e la mortalità per tutte le cause in pazienti con pregresso evento aritmico ventricolare emodinamicamente instabile, con un’aspettativa di vita >1 anno, con un soddisfacente stato funzionale, a meno che l’evento aritmico non si sia presentato entro le 48 da un evento ischemico acuto	I	A
Prevenzione primaria		
L’ICD è raccomandato nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia ischemica (dopo almeno 40 giorni dall’evento ischemico acuto), con FE \leq 35% dopo almeno 3 mesi di terapia medica ottimizzata, con un’aspettativa di vita >1 anno	I	A
L’ICD è raccomandato nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia non-ischemica (dopo almeno 40 giorni dall’evento ischemico acuto), con una FE \leq 35% dopo almeno 3 mesi di terapia medica ottimizzata, con un’aspettativa di vita >1 anno	IIa	A
I pazienti dovrebbero essere accuratamente rivalutati prima di procedere alla sostituzione del dispositivo, prendendo in considerazione eventuali cambiamenti nella finalità del trattamento, delle necessità del paziente nonché dello stato funzionale	IIa	B
Un defibrillatore indossabile può essere considerato nei pazienti con scompenso cardiaco e rischio di morte cardiaca improvvisa, per un periodo di tempo limitato o come ponte per l’impianto di ICD definitivo	IIb	B
L’impianto di ICD non è raccomandato entro 40 giorni dall’IMA	III	A
L’impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti in classe funzionale NYHA IV con sintomi severi refrattari alla terapia medica, a meno che non siano candidati alla CRT, al VAD, o al trapianto cardiaco	III	C

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; IMA, infarto miocardico acuto; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; VAD, meccanismo di assistenza ventricolare

depressa, TV non sostenute o sostenute se indotte dallo studio elettrofisiologico; il sottogruppo di pazienti con FE <30% rappresenta la popolazione a più alto rischio (mortalità per tutte le cause del 20% a 2 anni).

A completare il quadro del ruolo dell’ICD nella prevenzione primaria, fondamentali sono stati i risultati degli studi MADIT II e SCD-HeFT, che arruolavano pazienti rispettivamente ischemici ad almeno 1 mese dall’evento ischemico, con FE <30% in classe funzionale NYHA di almeno II, e pazienti ischemici e non ischemici con FE \leq 35% in classe NYHA II o III, con randomizzazione a terapia con ICD e terapia antiaritmica con amiodarone. Entrambi gli studi concludevano per una significativa riduzione della mortalità nel braccio di pazienti sottoposti ad impianto di ICD (HR =0.69, p =0.016 e HR =0.77, p =0.007 rispettivamente).

Focalizzandoci prettamente sullo SC ad eziologia non ischemica, uno dei primi trial a considerare questa tipologia di popolazione è stato il DEFINITE (*The Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*), che arruolava pazienti con FE \leq 35% ed evidenza di ectopia ventricolare o TV non sostenute, ottenendo una riduzione della mortalità per cause aritmiche nel gruppo trattato con impianto di ICD (HR =0.20, p =0.006). Diversi anni dopo, nel 2016, sono stati pubblicati i risultati del DANISH trial, uno studio randomizzato che prendeva in considerazione la popolazione di pazienti in prevenzione primaria con SC sistolico ad eziologia non ischemica, ed arruolava 556 pazienti ad impianto di defibrillatore, e 560 assegnati a ricevere terapia medica⁽³⁶⁾. Nell’intera popolazione, in un follow-up di 5 anni, soltanto 70 pazienti sono andati incontro a morte

improvvisa (24 nel braccio degli ICD, 46 nel gruppo di controllo; HR =0.50; p =0.005). Sulla mortalità per tutte le cause non vi era differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Analizzando questi dati, il tasso di morte improvvisa sembra essere minore nei pazienti con cardiopatia non ischemica, senza differenze di efficacia sulla mortalità per tutte le cause con la terapia con defibrillatore, sebbene una successiva sottoanalisi abbia evidenziato un potenziale miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con età inferiore ai 70 anni⁽³⁷⁾. Occorre tuttavia analizzare le caratteristiche dei pazienti arruolati nel DANISH trial, che anzitutto abbracciava pazienti con eziologie estremamente eterogenee, ma che soprattutto annoverava ben il 58% di pazienti in entrambi i gruppi che erano stati sottoposti ad impianto di resincronizzatore cardiaco (*cardiac resynchronization therapy*, CRT-D o CRT-P) fattore che può aver svolto un ruolo confondente, anche constatata l'assenza di dati sui pazienti responder alla terapia di resincronizzazione in questo studio. In una recente metanalisi che includeva trial con pazienti con SC ad eziologia non ischemica, l'efficacia della terapia con defibrillatore risultava valida anche sulla mortalità per tutte le cause, sebbene l'effetto di superiorità statistica veniva vanificato andando a considerare lo studio DANISH, che per numerosità campionaria aveva una potenza statistica maggiore⁽³⁸⁾. In conclusione, il messaggio dagli attuali trials presenti in letteratura è che, in media, i pazienti con SC ad eziologia ischemica abbiano un rischio di morte cardiaca improvvisa maggiore rispetto a quelli ad eziologia non ischemica e che, pertanto, mentre il beneficio relativo della terapia con ICD è simile nei due gruppi, il beneficio assoluto in termini di prevenzione della mortalità per tutte le cause è maggiore nel primo gruppo. Tali evidenze spiegano come l'indicazione ad impianto di defibrillatore in pazienti con SC ad eziologia ischemica nelle Linee Guida ESC abbia riscontrato una classe di raccomandazione maggiore rispetto a quelli ad eziologia non ischemica. Interessante ai fini di valutare l'impatto nell'evoluzione prognostica del defibrillatore, è stata una successiva analisi eseguita su oltre 40.000 pazienti con SC: il tasso di morte cardiaca improvvisa si è ridotto del 44% nell'arco di 20 anni (dal 1995 al 2015). Tale risultato è almeno in parte da attribuire ad un miglioramento della terapia medica. Sebbene l'impianto di defibrillatore riduca il tasso di morte aritmica improvvisa nei pazienti con SC a ridotta FE, ci si aspetterebbe che il beneficio aggiuntivo del defibrillatore si riduca in pazienti con terapia medica ottimizzata. Tutti i precedenti trial citati nei pazienti in prevenzione primaria non consideravano pazienti nella fase acuta o post-acuta di un evento ischemico coronarico. Il CABG Patch trial arruolava 900 pazienti post-ischemici con FE \leq 35%⁽³⁹⁾. Durante il follow-up di 32 mesi, non sono state riscontrate differenze significative sulla mortalità nel gruppo ICD versus il gruppo di controllo (24% vs 27%, rispettivamente). Lo studio DINAMIT (*The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction*) ha arruolato 674 pazienti tra i 6 ed i 40 giorni dopo un infarto miocardico acuto con FE \leq 35% e segni di disfunzione della modulazione cardiaca autonoma (elevata frequenza cardiaca >80 bpm o indice di variabilità della frequenza cardiaca alterato)⁽⁴⁰⁾. La mortalità totale era del 6.9% nel gruppo di controllo e del 7.5 % nel gruppo sottoposto ad impianto in profilassi di ICD (p =0.66). Nello specifico, mentre l'ICD riduceva il rischio di morte improvvisa, il beneficio veniva controbilanciato da una aumentata mortalità per cause non aritmiche nel gruppo ICD. Lo studio IRIS, inoltre, ha considerato 898 pazienti tra i 5 e i 31 giorni da un infarto del miocardio, con una funzione cardiaca minore o uguale del 40%, una frequenza cardiaca di almeno 90 bpm oppure il con riscontro di TV non sostenute⁽⁴¹⁾. Durante il follow-up di 37 mesi, 233 pazienti sono deceduti senza che ci siano state

differenze significative tra i pazienti randomizzati ad ICD ed a terapia medica. Anche in questo studio, il beneficio netto sulla prevenzione della morte cardiaca improvvisa era stato bilanciato dall'aumento della mortalità per tutte le cause del gruppo ICD. Questi tre studi arruolavano pazienti con recenti infarti del miocardio, spesso andati incontro a rivascolarizzazione e pertanto in una fase iniziale di rimodellamento cardiaco con la possibilità di recupero della funzione cardiaca entro pochi mesi dopo l'evento ischemico acuto. In questa tipologia di pazienti, l'utilizzo di una protezione temporanea con il defibrillatore indossabile (*life vest*) ha invece mostrato benefici significativi⁽⁴²⁾, e questi risultati possono apparire in contrasto tra loro. A dirimere la questione, fondamentali sono state le evidenze scaturite dal più recente VEST trial⁽⁴³⁾, uno studio randomizzato che ha valutato come endpoint primario l'incidenza di morte cardiaca improvvisa a 90 giorni nel gruppo di pazienti che riceveva il defibrillatore indossabile versus il gruppo di controllo, senza che ci siano state differenze significative tra i due gruppi.

Due trial randomizzati hanno dimostrato l'assenza di benefici in pazienti sottoposti ad impianto di ICD entro 40 giorni dall'infarto del miocardio: a fronte di una riduzione della morte aritmica improvvisa, vi era addirittura un aumento della morte non aritmica. Di conseguenza, l'impianto di ICD in prevenzione primaria è controindicato nei pazienti entro i 40 giorni dall'infarto del miocardio. Alla luce delle evidenze descritte, le più recenti Linee Guida ESC del 2021 sulla diagnosi ed il trattamento dello SC, concludono che l'ICD in prevenzione primaria è raccomandato (Tabella 4):

- in Classe I (Livello di Evidenza A) nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia ischemica (dopo almeno 40 giorni dall'evento ischemico acuto), con una FE $\leq 35\%$ nonostante almeno 3 mesi di terapia medica ottimizzata e che abbiano un'aspettativa di vita maggiore di 1 anno in buono stato funzionale.
- in Classe IIa (Livello di Evidenza A) nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) ad eziologia non ischemica con FE $\leq 35\%$ nonostante almeno 3 mesi di terapia medica ottimizzata ed aspettativa maggiore di 1 anno in buono stato funzionale.

Per quanto riguarda i pazienti con LVEF $>35\%$, la possibilità che l'ICD riduca la mortalità è tuttora dibattuta. Importante sarà il risultato di uno studio attualmente in corso che stratificherà il rischio in base alla presenza di fibrosi miocardica allo studio di imaging con risonanza magnetica cardiaca⁽⁴⁴⁾.

Impianto di defibrillatore sottocutaneo

Il defibrillatore sottocutaneo (S-ICD) si caratterizza per uguale efficacia rispetto al defibrillatore transvenoso e con un tasso di complicanze sovrapponibile.

Sebbene, inizialmente, il tasso di shock inappropriati sembrava essere maggiore, il miglioramento nella selezione dei pazienti e l'attivazione di un algoritmo specifico definito smart-pass ha portato alla non inferiorità del dispositivo sottocutaneo. Addirittura, le analisi più recenti suggeriscono una minore incidenza di shock inappropriati dopo impianto di S-ICD rispetto ai dispositivi transvenosi. Inoltre, l'incidenza di complicanze legate a malfunzionamento e/o rottura dell'elettrocattetero è significativamente inferiore nel dispositivo sottocutaneo. L'S-ICD potrebbe essere preferito in pazienti con accesso venoso difficile o in pazienti con elevato rischio infettivo per i quali più probabilmente potrebbe essere richiesto l'espianto di ICD a causa di infezione. Occorre sottolineare come la selezione dei pazienti da sottoporre ad impianto di S-ICD debba tener conto della mancata possibilità di questi dispositivi di fare *pacing* (risultando quindi controindicati in pazienti con potenziale bradicardia).

La resincronizzazione cardiaca

Antonio Curcio, Giada Cardia

La terapia di resincronizzazione cardiaca (*cardiac resynchronization therapy*, CRT) rappresenta l'esempio più chiaro di applicazione della terapia elettrica per migliorare gli outcomes dei pazienti affetti da SC. La CRT è una terapia efficace per i pazienti con SC con FE ridotta e dissincronia elettrica e si traduce in un notevole miglioramento della qualità della vita, dal momento che consente di ottenere il rimodellamento miocardico positivo, nonché riduzione sia del numero di ospedalizzazioni che di mortalità⁽⁴⁵⁾.

Meccanobiologia del blocco di branca sinistra

Lo slargamento del complesso QRS (≥ 120 ms) all'ECG con morfologia a blocco di branca sinistra (BBSx) è espressione di un disturbo avanzato della conduzione inter ed intra-ventricolare sinistro; quando questo si associa ad alterazioni strutturali cardiache (Figura 8), il rischio di mortalità è aumentato⁽⁴⁶⁾, e la CRT rientra tra le strategie non farmacologiche per far fronte alle conseguenze del BBSx in SC. L'attivazione ventricolare anomala del BBSx determina di per sé alterazioni emodinamiche che si sovrappongono alle anomalie causate dalla cardiopatia sottostante (Figura 9). Nel BBSx, la contrazione del ventricolo sinistro è meno coordinata e richiede molto più tempo. Il risultato è una contrazione asincrona e prolungata, con conseguenti differenze regionali nel carico di lavoro, dovute ad alterate temporizzazione e sequenza di attivazione; conseguono quindi variazioni regionali di perfusione e metaboliche, che determinano rimodellamento strutturale ed insufficienza funzionale della valvola mitralica dovuti alla alterata geometria dell'apparato valvolare. Il risvolto finale della grave dissincronia del ventricolo sinistro è una ridotta efficienza contrattile⁽⁴⁷⁾.

Indicazioni

I criteri attuali per l'indicazione a CRT prevedono QRS ≥ 120 ms⁽⁴⁸⁾. Sulla base di simulazioni al computer, Strauss e coll. hanno proposto criteri più severi per il BBSx completo che includono una durata del QRS ≥ 140 ms per gli uomini e ≥ 130 ms per le donne, insieme a "notching" o "slurring" del QRS medio in ≥ 2 derivazioni contigue. I candidati ideali sono tuttavia quelli che presentano ritmo sinusale e QRS ≥ 150 ms, con FE $\leq 35\%$ in terapia medica ottimale e sintomatici per SC (classe NYHA avanzata)⁽⁴⁹⁾ (Tabella 5, Figura 8).

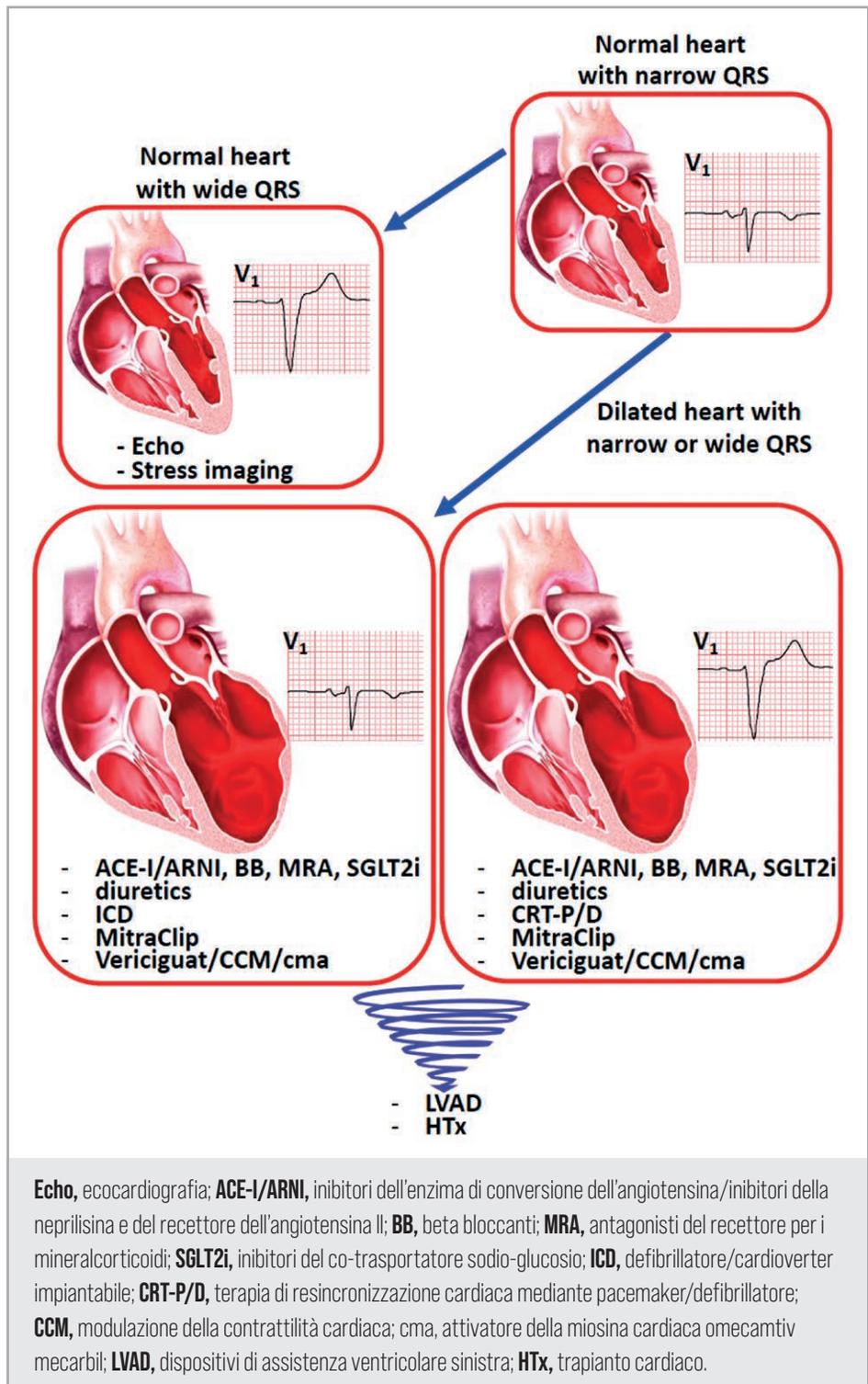


Figura 8. Percorsi diagnostici ed indicazioni terapeutiche in funzione del blocco di branca sinistra e della funzione cardiaca globale

Quando è presente BBsx (pannello in alto a sinistra), valutare ipertensione, malattia coronarica, SC e altri disturbi (miocardite, cardiopatia valvolare, cardiomiopatie); determinare frazione di eiezione e cinetica globale/segmentaria, di solito mediante ecocardiografia; eventuali test aggiuntivi mirati (cioè, stress test con imaging). I pannelli in basso indicano la gestione del paziente con disfunzione cardiaca senza (sinistra) e con (destra) BBsx. Per semplicità, è riportata una sola derivazione elettrocardiografica (V1).

Tabella 5. Indicazioni e livelli di raccomandazione alla terapia elettrica dello scompenso cardiaco

Dispositivo	Indicazione	Livello di raccomandazione
ICD	SC sintomatico (IDCM) nei precedenti 40 giorni e con FE \leq 35% nonostante OMT	Classe I livello di evidenza A
	SC sintomatico (NIDCM) con FE \leq 35% nonostante OMT da almeno 3 mesi	Classe IIa livello di evidenza A
CRTD	SC sintomatico, RS, QRS \geq 150 ms, BBSx e FE \leq 35% nonostante OMT	Classe I livello di evidenza A
	SC sintomatico, RS, QRS 130-149 ms, BBSx e FE \leq 35% nonostante OMT	Classe IIa livello di evidenza B
	SC sintomatico, RS, QRS \geq 150 ms, nonBBSx e FE \leq 35% nonostante OMT	Classe IIa livello di evidenza B
	SC sintomatico, RS, QRS 130-149 ms, nonBBSx e FE \leq 35% nonostante OMT	Classe IIb livello di evidenza B
	SC sintomatico, FA, QRS >130 ms, necessità di pacing	Classe IIa livello di evidenza C
CCM	SC sintomatico, QRS <130ms e/o FE 25%+45%, in OMT	I dati sono ancora insufficienti per supportare specifiche linee guida sull'utilizzo della CCM

ICD, cardioverter/defibrillatore impiantabile; SC, scompenso cardiaco; IDCM, cardiomiopatia dilatativa post-ischemica; FE, frazione di eiezione; OMT, terapia medica ottimale; NIDCM, cardiomiopatia dilatativa non-ischemica; CRT-P/D, terapia di resincronizzazione cardiaca mediante pacemaker/defibrillatore; RS, ritmo sinusale; BBSx, blocco di branca sinistra; nonBBSx, QRS largo con morfologia diversa dal BBSx; FA, fibrillazione atriale; CCM, cardiac contractility modulation.

La scelta di erogare la CRT attraverso un dispositivo pacemaker o defibrillatore (CRT-P vs CRT-D) può essere difficile in pazienti selezionati, poiché la maggior parte con FE <35% ha un'indicazione anche a ICD⁽⁵⁰⁾. Non ci sono dati prospettici che dimostrino un beneficio di CRT-D rispetto a CRT-P, ed inoltre l'unico studio randomizzato di confronto tra le due tipologie di stimolazione biventricolare (con o senza back-up di defibrillazione, rispettivamente) non è riuscito a dimostrare una differenza di morbilità o mortalità⁽⁵¹⁾.

Risultati

Gli effetti positivi della CRT-D sono stati ampiamente dimostrati in pazienti in classe funzionale NYHA II, III e IV. Al contrario, vi sono prove piuttosto limitate dell'utilità clinica della CRT nei pazienti NYHA I. I pazienti con blocco di branca destra non traggono beneficio dalla CRT a meno che non mostrino un cosiddetto "BBSx mascherato", caratterizzato da un'onda R ampia, impastata, a volte dentellata nelle derivazioni I e aVL, insieme a una deviazione assiale sinistra. Alcuni studi hanno illustrato un potenziale beneficio dell'impianto di CRT in pazienti con segmento PR prolungato e SC con morfologia del QRS non-BBSx, con una riduzione del 73% del rischio di ospedalizzazione per SC o morte ed una riduzione dell'81% del rischio di mortalità per tutte le cause rispetto all'ICD⁽⁵²⁾.

Il problema dei non responders

La maggior parte degli studi clinici sulla risposta alla CRT riporta un aumento nella FE \geq 10% o una riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro \geq 15% nei responders alla terapia. Anche se la risposta clinica nei pazienti eleggibili

a CRT (Tabella 5) è del 65-75%, la risposta funzionale effettiva, basata cioè sul rimodellamento positivo del ventricolo sinistro, si attesta sul 50-60%. Le principali cause che rendono un paziente *non-responder* sono, nell'ordine, legate ad intervallo di stimolazione atrio-ventricolare subottimale, aritmie (extrasistolia ventricolare, fibrillazione atriale, tachicardie ventricolari non sostenute), anemia, stimolazione biventricolare <90%, scelta erranea del vaso target in seno coronarico, terapia farmacologica non ottimizzata, dissincronia meccanica, QRS originario non slargato/non BBSx (Figura 9), scarsa compliance del paziente, disfunzione avanzata del ventricolo destro⁽⁵³⁾.

Un'ipotesi interessante per ridurre il numero di pazienti CRT *non-responder* potrebbe essere di utilizzare alcuni traccianti nucleari specifici per l'innervazione adrenergica del cuore, al fine di selezionare i migliori candidati alla resincronizzazione cardiaca.



Figura 9. Schema riassuntivo degli effetti del blocco di branca sinistra sulla funzione ventricolare sinistra

Pacing del sistema di conduzione: verso la fine della CRT tradizionale?

Recentemente si è ravvivato l'interesse sulla stimolazione del fascio di His (His bundle *pacing*, HBP) per quei pazienti candidati a CRT nei quali il cannulamento/raggiungimento del vaso target del seno coronarico risulta impossibile (raccomandazione in classe IIa, livello di evidenza B), alternativamente destinati ad impianto chirurgico/toracoscopico di elettrodo epicardico ventricolare sinistro a vite. Dal punto di vista funzionale sembra che con HBP ci sia un'attivazione più fisiologica. Ad oggi vi sono dati unicamente ascrivibili a studi non randomizzati, che documentano risultati alterni; tuttavia, gravati da tempi di scopia maggiori per il paziente e per il personale di sala, laddove non è chiaro quale tipologia di pazienti possa giovare della CRT tradizionale e per quali casi invece sia indicata la resincronizzazione attraverso HBP⁽⁵⁴⁾.

Intelligenza artificiale e CRT

Big data, intelligenza artificiale, quantum computing, internet delle cose, digital therapy avranno entro pochi anni un impatto significativo in sanità. La risposta clinica alla CRT è uno dei futuri ambiti di applicazione, dal momento che esiste una notevole quota di dati elettrocardiografici di superficie, elettrogrammi intracavitari e parametri ecocardiografici che possono essere raccolti e memorizzati per diagnosi, prognosi e gestione clinica delle aritmie del paziente portatore di CRT attraverso il machine learning (ML) ⁽⁵⁵⁾. Aggiungendo agli elementi di cui sopra comorbidità e terapia concomitante, una coorte di 470 pazienti è stata utilizzata come “training” per 5 diversi modelli basati su ML, ottenendo un prolungamento della sopravvivenza, minore necessità di ricorrere a terapie “end-stage” dello SC nel gruppo individuato come “responder” da parte dell’intelligenza artificiale. Infine, l’approccio mediante ML sembra addirittura superiore per i pazienti in classe I di raccomandazione, quanto ad individuazione dei “responders” alla CRT.

La rivascolarizzazione coronarica nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra

Ciro Indolfi, Carmen Anna Maria Spaccarotella

Il trattamento interventistico dello shock cardiogeno

Congestione e inadeguata perfusione tissutale o d'organo secondari all'insufficienza cardiaca caratterizzano lo shock cardiogeno⁽⁵⁶⁾. La riduzione della perfusione diminuisce l'apporto di O₂ e nutrienti ai tessuti, e, se grave o protratta, può portare a disfunzione multiorgano e morte⁽⁵⁶⁾.

Lo shock cardiogeno che complica l'infarto del miocardio è il più delle volte il risultato della disfunzione del ventricolo sinistro (circa l'80%); in percentuale minore ci può essere una complicanza dell'infarto (ad esempio estensione al ventricolo destro, rottura o disfunzione di muscolo papillare, difetto interventricolare) o infarto del ventricolo destro predominante.

Diagnosi

I criteri generalmente accettati per lo shock cardiogeno includono:

1. ipotensione franca o relativa, definita da una pressione arteriosa sistolica (PAs) inferiore a 80 o 90 mmHg o una riduzione della pressione arteriosa media (MAP) di 30 mmHg;
2. indice cardiaco inadeguato, definito come inferiore a 1.8 litri/min/m² senza supporto meccanico o farmacologico, o inferiore a 2.2 litri/min/ m² con supporto;
3. elevate pressioni telediastoliche del ventricolo destro (>10 fino a 15 mm Hg) e/o a sinistro (>18 mm Hg);
4. segni di ipoperfusione di organi.

L'ipoperfusione terminale di organi può manifestarsi come stato mentale alterato, oliguria, insufficienza renale acuta, estremità fredde o screziate, danno epatico acuto o acidosi lattica.

Prima di fare diagnosi di shock correlato all'insufficienza ventricolare sinistra occorre escludere le complicanze meccaniche (ad es. DIV, pseudoaneurisma, rottura o disfunzione di papillare)⁽⁵⁷⁾. Complicanze meccaniche dovrebbero essere sospettate in qualsiasi paziente con STEMI in cui si verifichi decadimento dell'emodinamica. La diagnosi in genere viene sospettata dal decadimento emodinamico e supportata dall'ecocardiografia: questi pazienti richiedono un immediato supporto meccanico e una valutazione cardiocirurgica per il timing dell'intervento.

Infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI)

I pazienti con shock cardiogeno complicante STEMI di solito sono più anziani, hanno una storia di diabete mellito, precedente infarto miocardico o SC e hanno un infarto anteriore. In caso di shock, la prognosi rimane infausta, con mortalità intraospedaliera elevata e pochi interventi, ad eccezione di una pronta rivascolarizzazione coronarica dell'arteria responsabile dell'infarto, in conclusione, possono fornire beneficio. Le complicanze più letali dell'infarto del miocardio rimangono l'arresto cardiaco e lo shock cardiogeno. Lo shock complica tra il 5% e il 15% degli infarti con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) ed è associato a tassi di mortalità intraospedaliera e a 6 anni rispettivamente del 40-45% e del 69%⁽⁵⁷⁾. Un recente studio retrospettivo ha dimostrato che le giovani donne con infarto miocardico complicato da shock cardiogeno vengono trattate in modo meno aggressivo e presentano una mortalità intraospedaliera più elevata rispetto agli uomini⁽⁵⁸⁾. I pazienti con infarto del miocardio e concomitante shock cardiogeno ricevono sempre più supporti circolatori meccanici. Uno studio di coorte retrospettivo ha confrontato pazienti con supporto meccanico Impella versus il classico contropulsatore aortico (IABP). I rischi di morte e sanguinamento intraospedaliero erano significativamente più alti nei pazienti supportati con Impella (rispettivamente 45,0% contro 34,1% e 31,3% contro 16,0%⁽⁵⁹⁾).

D'altra parte un recente studio osservazionale ha dimostrato che il supporto meccanico con Impella è associata a una minore mortalità rispetto ai pazienti con ECMO venoarterioso⁽⁶⁰⁾.

Sono necessari, tuttavia, trial clinici randomizzati sui dispositivi di supporto meccanico per poter dare delle indicazioni conclusive.

Infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI)

L'insufficienza cardiaca acuta è una complicanza frequente di NSTEMI ed è associata a un rischio da due a quattro volte più elevato di mortalità. La diagnosi di NSTEMI nel contesto dello SC acuto può essere impegnativo perché i pazienti con insufficienza cardiaca acuta possono presentare angina pectoris e danno miocardico con elevazione di troponina. Lo shock cardiogeno può verificarsi fino al 4% dei pazienti con SCA-NSTE. Insufficienza cardiaca correlata all'ischemia, insufficienza mitralica severa acuta e complicanze meccaniche sono le principali cause scatenanti. I pazienti in questi casi devono essere sottoposti ad angiografia urgente ed eventuale rivascolarizzazione miocardica. Quasi l'80% di questi pazienti ha CAD multivasale. Le indicazioni delle ultime linee guida basati sui risultati del trial CULPRIT SHOCK, consigliano di trattare la sola lesione colpevole dell'infarto rispetto alla rivascolarizzazione multivasale che era consigliata fino a qualche anno fa⁽⁶¹⁾.

Nel CULPRIT-SHOCK trial il trattamento della sola lesione colpevole ha portato a una significativa riduzione della morte per tutte le cause o di dialisi al follow-up di 30 giorni, ritenendo favorevole il trattamento con angioplastica della sola lesione colpevole con possibile rivascolarizzazione a stadi. Al follow up di 30 giorni, il rischio di morte per tutte le cause nei pazienti che trattavano la sola lesione colpevole era significativamente inferiore rispetto al trattamento multivasale immediato. I risultati per l'endpoint composito sono stati mantenuti a 1 anno di follow-up, mentre la differenza di mortalità era principalmente limitata ai primi 30

giorni. Le raccomandazioni delle ultime linee guida ESC NSTEMI sono elencate nella Tabella 6⁽⁶²⁾. Una flowchart per il trattamento dello shock è presentata nella Figura 10.

Tabella 6. Raccomandazione per il trattamento dei pazienti con shock cardiogeno ed infarto senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazione	Classe	Livello di Evidenza
La coronarografia in emergenza è indicata in pazienti con shock cardiogeno complicante una SCA	I	B
L'angioplastica primaria in emergenza della lesione colpevole è indicata in pazienti in shock cardiogeno dovuto a SCA NSTEMI indipendentemente dal tempo di intercorrenza dall'inizio dei sintomi se l'anatomia coronarica è suscettibile di angioplastica	I	B
CABG in emergenza è raccomandato nei pazienti in shock cardiogeno che non hanno anatomia suscettibile di angioplastica	I	B
Per le complicanze meccaniche correlate ad SCA NSTEMI dovrebbe essere considerato il contropulsatore aortico	IIa	C
In pazienti selezionati con SCA e shock cardiogeno può essere considerato un supporto circolatorio meccanico a breve termine, dipendentemente dall'età del paziente, dalle comorbidità, dalle funzioni neurologiche, e dalle possibilità di sopravvivenza a breve termine e dalla prevedibile qualità di vita	IIb	C
L'uso routinario di IABP in pazienti con shock cardiogeno da SCA senza complicanze meccaniche non è raccomandato	III	B
La rivascolarizzazione routinaria immediata della lesione non culprit in pazienti con SCA STE malattia multivasale che presentano shock cardiogeno non è raccomandata	III	B

Modificato da #ref62

CABG, coronary artery bypass graft/bypass aorto-coronarico; **IABP**, intra-aortic balloon pump/contropulsatore aortico; **NSTEMI**, non-ST segment elevation/senza elevazione del tratto ST; **SCA**, sindrome coronarica acuta; **STE**, ST segment elevation/elevazione del tratto ST.

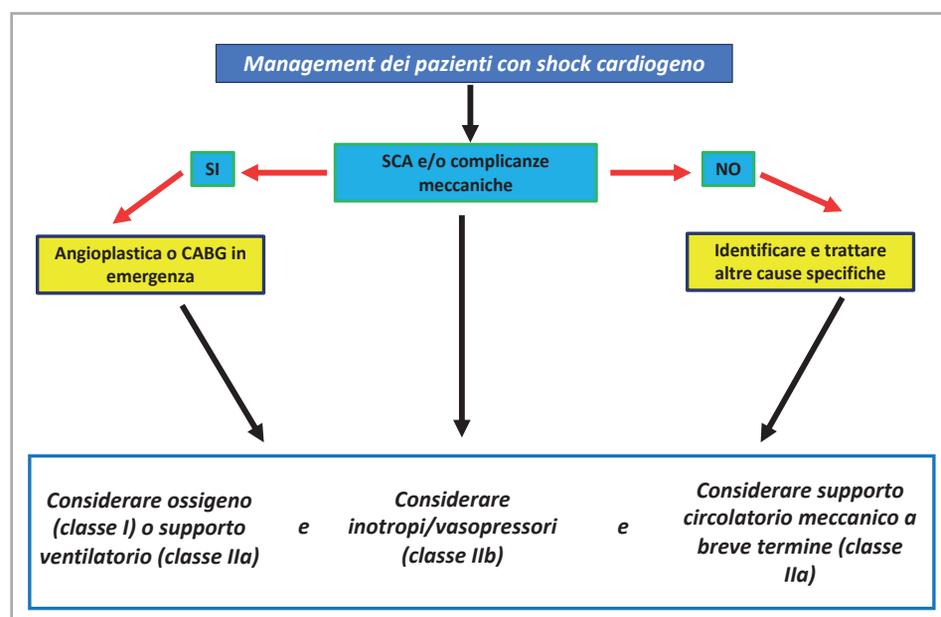


Figura 10. Trattamento dei pazienti con shock cardiogeno

Sindrome coronarica cronica

Diverse e abbastanza contrastanti sono invece le evidenze della rivascolarizzazione in pazienti con sindrome coronarica cronica. Il trial STICH⁽⁶³⁾ che data qualche anno ma di cui sono stati pubblicati i risultati del follow up a 10 anni, ha arruolato un totale di 1212 pazienti con frazione di eiezione del 35% o meno e malattia coronarica suscettibile di by-pass coronarico (CABG) assegnandoli in modo casuale alla sola terapia medica (602 pazienti) o alla terapia medica più CABG (610 pazienti). L'end point primario era il tasso di mortalità per tutte le cause. Gli end point secondari includevano la mortalità per cause cardiovascolari, mortalità per tutte le cause o ricovero per cause cardiovascolari. L'end point primario si è verificato in 244 pazienti (41%) nel gruppo terapia medica e 218 (36%) nel gruppo CABG. Morte per qualsiasi causa o ricovero per cause cardiovascolari si è verificato in 411 pazienti (68%) nel gruppo terapia medica e 351 (58%) nel gruppo CABG. In questo studio randomizzato, non vi era alcuna differenza significativa tra la terapia medica e terapia medica più CABG rispetto all'endpoint primario di morte per qualsiasi causa. Il follow up a 10 anni ha dato ulteriori notizie, dimostrando che i pazienti trattati con CABG e terapia medica massimale hanno un vantaggio più sostanziale su tutte le cause di mortalità e la combinazione di mortalità per tutte le cause + ricovero per cause cardiovascolari dipendentemente dall'età. Il beneficio è maggiore nei pazienti più giovani rispetto ai pazienti più anziani. Invece il beneficio solo sulla mortalità cardiovascolare è indipendentemente dall'età⁽⁶⁴⁾. Nell'ambito della Cardiologia Interventistica la rivascolarizzazione percutanea nell'ambito di una coronaropatia stabile è stata indagata in un sottogruppo di pazienti dello studio ISCHEMIA. Tra 5179 partecipanti randomizzati in ISCHEMIA sono stati estrapolati i pazienti con FE $\geq 35\%$ e $< 45\%$. Sono stati confrontati gli end point cardiovascolari in base alla strategia di trattamento in pazienti con una storia di insufficienza ventricolare sinistra rispetto ai pazienti senza insufficienza ventricolare sinistra. 398 (7,7%) presentavano insufficienza ventricolare sinistra alla randomizzazione, 177 avevano una FE $> 45\%$, 28 pazienti dal 35% al 45% e 193 dal 35% al 45% ma nessuna storia di SC. La presenza di disfunzione ventricolare sinistra era associata a più comorbilità, in particolare precedente infarto del miocardio, ictus, e ipertensione. Il confronto strategia invasiva versus strategia conservativa ha evidenziato tra i primi un tasso inferiore di outcome primario (17.2% vs 29.3%, mentre il dato non è stato confermato nei pazienti senza insufficienza cardiaca (13.0% contro 14.6%). Gli autori concludevano che i pazienti arruolati nello studio ISCHEMIA con cardiopatia ischemica stabile e ischemia almeno moderata con una storia di SC o insufficienza ventricolare sinistra aumentato il rischio per l'end point primario. Nel piccolo sottogruppo ad alto rischio con insufficienza cardiaca e LVEF dal 35% al 45%, un approccio invasivo iniziale è stato associato a un miglioramento della sopravvivenza senza eventi. Il recente studio REVIVED-BCIS2⁽⁶⁵⁾ afferma che la rivascolarizzazione mediante angioplastica non dovrebbe essere intrapresa per trattare e migliorare la disfunzione ventricolare sinistra. La rivascolarizzazione coronarica con PCI non fornisce alcun beneficio aggiuntivo oltre alla terapia medica indicata dalle linee guida (GDMT) nei pazienti con funzione ventricolare sinistra gravemente compromessa e malattia coronarica estesa, secondo i risultati di questo studio randomizzato. I ricercatori non hanno osservato differenze nell'endpoint primario di morte per qualsiasi causa o ricovero per SC in quelli trattati con terapia medica e in quelli sottoposti a PCI. Nelle linee

guida ESC, il CABG è raccomandato come prima strategia di rivascularizzazione nei pazienti con cardiomiopatia ischemica e malattia multivasale, purché il rischio di intervento chirurgico sia accettabile (Classe I, Livello di Evidenza B). La PCI può essere presa in considerazione nella malattia di uno o due vasi quando è possibile ottenere una rivascularizzazione completa (o nella malattia di tre vasi sulla base del parere dell'Heart Team, sebbene tale raccomandazione sia in Classe IIa, Livello di Evidenza C). Negli Stati Uniti, la chirurgia è raccomandata anche per questi pazienti, ma non vi è alcuna indicazione sull'uso della PCI a causa della mancanza di dati. Lo studio REVIVED-BCIS2 arruolando 700 pazienti, aveva lo scopo di colmare questo divario. È stato lanciato all'ombra dello studio STICH, che, come precedentemente scritto, ha dimostrato che la rivascularizzazione potrebbe migliorare i risultati a lungo termine in questa complessa popolazione di pazienti. Mentre i risultati a 5 anni di STICH non hanno mostrato alcun beneficio del CABG rispetto alla terapia medica, un vantaggio di sopravvivenza con la chirurgia è emerso entro 10 anni. Si sperava che l'angioplastica essendo una tecnica meno invasiva potesse essere altrettanto se non più efficace della chirurgia nel ridurre la mortalità, così come i ricoveri per SC, nei pazienti con grave disfunzione ventricolare e malattia coronarica estesa. I risultati non sono troppo sorprendenti perché il trattamento dell'insufficienza cardiaca è cambiato dallo studio STICH dei primi anni 2000. In effetti la terapia medica attuale orientata dalle Linee Guida per i pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta è migliorata notevolmente negli ultimi anni, basti solo pensare alla possibilità di ARNI e gli inibitori SGLT2 come nuove classi di farmaci di provata efficacia. I pazienti eleggibili per la randomizzazione nello studio REVIVED presentavano una FE \leq 35% e un'estesa malattia coronarica valutata dal punteggio di rischio della *British Cardiovascular Intervention Society* (BCIS). Con la PCI, il protocollo di trattamento richiedeva agli operatori di tentare la rivascularizzazione in tutti i vasi coronarici prossimali malati che sottendevano quattro o più aree di miocardio vitale. La terapia medica è stata gestita da specialisti dello SC presso i centri di reclutamento e comprendeva non solo GDMT ma anche l'utilizzo di devices per lo SC.

In conclusione, possiamo dire che la cardiomiopatia ischemica rappresenta la convergenza fisiopatologica di due problematiche cliniche in aumento: la malattia aterosclerotica coronarica e l'insufficienza cardiaca congestizia. Quando un paziente presenta insufficienza cardiaca congestizia, spetta ai clinici intraprendere un'analisi eziologica che include anche la diagnosi di malattia coronarica; Spesso si è portati a pensare che tanto più grave è l'insufficienza cardiaca maggiore è la possibilità che sia la malattia coronarica la causa della disfunzione ventricolare sinistra. Per tale motivo da sempre una questione aperta è il grado in cui la rivascularizzazione coronarica può migliorare i risultati oltre la sola terapia medica ottimale. Nonostante i risultati del REVIVED abbiano presumibilmente messo un punto fermo sulla questione, restano ancora dei dubbi. Molte domande rimangono. È essenziale descrivere più in dettaglio la localizzazione anatomica e l'estensione della malattia coronarica e la sua correlazione con eventuali test ischemici. Per ogni paziente con disfunzione ventricolare sinistra e malattia coronarica, occorrerebbe spiegare l'estensione e il grado della cardiomiopatia dalla malattia coronarica osservata. Nonostante una notevole disfunzione ventricolare, approssimativamente la metà dei pazienti aveva solo malattia di due vasi e una mediana di due lesioni sono stati trattati per paziente. Questo relativamente modesto grado di malattia coronarica sembra insolito per

i pazienti selezionati per la rivascolarizzazione con la speranza di ripristinare o normalizzare funzione ventricolare sinistra. Avere una malattia coronarica in concomitanza con la disfunzione ventricolare è comune. Per determinare se la malattia coronarica è solo un incidentaloma o lo è responsabile della disfunzione ventricolare richiede un'appropriate correlazione con i dettagli di test fisiologici non invasivi e invasivi e, soprattutto, il buon acume clinico. Inoltre, nessuna descrizione sulla gravità della stenosi, eventuale valutazione fisiologica della lesione o, soprattutto, nessuna correlazione della stenosi coronarica con precedenti test di ischemia o vitalità sono stati forniti. Per i medici che si prendono cura di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, questi dettagli contano. È anche probabile, dato il beneficio sulla mortalità precedentemente osservato nello studio STICH, che i pazienti con più estesa e grave malattia coronarica erano avviati a rivascolarizzazione chirurgica piuttosto che essere arruolati e questo potrebbe diluire l'effetto del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019, Vol. 139(10):e56-e528.
2. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014, Vol. 114(9):1453-1468.
3. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018, Vol. 378:417-427.
4. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002, Vol. 347(23):1825-1833.
5. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003, Vol. 42(2):185-197.
6. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation*. 2021, Vol. 143(14):1377-1390.
7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005, Vol. 352(15):1539-1549.
8. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008, Vol. 359(10):1009-1017.
9. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalization. *Eur J Heart Fail*. 2018, Vol. 20(10):1472-1481.
10. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*. 2018, Vol. 39(45):3999-4008.
11. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*. 2018, Vol. 391(10124):960-969.
12. Treede H, Charitos EI. The role of transcatheter mitral valve therapy in heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019, Vol. 55(Suppl 1):i26-i30.
13. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol*. 2014, Vol. 63(2):185-186.
14. Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, et al. Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005, Vol. 7(7):1112-1117.
15. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*. 2005, Vol. 111(3):295-301.
16. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022, Vol. 43(7):561-632.
17. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018, Vol. 379(24):2307-2318.
18. Grayburn P, Kourkovi P, Mazimba S., et al. Transcatheter Repair In Patients With Functional Mitral Regurgitation From The CLASP Study: Outcomes To 2 Years. *Journal of Cardiac Failure*. 2022, Vol. 28(5):S13.
19. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of

the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021, Vol. 77(4):450-50.

20. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018, Vol. 379(24):2297-2306.
21. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, et al. COAPT-Like Profile Predicts Long-Term Outcomes in Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021, Vol. 14(1):15-25.
22. Scotti A, Munafò A, Adamo M, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair in COAPT-Ineligible Patients: Incidence and Predictors of 2-Year Good Outcome. *Can J Cardiol*. 2022, Vol. 38(3):320-329.
23. Giustino G, Camaj A, Kapadia SR, et al. Hospitalizations and Mortality in Patients With Secondary Mitral Regurgitation and Heart Failure: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2022, Vol. 80(20):1857-1868.
24. Rodés-Cabau J, Taramasso M, O’Gara PT. Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. *Lancet*. 2016, Vol. 388(10058):2431-2442.
25. Mehr M, Taramasso M, Besler C, et al. 1-Year Outcomes After Edge-to-Edge Valve Repair for Symptomatic Tricuspid Regurgitation: Results From the TriValve Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019, Vol. 12(15):1451-1461.
26. Nickenig G, Weber M, Lurz P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet*. 2019, Vol. 394(10212):2002-2011.
27. Sugiura A, Vogelhuber J, Öztürk C, et al. PASCAL versus MitraClip-XTR edge-to-edge device for the treatment of tricuspid regurgitation: a propensity-matched analysis. *Clin Res Cardiol*. 2021, Vol. 110(3):451-459.
28. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019, Vol. 74(24):2998-3008.
29. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013, Vol. 62(11):1002-1012.
30. d’Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016, Vol. 37(47):3515-3522.
31. Spaccarotella C, Mongiardo A, De Rosa S, Indolfi C. Transcatheter aortic valve implantation in patients at intermediate surgical risk. *Int J Cardiol*. 2017, Vol. 243:161-168.
32. Fischer-Rasokat U, Renker M, Liebetau C, et al. 1-Year Survival After TAVR of Patients With Low-Flow, Low-Gradient and High-Gradient Aortic Valve Stenosis in Matched Study Populations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019, Vol. 12(8):752-763.
33. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, et al. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018, Vol. 71(12):1313-1321.
34. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005, Vol. 352(3):225-237.
35. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991, Vol. 324(12):781-788.
36. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016, Vol. 375(13):1221-1230.
37. Elming MB, Nielsen JC, Haarlo J, et al. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation*.

2017, Vol. 136(19):1772-1780.

38. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018, Vol. 104(2):144-150.
39. Jr., Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators*. *N Engl J Med*. 1997, Vol. 337(22):1569-1575.
40. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004, Vol. 351(24):2481-2488.
41. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009, Vol. 361(15):1427-1436.
42. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, et al. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013, Vol. 6(1):117-128.
43. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Wearable Cardioverter-Defibrillator after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018, Vol. 379(13):1205-1215.
44. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDED management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017, Vol. 22(4):e12420.
45. Prinzen FW, Auricchio A, Mullens W, Linde C, Huizar JF. Electrical management of heart failure: from pathophysiology to treatment. *Eur Heart J*. 2022, Vol. 43(20):1917-1927.
46. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenestrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J*. 2007, Vol. 28(20):2449-2455.
47. Lindner O, Vogt J, Baller D, et al. Global and regional myocardial oxygen consumption and blood flow in severe cardiomyopathy with left bundle branch block. *Eur J Heart Fail*. 2005, Vol. 7(2):225-230.
48. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021, Vol. 42(35):3427-3520.
49. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhyth. *J Am Coll Cardiol*. 2019, Vol. 74(7):e51-e156.
50. Curcio A, DE Rosa S, Sabatino J, et al. Clinical Usefulness of a Mobile Application for the Appropriate Selection of the Antiarrhythmic Device in Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016, Vol. 39(7):696-702.
51. Looi KL, Gajendragadkar PR, Khan FZ, et al. Cardiac resynchronisation therapy: pacemaker versus internal cardioverter-defibrillator in patients with impaired left ventricular function. *Heart*. 2014, Vol. 100(10):794-799.
52. Pouleur AC, Knappe D, Shah AM, et al. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J*. 2011, Vol. 32(14):1720-1729.
53. Green PG, Herring N, Betts TR. What Have We Learned in the Last 20 Years About CRT Non-Responders? *Card Electrophysiol Clin*. 2022, Vol. 14(2):283-296.
54. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. *Circulation*. 2019, Vol. 139(16):1876-1888.
55. Feeny AK, Rickard J, Trulock KM, et al. Machine Learning of 12-Lead QRS Waveforms to Identify Cardiac Resynchronization Therapy Patients With Differential Outcomes. *Circ Arrhythm*

Electrophysiol. 2020, Vol. 13(7):e008210.

56. Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Gordon F. Tomaselli, Deepak Bhatt, Scott D. Solomon, Eugene Braunwald. Braunwald's Heart Disease, 2 Vol Set: A textbook of Cardiovascular Medicine. 12th edition. 2021.
57. Zeymer U, Bueno H, Granger CB, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020, Vol. 9(2):183-197.
58. Vallabhajosyula S, Ya'Qoub L, Singh M, et al. Sex Disparities in the Management and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction in the Young. *Circ Heart Fail*. 2020, Vol. 13(10):e007154.
59. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, et al. Association of Use of an Intravascular Microaxial Left Ventricular Assist Device vs Intra-aortic Balloon Pump With In-Hospital Mortality and Major Bleeding Among Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by cardiogenic shock. *JAMA*. 2020, Vol. 323(8):734-745.
60. Schrage B, Becher PM, Bernhardt A, et al. Left Ventricular Unloading Is Associated With Lower Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From an International, Multicenter Cohort Study. *Circulation*. 2020, Vol. 142(22):2095-2106.
61. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2017, Vol. 377(25):2419-2432.
62. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021, Vol. 42(14):1289-1367.
63. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011, Vol. 364(17):1607-1616.
64. Petrie MC, Jhund PS, She L, et al. Ten-Year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016, Vol. 134(18):1314-1324.
65. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2022, Vol. 387(15):1351-1360.



Lo scompenso cardiaco acuto

C6

Marco Merlo, Giulia Bassetto, Linda Pagura, Dauphine Zippo, Raffaele Falco, Daniela Tomasoni, Marco Metra

Definizione ed epidemiologia

Per scompenso cardiaco (SC) acuto si intende la comparsa, improvvisa o graduale, di segni e/o sintomi di SC la cui gravità è tale da richiedere un intervento medico immediato, con conseguente ricovero ospedaliero non programmato o accesso in Pronto Soccorso⁽¹⁾. Si tratta di una condizione potenzialmente pericolosa per la vita e per questo necessita di un inquadramento clinico rapido e di trattamenti farmacologici endovenosi e/o di interventi urgenti.

Lo SC acuto è una delle cause principali di ospedalizzazione nei soggetti di età >65 anni. I tassi di mortalità intraospedaliera e riospedalizzazione rimangono elevati, arrivando a superare il 40-50% ad un anno^(1,2). La mortalità intraospedaliera è del 4-10% e ad 1 anno post-dimissione è del 25-30%⁽³⁾. Nella maggior parte dei casi lo SC acuto deriva dalla riacutizzazione di uno SC cronico cui si possono sovrapporre fattori scatenanti o precipitanti in grado di contribuire al peggioramento più o meno rapido dello stato clinico⁽²⁾. Tra i fattori precipitanti vi sono la sindrome coronarica acuta, disturbi del ritmo cardiaco (tachiaritmie o bradiaritmie), crisi ipertensiva, infezioni, BPCO riacutizzata, anemia, alterazioni della funzione renale, distiroidismo, mancata aderenza alla terapia dello scompenso, assunzione di farmaci ad effetto sfavorevole come gli antinfiammatori non steroidei, antiaritmici di classe I, calcioantagonisti non diidropiridinici etc. La gravità clinica e la traiettoria intraospedaliera sono determinate dalla complessa interazione tra i fattori precipitanti, il substrato cardiaco sottostante e le comorbilità del paziente. In una minoranza di casi lo SC acuto è di nuova insorgenza. Tra le principali cause vi sono la sindrome coronarica acuta, miocardite acuta, aritmie, insufficienza valvolare acuta e tamponamento cardiaco. Rispetto ai pazienti con riacutizzazione dello SC cronico, quelli con SC di nuova insorgenza possono presentare una mortalità intraospedaliera più elevata ma una minore mortalità post-dimissione e tassi inferiori di riospedalizzazione^(4,5).

Meccanismi fisiopatologici

L'eziopatogenesi dello SC acuto è molto eterogenea. Molteplici meccanismi patogenetici, operando in diversa misura nei singoli pazienti, determinano un quadro clinico comune di sintomi e segni dovuti alla congestione centrale (polmonare) o periferica (sistemica) e/o all'ipoperfusione periferica. Lo SC acuto può essere dovuto a

disfunzione ventricolare sistolica e/o diastolica con eventuale contributo dell'eccessivo precarico e/o postcarico. La disfunzione ventricolare sistolica porta ad una riduzione della gittata sistolica e della perfusione periferica. Il quadro clinico può essere grave a tal punto da esitare nello shock cardiogeno. La disfunzione diastolica determina, invece, una compromissione del riempimento ventricolare sinistro con aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, che si riflette poi sulle pressioni del circolo capillare polmonare con edema interstiziale e poi alveolare polmonare, e/o del riempimento ventricolare destro con congestione venosa sistemica, stasi epatica e giugulare ed edemi periferici.

Un ulteriore meccanismo patogenetico deriva dall'interdipendenza ventricolare, un fenomeno correlato al limitato spazio pericardico. Quando aumentano le pressioni di riempimento di uno dei due ventricoli, questo tende a distendersi compromettendo direttamente il riempimento dell'altra camera. Questo fenomeno è cruciale in caso di tamponamento cardiaco e di SC acuto del ventricolo destro (embolia polmonare o infarto del ventricolo destro), dove la dilatazione ventricolare destra viene ad ostacolare il riempimento del ventricolo sinistro, provocando ridotta gittata cardiaca. Lo SC acuto è preceduto e si accompagna ad un ulteriore aggravamento dell'attivazione neuro-ormonale che resta, in generale, il meccanismo fondamentale di aggravamento dello SC cronico a bassa frazione d'eiezione. Questa è caratterizzata dall'attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Questi si attivano in seguito all'aumento delle pressioni intraventricolari con stiramento delle pareti ventricolari ed al calo del volume ematico efficace circolante che caratterizzano lo SC. Gli effetti cardiaci diretti del sistema simpatico e la vasocostrizione periferica dovuta alla stimolazione dei recettori dell'angiotensina II possono aumentare la portata cardiaca e la pressione arteriosa. Anche a breve termine, la vasocostrizione periferica aumenta il postcarico ed il consumo miocardico di ossigeno. A livello renale, la vasocostrizione e l'attivazione del RAAS determinano ritenzione idrico-salina⁽⁶⁻⁸⁾. A lungo termine, poi, l'attivazione neuro-ormonale induce rimodellamento ventricolare, perdita dei miociti e fibrosi, con ulteriore progressione della disfunzione miocardica. Anche l'attivazione infiammatoria contribuisce alla progressione ed aggravamento dell'insufficienza cardiaca anche acuta⁽⁷⁾.

Diagnosi

La diagnosi si basa sulla documentazione di segni di congestione sistemica/polmonare e/o ipoperfusione in un paziente con disfunzione cardiaca dimostrata generalmente dall'ecocardiogramma e dall'aumento delle concentrazioni plasmatiche di BNP/NT-proBNP. I sintomi e segni di congestione sono i seguenti: dispnea, ortopnea, bendopnea (sensazione di dispnea nello sporgersi in avanti, sintomo recentemente validato), dispnea parossistica notturna, rantoli polmonari, incremento ponderale, edemi declivi bilaterali, oliguria, turgore giugulare e riflesso epato-giugulare⁽⁹⁾. Nella maggioranza dei casi i pazienti affetti da SC acuto presentano pressione arteriosa normale o elevata. L'ipotensione e la presenza di segni e sintomi di ipoperfusione (estremità fredde, cute sudata e marezzata, oliguria, stato mentale alterato) sono marker di severità e indicatori prognostici negativi⁽¹⁾.

