- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.2.122 Wed, 17 Apr 2024, 09:43:09

EDITORIALE

Stratificazione del rischio di morte improvvisa nello scompenso cardiaco

Roberto F.E. Pedretti, Andrea Rossi

G Ital Aritmol Cardiostim 2002;2:74-79

Fondazione S. Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico di Tradate (VA)

Introduzione

Come riportato da Uretsky e Sheahan[1] più di 2 milioni di pazienti sono affetti negli Stati Uniti da scompenso cardiaco, con evidenza di più di 400.000 nuovi casi per anno. È noto che i pazienti affetti da scompenso cardiaco sono ad elevato rischio di morte improvvisa, pertanto molti studi hanno descritto l'incidenza di tale catastrofico evento nella popolazione dei pazienti scompensati. Nei soggetti affetti da scompenso cardiaco di grado lieve (Classe funzionale New York Heart Association [NYHA] II) la mortalità complessiva risulta annualmente del 5-15%, con il 50-65% circa di tali morti classificabile come improvviso.[1] Nelle classi funzionali più elevate si assiste a un incremento della mortalità complessiva, con valori del 20-50% per anno nei pazienti in Classe NYHA III e >50% nei pazienti in Classe NYHA IV.[1] Tuttavia, a mano a mano che la sintomatologia relata all'insufficienza cardiaca peggiora, la percentuale delle morti classificabile come improvvisa diminuisce: 20-50% in Classe NYHA III e 5-30% di tutte le morti in Classe NYHA IV.[1] La disponibilità di un intervento terapeutico altamente efficace nel trattamento della morte aritmica cardiaca quale il defibrillatore impiantabile (ICD) rende critico il problema della stratificazione prognostica del paziente scompensato. Risulta cioè di importanza determinante individuare nella popolazione di pazienti scompensati non tanto quelli genericamente a rischio di morte, bensì quelli particolarmente proni a sviluppare morte improvvisa, per questo quindi candidati all'impianto di un ICD.

È necessario premettere che non sono allo stato attuale disponibili indicatori univocamente accettati come predittori di morte improvvisa nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.[1] Nella presente sintetica rassegna si cercherà di valutare criticamente il ruolo dei più comuni indicatori di rischio aritmico, per lo più originariamente desumibili dagli studi condotti nei pazienti post-infartuati. Sebbene i dati epidemiologici indichino che la morte improvvisa occorra indifferentemente sia nei pazienti affetti da scompenso cardiaco ad eziologia ischemica che in quelli a diversa eziopatogenesi, poiché l'eziologia dello scompenso influenza significativamente la capacità predittiva dei test diagnostici, nella presente trattazione si distinguerà il percorso valutativo dei pazienti scompensati a eziologia ischemica

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.2.122 Wed, 17 Apr 2024, 09:43:09

da quello applicabile ai pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa. È ridondante sottolineare che quanto qui riportato riguarda i pazienti ancora asintomatici per tachiaritmie ventricolari maligne, in quanto i sopravvissuti a un episodio di tachicardia ventricolare (TV) sostenuta o fibrillazione ventricolare (FV) sono evidentemente di per sé a elevatissimo rischio di successiva morte improvvisa.

Stratificazione del rischio di morte improvvisa nei pazienti affetti da scompenso cardiaco ad eziologia ischemica

È da sottolinearsi che, per quanto sopra esposto, la stratificazione del rischio di morte improvvisa dovrebbe interessare soprattutto i pazienti scompensati in Classe funzionale NYHA II-III. Infatti, in tali raggruppamenti clinici la morte improvvisa rende conto di un elevato numero di decessi. Sebbene la classificazione dei sintomi sia soggettiva e sebbene la differenziazione dei pazienti in Classe II e III possa presentare una relativamente elevata variabilità interosservatore, è tuttavia difficile che il paziente con gravi sintomi a riposo possa essere confuso con soggetti inquadrabili nelle classi inferiori.

