- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.21.115 Fri, 26 Apr 2024, 00:44:20

La sensibilità barocettiva

M.T. La Rovere

G Ital Aritmol Cardiostim 2007;1:24-26

Divisione di Cardiologia, Fondazione "Salvatore Maugeri" IRCCS, Istituto Scientifico di Montescano, Pavia

Introduzione

La possibilità di utilizzare l'analisi della sensibilità barocettiva (BRS) per quantificare la modulazione del sistema simpato-vagale a livello del nodo del seno e il ruolo esercitato dalla disfunzione dei riflessi barocettivi arteriosi nella genesi di aritmie hanno reso questa metodologia un importante strumento per la diagnosi e la prognosi delle malattie cardiovascolari. Questo articolo ne analizza la metodologia, i principali risultati clinici e le più importanti implicazioni cliniche. Particolare attenzione verrà data all'impatto che l'analisi della BRS ha sulla stratificazione del rischio e sull'uso dell'impianto di un defibrillatore come prevenzione primaria.

Metodi di misurazione

La funzione dei barocettori arteriosi nell'uomo è generalmente valutata con metodi che si basano sulla quantificazione delle variazioni del ciclo cardiaco indotte da variazioni della pressione arteriosa. In laboratorio tale modulazione è il risultato dell'applicazione di stimoli sia farmacologici che meccanici, responsabili dell'incremento o decremento improvviso della pressione arteriosa.[1] Sia i farmaci vasocostrittori sia quelli vasodilatatori sono stati utilizzati per studiare la risposta riflessa della frequenza cardiaca rispettivamente all'attivazione e di-sattivazione dei barocettori arteriosi. Nel settore clinico i primi sono più largamente usati: fra questi la fenilefrina, un alfa-agonista puro, è somministrata per via venosa al fine di incrementare la pressione arteriosa di 15-30 mmHg. Lo slope della retta di regressione lineare fra variazioni della pressione arteriosa e conseguente allungamento dell'intervallo RR costituisce una misura quantitativa del controllo barocettivo della frequenza cardiaca.[2] Uno slope "ripido" è interpretato come il risultato di un riflesso vagale funzionante in presenza di una normale attività simpatica, mentre uno slope "piatto" indica una diminuita funzionalità dei riflessi vagali o un'incapacità dei riflessi vagali a controbilanciare un'anomala iperattività simpatica. Condizioni patologiche come l'infarto miocardico e lo scompenso cardiaco cronico possono danneggiare in maniera significativa questo controllo baroriflesso della frequenza cardiaca.[3-5]

Mentre i farmaci vasocostrittori esplorano la com-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.21.115 Fri, 26 Apr 2024, 00:44:20

ponente vagale del controllo barocettivo della frequenza cardiaca, i vasodilatatori vengono invece usati per valutarne la componente simpatica.[6] Lo slope barocettivo ottenuto dall'utilizzo dei vasodilatatori è minore di quello ottenuto dalla somministrazione di vasocostrittori, suggerendo quindi che le due risposte non sono simmetriche.[7] Lo stimolo meccanico ottenuto con la tecnica del collare permette una diretta attivazione o disattivazione dei barocettori carotidei mediante l'applicazione, a livello della regione del collo, di una pressione pneumatica positiva o negativa.[8] Questo metodo, benché meno invasivo dell'iniezione di farmaco, è usato solo in laboratori di ricerca e per particolari progetti fisiopatologici. Le tecniche più recenti hanno permesso di valutare il controllo barocettivo del sistema cardiovascolare senza indurre variazioni di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca, ma analizzandone le fluttuazioni spontanee. Nell'analisi nel dominio del tempo sono considerati tre o più battiti in cui l'incremento/riduzione della pressione arteriosa è seguito dall'incremento/riduzione dell'intervallo RR e ne viene calcolato lo slope della regressione lineare. L'approccio nel dominio della frequenza presuppone che le oscillazioni della pressione arteriosa causino simili oscillazioni dell'intervallo RR, mediate dai barocettori arteriosi. La stima della funzione dei barocettori è ottenuta con la cosiddetta "funzione di trasferimento" tra le serie temporali di pressione sistolica e intervallo RR.[9] Sebbene le tecniche non invasive forniscano informazioni non completamente sovrapponibili a quelle ottenute con la stima farmacologica del riflesso barocettivo,[9,10] dati recenti dimostrano la rilevanza clinica della valutazione non invasiva nell'ambito di pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo.[11]

Implicazioni cliniche della sensibilità barocettiva

I risultati dello studio ATRAMI[4] (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) hanno permesso di definire il ruolo clinico dell'analisi della sensibilità barocettiva nella stratificazione del rischio in pazienti con pregresso infarto miocardico. Lo studio, che ha arruolato circa 1300 pazienti di età inferiore a 80 anni, ha mostrato che l'alterazione del bilancio simpato-vagale, espresso da una sensibilità barocettiva depressa (<3 msec/mmHg), costituisce un fattore predittivo significativo e indipendente di mortalità cardiaca totale con un rischio relativo di 2,8 (IC 95% 1,40-6,16), quando comparata con fattori di rischio come funzione ventricolare sinistra depressa e numero di extrasistoli/ora. Circa la metà della mortalità cardiaca totale è legata a morte improvvisa (presumibilmente aritmica). La combinazione di funzione ventricolare sinistra e sensibilità barocettiva depresse incrementa in maniera significativa il potere predittivo di entrambi i parametri. La terapia basata sull'impianto di un defibrillatore a scopo profilattico in pazienti con depressa funzione ventricolare sinistra, secondaria o meno a coronaropatia, ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza totale.[12-15] L'identificazione dei pazienti a rischio sulla base della sola frazione d'eiezione rimane ancora un argomento controverso;[16] ciò sottolinea la necessità di migliorare i processi di selezione dei pazienti a rischio. Nel tentativo di ottimizzare il rapporto costo-beneficio, un approccio ragionevole sembrerebbe quello di identificare i soggetti a minore rischio di eventi aritmici e nei quali quindi il defibrillatore sia destinato a rimanere inattivo.