Il paziente con diagnosi sospetta per SC acuto deve essere sottoposto rapidamente ad una serie di valutazioni strumentali utili alla caratterizzazione del fenotipo di presentazione, e all'identificazione delle cause e/o dei fattori precipitanti potenzialmente

correggibili. Il percorso diagnostico è rappresentato in Figura 1. I parametri vitali, in particolare pressione arteriosa, frequenza cardiaca e pulsossimetria, vanno registrate quotidianamente, più volte al giorno, almeno fino alla stabilizzazione del paziente. L'elettrocardiogramma può aiutare nell'identificazione eziologica dello SC acuto (alterazioni del tratto ST-T nella sindrome coronarica acuta, aritmie, segni di ipertrofia ventricolare sinistra, bassi voltaggi nei pazienti con tamponamento cardiaco). Un ECG normale è raro. La radiografia del torace e l'ultrasonografia polmonare documentano

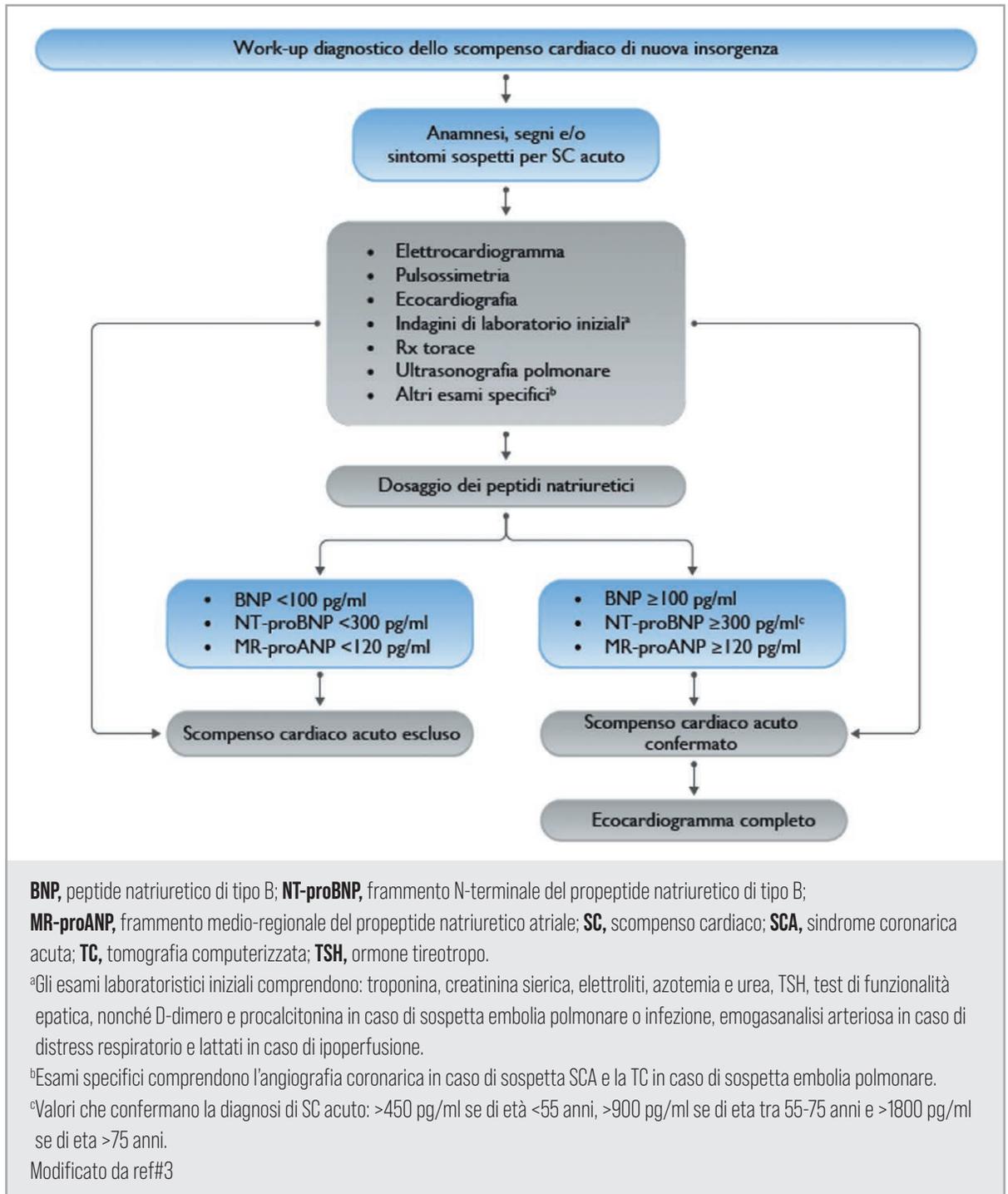


Figura 1. Work-up diagnostico dello scompenso cardiaco acuto

la congestione polmonare (accentuazione della trama vascolare, B-lines) e permettono la diagnosi differenziale tra SC e malattie polmonari (infiammatorie o infettive). L'ecocardiografia, fortemente consigliata in tutti i pazienti è necessaria in caso di instabilità emodinamica, consente la valutazione della funzionalità ventricolare sinistra e destra, la presenza di valvulopatie nonché di versamento pericardico. Gli esami laboratoristici iniziali devono comprendere emocromo, elettroliti sierici (ed eventualmente urinari), creatinina sierica, TSH, troponina sierica, D-dimero e lattati. L'utilità del dosaggio dei peptidi natriuretici plasmatici (NT-proBNP o BNP) è principalmente legata al loro elevato valore predittivo negativo. Valori normali (<300 pg/ml e <100 pg/ml, rispettivamente) rendono infatti altamente improbabile la diagnosi di SC acuto. Tuttavia, occorre tenere presente che elevati valori di peptidi natriuretici possono riscontrarsi in moltissime condizioni sia cardiache che extracardiache, così come ridotte concentrazioni possono essere presenti in alcuni pazienti obesi, con edema polmonare "flash" o insufficienza ventricolare destra. Il dosaggio dei peptidi natriuretici ha anche un valore prognostico. Infatti, valori più elevati sono associati ad outcome peggiori sia intra-ospedalieri che post-dimissione. La determinazione delle troponine è utile per identificare la presenza di sindrome coronarica acuta, anche se nella maggior parte dei pazienti con SC acuto risultano elevate. L'emogasanalisi arteriosa, che consente di misurare pO₂, pCO₂ e l'equilibrio acido-base, è raccomandata nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta per guidare il trattamento.

Fenotipi clinici

Sulla base della presenza di segni e sintomi di congestione e/o di ipoperfusione si possono distinguere quattro principali fenotipi clinici dello SC acuto, con aspetti parzialmente sovrapponibili (Tabella 1 e Figura 2): a) riacutizzazione di SC, b) edema polmonare acuto, c) insufficienza ventricolare destra isolata, d) shock cardiogeno. Questa semplice classificazione, proposta nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico, può guidare il trattamento nella fase iniziale e aiuta a stabilire la prognosi.

Riacutizzazione dello scompenso cardiaco

La riacutizzazione di SC è la forma più comune di SC acuto, essendo responsabile del 50-70% delle presentazioni. Si verifica generalmente nei pazienti con storia di SC e pregressa disfunzione cardiaca nell'intero spettro di frazione d'iezione ventricolare sinistra, in alcuni casi associata anche a disfunzione ventricolare destra.

Ha un'insorgenza graduale (a differenza del fenotipo caratterizzato da edema polmonare acuto), e si caratterizza per la ritenzione idrica con conseguente congestione polmonare e sistemica. Generalmente il paziente si presenta congesto e ben perfuso ("umido" e "caldo"). Raramente alla congestione si può associare ipoperfusione (paziente "umido" e "freddo"). Il trattamento ha l'obiettivo di risolvere la congestione, correggere i fattori precipitanti, e trattare eventualmente l'ipoperfusione.

Edema polmonare acuto

L'edema polmonare acuto è dovuto a congestione polmonare, causata principalmente dalla redistribuzione acuta dei fluidi a livello polmonare, con conseguente insufficienza respiratoria acuta. Alla base vi sono l'aumento del postcarico con aumento delle

Tabella 1. Presentazioni cliniche dello scompenso cardiaco acuto

	Riacutizzazione dello scompenso cardiaco	Edema polmonare acuto	Insufficienza ventricolare destra isolata	Shock cardiogeno
Meccanismi principali	Disfunzione VS Ritenzione idro-salina renale	Aumentato postcarico e/o predominante disfunzione diastolica VS Valvulopatia	Disfunzione VD e/o ipertensione polmonare pre-capillare	Disfunzione cardiaca severa
Causa principale dei sintomi	Accumulo di fluidi, elevata pressione intraventricolare	Ridistribuzione dei fluidi ai polmoni e insufficienza respiratoria acuta	Elevata pressione venosa centrale e spesso ipoperfusione sistemica	Ipoperfusione sistemica
Insorgenza	Graduale (giorni)	Rapida (ore)	Graduale o rapida	Graduale o rapida
Principali alterazioni emodinamiche	Elevate LVEDP e PCWP ^a Portata cardiaca bassa o normale PAS normale-bassa	Elevate LVEDP e PCWP ^a Portata cardiaca normale PAS normale-alta	Elevata RVEDP Portata cardiaca bassa PAS bassa	Elevate LVEDP e PCWP ^a Portata cardiaca bassa PAS bassa
Principali presentazioni cliniche	Congesto e caldo o Asciutto e freddo	Congesto e caldo ^b	Asciutto e freddo o Congesto e freddo	Congesto e freddo
Trattamento principale	Diuretici Agenti inotropi/vasopressori (in caso di ipoperfusione periferica/ipotensione) Sistema di MCS a breve termine o RRT se necessaria	Diuretici Vasodilatatori ^b	Diuretici per congestione periferica Agenti inotropi/vasopressori (in caso di ipoperfusione periferica/ipotensione) Sistema di MCS a breve termine o RRT se necessaria	Agenti inotropi/vasopressori Sistema di MCS a breve termine RRT

LVEDP, pressione telediastolica ventricolare sinistra; **MCS**, assistenza meccanica al circolo; **PAS**, pressione arteriosa sistolica; **PCWP**, pressione di incuneamento capillare polmonare; **RRT**, terapia sostitutiva renale; **RVEDP**, pressione telediastolica ventricolare destra; **VD**, ventricolare destra; **VS**, ventricolare sinistra.

^aPuò essere normale in presenza di bassa portata cardiaca

^bIn alcuni rari casi, il profilo congesto e freddo può richiedere l'uso di inotropi e/o vasopressori
Modificato da ref#3

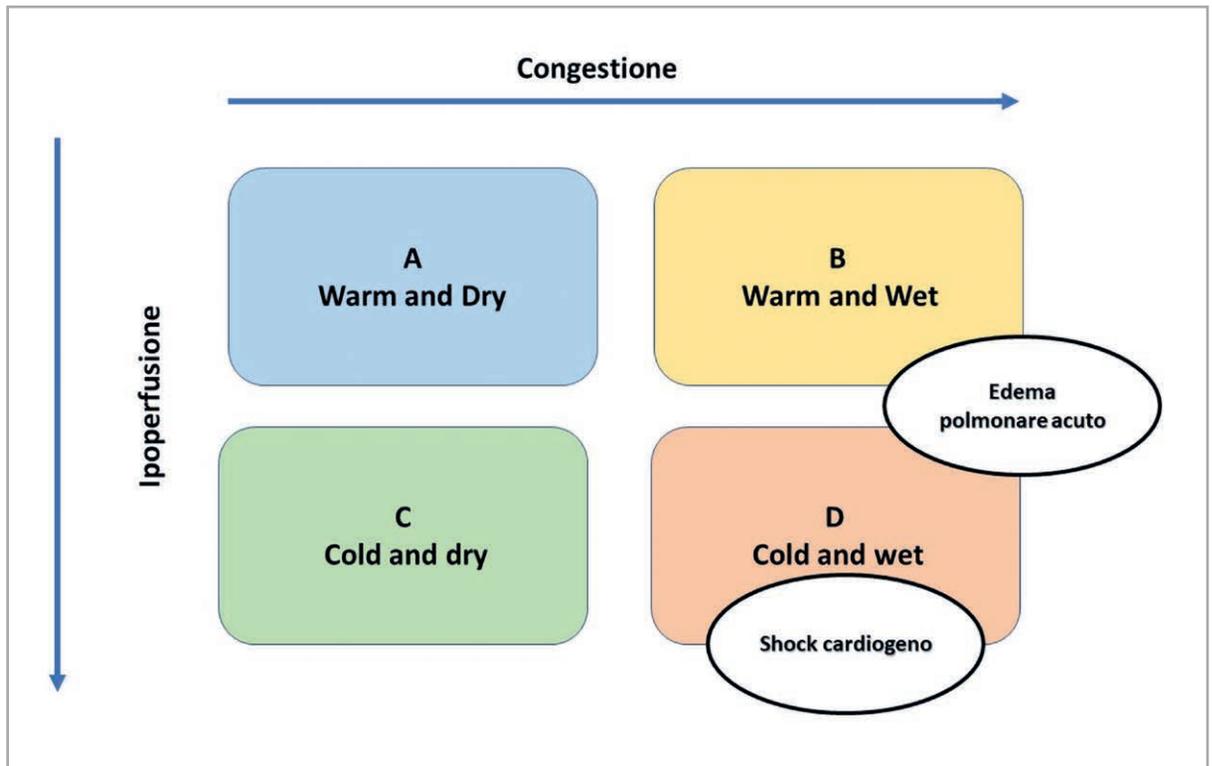


Figura 2. I quattro fenotipi di scompenso cardiaco acuto

resistenze vascolari periferiche, la disfunzione diastolica ventricolare sinistra o una valvulopatia acuta severa. L'insorgenza dei sintomi è generalmente rapida. I criteri clinici per la diagnosi di edema polmonare acuto includono la dispnea con ortopnea, l'insufficienza respiratoria (ipossiemia-ipercapnia), la tachipnea, una frequenza respiratoria >25 atti/min, aumento del lavoro respiratorio ed evidente distress respiratorio che richiede l'utilizzo della muscolatura respiratoria accessoria. La saturazione d'ossigeno è tipicamente <90% in aria ambiente e all'auscultazione toracica sono presenti rumori umidi diffusi. Il trattamento prevede l'ossigenoterapia mediante l'applicazione della pressione positiva continua delle vie aeree, la ventilazione non invasiva a pressione positiva e/o l'impiego di cannule nasali ad alto flusso, l'impiego di diuretici endovena e vasodilatatori se l'aumento del postcarico è dovuto ad elevati valori pressori. In alcuni casi di SC avanzato, l'edema polmonare acuto può associarsi a bassa portata cardiaca e, in questa evenienza, è indicata la terapia con inotropi, vasopressori e/o sistemi di supporto meccanico al circolo al fine di ripristinare un'adeguata perfusione d'organo.

Insufficienza ventricolare destra isolata

La disfunzione ventricolare destra isolata è piuttosto rara ed è generalmente causata da infarto cardiaco destro, patologie polmonari massive (embolia polmonare acuta o ipertensione polmonare severa) o patologie della valvola tricuspide⁽¹⁰⁾. È una sindrome causata da bassa portata e aumento della pressione ventricolare e atriale destra e quindi della pressione venosa centrale che si manifesta con anasarca, epatomegalia, ipotensione ed oliguria. L'uso dei diuretici endovena rappresenta generalmente la prima opzione terapeutica in questi pazienti. In presenza di bassa portata cardiaca e instabilità emodinamica, è preferibile l'uso di inotropi che riducano le pressioni di riempimento ventricolari e l'afterload ventricolare destro (es. inibitori delle fosfodiesterasi III, levosimendan), eventualmente da associare ad agenti vasopressori se coesiste ipotensione.

Shock cardiogeno

Lo shock cardiogeno rappresenta la forma più grave di SC acuto, caratterizzata da severa insufficienza cardiaca che determina un'inadeguata portata cardiaca con conseguente ipoperfusione tissutale e disfunzione multiorgano che può esitare nella morte⁽¹¹⁾. Rappresenta meno del 10% dei casi di SC acuto, ma si associa a mortalità intra-ospedaliera molto elevata che può raggiungere anche il 40-50%. L'insulto cardiaco responsabile della grave compromissione della performance cardiaca può essere acuto, in conseguenza della perdita di tessuto miocardico, come nel caso di infarto miocardico acuto o miocardite acuta, o progressivo come nel caso dello SC cronico in stadio avanzato. In quest'ultimo caso fattori concorrenti specifici e/o la naturale evoluzione di malattia sono responsabili della perdita di funzionalità cardiaca. Il quadro clinico comprende l'ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg nonostante adeguato riempimento volemico o necessità di supporto vasopressorio per mantenere la pressione arteriosa sistemica >90 mmHg), che può tuttavia essere assente in caso di vasocostrizione compensatoria, cute fredda e umida, oliguria (output urinario <0.5 ml/kg/h) e stato mentale alterato. Tra le manifestazioni biochimiche di ipoperfusione vi sono l'incremento della creatinina, l'acidosi metabolica e l'incremento dei lattati indicativi di ipossia tissutale e alterato

metabolismo cellulare che determinano disfunzione d'organo.

La gestione dello shock cardiogeno prevede il monitoraggio, anche invasivo, dei parametri vitali, l'utilizzo precoce di agenti inotropi e/o vasopressori, l'utilizzo di ossigenoterapia, se necessario anche mediante ventilazione invasiva, e l'identificazione e correzione dei fattori causali. In caso di shock cardiogeno refrattario all'uso di inotropi e vasopressori è necessario l'utilizzo di sistemi meccanici di supporto al circolo a breve termine ed eventualmente di terapia sostitutiva renale in caso di congestione refrattaria ai diuretici⁽¹¹⁾.

Terapia

Trattamento farmacologico in acuto

Il trattamento dello SC acuto varia in base al quadro clinico di presentazione e deve essere personalizzato alla luce dell'inquadramento eziologico, dell'obiettività clinica e del monitoraggio seriato dei parametri vitali e di perfusione tissutale (Figura 3). Le condizioni che richiedono un intervento immediato, sopradescritte con l'acronimo CHAMPIT, devono essere identificate e trattate entro 60-120 minuti dal primo contatto clinico. Al di fuori di tali contesti, la suddivisione in quattro scenari clinici principali (riacutizzazione di SC cronico, edema polmonare, SC del ventricolo destro e shock cardiogeno) può essere utile per indirizzare in primis il trattamento farmacologico, ma anche la necessità di supporto meccanico al respiro e, in particolare, al circolo. Dal punto di vista farmacologico il diuretico costituisce il farmaco di riferimento, utile a gestire il sovraccarico di liquidi che quasi invariabilmente caratterizza lo SC acuto. Il dosaggio di partenza corrisponde a 1-2 volte la dose assunta a domicilio ovvero a

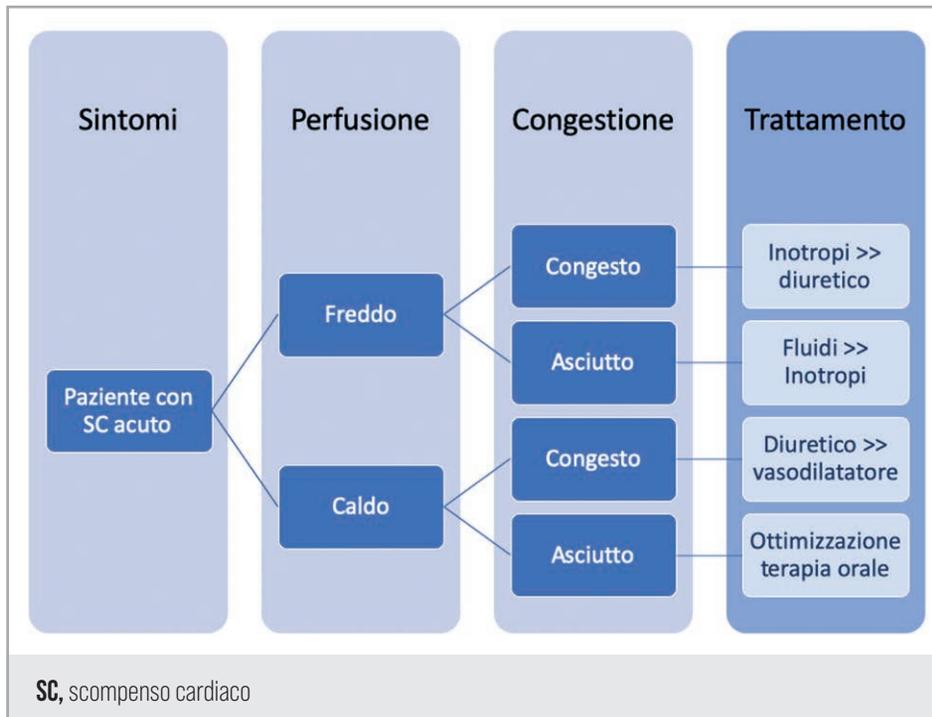


Figura 3. Algoritmo diagnostico-terapeutico in funzione del profilo emodinamico di presentazione del paziente con scompenso cardiaco acuto

1-2 fiale di diuretico dell'ansa endovena nel paziente naive. La rivalutazione precoce, entro 2 ore, della risposta diuretica (adeguata se almeno 100-150 ml/h oppure se sodio urinario spot $\geq 50-70$ mEq/L) permette di incrementare o confermare la posologia del diuretico, avendo cura di non superare i 1000 mg di furosemide giornalieri⁽³⁾. L'eventuale associazione di tiazidici, metolazone o acetazolamide può essere utile in caso di insufficiente risposta al diuretico dell'ansa.

Il ricorso a vasodilatatori è suggerito nei pazienti con edema polmonare per lo più in corso di elevati valori pressori e nei soggetti con contestuale sovraccarico volumetrico acuto (per esempio insufficienze valvolari sinistre) in cui la riduzione del post carico e la redistribuzione del sovraccarico idrico dal circolo polmonare verso gli altri distretti appare fisiopatologicamente utile. Mentre nitroglicerina e isosorbide dinitrato svolgono un'azione prevalentemente venodilatatrice, il nitroprussiato è da preferirsi nei casi in cui si voglia ottenere un'azione di vasodilatazione arteriosa e venosa bilanciata.

Gli inotropi sono invece indicati nei casi di ipotensione con ipoperfusione periferica dovuta a bassa portata cardiaca nel contesto di cuori con disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Fra i più largamente impiegati vi sono la dobutamina, seppure con attenzione all'effetto proaritmico e all'incrementato consumo di ossigeno, e il levosimendan, quest'ultimo preferito dopo iniziale stabilizzazione emodinamica del paziente e nei soggetti in terapia con betabloccante. Gli inibitori della fosfodiesterasi, meno impiegati, rivestono un ruolo preferenziale nei pazienti con ipertensione polmonare e disfunzione ventricolare destra.

Nei pazienti con shock cardiogeno, agli inotropi vengono spesso associati farmaci vasopressori, con l'obiettivo di mantenere una pressione arteriosa media superiore a 65 mmHg. Il farmaco di scelta è la noradrenalina, preferito all'adrenalina per la minor incidenza di mortalità, una frequenza cardiaca media minore e lattati più bassi⁽¹²⁾.

Gli inotropi per via orale mantengono un ruolo secondario. La digossina, ad esempio, può essere utilizzata per rallentare la frequenza ventricolare nel paziente con fibrillazione atriale rapida e scompenso cardiaco, in particolare nei casi in cui non sia sufficiente o si tema l'effetto inotropo negativo del betabloccante.

Ottimizzazione della terapia medica e follow-up

Nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra in cui si sia conseguita una buona stabilizzazione emodinamica, è indicato avviare già in predimissione i farmaci con dimostrata efficacia su mortalità e ospedalizzazioni per SC, ovvero ACE-inibitori o sacubitril/valsartan, betabloccanti, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e SGLT2 inibitori⁽³⁾. La risoluzione dello stato di congestione è fondamentale per un avvio sicuro del betabloccante mentre una pressione sistolica ≥ 100 mmHg accanto a una funzione renale e a una potassiemia permissive sono condizioni necessarie per la somministrazione di ACE-inibitori o sacubitril/valsartan. L'introduzione di spironolattone è vincolata a funzione renale e potassiemia mentre gli inibitori degli SGLT2 appaiono maggiormente tollerati e maneggevoli, per lo più nei pazienti con valori pressori borderline e ridotta frequenza cardiaca. La declinazione della terapia in funzione del fenotipo clinico (comprensivo di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, funzione renale e disturbi elettrolitici), rispetto ad un approccio sequenziale raccomandato fino a qualche anno fa, sembra favorire l'ottimizzazione della terapia e la massimizzazione del beneficio prognostico. L'avvio nella fase predimissione nel paziente ospedalizzato per SC acuto di tutti e quattro i farmaci pilastro (ACE inibitori/

ARNI, beta-bloccanti, antagonisti aldosteronici ed inibitori di SGLT2) con dimostrato impatto prognostico, si propone di abbattere ulteriormente il rischio di eventi, in particolare nei primi 30 giorni dalla dimissione⁽¹³⁾. Una prima rivalutazione clinica del paziente dopo la dimissione a domicilio è suggerita entro 7-14 giorni, al fine di favorire la titolazione dei farmaci già a bordo e l'eventuale introduzione dei farmaci non tollerati durante il ricovero. Considerato che nella pratica clinica il mancato o ritardato incremento del dosaggio di tali farmaci ovvero la precoce sospensione del trattamento costituiscono una problematica reale⁽¹⁴⁾, un follow-up ravvicinato è sempre di più fortemente raccomandato, in quanto consente di ridurre tale fenomeno a favore di una migliore ottimizzazione terapeutica e un ritorno in termini di riduzione degli eventi correlati allo scompenso cardiaco⁽¹⁵⁾.

Supporto meccanico al circolo

Nel paziente in shock cardiogeno in cui i soli farmaci non siano sufficienti alla stabilizzazione il paziente, possono essere impiegati dispositivi di supporto meccanico a breve termine come il contropulsatore aortico (un pallone posizionato in aorta toracica discendente che, gonfiandosi in diastole e sgonfiandosi in sistole, provoca un miglioramento della perfusione coronarica concomitante ad una riduzione del postcarico), l'Impella (una turbina posizionata a livello transvalvolare aortico che aspira il sangue dal ventricolo sinistro per poi eiettarlo in aorta ascendente) e l'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO, una pompa esterna con cannule che permette di vicariare sia la funzionalità biventricolare che l'ossigenazione polmonare).

Il contropulsatore, incrementando la perfusione coronarica in diastole e diminuendo il postcarico, si rivela utile nel paziente con sindrome coronarica acuta e iniziale deterioramento emodinamico, oppure in presenza di complicanze meccaniche postinfartuali (quali insufficienza valvolare mitralica acuta e difetto interventricolare). L'uso routinario non è raccomandato nello shock cardiogeno associato a infarto miocardico acuto, avendo fallito nel dimostrare un beneficio in termini di mortalità sia a breve che a lungo termine nello IABP-SHOCK trial⁽¹⁶⁾. Impella ed ECMO svolgono la loro funzione incrementando la portata cardiaca da un minimo di 2,5 litri a un massimo di 5 litri per l'Impella, fino a sostituirsi completamente alla pompa cardiaca nel caso dell'ECMO il quale fornisce un'assistenza biventricolare. Seppure l'ECMO costituisca il dispositivo più efficace nel supportare il circolo, esso è più invasivo, è gravato da severe complicanze e determina un aumento del postcarico che spesso richiede di associare il posizionamento di IABP o Impella per l'unloading del ventricolo sinistro. Tali supporti meccanici hanno una durata variabile tra giorni e alcune settimane e vengono impiegati quale sistema ponte a recupero funzionale, a invio o candidabilità a trapianto cardiaco oppure come supporto meccanico a lunga durata o in attesa di valutare altre strategie terapeutiche.

Scompenso cardiaco avanzato

Lo SC avanzato si caratterizza per la coesistenza di sintomi severi di scompenso cardiaco persistenti nonostante la terapia medica ottimizzata, una disfunzione cardiaca severa, episodi di importante congestione con necessità di elevate dosi di diuretico endovena o bassa portata con necessità di inotropi o aritmie maligne sostenute e una capacità funzionale gravemente compromessa. Nel contesto dello scompenso cardiaco acuto si configura il quadro dello SC avanzato in quei casi in cui non sia sufficiente la

sola terapia medica per risolvere sintomi e segni secondari all'insufficienza cardiaca acuta. Il posizionamento di dispositivi di supporto meccanico a breve termine permette di stabilizzare l'emodinamica del paziente e mantenere la perfusione degli organi. Tuttavia, laddove non vi sia un recupero della funzione cardiaca entro giorni o al massimo qualche settimana, si deve definire il successivo iter terapeutico che può prendere essenzialmente tre strade: trapianto cardiaco urgente, impianto di dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), palliazione. Il trapianto cardiaco è il trattamento di scelta nello SC avanzato refrattario, garantendo una sopravvivenza mediana compresa tra 10 e 15 anni⁽¹⁷⁾. D'altro canto l'impianto di LVAD ha dimostrato di offrire una sopravvivenza a 1, 2 e 5 anni sovrapponibile al trapianto cardiaco, seppure con complicanze che inficiano la qualità di vita⁽¹⁸⁾. Il posizionamento di LVAD, oltre ad essere una soluzione definitiva, può costituire un sistema ponte in attesa che sia disponibile un cuore o che il paziente diventi candidabile a trapianto cardiaco. Criteri di inclusione ed esclusione stringenti regolano l'accesso a tali opzioni terapeutiche (Tabella 2); qualora il paziente sia escluso da trapianto o LVAD, viene avviato un percorso di cure palliative.

Tabella 2. Criteri di inclusione ed esclusione per trapianto cardiaco e LVAD

Trapianto cardiaco	LVAD
Indicazioni	
Scompenso cardiaco avanzato in assenza di altre opzioni terapeutiche esclusi supporti meccanici a breve e lungo termine	Scompenso cardiaco avanzato con almeno una delle seguenti: <ul style="list-style-type: none"> · Frazione di eiezione <25% e VO2 picco <12 ml/kg/min ovvero < 50% predetto · ≥3 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco senza chiari fattori precipitanti · Dipendenza da inotropi ev o dispositivi di assistenza meccanica temporanei · Disfunzione d'organo progressiva secondaria a ridotta perfusione
Controindicazioni	
Infezione attiva Ipertensione polmonare farmacologicamente irreversibile Malattia neoplastica con prognosi infausta Disfunzione epatica e/o renale irreversibile Malattia sistemica con coinvolgimento multiorgano Qualsiasi comorbidità con prognosi infausta BMI >35 kg/m ² Abuso attivo di droghe o alcol Instabilità psicologica che infici l'aderenza terapeutica Supporto sociale insufficiente	Disfunzione ventricolare destra severa non reversibile Insufficienza tricuspudalica severa Aritmie ventricolari Controindicazioni alla terapia anticoagulante a lungo termine Infezione attiva Insufficienza renale severa Instabilità psicologica che infici l'aderenza terapeutica

LVEDP, pressione telediastolica ventricolare sinistra; **MCS**, assistenza meccanica al circolo; **PAS**, pressione arteriosa sistolica; **PCWP**, pressione di incuneamento capillare polmonare; **RRT**, terapia sostitutiva renale; **RVEDP**, pressione telediastolica ventricolare destra; **VD**, ventricolare destra; **VS**, ventricolare sinistra.

^aPuò essere normale in presenza di bassa portata cardiaca

^bIn alcuni rari casi, il profilo congesto e freddo può richiedere l'uso di inotropi e/o vasopressori

Modificato da ref#3

BIBLIOGRAFIA

1. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1242-54.
2. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725-36.
3. Authors/Task Force M, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.
4. Miro O, Garcia Sarasola A, Fuenzalida C, Calderon S, Jacob J, Aguirre A, et al. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1231-44.
5. Butt JH, Fosbol EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1777-85.
6. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation.* 2005;112(25):3958-68.
7. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: More questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):599-606.
8. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet.* 2017;390(10106):1981-95.
9. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):423-33.
10. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):226-41.
11. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1315-41.
12. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, Quenot JP, Kimmoun A, Cariou A, Lassus J, Harjola VP, Meziani F, Louis G, Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Mebazaa A, Vignon P, Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:173-182.
13. Rosano GMC, Allen LA, Abidin A, Lindenfeld J, O'Meara E, Lam CSP et al. Drug Layering in Heart Failure: Phenotype-Guided Initiation. *J Am Coll Cardiol HF.* 2021 Nov, 9 (11) 775-783.
14. Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, Sartipy P, Thuresson M, Cowie MR et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *European Journal of Heart Failure* 2021; 23:1499-1511.
15. Fabris E, Merlo M, Rapezzi C, Ferrari R, Metra M, Frigerio M, Sinagra G. Sacubitril/Valsartan: Updates and Clinical Evidence for a Disease-Modifying Approach. *Drugs.* 2019 Sep;79(14):1543-1556. doi: 10.1007/s40265-019-01181-2. PMID: 31432436.
16. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S,

Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation* 2019;139:395-403.

17. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report-2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):951-64.
18. DeFilippis EM, Clerkin K, Truby LK, Francke M, Fried J, Masoumi A, et al. ECMO as a Bridge to Left Ventricular Assist Device or Heart Transplantation. *JACC Heart Failure*. 2021;9(4):281-9.



Lo scompenso cardiaco da cardiotossicità

C7

Giuseppe Mercurio, Christian Cadeddu Dessalvi, Antonella Ortello,
Daniela Di Lisi, Giuseppina Novo

Meccanismi di cardiotossicità

I progressi delle terapie antineoplastiche garantiscono una crescente diminuzione del tasso di mortalità, per molteplici tipi di cancro; il National Cancer Institute stima che i sopravvissuti al cancro negli U.S. saranno non meno di 21 milioni nel 2028.

D'altra parte, all'estrema efficacia della terapia si accompagna un ampio e temibile spettro di tossicità, riconducibile agli effetti collaterali di tali farmaci o relativi alla loro intrinseca attività antitumorale. Il sistema cardiovascolare (CV) rappresenta il bersaglio di numerosi farmaci antineoplastici, con manifestazioni diverse, tra le quali la più rilevante e allarmante è la disfunzione ventricolare sinistra (VS) che può progredire sino a quadri clinici di scompenso cardiaco (SC).

La cardiotossicità (CTX) da farmaci antineoplastici, a seconda del timing di insorgenza, può essere distinta in *acuta* (immediatamente dopo la somministrazione del farmaco), *subacuta* (entro 2 settimane dal trattamento), *cronica a insorgenza precoce* (entro un anno), *cronica a insorgenza tardiva* (oltre l'anno, mediamente dopo 7 anni dal trattamento).

La gestione della CTX ha un enorme impatto sul tipo di terapie antitumorali che i pazienti possono ricevere, nonché sugli esiti di morbilità e mortalità a lungo termine. L'interesse e l'esperienza di operatori sanitari di diverse specialità che una gestione efficace dei pazienti con cancro e malattie CV richiede, ha portato alla genesi di una nuova disciplina: la cardio-oncologia. Gli operatori di cardio-oncologia devono essere a conoscenza dell'ampio campo di applicazione della cardiologia, dell'oncologia e dell'ematologia. Essi devono farsi esperti del trattamento del cancro più compatibile con il profilo di rischio del singolo paziente - dal punto di vista CV - e più efficace - dal punto di vista oncologico. Altro aspetto della nuova disciplina, a cui ci si riferirà in questo testo, è la valutazione degli eventi CV che si verificano nei pazienti in terapia attiva, premessa all'adozione delle migliori pratiche di trattamento e gestione.

La cardio-oncologia, ai suoi esordi, ha prodotto molteplici definizioni per descrivere lo spettro di CTX, con incongruenze nella diagnosi e nella gestione. Le numerose definizioni di CTX solo ora cominciano ad armonizzarsi tra loro a livello internazionale. Di basilare importanza, in questa direzione, le recentissime e ponderose Linee Guida sulla cardio-oncologia che l'ESC ha licenziato in coincidenza con il congresso 2022⁽¹⁾. Tali Linee Guida, alle quali la successiva trattazione si è uniformata, raccomandano la definizione di *disfunzione cardiaca correlata alla terapia del cancro* per ricomprendere

il danno cardiaco, la cardiomiopatia e l'insufficienza cardiaca, le complicanze CV più frequenti dei regimi oncologici a lungo termine. La definizione proposta dall'ESC abbraccia l'ampio spettro di possibili presentazioni e il legame eziologico con varie terapie antitumorali, tra cui la chemioterapia, le terapie a target, l'immunoterapia. La molteplicità delle classi di farmaci antitumorali e la peculiarità dei loro effetti CV nocivi impone una aggiornata conoscenza dei chemioterapici e dei meccanismi alla base della loro CTX (Figura 1).

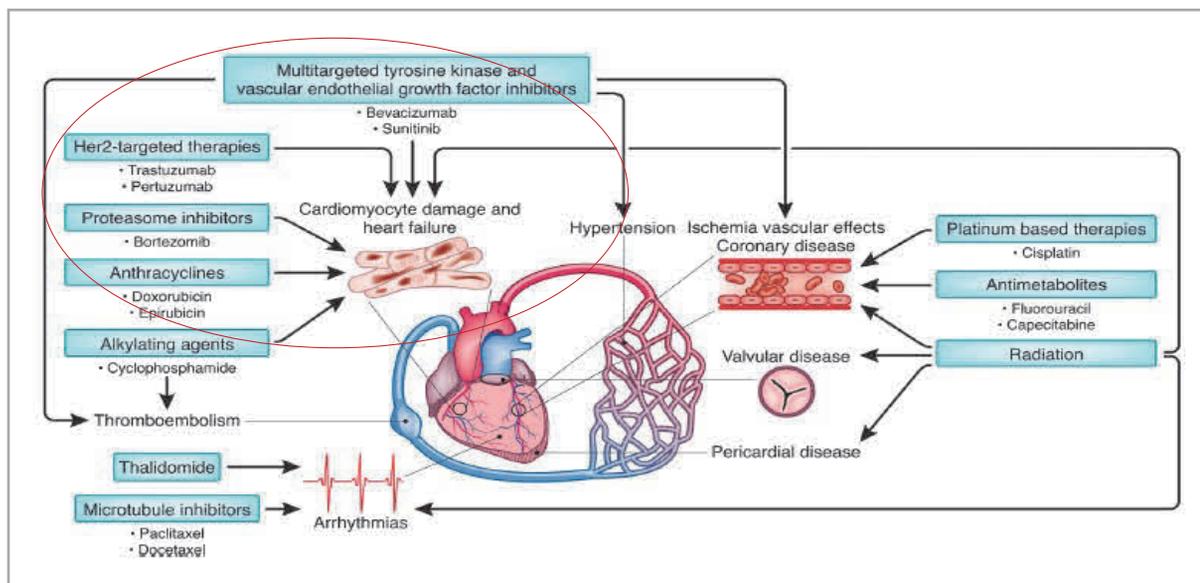


Figura 1. Meccanismi di cardiotoxicità. L'ellisse evidenzia le classi di farmaci responsabili di disfunzione cardiaca a livello dei cardiomiociti

Disfunzione cardiaca correlata alla terapia del cancro

Chemioterapia con antracicline (ANT)

Le ANT sono tuttora chiave di volta nel trattamento di linfomi, leucemie e sarcomi, nonché in quello del carcinoma mammario precoce o avanzato. Gli effetti di CTX di questa classe di antitumorali sono stati osservati e studiati a partire dagli anni '60.

I principali meccanismi alla base della CTX da ANT sono l'induzione dello stress ossidativo, l'attivazione delle risposte al danno del DNA e il danno della biogenesi e del metabolismo mitocondriale. Conseguenza di questi processi è la morte dei cardiomiociti, per apoptosi e necrosi, mentre le cellule sopravvissute sviluppano cambiamenti disadattativi. Ne consegue un rimodellamento patologico del VS, con dilatazione e compromissione della contrattilità, disfunzione cardiaca e possibile sviluppo di SC severo (Figura 2).

La disfunzione cardiaca durante la chemioterapia con ANT può presentarsi clinicamente o essere rilevata durante la sorveglianza di pazienti asintomatici. La diagnosi include nuovi sintomi CV, nuove anomalie della funzione cardiaca all'imaging CV e/o nuovi aumenti dei biomarcatori cardiaci⁽²⁾.

La disfunzione cardiaca da ANT può manifestarsi in modo acuto fino al 30% dei pazienti, è solitamente dose-dipendente e più frequentemente si svela nel primo anno

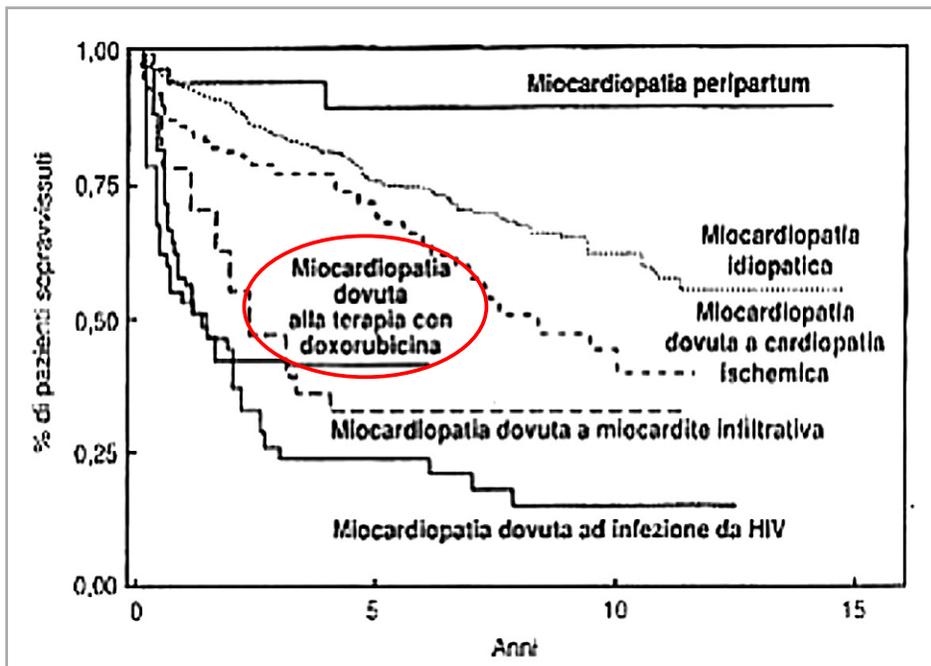


Figura 2. Mortalità per disfunzione cardiaca (cardiomiopia) da ANT in confronto con altre cause

dalla fine del trattamento.

L'interruzione delle ANT è raccomandata nei pazienti che sviluppano una disfunzione cardiaca sintomatica grave. La sospensione temporanea è raccomandata in presenza di disfunzione cardiaca sintomatica moderata o asintomatica grave⁽³⁾. Se esiste un motivo convincente per continuare la chemioterapia con ANT, altre tre strategie possono essere adottate: riduzione al minimo della dose cumulativa di ANT, passaggio a preparazioni di ANT liposomiali e pretrattamento con il cardioprotettore dexrazoxano prima di ogni ulteriore ciclo di chemioterapia.

Si raccomanda l'istituzione di un team multidisciplinare che valuti il rapporto rischio/beneficio della continuazione della chemioterapia con ANT nei pazienti che hanno sviluppato disfunzione cardiaca sintomatica lieve o moderata, o disfunzione cardiaca asintomatica moderata o grave, in ogni caso dopo il recupero della funzione VS.

A margine dell'argomento, occorre citare la classe dei taxani, utilizzati in chemioterapia adiuvante nel carcinoma mammario in fase iniziale. I taxani possono indurre CTX attraverso i loro propri effetti antitumorali di polimerizzazione della tubulina, con disfunzione dei microtubuli e alterazione della divisione cellulare, e di liberazione di istamina. È noto che il paclitaxel in combinazione con ANT aumenta l'incidenza di CTX, che appare a dosi cumulative più basse rispetto alle ANT usate da sole. Inoltre, i taxani possono aumentare i livelli plasmatici di doxorubicina e la formazione del metabolita tossico doxorubicinolo nei miociti.

Terapia mirata anti-Erb2

I farmaci anti-Erb2 ricomprendono anticorpi monoclonali (trastuzumab, pertuzumab), anticorpi monoclonali coniugati ad agente chemioterapico (trastuzumab-emtansine) ed inibitori tirosinocinasici (lapatinib, neratinib). Trastuzumab, prototipo dei farmaci biologici, agisce su Erb2 legandosi al suo dominio IV extracellulare. Il farmaco ha rivoluzionato i protocolli terapeutici del cancro al seno Erb2 positivo (sovr-espresso

nel 25%-30% dei tumori mammari) fin dalla sua introduzione nel 1998. Nel cuore, la neuregulina, secreta dalle cellule endoteliali, in seguito al legame con il recettore Erb4 induce la dimerizzazione di Erb4 ed Erb2, attivando specifici pathways di sopravvivenza in risposta a stress quali ipertensione, ipertrofia o esposizione ad ANT; essa è in grado di modulare la proliferazione dei cardiomiociti nei cuori di mammifero. L'inibizione dell'asse neuregulina-1/Erb2 indebolisce quindi il miocardio, rendendolo vulnerabile a successivi insulti.

La CTX di questa classe consiste principalmente nell'indurre disfunzione VS, dalla disfunzione cardiaca asintomatica fino allo SC. Il trastuzumab può indurre CTX nel 3-7% dei pazienti quando somministrato come agente singolo e nel 13% quando in combinazione con taxani; l'incidenza di CTX aumenta fino al 27% quando trastuzumab è somministrato in concomitanza con regimi chemioterapici contenenti ANT⁽⁴⁾. Ciò avviene poiché i farmaci anti-Erb2 bloccano i meccanismi protettivi di HER-2, esacerbando il danno ossidativo causato dalle ANT. Pertanto, l'associazione terapeutica è generalmente evitata nella pratica clinica⁽⁵⁾. Si tratta di una CTX reversibile in circa l'80% dei casi. I pazienti possono presentare una disfunzione cardiaca sintomatica o asintomatica. Si raccomanda una valutazione multidisciplinare per guidare le decisioni cliniche: interruzione temporanea in caso di disfunzione cardiaca sintomatica moderata ovvero asintomatica grave (LVEF, 40%)⁽⁶⁾. Nei pazienti con disfunzione cardiaca moderata asintomatica (LVEF 40-49%), si raccomanda la continuazione del trattamento, l'introduzione di terapia cardioprotettiva e l'esecuzione di un attento monitoraggio.

Disfunzione cardiaca durante il trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Le complicanze CV durante il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, inclusa la disfunzione cardiaca e sino allo SC grave, non sono comuni, ma clinicamente rilevanti e dovrebbero essere trattate con prontezza ed intensità. Gli studi sui trattamenti per prevenire la CTX, sia acuta che tardiva, durante il trapianto di cellule staminali ematopoietiche sono limitati⁽⁷⁾. Attualmente, ci si va orientando verso i programmi educativi, ambulatoriali e domiciliari, istituiti dopo il trapianto, volti a migliorare la capacità di esercizio e la qualità della vita, ed è allo studio il ruolo della pre-abilitazione all'esercizio prima del trapianto.

Miocardite associata a inibitori del checkpoint immunitario (ICI) e disfunzione cardiaca non infiammatoria

La miocardite è una grave complicanza degli ICI con un alto tasso di mortalità che si sviluppa più frequentemente durante le prime 12 settimane di trattamento, sebbene possa anche verificarsi più tardivamente⁽⁸⁾ (Figura 3). Altre CTX correlate agli ICI includono, soprattutto, dislipidemia e poi SCA, vasculiti, blocco AV, aritmie sopraventricolari e ventricolari, morte improvvisa, sindrome di Takotsubo (STT), disfunzione cardiaca non infiammatoria, pericardite e ictus ischemico⁽⁹⁾.

Qualsiasi reperto anormale richiede un'imaging CV urgente e altre cause di danno miocardico dovrebbero essere escluse. Tutti i casi di miocardite associata a ICI devono essere classificati in base alla gravità della miocardite (fulminante o non fulminante, inclusi pazienti sintomatici, ma emodinamicamente ed elettricamente stabili e casi incidentali diagnosticati contemporaneamente ad altri eventi avversi immuno-

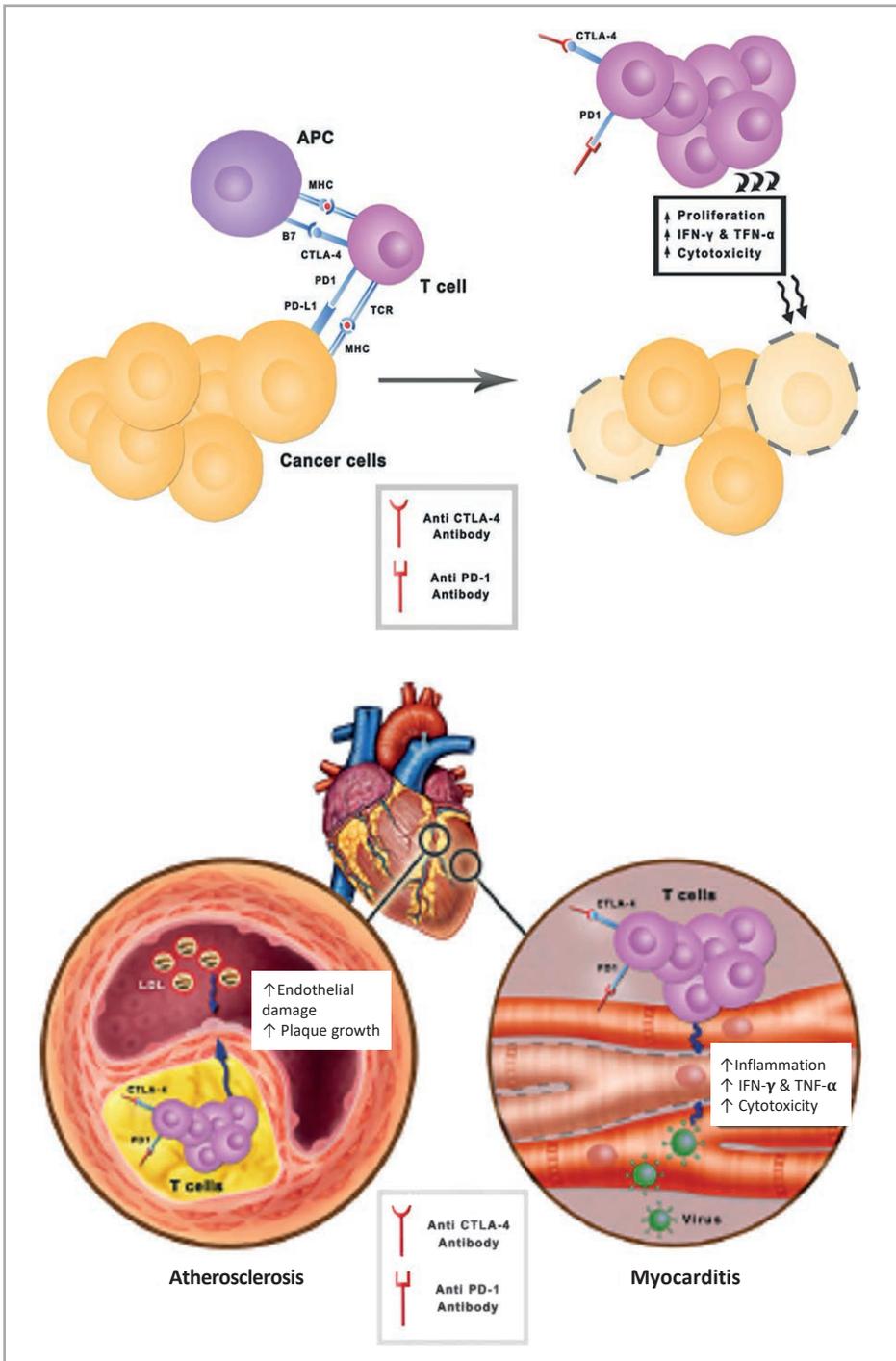


Figura 3. Inibitori del checkpoint immunitario: meccanismi d'azione antineoplastico e di cardiotossicità

correlati) per guidare il percorso di gestione.

L'interruzione del trattamento con ICI è raccomandata in tutti i casi di sospetta miocardite associata a ICI, mentre le indagini sono in corso. A seguito della normalizzazione dei parametri, è utile una discussione in ambito di team polispecialistico per determinare il rischio/beneficio dell'interruzione permanente rispetto alla ripresa del trattamento con ICI in pazienti con miocardite sospetta, ma non confermata. La possibilità di re-introduzione della terapia con ICI dopo il recupero da miocardite dipende da vari

fattori: gravità della miocardite (fulminante vs. non fulminante vs. asintomatica), opzioni di trattamento oncologico alternativo, indicazione metastatica vs. adiuvante/neo-adiuvante e riduzione da doppio a singolo trattamento ICI, se l'evento CTX era stato attivato da un trattamento ICI combinato.

Sindromi di disfunzione cardiaca non infiammatorie sono anche state osservate in pazienti trattati con ICI. Queste includono STT, disfunzione cardiaca non infiammatoria e disfunzione cardiaca post-IMA ⁽¹⁰⁾. La disfunzione cardiaca non infiammatoria è generalmente un evento tardivo e il percorso diagnostico dovrebbe basarsi sulla precisazione del fenotipo di scompenso, escludendo miocardite, STT e SCA. L'interruzione piuttosto che il proseguimento della terapia con ICI dipende dalla gravità della sindrome da disfunzione cardiaca: ogni caso dovrebbe essere rivisto dal team di specialisti. Aritmie, come la fibrillazione atriale, possono essere osservate in pazienti in terapia con ICI senza miocardite. Il trattamento con ICI può essere continuato dopo aver escluso la miocardite.

STT e cancro

Le neoplasie maligne hanno un'elevata prevalenza tra i pazienti con STT e rappresentano esse stesse un fattore di rischio per esiti peggiori. D'altra parte, la stessa neoplasia, alcune terapie anti-cancro (5-FU, ICI) e lo stress che si associa al percorso diagnostico e al trattamento sono considerati fattori predisponenti e/o scatenanti per la STT ⁽¹¹⁾. Si raccomanda di pervenire alla diagnosi attraverso i criteri generali per la STT, prevedendo che la maggior parte dei pazienti richiede un'angiografia coronarica invasiva per escludere un IMA. Nei pazienti con neoplasia avanzata o trombocitopenia in cui tale indagine è controindicata, si raccomanda un'angiotomografia computerizzata ⁽¹²⁾. Il farmaco antitumorale colpevole della STT va interrotto, evitando, peraltro, di sostituirlo con molecole che prolunghino il QT. Nei casi di STT associata a ICI, va tenuta presente la possibilità di una sovrapposizione alla STT di una miocardite indotta dal medesimo trattamento. Esistono informazioni limitate sulla possibilità di riproporre ICI dopo STT e dopo il ripristino della funzione VS.

Stratificazione del rischio cardiovascolare nel paziente oncologico

Il rischio di sviluppare CTX non è uguale per tutti i soggetti ma dipende da fattori correlati al paziente e da fattori correlati al trattamento antineoplastico. In generale la presenza di fattori di rischio CV (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, malattia renale cronica) e di patologie cardiache concomitanti aumenta tale rischio. Questo varia, inoltre, in base al tipo di trattamento antineoplastico utilizzato, nonché alla dose di farmaco e all'esposizione a precedenti trattamenti antineoplastici e/o a radioterapia.

La stratificazione del rischio è un momento fondamentale della valutazione iniziale dei pazienti oncologici che dovranno ricevere terapie antitumorali potenzialmente cardiotossiche, al fine di implementare le misure necessarie per mitigare tale rischio ed effettuare nella maniera più sicura possibile il trattamento. I pazienti a rischio basso possono seguire un monitoraggio cardiologico meno stretto, mentre i pazienti a rischio intermedio ed elevato vanno monitorati in maniera più ravvicinata e possibilmente presso centri di cardio-oncologia.

Il Gruppo di Ricerca di Cardio-Oncologia dell'ESC, in collaborazione con la Società Internazionale di Cardio-Oncologia, ha delineato diversi proforma finalizzati alla valutazione e alla stratificazione del rischio dei pazienti oncologici in relazione al tipo di trattamento antineoplastico praticato⁽¹³⁾.

I fattori di rischio considerati sono: storia di patologia CV, elevazione dei biomarcatori, fattori demografici e fattori di rischio CV tradizionali, nonché precedenti trattamenti antineoplastici noti per essere cardi tossici. Questi assumono uno score differente a seconda del tipo di trattamento previsto, che può essere classificato come: elevato, alto, intermedio 1 e intermedio 2.

Nella Figura 4 e nella Figura 5, sono rappresentati i fattori di rischio considerati e il rispettivo rischio attribuibile, rispettivamente nei pazienti in trattamento con ANT o HER2 inibitori. Si definisce:

- **Basso rischio complessivo** - se nessun fattore di rischio o 1 fattore di rischio intermedio 1
- **Rischio intermedio complessivo** - se un solo fattore di rischio medio o più di un fattore di rischio intermedio 1 (score totale 2-4)

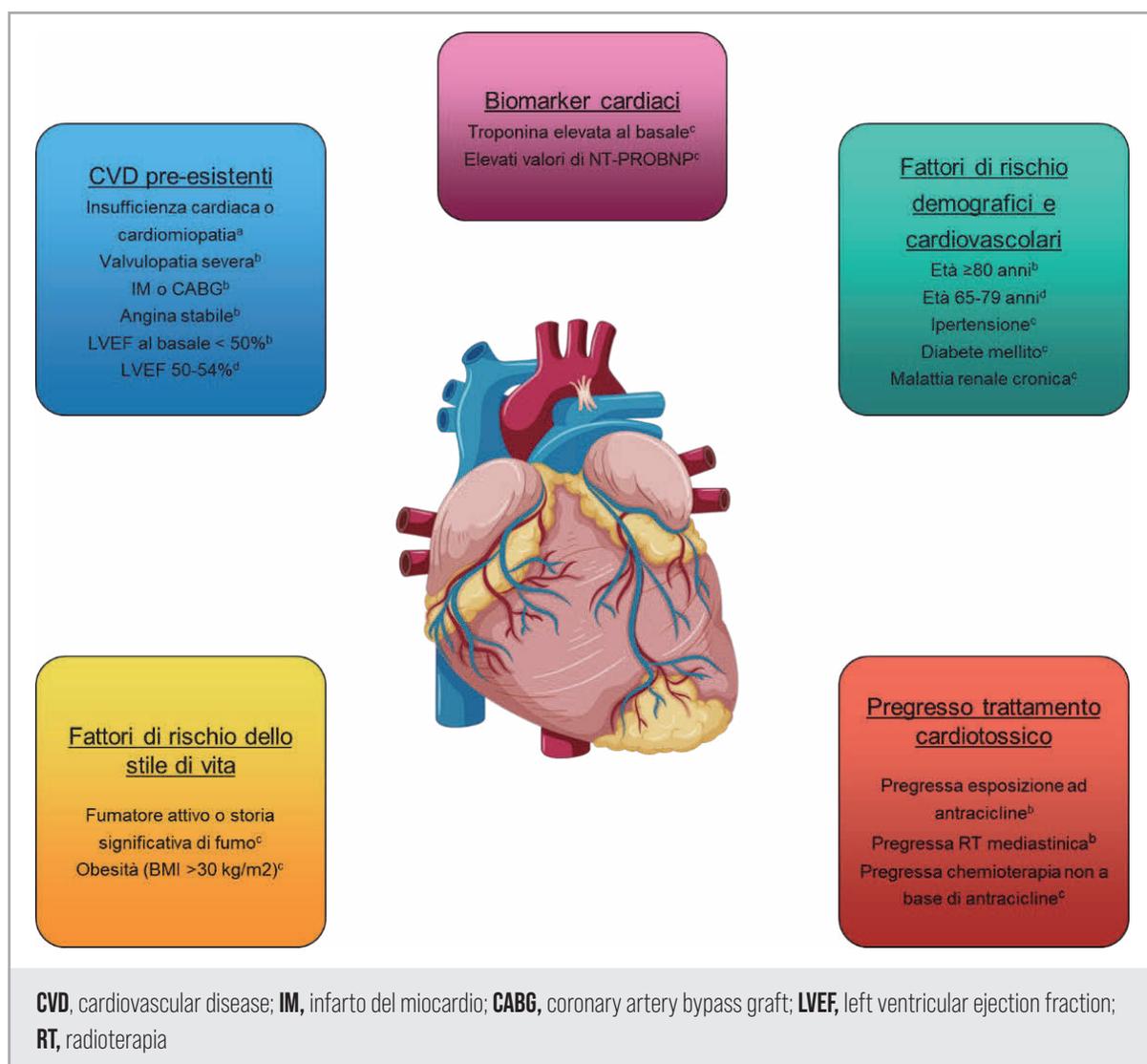


Figura 4. Fattori di rischio nel paziente sottoposto a trattamento con antracicline. Modificato da #ref13

^{a)} rischio elevato; ^{b)} rischio alto; ^{c)} rischio intermedio 1; ^{d)} rischio intermedio 2

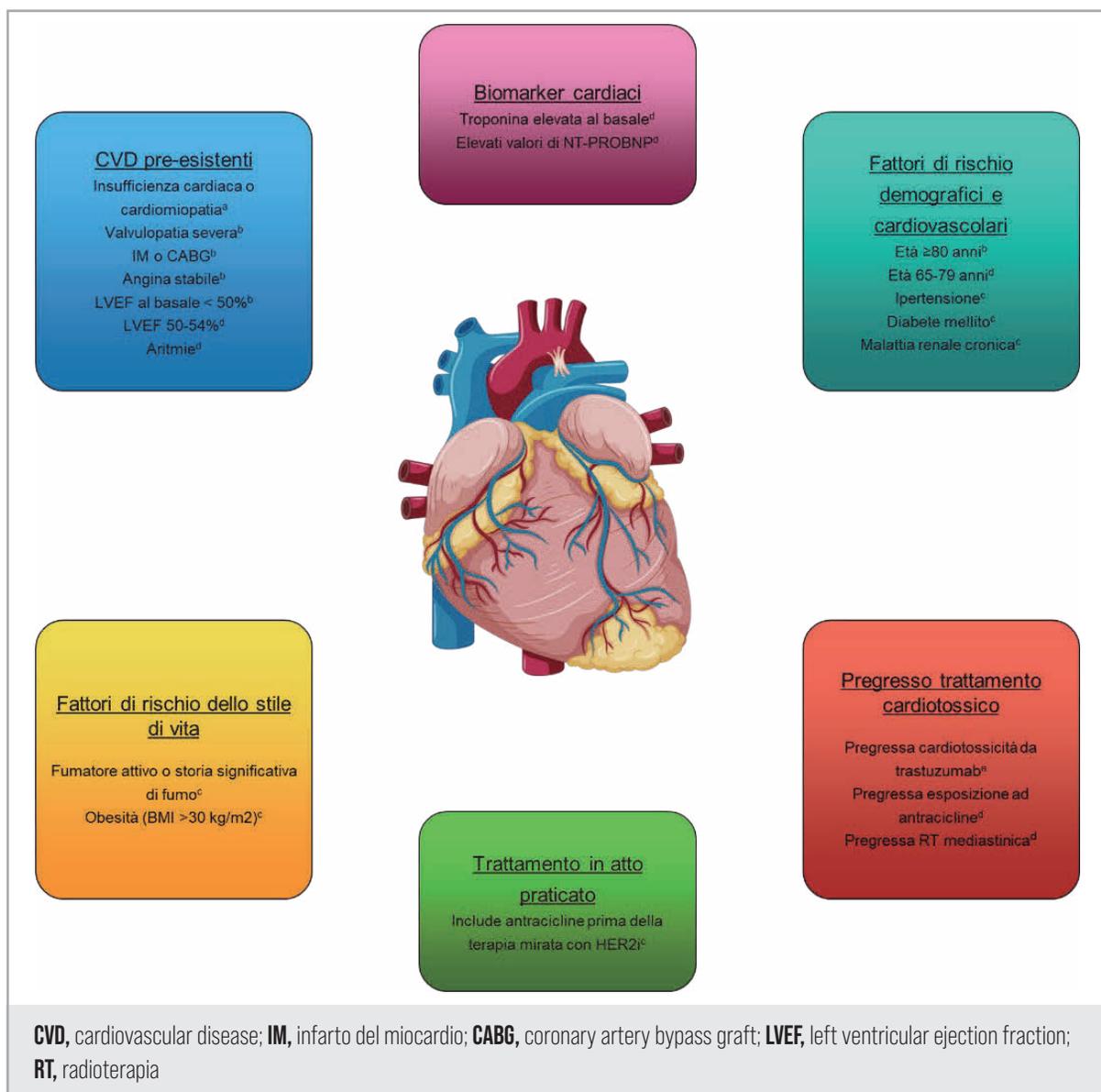


Figura 5. Fattori di rischio nel paziente sottoposto a trattamento con HER2 inibitori. Modificato da #ref13

^{a)} rischio elevato; ^{b)} rischio alto; ^{c)} rischio intermedio 1; ^{d)} rischio intermedio 2

- **Rischio complessivo alto** - se presente uno o pi  fattori di rischio alto, o diversi fattori di rischio intermedio per uno score totale ≥5
- **Rischio molto alto** - almeno un fattore di rischio molto alto

Una storia di SC o cardiomiopatia, ad esempio, classifica automaticamente il paziente come ad altissimo rischio. Una frazione di eiezione (FE) basale <50% costituisce un fattore di alto rischio, cos  come livelli elevati di peptidi natriuretici o troponina al basale.