È inoltre ovvio che la stratificazione del rischio di morte improvvisa non può prescindere da un'accurata e approfondita valutazione dell'eventuale presenza di ischemia miocardica e/o vitalità miocardica residua e dell'eventuale necessità di rivascolarizzazione miocardica. È infatti noto che in alcuni pazienti con cardiopatia ischemica la disfunzione ventricolare sinistra può riflettere la presenza di miocardio ibernato, cioè di aree di miocardio ipocinetico, ipoperfuso ma ancora vitale e destinato a migliorare dopo rivascolarizzazione. Anche pazienti con disfunzione ventricolare sinistra assai grave (frazione di eiezione del ventricolo sinistro [FEVS] <15-20%) possono mostrare un significativo incremento della FEVS dopo rivascolarizzazione di miocardio ibernato.

Quali test diagnostici potrebbero quindi essere utilizzati nel soggetto affetto da scompenso cardiaco ad eziologia ischemica, in classe NYHA II-III, non candidato a un programma di rivascolarizzazione miocardica?

Come desumibile dalla valutazione del rischio aritmico nel post-infarto i test cui fare riferimento sono: 1) ECG dinamico delle 24 ore, 2) ECG "in averaging" per la ricerca dei potenziali tardivi ventricolari, 3) studio dell'assetto neurovegetativo cardiaco, 4) studio elettrofisiologico.

Per quanto riguarda l'ECG dinamico, l'incidenza di tachicardia ventricolare (TV) non sostenuta e di attività ectopica ventricolare frequente aumenta con il deterioramento dei dati funzionali nella maggior parte degli studi clinici;[1] tale reperto in generale sembra correlare più con un peggioramento della prognosi nell'ambito di ogni singola classe funzionale per aumento della mortalità complessiva che con l'identificazione di soggetti a prevalente rischio di morte improvvisa.[1] Per altro i dati relativi al significato prognostico della TV non sostenuta nei pazienti affetti da scompenso cardiaco sono alquanto contraddittori. Infatti, a studi che ne supportano il significato prognostico,[2-5] soprattutto in presenza di più episodi nelle 24 ore,[6] se ne contrappongono altri che lo smentiscono.[7,8] Per altro, dubbi inerenti l'effettiva utilità di indicatori di rischio addizionali derivano dai risultati, recentemente pubblicati, dello studio MADIT II i quali suggeriscono come l'utilizzo di un ICD in pazienti con FEVS ≤30%, trascorso un intervallo temporale ≥1 mese da un infarto miocardico acuto, sia in grado di ridurre la mortalità per ogni causa del 31% a prescindere da una qualsiasi ulteriore stratificazione prognostica.[9]

Sebbene i risultati dello studio MADIT II inducano in effetti a ritenere superfluo un approfondimento diagnostico ulteriore, esistono autorevoli esperienze condotte su ampie popolazioni che inducono a conclusioni opposte; a tale proposito è opportuno sottolineare il risultato di un'analisi di recente pubblicazione condotta da La Rovere et al.[10] circa il ruolo prognostico della sensibilità barocettiva nei pazienti con FEVS <35% desumibile dal data-base di un ampio studio multicentrico internazionale, l'ATRAMI. L'analisi statistica multivariata ha mostrato che una ridotta sensibilità barocettiva (<3 msec/mmHg) e il riscontro di TV non sostenuta risultavano predittori indipendenti di mortalità cardiaca nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra. Di particolare rilievo era che le associazioni di una FEVS <35% con una depressa sensibilità barocettiva o con la presenza di TV non sostenuta identificavano un sottogruppo pari al 45% dei pazienti che, in rapporto alla

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.2.122 Wed, 17 Apr 2024, 09:43:09

presenza di uno o di entrambi gli indicatori, presentava una mortalità cardiaca attesa a due anni variabile dal 15% al 30% circa. Al contrario, il restante 55% dei soggetti mostrava in assenza dei suddetti due markers una mortalità cardiaca attesa a due anni <5%, nonostante il rilievo di una FEVS <35%. Ovviamente quest'ultima occorrenza di eventi appare inaccettabilmente bassa per poter giustificare di per sé l'impianto di un ICD. I risultati di questa analisi, quindi, non soltanto indurrebbero a ritenere opportuno un approfondimento diagnostico addizionale nei pazienti con ridotta FEVS, ma anche a ritenere opportuno non solo la ricerca di TV non sostenuta ma anche la misurazione della sensibilità barocettiva.