L'informazione fornita dai marker autonomici potrebbe efficacemente integrare il processo decisionale all'impianto del defibrillatore automatico. Infatti, fra i pazienti post-infartuati con funzione ventricolare sinistra depressa e senza l'evidenza di tachicardie ventricolari non sostenute (definiti a basso rischio sulla base dei criteri derivati dagli studi MADIT-I/MUSST), la presenza o l'assenza di un riflesso barocettivo depresso permette di identificare due sottogruppi con mortalità cardiaca a due anni significativamente differente: 18% vs 4,6% (p = 0,01).[17] Se paragonata con la strategia degli studi MADIT-I/MUSST, l'analisi della BRS porterebbe a estendere il numero di impianti di defibrillatore a pazienti con sistema autonomico marcatamente depresso, mentre, se paragonata con la strategia MADIT-II (che include nel trattamento invasivo tutti i pazienti con funzione ventricolare depressa), potrebbe ridurre il numero di defibrillatori impiantati, non trattando pazienti con un sistema autonomico conservato. Nello studio ATRAMI abbiamo analizzato il valore clinico dell'analisi della BRS in una popolazione simile a quella del MADIT-II.[18] Fra i 70 pazienti con una frazione d'eiezione ventricolare sinistra <30%, 28 presentavano anche una BRS depressa. Nei due anni successivi sono morti per cause cardiache

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.21.115 Fri, 26 Apr 2024, 00:44:20

rispettivamente 11 pazienti con funzione cardiaca ridotta e 8 pazienti con BRS depressa (<3 msec/mmHg), mentre fra i pazienti con BRS conservata (>6 msec/mmHg), che rappresentavano più del 20% della popolazione in esame, non si verificavano aritmie maggiori, né morte cardiaca improvvisa. L'implicazione prognostica dell'analisi della BRS è stata anche indirizzata a pazienti con scompenso cardiaco cronico valutati per trapianto cardiaco.[5] In un gruppo di 282 pazienti la BRS è un fattore predittivo indipendente di morte dopo aggiustamento per fattori di rischio noti come classe NYHA, frazione d'eiezione ventricolare sinistra, intervallo RR e massimo consumo di ossigeno durante esercizio (rischio relativo 2,0, IC 95% 1,06-3,48). A fronte dell'incremento esponenziale dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, l'uso di tecniche non invasive di analisi della BRS potrebbe avere un impatto clinico significativo. Tuttavia, in questa popolazione la presenza di un elevato numero di battiti ectopici potrebbe limitare la valutazione non invasiva della BRS in una proporzione considerevole di pazienti.[11] È stato recentemente dimostrato che un indice prognostico basato sull'informazione combinata tra BRS non invasiva e la mancanza di una sua misura significativa, è in grado di fornire informazioni predittive significative anche dopo correzione per le variabili cliniche e funzionali.

Bibliografia

1. Sleight P, Eckberg DL. *Human baroreflexes in health and disease.* Oxford, Clarendon, 1992.
2. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method for assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969;24:109-2120.
3. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988;78: 816-824.
4. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al., for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-484.
5. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. Clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997;96:3450-3458.
6. Osculati G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;81:939-948.
7. Pickering TG, Gribbin B, Sleight P. Comparison of the reflex heart rate response to rising and falling arterial pressure in man. *Cardiovasc Res* 1972;6:277-283.
8. Eckberg DL, Cavanaugh MS, Mark AL, Abboud FM. A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. *J Lab Clin Med* 1975;85:167-173.
9. Pinna GD, Maestri R, Raczak G, La Rovere MT. Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period. *Clin Sci* 2002;103:81-88.
10. Maestri R, Pinna GD, Mortara A, et al. Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: comparison of spectral techniques and phenylephrine. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:344-351.
11. Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, et al. Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1314-1321.
12. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;1933-1940.
13. Buxton AE, Lee KL, Di Carlo L, et al.; Multiceter Uusustained Tachycardia Trial Investigators. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000;342:1937-1945.
14. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
15. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-237.
16. Buxton AE. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction 30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005;111:2537-2549.
17. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al., for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. Implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072-2077.
18. La Rovere MT, Schwartz PJ, for the ATRAMI Investigators. Cost concerns for implantable cardioverter defibrillators implant in post myocardial infarction patients: the value of autonomic markers. *Heart Rhythm* 2005;2(Abs Suppl):S-188.

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Teresa La Rovere
Divisione di Cardiologia
Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS
Istituto Scientifico di Montescano,
27040 Montescano, PV
Tel.: 0385-247277 - Fax: 0385-61386
E-mail: mtlarovere@fsm.it