Valutazione cardiologica basale

Oltre alla valutazione clinico-anamnestica, all'esame obiettivo e all'ECG, la valutazione basale include la valutazione dei biomarcatori e la misurazione della funzione ventricolare sinistra.

Biomarcatori

La valutazione di biomarcatori, come la troponina e i peptidi natriuretici, costituisce un importante ausilio per la stratificazione del rischio di sviluppare CTX e per il monitoraggio dei pazienti.

L'aumento delle troponine si verifica in più del 30% dei soggetti trattati con ANT, soprattutto ad alte dosi e costituisce un fattore predittivo per lo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra in soggetti in trattamento antineoplastico. Al contrario valori persistentemente bassi identificano i pazienti a basso rischio di sviluppare CTX. La misurazione della troponina al basale è raccomandata per la stratificazione del rischio di CTX nei pazienti che verranno sottoposti a trattamenti cardiotossici, in particolare ad alte dosi di ANT; mentre il monitoraggio in corso di trattamento è consigliato nei pazienti a rischio intermedio o elevato. Un ruolo importante nel monitoraggio della troponina è svolto nei pazienti sottoposti a trattamento con ICI che sono ad aumentato rischio di miocardite, soprattutto nelle prime 6 settimane di terapia.

Diversi studi hanno mostrato che un aumento persistente dei livelli di BNP o della sua porzione N-terminale (NT-proBNP) è predittivo dello sviluppo di una riduzione della FE ventricolare sinistra in pazienti trattati con farmaci antineoplastici. Oltre che come epifenomeno di CTX, si suppone che il BNP possa essere coinvolto nella patogenesi dell'insorgenza tardiva di CTX, tramite attivazione neuro-ormonale che influenza il tono simpatico e la natriuresi. Si attendono trial prospettici-multicentrici per poter definire che l'utilizzo dei peptidi natriuretici sia appropriato nell'ambito della diagnosi precoce di CTX.

Molte altre sostanze circolanti potrebbero avere un importante ruolo come biomarcatori di CTX, e la loro utilità è oggetto di numerosi studi in corso; tuttavia, l'utilizzo di questi marcatori nella pratica clinica routinaria non è ancora validato. Si distinguono in:

- Marcatori di infiammazione e stress ossidativo: come la mieloperossidasi, la proteina C reattiva, citochine infiammatorie come IL-6 e il suo recettore solubile, il TNF- α e il suo recettore, la proteina suppression of tumorigenicity-2
- Marcatori di ischemia: come la proteina heart-fatty acid-binding protein (H-FABP) e l'enzima glycogen phosphorylase isoenzyme BB
- Marcatori di fibrosi: come la galectina-3
- Marcatori di danno endoteliale: come l'ossido nitrico

Molti studi in vivo e in vitro recenti hanno, inoltre, mostrato un ruolo promettente dei micro-RNA (miRNA) come biomarcatori predittivi di CTX.

Imaging

L'imaging cardiaco è uno strumento essenziale per la stratificazione del rischio di sviluppare CTX del paziente, per la diagnosi precoce di malattie cardiovascolari o di disfunzione cardiaca, e per il monitoraggio sia durante che dopo il trattamento.

L'Heart Failure Association (HFA) della Società Europea di Cardiologia (ESC) in collaborazione con l'Associazione Europea di Imaging Cardiovascolare (EACVI) e con il gruppo di Cardio-Oncologia dell'ESC hanno valutato l'utilità delle diverse metodiche di imaging nella stratificazione del rischio e nel follow-up cardiologico del paziente sottoposto a trattamenti antineoplastici.

La disfunzione cardiaca correlata alla terapia oncologica, come si evince nel position paper dell'ESC sulla cardio-oncologia del 2016, è definita come una riduzione della FE

10% rispetto al valore basale che scende al di sotto del limite inferiore di normalità (50%). La metodica di imaging più utilizzata per misurare la funzione cardiaca è l'**ecocardiografia transtoracica**, poiché economica, priva di rischi, ripetibile e ampiamente diffusa in ogni reparto di cardiologia (Tabella 1).

La FE, calcolata mediante il metodo biplano di Simpson modificato all'esame bidimensionale, che permette di elaborare il volume di un corpo solido a partire dalla scomposizione di questo in sotto-volumi cilindroidi a base ellittica. Tuttavia, ci sono importanti limitazioni nella misurazione seriale della FE con tale metodica, come la variabilità fisiologica temporale e l'operatore-dipendenza. È stato riportato che la variabilità temporale della FE misurata mediante ecocardiografia 2D utilizzando il metodo di Simpson biplano è di circa il 10%, con lo stesso livello del 10% osservato per la variabilità inter e intra-osservatore.

Il global longitudinal strain (GLS) del VS, valutato mediante ecocardiografia speckle tracking, è emerso come un marker più precoce di disfunzione ventricolare rispetto alla FE ed un potente indicatore prognostico. Una riduzione del GLS >15% rispetto al valore basale in pazienti oncologici in trattamento antineoplastico costituisce un marker di disfunzione subclinica.

Tuttavia, non vi sono ad oggi evidenze che promuovano l'utilizzo di una strategia guidata dalla riduzione del GLS, in assenza di una riduzione della FE significativa, per l'inizio di un trattamento cardioprotettivo precoce. Nello studio multicentrico SUCCOUR (Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes), che ha randomizzato 331 pazienti (aventi 1 o più fattori di rischio di insufficienza cardiaca e sottoposti a chemioterapia contenente ANT) a metodiche differenti di sorveglianza ecocardiografica, non è stata osservata, infatti, alcuna differenza significativa tra le due strategie in esame (terapia cardioprotettiva con inibitori neuro-ormonali GLS guidata vs trattamento FE guidato), ad un anno di follow up, per quanto concerne l'outcome primario, ossia il cambiamento nella LVEF (-3.0% vs -2.7%; p=0.69). Non vi è stata inoltre una differenza significativa nell'end-point secondario ovvero la variazione del GLS ad un anno (1.5% vs 1.4%), sebbene l'uso della terapia inibitoria neuro-ormonale

Tabella 1. Parametri ecocardiografici.

Parametri ecocardiografici	
LVEF 2D e 3D	Riduzione >10% rispetto al valore basale per la LVEF valutata mediante metodica 2D o >5% in caso di valore 3D. La riduzione della LVEF <40-50% suggerisce l'inizio della cardioprotezione.
GLS	Riduzione >10-15% rispetto al basale o riduzione al di sotto del limite inferiore della norma
Volumi sistolici e diastolici del ventricolo sinistro	Incremento di 15 ml del volume telesistolico o di 30-35 ml del volume telediastolico. Tale incremento è sinonimo di rimodellamento cardiaco.
Marcatori di funzionalità del ventricolo destro	TAPSE <17 mm, deformazione parete libera <20%, frazione di eiezione del ventricolo dx <45%
Velocità sistolica di picco del rigurgito transtricuspidalico	>2.8 m/sec: probabile ipertensione polmonare
Diametro vena cava inferiore	>2.1 cm in caso di ipervolemia o restringimento <1.3 cm (disidratazione)

Modificato da #ref1

LVEF, left ventricular ejection fraction; **GLS**, global longitudinal strain; **TAPSE**, tricuspid annular plane excursion

fosse significativamente maggiore nel braccio guidato dal GLS. L'incidenza di CTX (definita con riduzione sintomatica della FE >5% o asintomatica ovvero > 10% ad un valore < 55%) è stata significativamente inferiore nel gruppo terapia GLS-guidata (5.8 vs 13.7%; P = 0.02). Questi risultati sono stati oggetto di acceso dibattito in letteratura in quanto a fronte di questi limitati benefici nel gruppo terapia guidata dal GLS si verificava una più frequente ed immotivata sospensione della terapia con ANT che rappresenta un trattamento salvavita⁽¹⁴⁾.

Oltre alla funzione sistolica, nei soggetti che ricevono trattamenti antineoplastici è opportuno effettuare lo studio del pericardio, delle valvole e della funzione diastolica una valutazione ecocardiografica completa.

L'ecocardiografia tridimensionale (3D) è più accurata e riproducibile rispetto alla 2D nello studio dei volumi ventricolari sinistri, superando le assunzioni geometriche che limitano la validità del metodo di Simpson. Infatti, i volumi ventricolari calcolati tramite tale metodica 3D sono più coerenti con quelli calcolati con risonanza magnetica cardiaca, rispetto alla tecnica 2D. Purtroppo anche tale tecnica presenta dei limiti, in quanto la valutazione accurata della FE richiede una definizione corretta del bordo endocardico e di un'alta qualità della finestra acustica, la quale può essere scadente nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici in regione toracica e/o a RT mediastinica. In tale condizione sarebbe opportuno valutare la FE mediante l'utilizzo di altre metodiche, quali ad esempio la risonanza magnetica cardiaca.

La **risonanza magnetica** cardiaca (CMR), nonostante l'elevata accuratezza diagnostica, non è utilizzata di routine nel paziente oncologico, per la limitata disponibilità della metodica e i costi elevati. Tale metodica viene considerata gold standard per la misurazione dei volumi ventricolari e della FE. Dati recenti suggeriscono che nuovi indici derivati dalla CMR potrebbero rappresentare marker molto precoci di danno indotto da ANT ed in particolare: *intracellular water lifetime* (Tic), correlato alle dimensioni del cardiomiocita, e un prolungamento del *T2 relaxation time*, correlato all'edema intracellulare cardiomiocitario⁽¹⁵⁾. La risonanza magnetica cardiaca è particolarmente importante per i pazienti oncologici che ricevono ICI e che presentano sintomi cardiaci sospetti di miocardite, aritmie o aumento della troponina cardiaca. Inoltre, la CMR è un test eccellente per la valutazione completa di malattie pericardiche, masse cardiache, malattie infiltrative (amiloidosi) e da accumulo.

La **tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) MUGA (Angiografia Multigated Radionuclide) ad alta sensibilità** utilizza l'imaging planare di globuli rossi radiomarcanti per definire il pool di sangue del miocardio e derivare la FE. La tecnica di imaging planare non è limitata dall'habitus corporeo, dalle finestre acustiche o dai dispositivi impiantabili. Il principale svantaggio di tale metodica è l'esposizione dei pazienti alle radiazioni ionizzanti. Rispetto all'acquisizione di immagini planari, la SPECT MUGA acquisita con telecamere al tellururo di cadmio-zinco ad alta sensibilità può essere eseguita con una dose di radiazioni inferiore, tempi di acquisizione dell'immagine più rapidi, e una migliore riproducibilità rispetto alle tradizionali gamma camera⁽¹⁶⁾.

La **FDG-PET cardiaca** può essere utilizzata per valutare la miocardite mediata da ICI nei casi in cui la CMR non è disponibile, controindicata o fornisce risultati ambigui. Esistono anche indicazioni per studi di imaging nucleare in cui un tracciante specifico può valutare la presenza di metastasi cardiache, ad esempio octreotide radiomarcato per metastasi da carcinoma cardiache.

Prevenzione della cardi tossicità

Correzione dei fattori di rischio cardiovascolari e trattamento delle comorbidità

Al fine di ridurre il rischio di sviluppare CTX, è opportuno correggere i fattori di rischio cardiovascolari e ottimizzare il trattamento delle condizioni patologiche preesistenti.

Innanzitutto, è necessario correggere lo stile di vita, abolendo le abitudini tossiche voluttuarie, quali il fumo di sigaretta o il consumo abituale di alcolici. Va incoraggiato un regime alimentare sano e l'esercizio fisico secondo le capacità funzionali dei singoli pazienti. Andranno quindi controllati, anche con misure farmacologiche, secondo la stratificazione del rischio CV, la dislipidemia, il diabete e l'ipertensione arteriosa.

Per quanto concerne le comorbidità preesistenti, va ottimizzato il trattamento delle singole patologie seguendo le attuali raccomandazioni previste dalle linee guida.

In particolare, nei pazienti da sottoporre a trattamento con ANT che presentano un rischio alto di CTX (insufficienza cardiaca sintomatica o FE <40%), previo consulto tra cardiologo ed oncologo, andrà valutata la possibilità di un trattamento chemioterapico alternativo; se questo non è disponibile, il paziente dovrà essere pretrattato con inibitori dell'enzima ACE/antagonisti del recettore dell'angiotensina (ACE-I/ARB) e beta-bloccanti e seguito con uno stretto follow up cardiologico. Nei pazienti con una FE compresa tra il 40% e il 50%, prima di iniziare un trattamento cardi tossico è opportuno altresì iniziare una terapia cardioprotettiva con ACE-I/ARB e beta-bloccanti.

Interventi farmacologici

Il dexrazoxano è un agente chelante del ferro con effetti cardioprotettivi documentati. Sebbene originariamente si pensasse che l'effetto cardioprotettivo fosse correlato alle sue proprietà chelanti del ferro, che determinano il sequestro del ferro citosolico, prove più recenti suggeriscono che l'inibizione della formazione del complesso doxorubicina-topoisomerasi, con conseguente riduzione di apoptosi, ferroptosi e necroptosi, potrebbe anche svolgere un ruolo chiave.

Il dexrazoxano è stato approvato dalla FDA americana per la prevenzione della cardiomiopatia da ANT. In Europa l'utilizzo è approvato solo per il carcinoma della mammella avanzato o metastatico trattato con elevate dosi cumulative di ANT (>300 mg/m²) o nei pazienti con cardiomiopatia preesistente. Il dexrazoxano è una risorsa ampiamente sottoutilizzata, per l'iniziale erronea convinzione che esso potesse interferire negativamente con l'attività antitumorale delle ANT, nonché per la poca maneggevolezza del suo utilizzo.

Un numero limitato di studi, di piccole dimensioni ha dimostrato l'utilità dell'impiego di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (enalapril e candesartan) e dei beta-bloccanti (carvedilolo e nebivololo) in prevenzione primaria per prevenire la CTX. Altri studi come ad esempio il PRADA non confermano i reali benefici di tale trattamento profilattico pertanto attualmente le evidenze sono insufficienti a poterne raccomandare l'utilizzo in prevenzione primaria. Altri studi sono in corso per verificare nuove strategie per prevenire il danno da tossicità farmacologica. Lo studio clinico PRADA II, ad esempio, sta testando l'utilizzo di sacubitril-valsartan in pazienti con carcinoma della mammella candidate a ricevere un trattamento con

ANT e lo studio Effect of Angiotensin Converting Enzyme and Sacubitril Valsartan in Patients After Bone Marrow Transplantation (NCT04092309), sta arruolando pazienti ematologici sottoposti a trapianto di midollo osseo.

Anche per quanto riguarda le statine, sebbene i noti effetti antinfiammatori e pleiotropici potrebbero svolgere effetti preventivi favorevoli, non vi sono evidenze sufficienti a poterne raccomandare l'utilizzo come strategia preventiva della CTX in prevenzione primaria.

Pratiche generali

La tempistica, le dosi e la modalità di somministrazione della chemioterapia svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo della disfunzione miocardica acuta o tardiva. Un esempio di strategia di cardioprotezione (CPT), che può essere adottata per limitare la CTX da ANT nei pazienti ad alto rischio, è la limitazione della dose cumulativa, l'adozione di protocolli di infusione continua anziché in bolo o l'utilizzo della formulazione liposomiale. Si ritiene, infatti, che l'ANT liposomiale abbia limitato accesso nel compartimento vasale di organi con strette giunzioni capillari, come il cuore e, invece, penetri più facilmente attraverso la vascolarizzazione del tumore, più permeabile di quella di un tessuto sano.

Follow-up

In considerazione del profilo di rischio del paziente e dello schema antineoplastico intrapreso, avendo valutato la condizione cardiologica basale, il team cardioncologico stabilirà le più opportune tempistiche per il monitoraggio successivo.

Follow up nel trattamento con antracicline

Secondo le stime epidemiologiche l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti trattati con ANT va dal 2% al 5% nei pazienti a medio rischio, fino a >5% nei pazienti ad alto rischio. Tra le complicanze cardiovascolari più comuni può verificarsi la disfunzione ventricolare sinistra

Generalmente la maggior parte degli eventi si verifica durante il primo anno, dopo il completamento della chemioterapia, e pertanto il monitoraggio cardiologico con valutazione della FE e/o misurazione dei biomarkers al termine del trattamento e a 12 mesi dopo il completamento della chemioterapia dovrebbero essere considerate in tutti i pazienti. Nei pazienti a rischio più elevato è consigliabile un monitoraggio più stretto (a metà del trattamento o ogni due cicli). Dopo ogni ciclo, al superamento della dose cumulativa di 240 mg/m² di doxorubicina o equivalenti andrebbe effettuata una valutazione aggiuntiva (Figura 6). Nel follow-up a lungo termine andrebbe inoltre considerata una valutazione ogni 5 anni.

Follow up nel trattamento con HER2 inibitori

Nei pazienti in terapia mirata con HER2 inibitori, la sorveglianza standard include l'ecocardiografia al basale e ogni 4 cicli durante la terapia. Il trattamento deve essere intensificato nei pazienti a rischio medio ed elevato, come mostrato nella Figura 7.

Importanti considerazioni vanno fatte per le diverse tipologie di cancro, ossia carcinoma mammario invasivo precoce vs. carcinoma mammario HER2-positivo metastatico o carcinoma gastrico HER2-positivo, dove la sorveglianza deve essere più stretta.

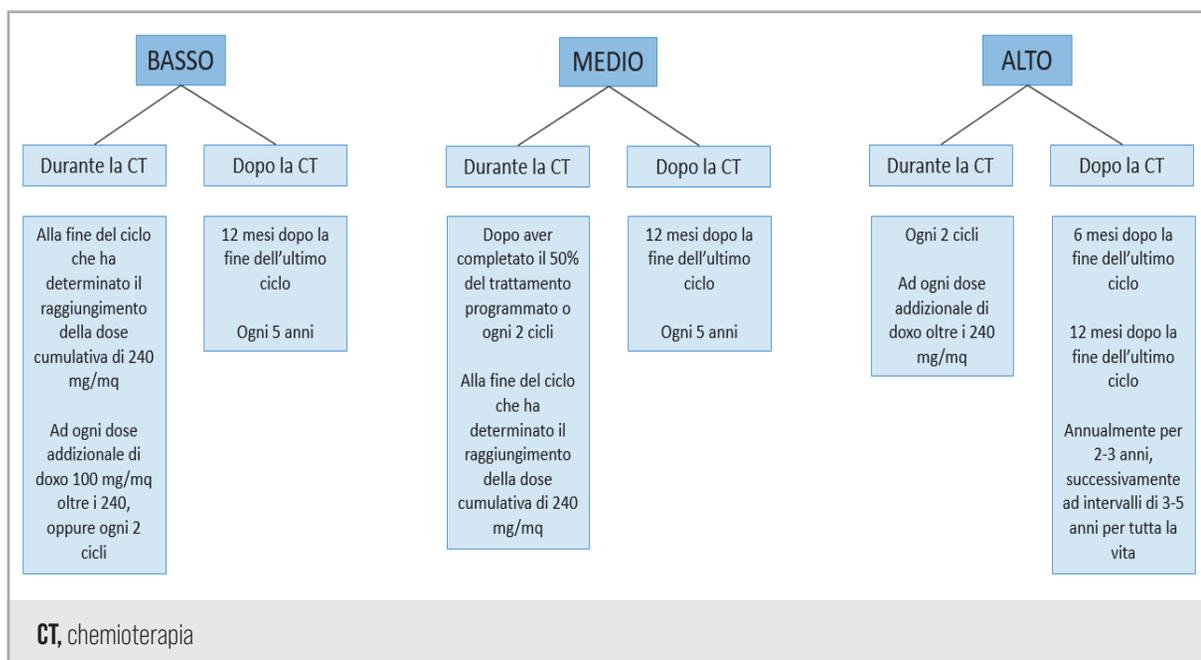


Figura 6. Follow-up nel paziente sottoposto a trattamento con antracicline. Modificato da #ref1

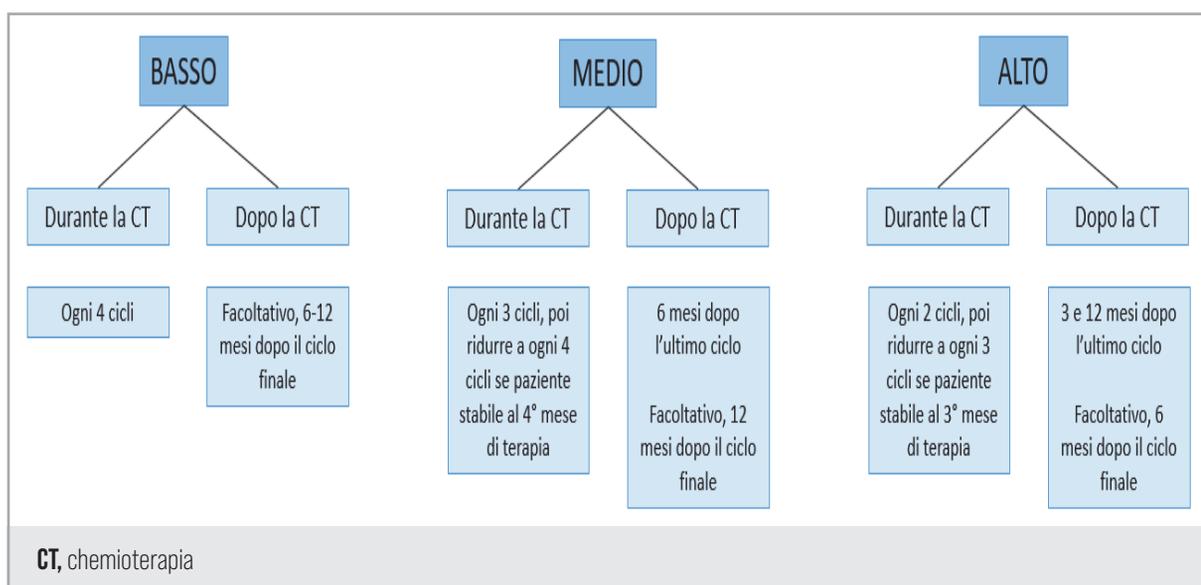


Figura 7. Follow-up nel paziente sottoposto a trattamento con HER2 inibitori. Modificato da #ref1

Management delle complicanze dei trattamenti antineoplastici

Iperensione arteriosa

Molteplici sono i meccanismi attraverso cui i farmaci antineoplastici possono favorire l'insorgenza di ipertensione arteriosa in corso di trattamento antineoplastico: disfunzione endoteliale, riduzione della sintesi di ossido nitrico e vasoconstrizione,

tossicità renale. La presenza di ipertensione arteriosa aumenta il rischio CV e favorisce l'insorgenza di disfunzione ventricolare sinistra ed ischemia miocardica. Pertanto, è necessario raccomandare un monitoraggio attivo della pressione sanguigna sia domiciliare che ambulatoriale nei pazienti sottoposti a trattamenti che possono indurre ipertensione arteriosa come soprattutto i farmaci antiangiogenetici e il trattamento efficace dell'ipertensione arteriosa secondo le attuali linee guida⁽¹⁷⁾. Generalmente si raccomanda il raggiungimento di una pressione sanguigna target <140/90 mmHg prima di iniziare il trattamento antitumorale pro-ipertensivo. Chiaramente, gli obiettivi target della pressione sanguigna potrebbero essere più indulgenti per i malati di cancro in ambito palliativo, per i quali i benefici a breve termine della terapia antitumorale potrebbero superare l'aumento del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari a lungo termine. L'inizio del trattamento antitumorale non deve essere ritardato per ottenere un rigoroso controllo della pressione sanguigna (questi possono essere raggiunti in parallelo). Durante il trattamento antineoplastico si consiglia un attento monitoraggio anche domiciliare dei valori pressori. Ciò è particolarmente rilevante nel periodo immediatamente successivo all'inizio della terapia antitumorale. Attualmente mancano linee guida specifiche sulla scelta degli agenti antipertensivi nella popolazione oncologica. Quando si scelgono agenti antipertensivi, è importante prestare particolare attenzione alla farmacocinetica e alla farmacodinamica dei farmaci, nonché alla presenza di comorbidità e potenziali effetti collaterali. Ad esempio, diltiazem e verapamil dovrebbero essere evitati in quanto inibiscono il citocromo P450 3A, del quale molti anti VEGF sono un substrato. I calcio antagonisti non diidropiridinici, invece, riducendo la contrattilità delle cellule muscolari lisce arteriose nei vasi sanguigni, particolarmente indotta da alcuni farmaci antineoplastici, potrebbero essere efficaci nella gestione della patologia. Nonostante la mancanza di prove solide di un ruolo importante del RAAS nei meccanismi pro-ipertensivi della maggior parte delle terapie antitumorali, ACEI e ARB sono frequentemente utilizzati nel trattamento dell'ipertensione associata a VEGFI e nel trattamento dell'ipertensione associata ad altre terapie antitumorali. ACEI/ARB può essere usato preferenzialmente nei pazienti oncologici con nefropatia diabetica, disfunzione sistolica ventricolare sinistra e proteinuria associata alla terapia del cancro. I diuretici, predisponendo ad un maggiore rischio di disonie e conseguente allungamento del QTc, sono da evitare in quanto gli anti angiogenetici stessi possono causare diarrea e disidratazione come effetti indesiderati.

Scompenso Cardiaco

La disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e lo SC sono gli effetti collaterali più importanti e frequenti dei farmaci chemioterapici classici e dei nuovi farmaci biologici. Quando in corso di terapia con ANT si verifica SC sintomatico o un importante calo della FE (calo assoluto maggiore del 20%), la chemioterapia va sospesa e deve essere introdotta la terapia dello SC in accordo alle linee guida e successivamente valutata una chemioterapia alternativa non cardi tossica.

Se si verifica una riduzione della FE >10% e <50% la terapia oncologica va temporaneamente sospesa, intrapreso un trattamento cardioprotettivo con ACE-I, beta-bloccanti, +/- spironolattone, +/- statina ed effettuata una rivalutazione della funzione cardiaca ad un mese. Se la FE ritorna al valore basale può essere valutato il rechallenge della terapia antineoplastica, sotto stretto monitoraggio cardiologico e

proseguendo la terapia cardioprotettiva.