È in ogni caso opportuno ricordare che la presenza di TV non sostenuta in soggetti con cardiopatia ischemica post-infartuale e disfunzione ventricolare sinistra rappresenta uno degli elementi caratterizzanti i pazienti arruolati negli studi multicentrici MADIT e MUSST.[11,12] In tali studi, infatti, quei pazienti che poi presentavano alla stimolazione ventricolare programmata inducibilità di aritmie ventricolari sostenute venivano inclusi nel protocollo e avviati alla randomizzazione. Inoltre, questi studi hanno mostrato, durante il follow-up, come i pazienti randomizzati nei bracci non attivi dei due trial presentassero a un follow-up di 27 mesi una mortalità per ogni causa pari al 39%[11] e, a 5 anni, pari al 48%.[12] Tali dati testimoniano come la presenza di TV non sostenuta possa in ogni caso selezionare un sottogruppo a rischio particolarmente elevato tra i pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale e disfunzione ventricolare residua per il quale è necessario l'impianto di un ICD. Da questi studi, così come dallo studio di Wilber et al.[13] che ne aveva costituito il "background" per quanto riguarda l'algoritmo di stratificazione prognostica, si evince che i pazienti con cardiopatia post-infartuale condizionante residua disfunzione ventricolare sinistra, in Classe funzionale <IV, quando presentanti episodi di TV non sostenuta, possono essere efficacemente stratificati mediante l'esecuzione di studio elettrofisiologico e, se inducibili per tachiaritmie ventricolari sostenute, avviati all'impianto di un ICD. Per altro è da sottolineare che tale approccio valutativo resta l'unico percorso condivisibile per definire la necessità di impianto di un ICD nei pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale e FEVS >30%.

Per quanto riguarda ulteriori indicatori di rischio non invasivi, è ben noto che la presenza di potenziali tardivi ventricolari identifica un sottogruppo di pazienti con recente infarto miocardico ad elevato rischio di successive aritmie ventricolari maligne,[14] tuttavia non sono disponibili informazioni strutturate circa il significato prognostico dell'ECG "in averaging" nei pazienti affetti da scompenso cardiaco ad eziologia ischemica. Non risulta pertanto di chiara e dimostrata utilità l'impiego dell'ECG "in averaging" nella stratificazione prognostica del rischio di morte improvvisa di questa popolazione. È noto che la disfunzione autonomica è un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco; tuttavia la determinazione dei livelli plasmatici di norepinefrina, renina e peptide natriuretico atriale è raramente impiegata nella pratica clinica. Del ruolo prognostico della sensibilità barocettiva si è già detto sopra, un ulteriore efficace indicatore di disfunzione autonomica di provato significato prognostico nel post-infarto è rappresentato invece dalla variabilità delle frequenza cardiaca (FC) all'ECG dinamico delle 24 ore. Sebbene ancora limitate, risultano confortanti e promettenti le informazioni circa la capacità della variabilità della FC nel predire il rischio di morte da insufficienza di pompa, ma non altrettanto quello di morte improvvisa nello scompenso cardiaco.[15] Sebbene la presenza di potenziali tardivi ventricolari e ridotta variabilità della FC possa essere efficacemente utilizzata come test non invasivo per individuare quei pazienti che dopo un infarto del miocardio debbano essere avviati a uno studio elettrofisiologico,[16,17] ciò non è stato altrettanto dimostrato nei pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia ischemica.

Stratificazione del rischio di morte improvvisa nei pazienti affetti da scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica

Nei pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica ancora meno chiaro appare il significato dei test diagnostici non invasivi rispetto a quanto sopra riportato. Se escludiamo il significato prognostico della TV non sostenuta e della variabilità della FC, proprio dei pazienti con scompenso cardiaco indipenden-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.2.122 Wed, 17 Apr 2024, 09:43:09

temente dall'eziologia in quanto esaminato in studi clinici inerenti pazienti con scompenso cardiaco di ogni eziologia, va sottolineato che nei pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica né la ricerca dei potenziali tardivi né l'esecuzione dello studio elettrofisiologico paiono rilevanti da un punto di vista prognostico e meritevoli pertanto di essere inclusi nel processo decisionale di stratificazione del rischio. Lo studio elettrofisiologico pertanto non dovrebbe essere eseguito a scopo di stratificazione prognostica in pazienti affetti da scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica se asintomatici per manifestazioni aritmiche.

Nei pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica la stratificazione del rischio deve quindi basarsi precipuamente su dati clinici, ciò in attesa di ulteriori e nuovi test diagnostici. A tal proposito appare promettente lo studio dell'alternanza dell'onda T (T-wave alternans [TWA]).[18] Recentemente Adachi et al.[18] hanno analizzato la prevalenza della TWA in un gruppo di 58 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e hanno definito la correlazione esistente tra la presenza di TWA e quella di TV all'ECG dinamico. La principale conclusione dello studio era che la presenza di TWA sembra essere strettamente correlata con la TV in pazienti con cardiomiopatia dilatativa, suggerendo che la TWA potrebbe rappresentare un utile marker non invasivo nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio tra quelli affetti da cardiomiopatia dilatativa, e ciò indipendentemente dal diametro telediastolico del ventricolo sinistro. Di particolare interesse sono anche i risultati di uno studio recentemente pubblicato su *Lancet*[19] che sottolinea il ruolo prognostico della TWA in pazienti con scompenso cardiaco congestizio di ogni eziologia. Klingenheben et al.[19] hanno confrontato prospetticamente il significato prognostico della TWA e di altri indicatori di rischio non invasivi in 107 pazienti con scompenso cardiaco congestizio, senza episodi anamnestici di TV o FV. I pazienti erano maschi nell'80% dei casi, affetti da coronaropatia nel 63%, in classe NYHA II-III, con un'età media di 56 ± 10 anni e una frazione d'eiezione media del ventricolo sinistro di 28 ± 7%. La ricerca di TWA è risultata positiva in 52 (49%) pazienti, negativa in 33 (31%) e indeterminata in 22 (21%). A un follow-up medio di 14,6 mesi, si è verificato un totale di 13 eventi aritmici (6 episodi non fatali di TV-FV, 7 morti improvvise), 3 morti da insufficienza cardiaca, 1 decesso per recidiva di infarto miocardico e 1 morte non relata a cause cardiache. L'analisi di Kaplan-Meier dimostrava differenze significative nella sopravvivenza libera da eventi aritmici fra i pazienti TWA positivi e negativi: infatti dei 13 pazienti con eventi aritmici ben 11 mostravano un test positivo e 2 un test non determinabile. È interessante notare che nessuno dei 33 pazienti con test negativo ha sviluppato un evento aritmico durante il follow-up. In tali pazienti è stato valutato anche il significato prognostico di ulteriori indicatori non invasivi, quali la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, la presenza di TV non sostenuta e la variabilità della frequenza cardiaca a un ECG dinamico secondo Holter, la presenza di potenziali tardivi ventricolari e la sensibilità barorecettoriale al test con fenilefrina. Nessuno di tali indicatori ha raggiunto la significatività statistica né è stato selezionato all'analisi multivariata dove la sola presenza di TWA si è imposta come predittore indipendente di eventi aritmici ($p = 0,0036$). Quindi gli Autori concludevano che la TWA risultava utile nell'identificazione dei pazienti con scompenso cardiaco a rischio di eventi aritmici e di morte improvvisa.

L'occorrenza di sincope come predittore di rischio di morte improvvisa nei pazienti con scompenso cardiaco

In uno studio pubblicato da Middlekauff et al.[20] è stato dimostrato, in una relativamente ampia popolazione di 491 pazienti con scompenso cardiaco avanzato (Classe NYHA III-IV), che l'occorrenza di sincope era un accurato predittore di morte improvvisa indipendente da altre variabili prognostiche. Infatti, l'incidenza attuariale di morte improvvisa risultava significativamente maggiore a 1 anno nei pazienti che avevano sperimentato sincope rispetto a quelli asintomatici (45% vs 12%).