In caso di un calo della FE <10% con valori che si mantengono al di sopra del 50% il trattamento antineoplastico può essere proseguito, instaurando la terapia cardioprotettiva e sotto monitoraggio cardiologico.

Quando si verifica, invece, un calo del GLS >15% rispetto al valore basale, anche senza una riduzione della FE siamo di fronte ad un danno cardiaco subclinico. In tal caso il paziente deve proseguire il trattamento antineoplastico, ma va sottoposto ad un follow up cardiologico più attento. Le evidenze presenti in letteratura non hanno dimostrato la superiorità di una strategia cardioprotettiva intrapresa sulla base della sola riduzione del GLS rispetto ad una strategia guidata dalla riduzione della FE.

Nei pazienti con un danno subclinico evidenziato dal rialzo della troponina, in assenza di riduzione della FE, l'inizio di una terapia cardioprotettiva con inibitori del RAAS o beta-bloccanti, può essere presa in considerazione.

È ormai noto come una considerevole percentuale di paziente con insufficienza cardiaca a FE ridotta muoia di morte improvvisa, più frequentemente dovuta a disturbi della conduzione elettrica, come aritmie ventricolari, bradicardia e asistolia. L'impianto di ICD risulta efficace nel correggere le aritmie ventricolari potenzialmente fatali e, nel caso dei sistemi transvenosi, anche nel prevenire l'insorgenza di bradicardia. Le indicazioni all'impianto di tale device nei pazienti oncologici rappresentano oggi un'area grigia. Le attuali linee guida ESC 2021 dell'insufficienza cardiaca indicano l'impianto di ICD solo ed esclusivamente a paziente con una prognosi di vita superiore ad 1 anno, indipendentemente dalle comorbidità presenti.

Ischemia miocardica

Sebbene tutti i farmaci antineoplastici possano provocare disfunzione endoteliale, l'ischemia miocardica rappresenta l'effetto avverso CV più comune di farmaci come le fluoropirimidine che provocano disfunzione endoteliale e vasospasmo, i derivati del platino responsabili di trombosi coronarica acuta e gli inibitori del VEGF-VEGFR (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) che alterano il delicato equilibrio tra vasodilatazione e vasocostrizione e promuovono uno stato pro-coagulativo e pro-infiammatorio. Casi di infarto miocardico sono stati descritti anche con gli inibitori di BCR-ABL di seconda e terza generazione, che interferiscono con l'omeostasi vascolare e favoriscono aterosclerosi accelerata.

Anche la radioterapia (RT) mediastinica può favorire l'ischemia miocardica tardiva, specie nei pazienti sottoposti ad irradiazione anteriore o all'emitorace sinistro, dose cumulativa >30 Gy, concomitante chemioterapia, presenza di fattori di rischio cardiovascolari, preesistente cardiopatia. La malattia coronarica correlata alle radiazioni si osserva 5 anni e oltre dopo RT. Poiché l'intervallo di tempo per lo sviluppo di significativa coronaropatia è di circa 5-10 anni, i pazienti sottoposti a radioterapia mediastinica dovrebbero essere seguiti a lungo termine, non soltanto con visita cardiologica ed ECG, ma anche, a 5 e 10 anni, con ecocardiogramma, ecocolor-Doppler dei tronchi sovraortici e test provocativo di ischemia miocardica. È stato proposto il ruolo della sorveglianza angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTCA) per rilevare la malattia coronarica subclinica.

Come nella popolazione generale, l'accuratezza del CTCA e del calcium score nella diagnosi di malattia coronarica significativa è elevata e mostra un eccellente valore predittivo negativo. Inoltre, dati recenti mostrano che l'inclusione della CTCA

nel work-up diagnostico dei pazienti stabili migliora la prognosi a lungo termine riducendo l'incidenza di infarto del miocardio⁽¹⁸⁾. Tuttavia, la tempistica del CTCA per la sorveglianza nei sopravvissuti al cancro asintomatici a seguito di radiazioni ad alte dosi al torace non stabilita e sono necessarie conferme con ulteriori studi.

Nei pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici che potenzialmente inducono ischemia miocardica un ruolo preventivo fondamentale è svolto dalla intensa correzione dei fattori di rischio cardiovascolari e dall'utilizzo di terapia antiaggregante e con statina quando indicato. Devono inoltre essere eseguiti periodici controlli ECG, per rilevare la comparsa di modifiche in senso ischemico, sebbene nel 55% dei casi queste non siano evidenziabili. Se l'effetto cardiotossico si manifesta come sindrome coronarica acuta, la chemioterapia deve essere sospesa immediatamente e il paziente deve essere ospedalizzato in UTIC e sottoposto a coronarografia ed eventuale angioplastica con apposizione di stent, soppesando il rischio trombotico ed emorragico.

In presenza di vasospasmo coronarico, generalmente correlato all'utilizzo di fluoropirimidine, si possono utilizzare calcio antagonisti non diidropiridinici e nitrati. I sintomi anginosi solitamente si presentano nelle prime 72 ore dall'infusione di 5-FU e nei primi 6 giorni dall'inizio della somministrazione orale di capecitabina.

Se il trattamento oncologico deve essere ripreso dopo la guarigione/stabilizzazione in corso di terapia con vasodilatatori, occorre utilizzare una dose dimezzata di farmaco ed effettuare un attento monitoraggio cardiologico.

Arteriopatia obliterante periferica

Questa complicanza si verifica, precocemente nei primi mesi o tardivamente dopo anni di trattamento, nel 30% dei pazienti trattati con gli inibitori di BCR-ABL, che possono essere responsabili di aterosclerosi accelerata, anche in assenza di fattori di rischio cardiovascolari. I farmaci più frequentemente implicati sono nilotinib e ponatinib responsabili di arteriopatia obliterante periferica, ma anche di infarto miocardico e stroke. Si ipotizza il ruolo del recettore della discoidina (DDRI), c-KIT e PDGFR nel favorire tali eventi.

Prima di iniziare il trattamento con tali farmaci è opportuno valutare il profilo lipidico e glucidico e correggerlo in caso di alterazioni. Va indagata la presenza in anamnesi di claudicatio e va eseguito un esame obiettivo accurato con valutazione dei polsi periferici, misurazione dell'indice caviglia/braccio (ABI) e/o, se questo è alterato, esecuzione di un ecocolor-Doppler degli arti inferiori. L'ecocolor-Doppler dei tronchi sovraortici dovrebbe essere eseguito nei pazienti con fattori di rischio CV multipli.

L'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria è stato proposto nei pazienti trattati con ponatinib e ad alto rischio di sviluppare arteriopatia periferica. In caso di arteriopatia periferica in corso di nilotinib o ponatinib si dovrebbe sospendere il farmaco e valutare altre opzioni di trattamento.

Tromboembolismo venoso

Il tromboembolismo venoso (TEV) è un evento molto frequente nei pazienti oncologici, per fattori legati sia al cancro, sia al paziente (immobilizzazione, stasi circolatoria, chirurgia recente). Anche il regime di trattamento seguito determina un incremento del rischio trombo-embolico: ad esempio, la combinazione di chemioterapia convenzionale con anti-VEGF aumenta il rischio di TEV fino a 6 volte.

Alcuni score di rischio (Khorana score, Protecht risk score) sono utilizzabili al fine di valutare il rischio di TEV dei pazienti oncologici. Essi prendono in considerazione, oltre al trattamento chemioterapico, il sito del tumore, la conta piastrinica, i livelli di emoglobina, il BMI e la conta leucocitaria pre-chemioterapia. Un Khorana score ≥ 3 identifica i pazienti ad alto rischio che necessitano di una profilassi antitrombotica. A questo fine, il trattamento ufficialmente raccomandato è quello con eparina a basso peso molecolare (EBPM).

In caso di tromboembolismo venoso gli anticoagulanti diretti si sono dimostrati un'opzione terapeutica sicura ed efficace (HOKUSAI-VTE e SELECT-D trials, che hanno valutato rispettivamente edoxaban e rivaroxaban), in alternativa a EBPM in assenza di tumori ad elevato rischio di sanguinamento (gastrointestinale o del tratto urinario). Più recentemente lo studio CARAVAGGIO che ha valutato l'impiego di apixaban, ha dimostrato la sicurezza di questo anche nel setting dei pazienti con cancro gastrointestinale. Quando si utilizzano gli anticoagulanti diretti va tenuta in considerazione la possibile interazione tra questi e i farmaci antineoplastici.

Miocarditi, vasculiti, pericarditi e arteriti

Si tratta di complicanze generalmente secondarie all'uso di ICI specie se in associazione, sebbene possano verificarsi anche in seguito a terapia con ANT e RT. Il versamento pericardico può essere secondario a busulfano (agente alchilante), triossido di arsenico e imatinib. Secondo un recente documento di consenso dell'HFA/EACVI e del cardio-oncology council dell'ESC, nei pazienti sottoposti ad immunoterapia è consigliata una valutazione basale con misurazione di troponina, ECG ed ecocardiogramma. Tale sorveglianza cardiologica è raccomandata, nello specifico, nei pazienti ad alto rischio di CTX o nei pazienti che sviluppano sintomi sospetti in corso di terapia. Nei casi sospetti, dovrebbe essere eseguita la risonanza magnetica cardiaca e, in casi ad alto rischio, anche la biopsia endomiocardica. Un'alterazione dello strain longitudinale può suggerire la diagnosi di miocardite in pazienti che non presentano alterazioni della funzione sistolica globale e della cinesi segmentaria alla valutazione ecocardiografica standard. In assenza di alterazioni strutturali, anche in presenza di elevazione della troponina, la terapia con gli ICI potrebbe essere ripresa quando il biomarker ritorna normale, entro 2 settimane. Se l'elevazione è accompagnata da sintomi, il paziente va ospedalizzato e l'ICI sospeso.

Ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare è una complicanza rara, ma temibile della terapia antineoplastica con dasatinib. Si verifica dopo 8-40 mesi dall'inizio del trattamento ed è generalmente reversibile con la sospensione. Ciclofosfamide e altri agenti alchilanti possono contribuire allo sviluppo di patologia polmonare veno-occlusiva, interessante i piccoli vasi, con una forma di ipertensione polmonare severa e mancante di un efficace trattamento.

La funzione ventricolare destra e la pressione dell'arteria polmonare dovrebbero sempre essere valutate durante l'esame ecocardiografico al basale, prima del trattamento con farmaci che possono indurre ipertensione polmonare e durante il trattamento in caso di insorgenza di sintomi. La frequenza della sorveglianza ecocardiografica dipende dalla gravità della preesistente ipertensione arteriosa polmonare e dal rischio di CTX.

Conclusioni

L'uso corrente di dosi di ANT da basse a moderate ed una sempre crescente consapevolezza del possibile rischio di CTX determinato dai farmaci antineoplastici ha consentito di ridurre l'incidenza e soprattutto la gravità delle manifestazioni cliniche. Tuttavia, il problema rimane di importanti dimensioni e tutt'altro che trascurabile, considerato che anche le terapie target possono dare effetti cardiotossici e che le manifestazioni cliniche in ambito cardiologico non sono limitate alla sola disfunzione ventricolare sinistra ma includono un ampio spettro di problematiche che vanno dall'ischemia miocardica all'arteriopatia periferica e lo stroke, le valvulopatie, le miocarditi, le pericarditi e le aritmie. È pertanto fondamentale sottoporre il paziente ad un'attenta valutazione cardiologica basale volta a stratificare il rischio di CTX e ad ottimizzare la gestione dei fattori di rischio. L'impiego di una terapia cardioprotettiva che utilizzi farmaci inibitori neuro-ormonali è ancora controversa in prevenzione primaria mentre è raccomandata in presenza di disfunzione ventricolare sinistra sia subclinica che manifesta. Sulla base della stratificazione personalizzata del rischio CV va inoltre pianificato un monitoraggio cardiologico personalizzato al fine di intercettare precocemente le complicanze, trattarle e consentire il completamento del trattamento antineoplastico previsto.

In tale contesto, l'interazione e la collaborazione tra oncologi, cardiologi e cardio-oncologi giocano un ruolo centrale.

BIBLIOGRAFIA

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022, Vol. 43(41):4229-4361.
2. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022, Vol. 43:280-299.
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020, Vol. 31:171-190.
4. Hussain Y, Drill E, Dang CT, Liu JE, Steingart RM, Yu AF. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat*. 2019, Vol. 175:239-246.
5. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020, Vol. 382:610-621.
6. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Kumar Tyagi N, Karampatos S, Barron CC, et al. Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: a phase I trial. *JACC CardioOncology*. 2019, Vol. 1:1-10.
7. Kupari M, Volin L, Suokas A, Hekali P, Ruutu T. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: serial changes in left ventricular size, mass and performance. *J Intern Med*. 1990, Vol. 227:259-266.
8. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021, Vol. 9:e002435.
9. Dolladille C, Akroun J, Morice P-M, Domp Martin A, Ezine E, Sassié M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021, Vol. 42:4964-4977.
10. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019, Vol. 74:1714-1727.
11. Desai R, Desai A, Abbas SA, Patel U, Bansod S, Damarlapally N, et al. National prevalence, trends and outcomes of takotsubo syndrome in hospitalizations with prior history of mediastinal/intrathoracic cancer and radiation therapy. *Int J Cardiol*. 2020, Vol. 309:14-18.
12. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J*. 2018, Vol. 39:2047-2062.
13. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail*. 2020, Vol. 22(11):1945-1960.
14. Negishi T, et al. Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018, Vol. 11, 1098-1105.
15. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur J Heart Fail*. 2020, Vol. 22(9):1504-1524.
16. Soufer A, et al. Nuclear Cardiology in the Context of Multimodality Imaging to Detect Cardiac Toxicity from Cancer Therapeutics: Established and Emerging Methods. *J. Nucl. Cardiol*. 2020, Vol. 27, 1210-1224.

17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018, Vol. 36(10):1953-2041.
18. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018, Vol. 379(10):924-933.



Lo scompenso cardiaco refrattario alla terapia farmacologica

Massimo Mancone, Andrea D'Amato, Paolo Severino, Giuseppe Comentale, Emanuele Pilato

I sistemi di assistenza ventricolare sinistra (Impella e contropulsatore)

Lo scompenso cardiaco (SC) refrattario alla terapia farmacologica è caratterizzato dalla progressione della malattia e dalla persistenza o dall'ulteriore peggioramento dei sintomi nonostante la terapia medica ottimizzata. I pazienti con SC refrattario alla terapia farmacologica vanno incontro a riacutizzazioni di malattia sempre più frequenti fino all'exitus. Anche la qualità di vita di questi pazienti e delle relative famiglie è fortemente compromessa dall'evoluzione naturale della patologia. Dal punto di vista clinico, le frequenti riacutizzazioni di SC cui vanno incontro tali pazienti possono essere gestite, nella maggior parte dei casi, con un approccio farmacologico basato sull'utilizzo di alte dosi di diuretici, inotropi, vasopressori e assistenza ventilatoria non invasiva o invasiva. Tuttavia, in alcuni casi l'approccio farmacologico non è sufficiente per la stabilizzazione emodinamica del paziente e il ricorso ai sistemi di assistenza ventricolare sinistra a breve termine, soprattutto nei casi di shock cardiogeno, ha un duplice scopo: è necessario per il supporto delle funzioni vitali, garantendo la perfusione d'organo, il trattamento dell'acidosi e la vitalità del sistema nervoso centrale e permette di ottenere una finestra temporale sufficiente per valutare la fattibilità di un trattamento risolutivo come il trapianto cardiaco o l'impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare a lungo termine⁽¹⁾. In particolare, tra le indicazioni all'assistenza ventricolare sinistra nello SC avanzato vi sono la classe NYHA IV nonostante terapia medica ottimizzata, il fallimento della terapia medica ottimizzata per almeno quarantacinque giorni nei due mesi precedenti, la dipendenza da inotropi nelle ultime due settimane.

Nei pazienti con SC avanzato refrattario alla terapia farmacologica, la scelta di utilizzare un sistema di assistenza ventricolare sinistra deve essere ponderata sulla base dello stadio della malattia e sulla prospettiva di vita, discernendo i pazienti che possono beneficiare di un trattamento risolutivo, da quei pazienti che, andando incontro ad uno SC terminale, sono da destinare a cure palliative⁽²⁾. A tal proposito, la classificazione INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) (Tabella 1) permette di identificare i profili clinici di SC avanzato che possono beneficiare dell'utilizzo a breve e lungo termine dei sistemi di assistenza

Tabella 1. Classificazione INTERMACS

Classe INTERMACS	Definizione	Caratteristiche
INTERMACS 1	Shock cardiogeno "Crush and burn"	Instabilità emodinamica nonostante dosi crescenti di catecolamine e/o supporto circolatorio meccanico con ipoperfusione critica di organi bersaglio (shock cardiogeno grave)
INTERMACS 2	Progressivo declino nonostante supporto inotropo "Sliding on inotropes"	Supporto inotropo con pressione arteriosa accettabile ma rapido deterioramento della funzionalità renale, stato nutrizionale o segni di congestione
INTERMACS 3	Stabile ma dipendente da inotropi "Dependent stability"	Necessità di inotropi a causa di ipotensione, peggioramento dei sintomi o insufficienza renale progressiva; stabilità emodinamica con dosi basse o intermedie di inotropi
INTERMACS 4	Sintomi a riposo "Frequent flyer"	È possibile interrompere temporaneamente il trattamento inotropo, ma i pazienti presentano sintomi ricorrenti e sovraccarico di fluidi
INTERMACS 5	Intollerante all'esercizio "Housebound"	Completa cessazione dell'attività fisica, stabile a riposo, ma spesso frequente sovraccarico di fluidi ed insufficienza renale
INTERMACS 6	Limitato nell'esercizio "Walking wounded"	Limitazione lieve dell'attività fisica e assenza di congestione a riposo; facilmente sintomatico nell'attività leggera
INTERMACS 7	"Placeholder"	Paziente in classe NYHA III senza ricorrenti o recenti episodi di riacutizzazione

ventricolare sinistra. Altri score come l'*Heart Failure Survival Score*, *Seattle Heart Failure Model* ed il *MECKI score* aiutano a stratificare i pazienti ambulatoriali da destinare ai dispositivi di assistenza ventricolare o trapianto cardiaco⁽³⁾.

La refrattarietà alla terapia farmacologica può osservarsi anche in quadri di SC acuto ad insorgenza *de novo*, come nello shock cardiogeno conseguente ad infarto acuto del miocardio, a miocardite o ad evoluzione di una cardiomiopatia. A tal proposito, nei pazienti con shock cardiogeno, le linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico del 2021⁽¹⁾ raccomandano, in classe II A, livello di evidenza C, l'utilizzo sia a breve che a lungo termine dei sistemi di assistenza ventricolare come *bridge to recovery*, *bridge to decision* o *bridge to bridge* (Tabella 2). Nel *setting* acuto, è consigliabile l'utilizzo precoce dei sistemi di assistenza ventricolare sinistra prima che si instauri un quadro di insufficienza multiorgano⁽¹⁾.

L'utilizzo di un sistema ventricolare sinistro può essere finalizzato al *bridge to recovery*, ovvero all'attesa del recupero della funzione ventricolare sinistra e della perfusione d'organo, al *bridge to decision*, ossia alla stabilizzazione dei parametri emodinamici nell'attesa di una decisione definitiva riguardo il trattamento del paziente e al *bridge to bridge*, ossia alla valutazione di altre opzioni di trattamento, data la refrattarietà del quadro emodinamico, come l'impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare a lungo termine o il trapianto cardiaco^(1,3,4).

I due principali sistemi di assistenza ventricolare sinistra a breve termine sono Impella e il contropulsatore aortico.

Impella definisce una serie di pompe assiali per il supporto ventricolare sinistro caratterizzate da un catetere che attraverso la valvola aortica raggiunge la cavità ventricolare sinistra con l'estremità posta a circa 3,5 cm dal piano valvolare aortico. Il corretto posizionamento del catetere avviene sotto guida angiografica ed ecografica. Impella è in grado di generare un flusso di sangue continuo, dal ventricolo sinistro

Tabella 2. Indicazioni secondo Linee Guida all'utilizzo del supporto ventricolare sinistro

Indicazione	Classe di Raccomandazione	Livello di Evidenza
L'utilizzo a breve termine dei sistemi di assistenza ventricolare sinistra può essere considerato nello shock cardiogeno come <i>bridge to recovery</i> , <i>bridge to decision</i> e <i>bridge to bridge</i>	IIA	C
L'utilizzo del contropulsatore aortico può essere considerato nello shock cardiogeno come <i>bridge to recovery</i> , <i>bridge to decision</i> e <i>bridge to bridge</i>	IIB	C
L'utilizzo routinario del contropulsatore aortico è controindicato nello shock cardiogeno conseguente ad infarto acuto del miocardio	III	B
L'utilizzo del supporto ventricolare sinistro a breve termine nello scompenso cardiaco avanzato può essere considerato nei pazienti refrattari a terapia farmacologica (classe INTERMACS 1-4). In caso di danno d'organo irreversibile si opta per la rimozione del supporto e la terapia palliativa. In caso di ripristino della perfusione e della funzionalità d'organo si inizia lo svezamento dal supporto ventricolare sinistro. In caso di recupero dal danno d'organo, senza ripristino della contrattilità cardiaca, si opta per il trapianto cardiaco o, in caso di controindicazioni, per un dispositivo di assistenza ventricolare a lungo termine con il fine del <i>bridge to candidacy</i> ; nel caso in cui la controindicazione al trapianto sia reversibile (classe IIA), o <i>destination therapy</i> , in caso di controindicazione irreversibile al trapianto cardiaco (classe II A)	IIA	

all'aorta ascendente, determinando la riduzione del sovraccarico volumetrico e pressorio del ventricolo sinistro, l'incremento della portata cardiaca e il miglioramento della perfusione d'organo^(4,5). Dal punto di vista prettamente emodinamico, Impella riduce il volume, la pressione telediastolica del ventricolo sinistro e la tensione parietale. La successiva riduzione della pressione atriale sinistra migliora la funzione diastolica, il quadro di congestione polmonare e lo scambio di ossigeno a livello alveolare. A livello del circolo polmonare si assiste alla riduzione della pressione capillare polmonare e del sovraccarico ventricolare destro. L'afflusso di sangue dal ventricolo sinistro all'aorta, garantito dalla pompa, determina l'incremento della portata cardiaca e della pressione arteriosa media con il conseguente aumento del *cardiac power output*, parametro altamente prognostico nei pazienti con shock cardiogeno^(4,5). Per ciò che concerne il circolo coronarico, la riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro e l'aumento della pressione arteriosa media, determinano la riduzione delle resistenze microvascolari, il miglioramento della perfusione coronarica e della riserva di flusso coronarica⁽⁶⁾ (Tabella 3).

Tra i *devices* Impella per il supporto ventricolare sinistro vi sono l'Impella 5.0, l'Impella 5.5 con Smart Assist, l'Impella 2.5, l'Impella CP con Smart Assist. Per ciò che concerne l'approccio di inserzione, il catetere di Impella CP e Impella 2.5 si inserisce mediante approccio arterioso femorale retrogrado utilizzando un introduttore 14 French. Impella 5.0 viene posizionato con un approccio chirurgico, mediante arteriotomia, mentre Impella 5.5 viene inserito direttamente in aorta ascendente mediante l'utilizzo di un condotto anastomotico termino-terminale. Questi due ultimi modelli possono garantire il supporto ventricolare sinistro fino a 30 giorni, mentre Impella 2.5 e Impella CP per un periodo più breve, da alcune ore a circa una settimana. Il catetere viene collegato prossimalmente ad una consolle da cui, in funzione dello stato emodinamico del paziente, è possibile regolare il flusso della pompa. Il valore di gittata cardiaca che Impella è in grado di generare è rispettivamente fino a 5 L/min, 4 L/min e 2.5 L/min per l'Impella 5.0, l'impella CP

Tabella 3. Impatto fisiopatologico ed emodinamico di Impella e contropulsatore aortico

	Impella	Contropulsatore aortico
Effetto sulla portata cardiaca	Incremento da 2,5 l/min a 5 l/min a seconda del dispositivo utilizzato; incremento della pressione arteriosa media e del cardiac power output; riduzione del post-carico	Incremento fino a 0,5 l/min; incremento della pressione diastolica aortica e riduzione della pressione sistolica con conseguente riduzione del post-carico
Effetto sul ventricolo sinistro	Marcata riduzione di pressione e volume telediastolico; riduzione del precarico e della tensione parietale e conseguente riduzione della domanda di ossigeno da parte dei cardiomiociti	Riduzione della pressione e del volume telediastolico del ventricolo sinistro, riduzione della tensione parietale e della domanda di ossigeno da parte dei cardiomiociti; miglioramento dell'accoppiamento ventricolo-arterioso; effetto neutro sul pre-carico
Effetto sul circolo polmonare e sulle sezioni destre	Riduzione della pressione atriale sinistra, marcata riduzione della pressione capillare polmonare e del sovraccarico delle sezioni destre	Riduzione della pressione capillare polmonare e del sovraccarico ventricolare destro
Effetto sul circolo venoso sistemico	Riduzione della pressione venosa centrale	Riduzione della pressione venosa centrale
Effetto sulla perfusione coronarica	Costante riduzione delle resistenze microvascolari, aumento del gradiente di perfusione coronarica e del picco di flusso coronarico con conseguente miglioramento della perfusione coronarica e dell'apporto di ossigeno ai cardiomiociti; incremento di flusso coronarico anche a valle di una stenosi	Incremento transitorio della pressione di perfusione coronarica solo durante la diastole; non determina incremento della perfusione a valle di una stenosi coronarica

e l'Impella 2.5^(4,5). L'utilizzo del *device* Impella richiede l'anticoagulazione mediante eparina non frazionata, mantenendo un tempo di coagulazione attivato e un tempo di tromboplastina parziale attivato rispettivamente tra 160-180 s e 50-70 s.

Lo svezzamento del paziente da Impella, oltre alla valutazione clinica mediante classe SCAI si basa sulla valutazione di due parametri emodinamici principali: il *cardiac power output* e il *pulmonary artery pulsatility index* (PAPi)⁽⁵⁾. Il primo è il prodotto della pressione arteriosa media per la gittata cardiaca diviso una costante pari a 451 e mostra un elevato valore prognostico. Un valore maggiore di 0.6 o maggiore di 0.8, se il paziente è in terapia anche con inotropi e/o vasopressori, è associato ad una maggiore probabilità di sopravvivenza intraospedaliera. Il PAPi è dato dalla differenza tra la pressione polmonare sistolica e diastolica diviso la pressione atriale destra e permette di predire l'eventuale coinvolgimento del ventricolo destro durante shock cardiogeno, evento associato ad ulteriore peggioramento della prognosi. Un valore di PAPi inferiore a 1 è indicativo di SC destro.

Oltre al supporto ventricolare sinistro durante shock cardiogeno, Impella può essere usato come supporto emodinamico durante le procedure di angioplastica coronarica ad elevato rischio, come dimostrato dal trial PROTECT II⁽⁶⁾, e come supporto emodinamico durante le procedure di ablazione di tachicardia ventricolare⁽⁴⁾. Tra le controindicazioni all'utilizzo di Impella vi è l'insufficienza aortica severa, in quanto l'aumento della pressione in aorta può ulteriormente peggiorare la valvulopatia, la presenza di trombi in ventricolo sinistro, a causa del potere emoboligeno derivato dall'effetto di suzione che la pompa esercita all'interno della cavità ventricolare e la grave malattia aterosclerotica dei vasi periferici che può aumentare il rischio di complicanze in corrispondenza della sede di inserzione del catetere⁽⁴⁾.

Le complicanze principali derivanti dall'utilizzo di Impella sono l'ischemia dell'arto

omosedo al sito di inserzione del catetere, ematomi, lesione vascolari e sanguinamento in corrispondenza della sede di inserzione, lesione traumatica della valvola aortica, tamponamento cardiaco, anemia da emolisi⁽⁴⁾.

Per ciò che concerne il contropulsatore aortico le linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico del 2021⁽¹⁾, raccomandano l'utilizzo del contropulsatore aortico in classe IIB, livello di evidenza C, nei casi di shock cardiogeno come *bridge to recovery*, *bridge to decision* e *bridge to bridge*. Il suo utilizzo di routine nell'infarto acuto del miocardio complicato da shock cardiogeno è controindicato come ribadito anche dal follow up a 6 anni dell'IABP-SHOCK II trial che ha dimostrato l'assenza di differenza statisticamente significativa in termini di mortalità tra pazienti con shock cardiogeno post-infarto del miocardio trattati con contropulsatore aortico e terapia medica, rispetto a quelli trattati con sola terapia medica⁽⁷⁾ (Tabella 2). La facilità e le rapidità di inserzione del contropulsatore aortico, rende quest'ultimo molto adatto al supporto ventricolare sinistro in acuto. Tuttavia, il rischio di complicanze non è trascurabile, motivo per cui il suo utilizzo è consigliato solo per pochi giorni. Il contropulsatore aortico è costituito da un catetere a doppio lume di 8 French con una parte distale caratterizzata da un pallone che può essere di varie dimensioni, a seconda dell'altezza del paziente, e viene gonfiato con 25-50 ml di elio, fino a raggiungere un diametro pari a circa l'80-90% dell'aorta discendente. Il catetere viene inserito, di solito, con approccio arterioso femorale retrogrado e posizionato, mediante guida angiografica, in aorta discendente, 2-3 cm distalmente all'origine dell'arteria succlavia sinistra. L'estremità prossimale del catetere viene collegata ad una consolle su è rappresentata la curva pressoria arteriosa invasiva, la traccia elettrocardiografica e valori di pressione arteriosa invasiva sistolica, diastolica e diastolica aumentata. Il pallone si gonfia subito dopo la chiusura della valvola aortica, durante la diastole cardiaca, e si sgonfia subito prima dell'apertura della valvola aortica, all'inizio della sistole cardiaca. In questo modo il contropulsatore aortico contribuisce all'incremento della pressione diastolica, visibile come ulteriore deflessione positiva in corrispondenza della curva pressoria diastolica, definita pressione diastolica aumentata. A tal proposito, il ciclo di gonfiaggio del pallone può essere settato sulla traccia elettrocardiografica, con il gonfiaggio che avviene durante l'intervallo onda T e l'onda P e lo sgonfiaggio tra l'onda R e l'onda T, o sulla curva pressoria invasiva. Inoltre, il livello di assistenza del contropulsatore aortico, in funzione del ciclo cardiaco, viene stabilito sulla base del quadro emodinamico, in modo tale che il gonfiaggio del pallone possa avvenire ogni ciclo cardiaco (rapporto 1:1), nelle fasi di maggiore compromissione emodinamica, e progressivamente ridotto fino a un rapporto di 1:4 o 1:8, durante lo svezzamento. Da un punto di vista emodinamico, il contropulsatore aortico determina la riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro e dello stress parietale, la riduzione del post-carico e l'aumento della pressione diastolica aortica. L'effetto finale consiste in un aumento della gittata cardiaca fino a 0.5 l/min che contribuisce all'aumento della pressione di perfusione coronarica e alla perfusione d'organo⁽⁸⁾ (Tabella 3). Per ciò che concerne le complicanze relative al posizionamento del contropulsatore aortico vi sono l'ischemia dell'arto ove avviene l'inserzione del catetere, la dissezione aortica, le complicanze vascolari in corrispondenza della sede di inserzione, l'embolizzazione gassosa da rottura del pallone, l'anemia da emolisi e la trombocitopenia⁽⁸⁾.