Considerazioni conclusive

Sulla base di quanto sopra riportato appare chiaro che la stratificazione del rischio di morte improvvisa nei pazienti con scompenso cardiaco presenta conside-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.2.122 Wed, 17 Apr 2024, 09:43:09

revoli margini di incertezza nel processo decisionale. Tuttavia, può essere attuato un tentativo di razionalizzazione sulla base dei risultati dei grandi trial. Ciò dovrebbe essere finalizzato a definire se interventi terapeutici antiaritmici (amiodarone, defibrillatore impiantabile) possano essere instaurati in aggiunta al trattamento farmacologico ottimizzato imperniato sulla prescrizione e sull'ottimizzazione posologica di ACE-inibitori, β-bloccanti, spironolattone e, nel caso di recente infarto miocardico, acidi grassi poliinsaturi Ω_3.

Candidati a un'ulteriore valutazione dovrebbero essere, sulla scorta di quanto sopra riportato, i pazienti in Classe funzionale NYHA II-III, soprattutto se con sintomi a possibile eziologia aritmica, in particolare sincope, o indicatori di elevato rischio quali episodi di TV non sostenuta, depressa sensibilità barocettiva o presenza di TWA. Questi soggetti, se affetti da insufficienza cardiaca ad eziologia non ischemica e soprattutto se mostranti tachicardia all'esame clinico,[21] potrebbero essere utilmente trattati con amiodarone; al contrario, i soggetti con scompenso cardiaco ad eziologia ischemica dovrebbero essere avviati a uno studio elettrofisiologico e, se inducibili, trattati con un ICD. Il diretto impianto di un ICD potrebbe essere altresì considerato nel caso di cardiopatia ischemica postinfartuale e FEVS ≤30%.

Bibliografia

1. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shoking? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1589-1597.
2. Madsen BK, Rasmussen V, Hansen JF. Predictors of sudden death and death from pump failure in congestive heart failure are different. Analysis of 24 h Holter monitoring, clinical variables, blood chemistry, exercise test and radionuclide angiography. *Int J Cardiol* 1997;58:151-162.
3. Rouleau J, Shenasa M, de Chamlain J, Nadeau R. Predictors of survival and sudden death in patients with stable severe congestive heart failure due to ischemic and nonischemic causes: a prospective long term study of 200 patients. *Can J Cardiol* 1990;6:453-460.
4. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996;94:3198-3203.
5. Szabo BM, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Wiesfeld AC, Hillege HL, Lie KI. Value of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify increased risk of sudden death in patients with left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:928-933.
6. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-570.
7. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000;101:40-46.
8. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:942-947.
9. Moss AJ, Zareba W, Jackson WH, et al. for the 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;346:877-83.
10. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. 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.
11. Moss AK, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
12. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
13. Wilber DJ, Olshansky B, Moran JF, Scanlon PJ. Electrophysiological testing and nonsustained ventricular tachycardia: use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation* 1990;82:350-358.
14. Cain ME, Anderson JL, Arnsdorf MF, Mason JW, Scheinman MM, Waldo AL. Signal-averaged electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:238-249.
15. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-1516.
16. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, et al. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;71:1131-1141.
17. Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, et al. Which strategy is "best" after myocardial infarction? The beta-blocker strategy plus implantable cardioverter defibrillator trial: rationale and study design. *Am J Cardiol* 1999;83:104D-111D.
18. Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, et al. Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:374-380.
19. Klingenheben T, Hohnloser SH, Cohen RJ, et al. Predictive value of T-wave alternans in patients with congestive heart failure. *The Lancet* 2000;19:651-652.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.2.122 Wed, 17 Apr 2024, 09:43:09

20. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110-116.
21. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, et al. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. The GESICA-GEMA Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1199-1205.

Indirizzo per la corrispondenza

Roberto F.E. Pedretti
Divisione di Cardiologia
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri
Via Roncaccio, 16
21049 Tradate (VA)
Tel.: 0331/829111
Fax: 0331/829303
e-mail: rpedretti@fsm.it