Le controindicazioni all'utilizzo del contropulsatore aortico sono la presenza di

dissezione aortica, per il rischio di causare un'estensione del falso lume, l'insufficienza aortica severa, per il rischio di peggioramento della stessa, la malattia aterosclerotica avanzata dei vasi periferici, la sepsi e la diatesi emorragica⁽⁸⁾.

Attualmente non vi sono chiare evidenze della superiorità di uno dei due sistemi nel trattamento acuto dello SC refrattario alla terapia medica. Solo pochi trial randomizzati hanno studiato l'eventuale superiorità di uno dei due sistemi di assistenza e spesso hanno coinvolto popolazioni esigue in termini numerici, anche a causa delle implicazioni etiche relative alla conduzione di trial randomizzati in questa tipologia di pazienti. A tal proposito, due trial che hanno comparato l'efficacia di Impella 2.5 e contropulsatore aortico nello shock cardiogeno sono l'IMPRESS e l'ISAR-SHOCK. Quest'ultimo ha dimostrato che l'endpoint primario, ossia l'indice cardiaco a 30 minuti dall'inizio del supporto era maggiore nei pazienti trattati con Impella 2.5, sebbene la mortalità per tutte le cause era comparabile tra i due gruppi a 30 giorni⁽⁹⁾. Anche il follow up a 5 anni dell'IMPRESS trial ha confermato l'assenza di differenze statisticamente significative in termini di mortalità per tutte le cause tra i due gruppi confermando i risultati del follow up a 30 giorni e a 6 mesi del medesimo trial, sebbene nei pazienti trattati con contropulsatore aortico vi era una maggiore incidenza di eventi avversi cardio e cerebrovascolari maggiori⁽¹⁰⁾.

Sistemi di assistenza ventricolare a lungo termine e trapianto cardiaco

Il trapianto cardiaco rappresenta senza dubbio la soluzione terapeutica gold-standard per i pazienti con insufficienza cardiaca end-stage tuttavia la progressiva riduzione delle donazioni (in Europa, da circa 900 donazioni/anno degli anni '90 a poco meno di 600/anno del 2021) ed il progressivo incremento delle liste d'attesa (in Europa, circa 500 persone nell'anno 2000 a più di 1100 del 2021) (Figura 1) hanno condotto sempre più pazienti verso l'impianto dei sistemi di assistenza ventricolare sinistra a lungo termine.

Il progresso tecnologico ha reso le ultime generazioni di questi dispositivi molto più performanti e molto più sicuri sotto il punto di vista delle complicanze emorragiche, trombotiche ed infettive tant'è che negli ultimi anni, infatti, l'impianto di un LVAD (*left ventricular assist device*) come destination therapy rappresenta circa il 70% dei casi rispetto al 46% dell'anno 2014⁽¹¹⁾.

I sistemi di assistenza ventricolare a lungo termine, volendo escludere i cuori artificiali totali, sono ad oggi progettati e commercializzati per l'utilizzo sulle sezioni sinistre del cuore, tuttavia, con indicazioni off-label vengono comunemente impiantati anche come supporto al ventricolo destro (*RVAD, right ventricular assist device*) o in configurazione biventricolare (*BiVAD, biventricular assist device*)⁽¹²⁾. Questi ultimi due casi rappresentano una piccola parte, anche se in aumento, e meriterebbero una trattazione a parte molto specialistica, aldilà degli scopi di questo capitolo.

LVAD a lungo termine

Il paziente candidato all'impianto di un sistema di assistenza ventricolare (*VAD, ventricular assist device*), è in genere un paziente relativamente giovane, o con comorbidità tali da non consentire il trapianto cardiaco, con insufficienza cardiaca end-stage che già presenta segni e sintomi d'ipoperfusione sistemica nonostante

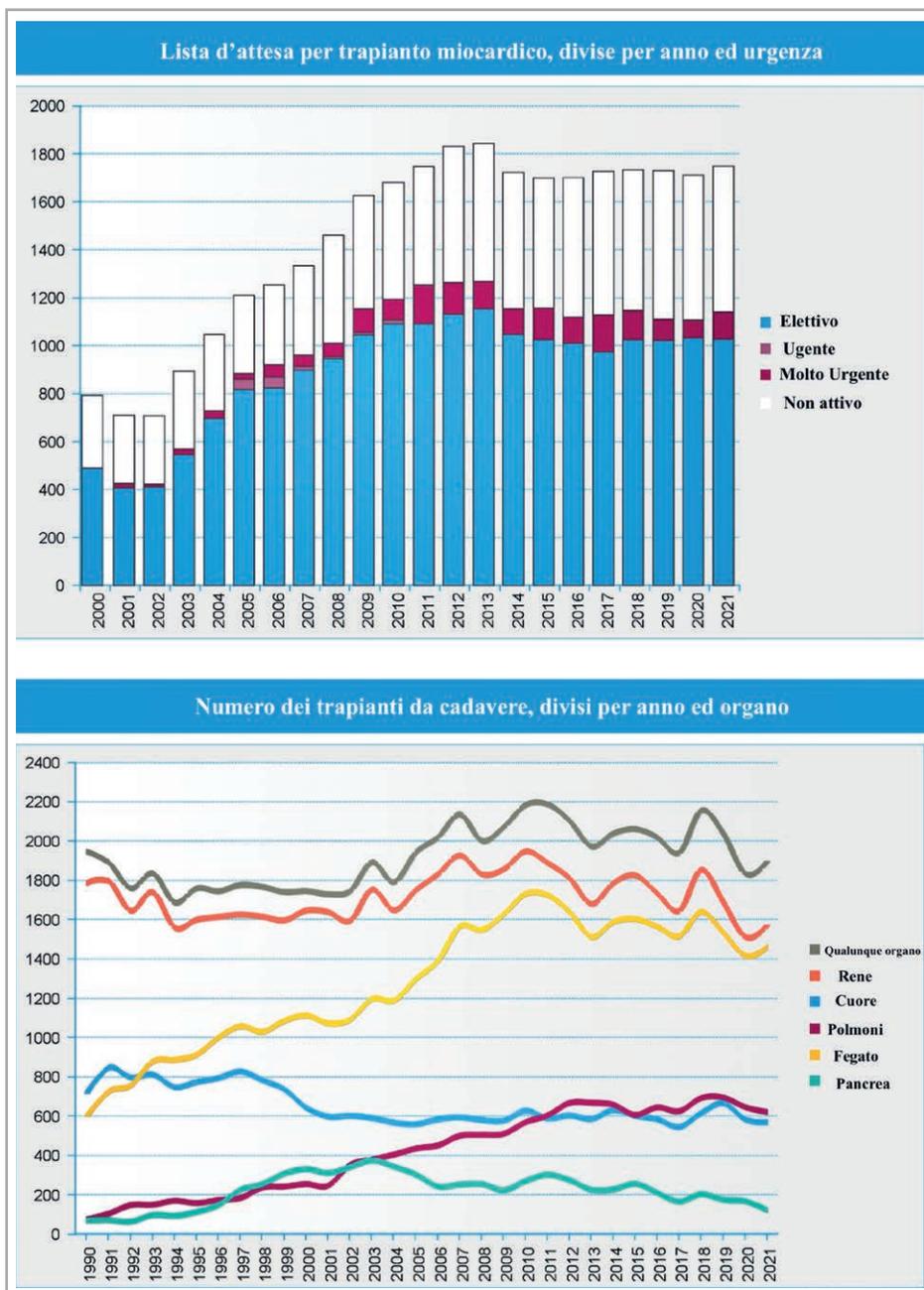


Figura 1. Andamento temporale della lista d'attesa per trapianto cardiaco (sopra) e del numero di donazioni (sotto) in Europa. Fonte: <https://www.eurotransplant.org>

una terapia medica ottimale (Figura 2). Il VAD, infatti si pone l'obiettivo di fornire al paziente una gittata cardiaca adeguata alle esigenze metaboliche dell'organismo (mediante l'attività di un LVAD genera un flusso compreso tra i 3 ed i 4 L/min) in modo da consentirgli di eseguire almeno le comuni attività di vita quotidiana. Inizialmente tale opzione veniva riservata ai pazienti in classe INTERMACS 2 ma oggi l'indicazione è stata estesa anche a pazienti "più compensati" (INTERMACS 3-4); per i motivi già descritti, inoltre, numerosi studi sono ora in corso per valutarne l'impianto anche ai pazienti trattati ambulatorialmente con terapia medica (INTERMACS 5-7) allo scopo di migliorare la morbilità e la mortalità post-impianto

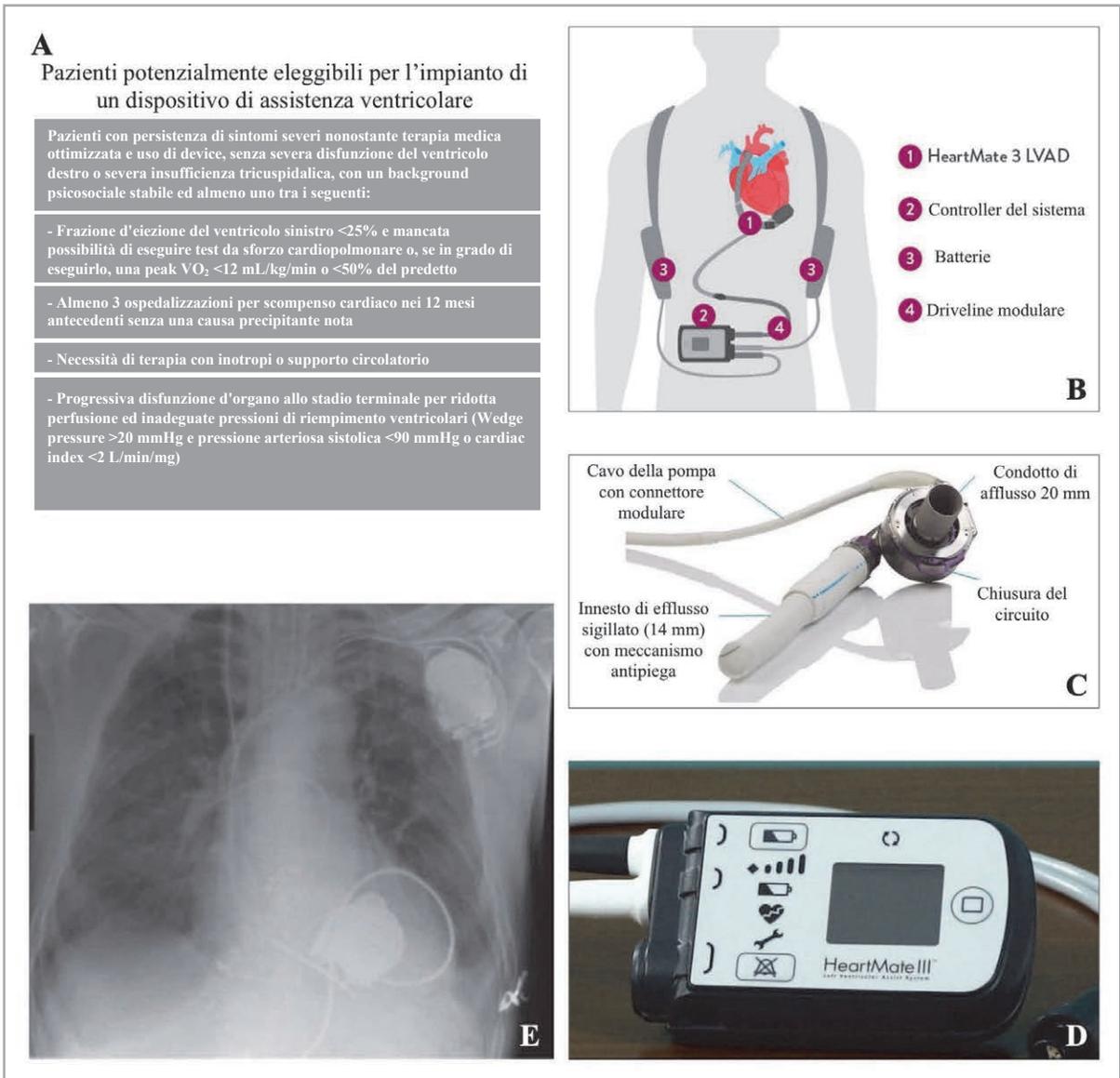


Figura 2. (A) Indicazioni all'impianto di LVAD; tratto da ref #1. (B,C e D) Schema dei componenti di un LVAD. (E) Radiografia del Torace P-A di un paziente con LVAD

attraverso l'arruolamento del paziente prima del suo decadimento clinico (Figura 2). Infatti, uno dei fattori principali condizionanti l'outcome di un paziente che impianta un sistema di supporto ventricolare sono le sue comorbidità, soprattutto renali, polmonari ed epatiche.

Descrizione del dispositivo. Il supporto o addirittura il rimpiazzo dell'attività cardiaca attraverso un dispositivo meccanico creato dall'uomo ha sempre rappresentato uno dei topic e delle sfide più affascinanti della ricerca medica. Seppur nella sua estrema complessità, infatti, il cuore non è altro che una pompa che spinge nel sistema arterioso un dato volume di sangue nell'unità di tempo pertanto rappresenta un sistema che da un punto di vista idrodinamico ed ingegneristico non è particolarmente complesso da realizzare. Il problema principale è rappresentato dalla biocompatibilità, dall'adattabilità rispetto alle attività di vita quotidiana e dalla durabilità.

Un LVAD, indipendentemente dalla generazione di sviluppo, è costituito da 6 elementi principali (Figura 2):

- **una porzione di Inflow**, o cannula di inflow, attraverso il quale il sangue viene prelevato da una determinata camera cardiaca. Nel caso degli LVAD la cannula di inflow viene solitamente posizionata all'interno del ventricolo sinistro attraverso una incisione a livello dell'apice cardiaco mentre nel caso di RVAD può essere posizionato sia a livello dell'atrio sia a livello del ventricolo destro;
- **la camera contenente il rotore**, e dunque, la pompa vera a propria grazie al quale il sangue viene reimmesso in circolo con flusso pulsatile o continuo, a seconda della generazione di sviluppo. La camera viene di solito alloggiata nel pericardio apicale per evitare la formazione di aderenze con il polmone di sinistra; tuttavia, in alcuni casi è necessario anche allocarla in cavità pleurica.
- **una porzione di Outflow**, o cannula di outflow, attraverso cui il sangue viene reintrodotta nel circolo arterioso. L'anastomosi di questa cannula viene generalmente fatta a livello dell'aorta ascendente per quanto riguarda gli LVAD impiantati attraverso sternotomia mediana; tuttavia, può essere anche anastomizzata a livello dell'aorta toracica discendente o della succlavia sinistra nel caso di dispositivi impiantati per via toracotomica.
- **una driveline** tunnellizzata attraverso la cute che connette la pompa intracorporea al controller esterno ed alla fonte di energia. Questo cavo consente di inviare ordini di programmazione al VAD e di ricevere informazioni riguardo il suo funzionamento (velocità della pompa, flusso erogato, potenza erogata ed indicatori di trombosi di pompa). Essendo un dispositivo che attraversa la cute, è molto soggetto ad infezioni, pertanto, la sua medicazione routinaria deve essere fatta con tecnica sterile ed evitando di usare sostanze molto corrosive o abrasive. In caso contrario, può rendersi responsabile di gravi infezioni cutanee che possono anche richiedere in alcuni casi l'espianto della pompa intracorporea;
- **un controller esterno** che permette di regolare i parametri di funzionamento del VAD e fornisce indicazioni sullo stato della pompa e della batteria;
- **la fonte di energia** rappresentata solitamente da due batterie che il paziente può indossare utilizzando un'apposita "giacca".

Il design e la tecnologia dei VAD sono cambiati radicalmente nel corso degli anni soprattutto per quanto riguarda le dimensioni, la biocompatibilità e le caratteristiche del flusso erogato. Si è passati infatti da dispositivi molto grandi, ingombranti ed a flusso pulsatile (HeartMate VE, HeartMate XVE, Novacor LVAD) a *device* molto piccoli, da allocare completamente in cavità pericardica, e a flusso continuo. La terza generazione di LVAD, di cui attualmente l'unico in commercio è HeartMate III (Thoratec, CA, USA), ha visto un'ulteriore riduzione delle dimensioni della pompa ed un miglioramento nelle tecnologie di funzionamento del rotore⁽¹³⁾. In quest'ultimo *device*, infatti, il rotore è sospeso all'interno della camera di pompaggio da un sistema a levitazione magnetica (MagLev technology) che riduce l'attrito con il sangue e di conseguenza i fenomeni di emolisi; in aggiunta, la presenza di particolari algoritmi nello schema di programmazione della pompa, fanno sì che il flusso erogato si riduca ciclicamente in maniera automatica, permettendo al cuore di riempirsi, di generare gittata anterograda, di "lavare" la valvola aortica e ridurre la formazione di trombi dovuti al ristagno ematico a livello delle cuspidi aortiche.

Management e outcomes. Il management di un paziente con un VAD rappresenta

un argomento molto delicato per quanto riguarda il personale sanitario, i caregiver ed il paziente stesso. Per questo motivo la scelta di impiantare un VAD deve essere particolarmente ponderata non solo alla luce della strategia terapeutica (BTT, BTC, DT) ma anche in base alle caratteristiche psicologiche e al supporto sociale del paziente. Il paziente ed i caregiver, infatti, necessitano di un apposito training che li istruisca sulle attenzioni da rivolgere al dispositivo, agli allarmi, alla gestione delle batterie ed alla driveline ed una mancata osservanza di queste può trasformare quello che è un supporto per il paziente in una fonte di danno e pericolo.

Gli eventi avversi di più frequente riscontro (anche se molto meno frequenti con i VAD a flusso continuo) sono rappresentati dalle infezioni (freedom from infection 1 year after implant of 67%), dai sanguinamenti gastrointestinali (freedom from gastrointestinal bleeding at 1 year after implant of 88%) dallo stroke (freedom from stroke at 1 year after implant of 93%) e la trombosi di pompa⁽¹¹⁾.

Il paziente con VAD, infatti, necessita di seguire una terapia anticoagulante orale a base di warfarin (diversi protocolli sono presenti in letteratura riguardo la modulazione del range di INR con l'aggiunta di acido acetilsalicilico) che lo espone inevitabilmente alle complicanze soprariportate.

Il trapianto cardiaco

Il trapianto cardiaco rappresenta sicuramente la terapia chirurgica gold-standard per il trattamento dell'insufficienza cardiaca end-stage nei pazienti giovani. Tuttavia, per i motivi già accennati, questa strategia rimane limitata solo a casi molto selezionati.

La durata media di un trapianto cardiaco è approssimativamente di 10.7 anni con il 90% della sopravvivenza a 12 mesi post-impianto^(14,15). Le complicanze che possono manifestarsi sono diverse: durante il primo anno dopo il trapianto le cause più frequenti di mortalità e morbilità sono il rigetto dell'organo e le infezioni mentre con il passare del tempo quelle legate alla terapia immunosoppressiva (leucemie, linfomi, infezioni) o quelle aritmiche diventano quelle preponderanti⁽¹⁵⁾.

L'indicazione principale al trapianto cardiaco è ovviamente la presenza di un'insufficienza cardiaca end-stage in un paziente di età inferiore ai 65 anni, tuttavia la candidabilità rappresenta un discorso a parte e molto più complesso che si basa su una serie di fattori quali le comorbilità renali e polmonari in primis e regolamentate da apposite linee guida nazionali ed internazionali (Figura 3)⁽¹⁶⁾.

L'approccio chirurgico ad oggi più comunemente usato è la tecnica bicavale. Questa tecnica consiste nell'impiantare il graft attraverso 5 anastomosi: 2 arteriose (aorta-aorta, a.polmonare-a.polmonare), 1 atriale (cuffia atriale sinistra contenente le 4 vene polmonari del ricevente – cuffia atriale sinistra del graft) e 2 venose (vena cava superiore-vena cava superiore e vena cava inferiore-vena cava inferiore (Figura 3). Questa tecnica consente di mantenere integro l'atrio destro del donatore ed il tessuto atriale sinistro con lo sbocco delle vene polmonari del ricevente, riducendo in tal modo il rischio di insufficienza tricuspidaica e le complicanze aritmiche legate alla distorsione dell'atrio destro dopo l'anastomosi.

Da un punto di vista clinico, un cuore trapiantato inoltre, è un cuore denervato pertanto la frequenza cardiaca sotto sforzo aumenterà molto più lentamente rispetto ad un cuore nativo, la sua frequenza massimale sarà ridotta così come la risposta agli stimoli patologici; queste caratteristiche sono da tener ben presente allo scopo di riconoscere precocemente eventuali segni o sintomi di patologia. Ad esempio,

un paziente con una severa coronaropatia del graft (che si sviluppa per la terapia immunodepressiva cronica e come fenomeno di rigetto tardivo) potrà sviluppare infarti miocardici che non avranno il dolore anginoso tipico come manifestazione clinica, bensì la dispnea ed i segni tipici dell'insufficienza cardiaca acuta.

Indicazioni e controindicazioni al trapianto cardiaco	A
Indicazioni	
Scompenso cardiaco avanzato	
Assenza di altre opzioni terapeutiche (a parte il supporto meccanico)	
Controindicazioni	
Infezioni attive	
Severa malattia arteriosa periferica o cerebrovascolare	
Ipertensione polmonare farmacologicamente irreversibile (LVAD dovrebbe essere considerato per ridurre le elevate resistenze vascolari polmonari e quindi rivalutare la candidatura a trapianto)	
Tumori con prognosi scadente (una valutazione con lo specialista oncologo dovrebbe essere fatta per valutare il rischio di progressione o recidiva di tumore con l'uso degli immunosoppressori)	
Insufficienza epatica irreversibile (cirrosi) o insufficienza renale irreversibile (clearance della creatinina <30 mL/min/1.73mq); considerare il trapianto combinato cuore-fegato o cuore-rene	
Malattie sistemiche con coinvolgimento multi-organo	
Altre patologie con scarsa prognosi	
BMI pre-trapianto >35 kg/mq; è raccomandata la perdita di peso per raggiungere un BMI <35 kg/mg	
Abuso di alcol e droghe	
Instabilità psicologica che potrebbe portare il paziente a mancare i follow-up o non seguire il regime terapeutico	
Insufficiente supporto sociale per per raggiungere le cure necessarie alla gestione territoriale del paziente	

Figura 3. (A) Indicazioni e controindicazioni al trapianto cardiaco; tratto da ref #1. (B) Immagine intraoperatoria di un cuore da trapiantare (a sinistra); sutura della cuffia atriale sinistra tra il tetto dell'atrio sinistro del ricevente e l'atrio del cuore da trapiantare (a destra); graft in sede al termine del trapianto (in basso)

BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021, Vol. 42(36):3599-3726.
2. Severino P, Mather PJ, Pucci M, et al. Advanced Heart Failure and End-Stage Heart Failure: Does a Difference Exist. *Diagnostics (Basel)*. 2019, Vol. 9(4):170.
3. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, et al. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012, Vol. 126(22):2648-2667.
4. Glazier JJ, Kaki A. The Impella Device: Historical Background, Clinical Applications and Future Directions. *Int J Angiol*. 2019, Vol. 28(2):118-123.
5. Balthazar T, Vandembriele C, Verbrugge FH, et al. Managing Patients With Short-Term Mechanical Circulatory Support: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021, Vol. 77(9):1243-1256.
6. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation*. 2012, Vol. 126(14):1717-1727.
7. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, et al. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation*. 2019, Vol. 139(3):395-403.
8. Parissis H, Graham V, Lampridis S, Lau M, Hooks G, Mhandu PC. IABP: history-evolution-pathophysiology-indications: what we need to know. *J Cardiothorac Surg*. 2016, Vol. 11(1):122.
9. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008, Vol. 52(19):1584-1588.
10. Karami M, Eriksen E, Ouweneel DM, et al. Long-term 5-year outcome of the randomized IMPRESS in severe shock trial: percutaneous mechanical circulatory support vs. intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021, Vol. 10(9):1009-1015.
11. Teuteberg JJ, Cleveland JC Jr, Cowger J, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. *Ann Thorac Surg*. 2020, Vol. 109(3):649-660.
12. Lavee J, Mulzer J, Krabatsch T, et al. An international multicenter experience of biventricular support with HeartMate 3 ventricular assist systems. *J Heart Lung Transplant*. 2018, Vol. 37(12):1399-1402.
13. Jefferson HL, Kent WDT, MacQueen KT, Miller RJH, Holloway DD, Fatehi Hassanabad A. Left ventricular assist devices: A comprehensive review of major clinical trials, devices, and future directions. *J Card Surg*. 2021, Vol. 36(4):1480-1491.
14. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Cardiac Transplantation: Current Outcomes and Contemporary Controversies. *JACC Heart Fail*. 2017, Vol. 5(12):857-868.
15. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018, Vol. 37(10):1155-1168.
16. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006, Vol. 25(9):1024-1042.



L'impatto delle comorbidità nello scompenso cardiaco

C9

Giuseppe Patti, Francesca Fumero

BPCO

La broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) si definisce come una malattia cronica, caratterizzata da dispnea persistente associata a tosse con espettorato, ed ostruzione al flusso aereo, dovuta ad anomalie delle vie di conduzione aerea (bronchiolite ostruttiva) e/o degli alveoli (enfisema). Essa è causata da un processo di esposizione cronica a particelle inalatorie nocive, fra cui primariamente il fumo di sigaretta.

La dispnea, dunque, rappresenta uno dei sintomi respiratori cardine sia della BPCO, che dello scompenso cardiaco (SC); questo, in associazione alla frequente co-presenza di BPCO nei pazienti con SC, rende spesso complicata l'attribuzione eziologica del sintomo stesso, soprattutto considerando che la diagnosi di una patologia maschera la possibile concomitanza dell'altra. In effetti, meno della metà dei pazienti che hanno entrambe le patologie ricevono una diagnosi ed un trattamento associato adeguato. A fronte di queste considerazioni, va tuttavia sottolineato come, nei pazienti con BPCO, una diagnosi di SC raddoppi il tasso di mortalità e, d'altra parte, i dati relativi all'evenienza opposta, ovvero una diagnosi di BPCO nei pazienti con scompenso, suggeriscono un incremento della mortalità cardiovascolare, soprattutto per peggioramento del grado di scompenso cardiaco. Resta però da chiarire quanto peso abbia l'assenza di una terapia medica ottimale in questa classe di pazienti con co-esistenza di entrambe le condizioni morbose. In entrambi i casi, comunque, una corretta diagnosi delle due patologie diventa cruciale⁽¹⁾.

La prevalenza di SC nei pazienti affetti da BPCO si attesta intorno al 20%. La prevalenza di BPCO nei pazienti con SC varia dal 10% al 40% a seconda degli studi. Tale variabilità è imputabile ad una possibile "over-diagnosi" di BPCO legata ad una alterata dinamica respiratoria alla spirometria, in presenza di SC e congestione polmonare.

La frequente coesistenza delle due patologie è legata all'individuazione della BPCO stessa come un fattore di rischio per lo sviluppo di malattia aterosclerotica coronarica, che rappresenta la maggiore causa di SC. La BPCO, infatti, è causata primariamente dal fumo di sigaretta e, le due patologie quindi condividono spesso un fenotipo di paziente comune. Per questa ragione, nei pazienti con coronaropatia si dovrebbe ricercare la concomitante presenza di BPCO e, nei pazienti affetti da BPCO, si dovrebbe indagare l'eventuale presenza di aterosclerosi coronarica⁽²⁾.

Esiste, come noto, un ossimoro terapeutico intrinseco nel trattamento di entrambe le condizioni, dal momento che la terapia per la BPCO sembra essere in conflitto

con quella per lo scompenso. Nello specifico, i beta-bloccanti risultano spesso sottodosati nei pazienti affetti da scompenso nel caso di concomitante BPCO, nonostante dati rassicuranti in questo ambito circa la tollerabilità degli stessi ed il mantenimento dei loro effetti benefici. È stato infatti documentato che i beta-bloccanti selettivi non riducono gli indici di funzionalità respiratoria, né compromettono l'azione concomitante dei broncodilatatori. Inoltre, il trattamento con beta-bloccanti non ha dimostrato un peggioramento della BPCO, bensì una riduzione dell'infiammazione a livello polmonare sul lungo termine. Infine, l'intera classe farmacologica sembra essere responsabile di una riduzione della mortalità per tutte le cause nei pazienti con BPCO, verosimilmente legata all'effetto cronotropo negativo durante il concomitante uso di farmaci broncodilatatori. Tale dato, tuttavia, potrebbe anche in parte essere legato ad una quota di pazienti BPCO e concomitante SC misconosciuto⁽³⁾.

Diabete Mellito

Il diabete mellito, insieme allo SC ed alla malattia renale diabetica, costituisce una delle principali cause di morbidità nei paesi occidentali. Sono tre condizioni che spesso coesistono e ciascuna influenza e peggiora la prognosi delle altre, in un circolo vizioso. Nello specifico, il diabete mellito di tipo 2 (DM2) incrementa il rischio di SC ed è responsabile della cardiopatia diabetica, che si può manifestare sia come scompenso a frazione d'eiezione ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) che a frazione d'eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF). Anche lo scompenso stesso svolge un ruolo nella patogenesi del diabete, favorendo lo sviluppo di insulino-resistenza⁽⁴⁾. Il complesso legame fra queste due patologie è illustrato nella Figura 1.

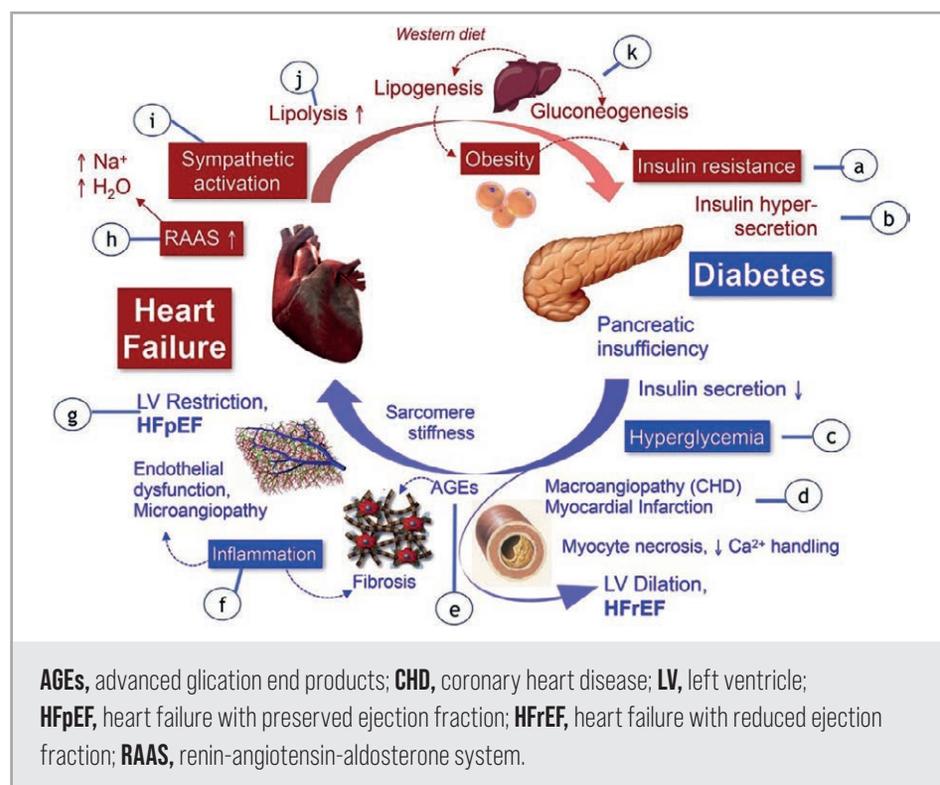


Figura 1. Complessa interazione fisiopatologica fra scompenso e diabete mellito. Modificato da #ref5

Centrale per lo sviluppo di DM2 è l'insulino-resistenza, che porta dapprima ad incremento nella secrezione di insulina da parte del pancreas, finché tale meccanismo di compenso diventa anch'esso insufficiente e si manifesta uno stato di iperglicemia, dunque di diabete. Lo stato iperglicemico genera molte alterazioni a livello cardiaco, sia con danno diretto al miocardio, sia con danno indiretto attraverso mutazioni nella fisiologia vascolare, che predispongono allo sviluppo di scompenso. In particolare, l'insulino-resistenza a livello dei cardiomiociti, riducendo l'utilizzo del glucosio come fonte di energia, contribuisce ad aumentare l'iperglicemia ed a shiftare verso il metabolismo degli acidi grassi come fonte per produrre ATP, con conseguente minor efficacia contrattile cardiaca. Inoltre, l'eccessivo *uptake* di acidi grassi conduce a lipotossicità, con ulteriore deterioramento della funzione contrattile. Tali processi, di fatto, possono condurre nel tempo verso la cardiopatia diabetica con fenotipo HF_rEF. Nei pazienti con DM, inoltre, vi è incrementata produzione di 'advanced glycation end products' (AGE), che, attraverso il legame con specifici recettori (RAGE), attivano vie biochimiche intracellulari di *signaling* dell'infiammazione che portano ad un incremento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) ed alla disfunzione mitocondriale, con effetto ultimo di dis-regolazione dell'omeostasi del Ca⁺⁺ e compromissione del rilassamento muscolare, fino all'apoptosi del miocardiocita stesso con fibrosi e conseguente rigidità miocardica. Questi ultimi processi patologici descritti a livello dei cardiomiociti coinvolgono anche le cellule endoteliali del microcircolo cardiaco, contribuendo al manifestarsi della cardiopatia diabetica con fenotipo HF_pEF.

Le medesime alterazioni biochimiche si verificano anche a livello del letto vascolare dei grossi vasi. I potenziali meccanismi della cardiomiopatia diabetica sono riassunti in Tabella 1.

L'infiammazione persistente dell'endotelio e la sua conseguente disfunzione, insieme alla frequente coesistenza di dislipidemia ed ipertensione arteriosa (fattori di rischio cardiovascolari spesso associati al DM2), predispongono alla formazione della placca aterosclerotica. Questo, in associazione allo sbilanciamento verso uno stato pro-trombotico, tipico del DM, comporta la genesi di placche aterosclerotiche vulnerabili e, a seguito della loro rottura, di trombosi acuta che può portare ad una sindrome coronarica acuta⁽⁵⁾.

Va inoltre ricordato che anche il legame fra DM e SC è mutuale e reciproco. Nello SC si attivano sia il sistema di compenso renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), che il sistema simpatico, con conseguente lipolisi che, in un soggetto predisposto, alimenta il processo di insulino-resistenza fino al diabete, perpetuando dunque il circolo vizioso.

Tabella 1. Meccanismi della cardiopatia diabetica.

Prodotti di glicazione avanzata	Fibrosi
RAAS	Infiammazione
Stress ossidativo	Apoptosi/Necrosi
Disfunzione mitocondriale	Autofagia
Stress del reticolo endoplasmatico	Aumentato utilizzo di acidi grassi
Alterazioni nella gestione del calcio	Lipotossicità

Sulla base di queste considerazioni fisiopatologiche si spiega perché le nuove emergenti terapie ipoglicemizzanti, in particolare le glifozine, abbiano importanti effetti benefici sia sul trattamento dello SC che del DM. Le glifozine (o inibitori SGLT2) sono state aggiunte nelle ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sullo SC nel trattamento di HFrEF dopo i significativi risultati di riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per SC negli studi EMPEROR-Reduced e DAPA-HF, nei pazienti con HFrEF, indipendentemente dalla presenza di DM. Tuttavia, il più recente trial EMPEROR-Preserved ha dimostrato come empaglifozin riduca il rischio di ospedalizzazione per scompenso o morte cardiovascolare anche nei pazienti con HFpEF, di nuovo indipendentemente dalla presenza di DM. Tale studio costituisce il primo trial randomizzato che ha dimostrato un beneficio in termini di mortalità ed outcome cardiovascolare nel trattamento di HFpEF. L'azione benefica delle glifozine, oltre ad essere dovuta agli effetti di inibizione del riassorbimento idrico a livello renale, sarebbe anche da imputarsi ad "effetti pleiotropici" che andrebbero ad interrompere il sopradescritto circolo di eventi patologici che collegano SC e DM in una biunivoca e reciproca interazione. L'evidenza suggerisce che gli inibitori SGLT2 riducano la rigidità miocardica attraverso un'aumentata fosforilazione della proteina regolatrice dei miofilamenti, un miglioramento dell'omeostasi del calcio ed una riduzione dello stress ossidativo nei cardiomiociti e nelle cellule endoteliali, con conseguente rilassamento miocardico e vasodilatazione.

Insufficienza Renale

La stretta relazione fra SC ed insufficienza renale è nota da anni, a tal punto che si parla di 'sindrome cardiorenale' o 'renocardiaca', a seconda di quale sia il primo organo coinvolto nella generazione della disfunzione del secondo.

La classificazione identifica cinque tipi di sindrome:

- Tipo 1 o sindrome cardiorenale acuta: rapido peggioramento della funzione cardiaca, condizionante insufficienza renale acuta;
- Tipo 2 o sindrome cardiorenale cronica: disfunzione cardiaca cronica che porta a progressiva malattia renale cronica;
- Tipo 3 o sindrome renocardiaca acuta: rapido peggioramento della funzionalità renale, condizionante disfunzione cardiaca acuta;
- Tipo 4 o sindrome renocardiaca cronica: progressiva disfunzione renale con conseguente graduale disfunzione cardiaca cronica;
- Tipo 5 o sindrome cardiorenale secondaria: disfunzione combinata renale o cardiaca, legata ad una condizione patologica sistemica sia essa acuta o cronica.

La malattia renale cronica è indipendentemente associata ad un incremento di mortalità e morbilità nei pazienti con SC. Numerosi sono i meccanismi che concatenano questi due organi nella sindrome cardiorenale: emodinamici, ormonali ed infiammatori (Figura 2 e Figura 3).

Per molto tempo si è attribuito il peggioramento della funzionalità renale nei pazienti con SC all'ipoperfusione renale legata al progressivo declino della gittata cardiaca. Tuttavia, come recentemente dimostrato, a determinare primariamente la disfunzione renale nello SC, a prescindere dall'eziologia di quest'ultimo, sarebbe soprattutto l'elevata pressione venosa centrale (PVC), che causa una scarsa pressione di perfusione renale, piuttosto che lo scarso flusso anterogrado da ridotta gittata. Questo sarebbe vero anche in presenza di bassi regimi pressori, purché venga mantenuto il

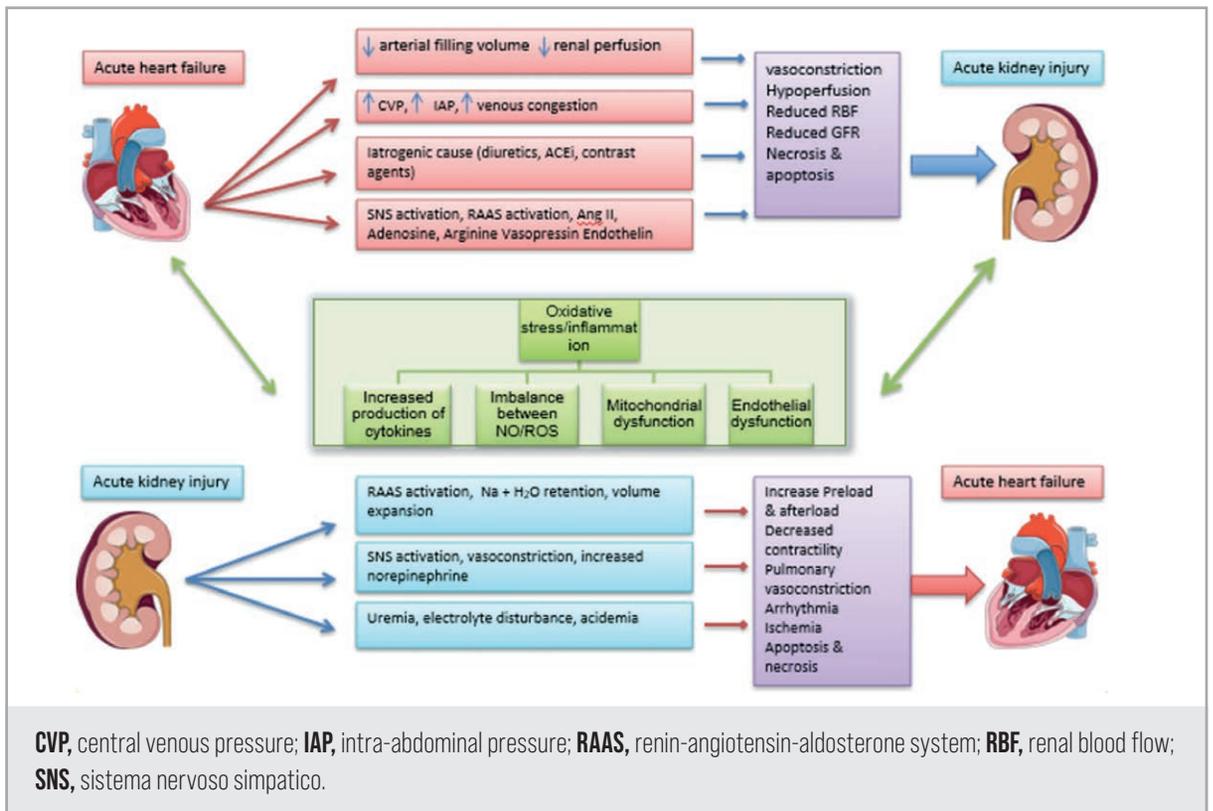


Figura 2. Interazioni fisiopatologiche nella sindrome cardiorenale acuta di tipo 1 e renocardiacca acuta di tipo 3. Modificato da #ref7

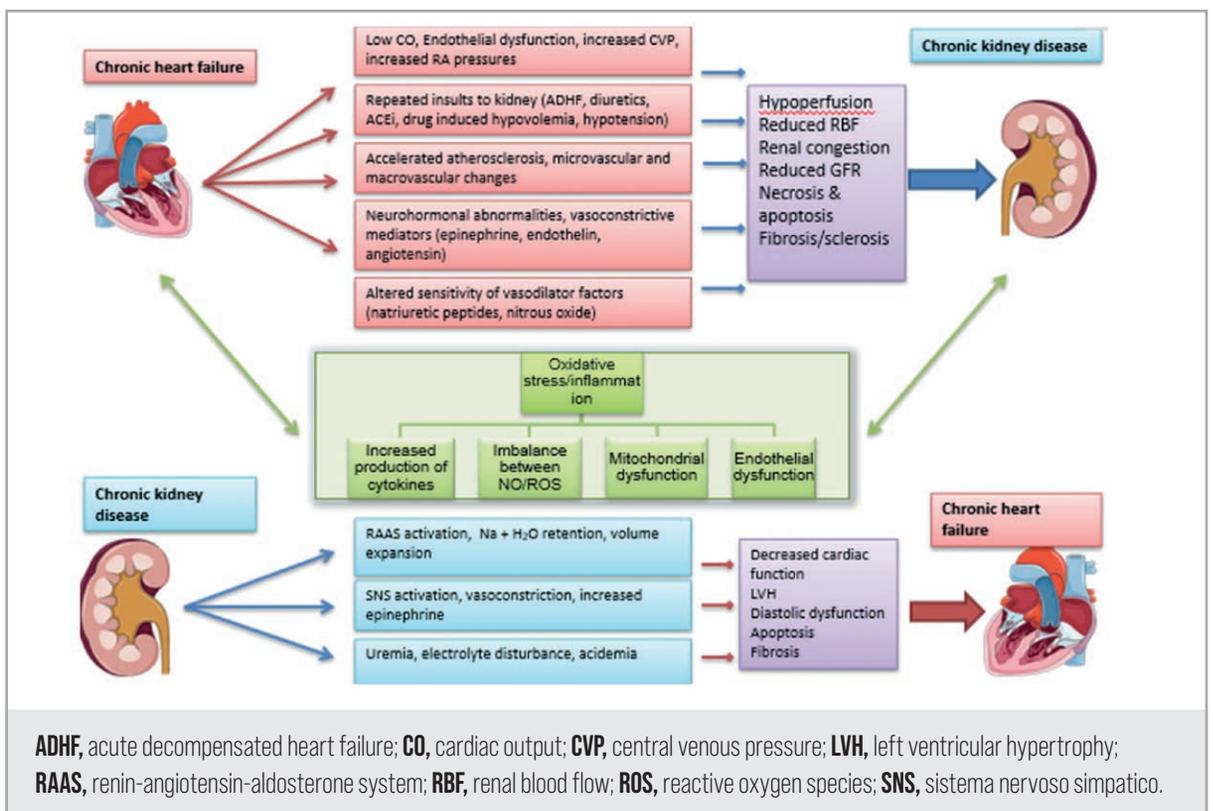


Figura 3. Interazioni fisiopatologiche nella sindrome cardiorenale cronica di tipo 2 e renocardiacca cronica di tipo 4. Modificato da #ref7

gradiente pressorio (pressione arteriosa media (Pam) - PVC). Anche una bassa Pam può condizionare la correlazione tra SC e progressiva compromissione della funzione renale.

Oltre alle variabili di tipo emodinamico, anche la disregolazione neurormonale contribuirebbe alla fitta rete di interazione 'rene-cuore', essendo il sistema RAAS e l'attivazione simpatica entrambe coinvolte nella progressione sia del danno renale, che dello scompenso stesso. L'ipoperfusione sistemica tissutale, attraverso l'attivazione dell'ortosimpatico, stimola il rilascio di renina, i cui livelli circolanti nello SC sono già aumentati in risposta alla ridotta pressione idrostatica rilevata a livello dell'arteriola afferente attraverso la macula densa. La renina determina il rilascio di angiotensina II, che, nel rene, causa vasocostrizione della arteriola efferente, con incremento della quota di plasma filtrato, aumento della pressione oncotica peri-tubulare e riduzione della pressione idrostatica, con successivo maggiore riassorbimento di Na⁺ a livello del tubulo prossimale e distale, attraverso l'azione dell'aldosterone. L'effetto netto è di espansione volemica e di ulteriore peggioramento del quadro di scompenso, con incremento dell'infiammazione sistemica, dell'esacerbazione dello stato di ipossia, congestione periferica e stress di parete endoteliale, in un ciclo peggiorativo, sia della funzione cardiaca, che renale. L'angiotensina II poi, così come il sistema ortosimpatico, agisce attivando numerose altre cascate di "signaling" cellulare che contribuiscono ad incrementare lo stress ossidativo cellulare, fino a morte cellulare e fibrosi, in una spirale di progressivo declino della funzionalità d'organo. Va inoltre considerato che vi sono spesso anche altri attori concomitanti, per esempio l'ipertensione arteriosa, il DM, l'obesità e l'età avanzata, che spesso coesistono nel paziente affetto da SC e/o insufficienza renale e coadiuvano nella progressione di entrambe le patologie.

Su questo sfondo, le glifozine hanno un ruolo protettivo anche a livello renale. Una recente metanalisi sul DAPA-HF e l'EMPEROR-Reduced ha dimostrato una significativa riduzione degli "outcomes renali" nei pazienti con SC trattati con glifozina rispetto al placebo. Gli inibitori SGLT2 esplicherebbero la loro funzione a prescindere dalla loro azione ipoglicemizzante, mediante ripristino del feedback glomerulare, in quanto, stimolando la natriuresi, aumentano la quota di Na⁺ che raggiunge l'apparato juxtaglomerulare, con conseguente vasocostrizione dell'arteriola afferente e vasodilatazione dell'arteriola efferente, e quindi riduzione dell'iper-filtrazione renale.

Anemia

L'anemia e la carenza di ferro sono "di per sé" entrambe indipendentemente associate a riduzione della capacità funzionale, alla ricorrenza di ospedalizzazioni per SC, ad un più elevato rischio cardiovascolare ed a maggiore mortalità per tutte le cause. L'anemia si definisce come Hb <13 g/dL nel sesso maschile e <12 g/dL nel sesso femminile. La carenza di ferro si verifica in presenza di una concentrazione di ferritina plasmatica <100 ng/mL o compresa fra 100 e 299 ng/mL con indice di saturazione della transferrina <20%. La carenza di ferro può essere presente, indipendentemente dalla presenza di anemia, fino ad una prevalenza del 55% nei pazienti con scompenso cronico e fino all'80% nei pazienti con scompenso acuto.

L'anemia nei pazienti con SC è spesso determinata dalla malnutrizione, quale conseguenza di povertà, perdita dell'appetito, ridotto assorbimento per imbibizione e edema dell'apparato gastro-intestinale, ma soprattutto è causata dalla carenza di ferro, secondaria all'iper-espressione di epcidina. Essa è una proteina che controlla

l'attività della ferroportina, a sua volta essenziale nel consentire la fuoriuscita di ferro dalle cellule in cui si trova immagazzinato (cellule della mucosa intestinale, macrofagi, epatociti). L'epcidina si lega la ferroportina determinandone la sua lisi intracellulare. Gli alti livelli di epcidina, tipici dello scompenso, pertanto si traducono in ipo-attività della ferroportina e quindi in ridotta disponibilità di ferro sierico, anche a scapito di una adeguata presenza di ferro nei siti di stoccaggio⁽⁶⁾.

Nel corso degli anni si sono susseguiti diversi trials volti a studiare gli effetti della correzione dell'anemia nello SC. I primi farmaci ad esser studiati sono stati gli agenti stimolanti l'eritropoiesi. Dai risultati di questi primi studi, tuttavia, è emerso con tali agenti un incremento degli eventi tromboembolici e degli ictus ischemici. Sono pertanto seguiti altri studi che si sono concentrati maggiormente sulla correzione della carenza di ferro, piuttosto che dei livelli di emoglobina nello SC, dapprima mediante terapia ferro-sostitutiva per via orale, dimostratasi inefficace, e successivamente per via endovenosa. È stato dimostrato che la somministrazione di ferro per via parenterale determina nei pazienti con scompenso sistolico un miglioramento dei sintomi, della qualità della vita e della capacità funzionale. Successive metanalisi di trials randomizzati hanno mostrato come la terapia sostitutiva endovenosa sia associata ad un miglioramento della sopravvivenza ed una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso, a prescindere dalla coesistenza di anemia. Lo studio AFFIRM-AHF ha dimostrato, anche nei pazienti con frazione d'eiezione <50% ospedalizzati per scompenso e con carenza di ferro, una riduzione dell'endpoint composito secondario di ospedalizzazione per SC o morte cardiovascolare. Le recenti linee guida ESC danno chiaramente l'indicazione di indagare l'anemia e la carenza di ferro nello SC e di avviare la terapia ferro-sostitutiva endovenosa in pazienti sintomatici, con frazione d'eiezione <50% e concomitante documentata carenza di ferro⁽⁷⁾.

Obesità

L'obesità è associata ad un aumentato rischio di sviluppare SC. Differenti sono i meccanismi ipotizzati che conducano allo scompenso, sia esso a fenotipo HFpEF o HFrEF, negli individui obesi. L'obesità si associa frequentemente a fattori di rischio cardiovascolare di tipo aterosclerotico, quali età avanzata, ipertensione arteriosa, sesso maschile, ipercolesterolemia, DM, che soprattutto quando presenti in multipli aggregati, determinano malattia coronarica, infarto miocardico e conseguentemente maggior rischio di HFrEF. Alla luce della frequente associazione riscontrata fra fibrillazione atriale e SC, soprattutto HFpEF, negli obesi, sembrerebbe esserci in questo caso specifici concomitanti meccanismi fisiopatologici alla base di tale associazione. L'obesità è infatti associata ad uno stato di alta portata legato all'aumentata richiesta metabolica derivante dal tessuto adiposo in eccesso. In questi pazienti vi sarebbe anche una riduzione delle resistenze vascolari periferiche, come conseguenza dell'incrementata neo-angiogenesi a livello del tessuto adiposo stesso e della vasodilatazione indotta dall'ipossia nel grasso periviscerale in accumulo. Il risultato è di un'aumentata gittata cardiaca e di una riduzione della pressione intravascolare. Tali elementi mettono in moto sistemi di compenso, quali l'ipertrofia ventricolare eccentrica e l'espansione volemica mediante l'attivazione dei sistemi compensatori neuro-ormonali. L'effetto netto è di una maggiore *stiffness* miocardica, con incremento delle pressioni di riempimento ventricolare, da cui ne deriva un incremento di incidenza di SC a frazione d'eiezione preservata, ma anche di fibrillazione

atriale. A ciò si aggiunge che il diabete, la malattia renale, l'ipertensione arteriosa e l'OSAS, spesso associate all'obesità, genererebbero una disfunzione del microcircolo a livello cardiaco, oltre che un danno diretto al miocardio, con conseguente fibrosi e disfunzione sisto-diastolica⁽⁸⁾. Tali condizioni ulteriormente predispongono sia all'insorgenza di fibrillazione atriale, che di SC. Negli obesi, infine, l'utilizzo degli acidi grassi come fonte di energia a livello del miocardio, sarebbe responsabile di una minore efficacia contrattile, contribuendo ulteriormente allo sviluppo di SC. Secondo le teorie più recenti, è verosimile che HFpEF e HFrEF nei pazienti obesi agiscano entrambi in sinergia, rinforzandosi vicendevolmente, nel determinare disfunzione cardiaca.

Depressione

I disordini psichiatrici sono prevalenti nei pazienti con SC. Nello specifico, sintomi depressivi raggiungerebbero il 21,5% dei pazienti con SC, con un tasso 2 o 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale. È noto dalla letteratura che la depressione è associata ad un peggiore andamento clinico dello scompenso e ad una peggiore prognosi⁽⁹⁾.

Alla base di questa associazione negativa vi sarebbero sia fattori fisiologici, che meccanismi comportamentali⁽¹⁰⁾. Lo SC, in concomitanza ad una scarsa cura di sé e ad una ridotta aderenza alla terapia, è associato a maggiore mortalità e maggior frequenza di ospedalizzazioni. In questi pazienti in cui uno stile di vita sano ed un'adeguata *compliance* terapeutica risultano cruciali per la salute cardiaca, la presenza di depressione porterebbe ad un'ulteriore difficoltà nel perseguire buone norme di comportamento, peggiorando dunque la prognosi. Vi sarebbero anche alcuni aspetti biologici a concorrere in tale relazione, in quanto, anche la depressione, come lo SC, si associa ad elevati livelli circolanti di markers infiammatori⁽¹¹⁾. Ciò suggerisce che l'infiammazione possa rappresentare un comune terreno alla base della patogenesi e della progressione di entrambi i disturbi.

Tuttavia, nonostante l'elevata prevalenza di depressione nei pazienti con SC ed il suo impatto prognostico sfavorevole⁽¹¹⁾, i disturbi psichiatrici rimangono spesso sotto-diagnosticati nella pratica clinica, anche per la presenza di sintomi comuni fra le due patologie in questione⁽¹²⁾. Per questo motivo, le linee guida suggeriscono di applicare specifici questionari nei pazienti con SC, validati proprio per identificare la depressione (per esempio, il *Cardiac Depression Scale* o *The Beck Depression Inventory*)⁽¹³⁾.

Ad oggi le armi a disposizione per combattere la depressione ed il suo impatto sfavorevole nei pazienti con SC sono rappresentate dalla psicoterapia e della terapia farmacologica. La prima consente di cucire un trattamento "targetizzato" sul paziente, senza aggiungere ulteriori effetti collaterali, e di aiutare nello sviluppo di adeguati skills per prevenire eventuali ricadute. La terapia cognitivo-comportamentale è ad oggi l'unico trattamento psicoterapeutico che è stato testato in pazienti con SC con effetti benefici. La terapia farmacologica è rappresentata dagli SSRi (selective serotonin re-uptake inhibitors), benché il beneficio nel loro utilizzo rimanga controverso nei pazienti con scompenso. Ad oggi, dunque, ancora non vi è consensus circa il migliore atteggiamento terapeutico⁽¹⁴⁾. È tuttavia in corso un trial clinico randomizzato da parte di Waguih W. I. et al, volto a confrontare testa a testa la psicoterapia versus la terapia farmacologica nei pazienti con SC e depressione, aiutando ad indirizzare la futura pratica clinica in questo ambito. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Hawkins NM et al - Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services - *Eur Heart J.*, 2013.
2. Pellicori P. et al - Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure: A Breathless Conspiracy - *Heart Failure Clin*, 2020
3. Yang L.Y. et al - Association of beta-blockers use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis - *European Heart Journal*, 2020
4. Heath R et al - Emerging Horizons in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of SGLT2 Inhibitors - *Diabetes Ther.*, 2022
5. E. Braunwald - Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles - *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2019
6. Zannad F. et al - SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials - *Lancet*, 2020
7. Kumar U. et al - Cardiorenal syndrome-Pathophysiology - *Cardiol Clin.*, 2019
8. Bobbio E. et al - Association between central haemodynamics and renal function in advanced heart failure: a nationwide study from Sweden - *ESC Heart Fail.*, 2022
9. McDonagh T. et al - 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Eur Heart J.*, 2021.
10. Chopral V.K. et al - Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers - *ESC Heart Failure*, 2020
11. Jamaly S. et al - Heart failure development in obesity: underlying risk factors and mechanistic pathways- *ESC Heart Fail.*, 2021
12. Reddy NV Y. et al - High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience - *Journal of the American College of Cardiology*, 2016
13. Celano M C. et al - Depression and Anxiety in Heart Failure: a Review - *Harv Rev Psychiatry*, 2018.
14. Waguih W. I. et al, Personalized treatments for depressive symptoms in patients with advanced heart failure: A pragmatic randomized controlled trial - *PLoS One*, 2021.

SI RINGRAZIA PER IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI:



