

# L'ecocardiografia e i parametri biumorali nella stratificazione del rischio aritmico

A. Michelucci, G. Ricciardi,  
M. Giaccardi, P. Pieragnoli

G Ital Aritmol Cardiotim 2007;1:2-6

Dipartimento del cuore e dei vasi, Azienda Ospedaliera  
Universitaria Careggi, Firenze

## Ecocardiografia

### Rischio di fibrillazione atriale

Vari parametri ecocardiografici sono stati utilizzati per predire il rischio di fibrillazione atriale (FA) in differenti situazioni cliniche. Questi indici sono stati particolarmente utilizzati in occasione di interventi cardiocirurgici o per predire le recidive dopo cardioversione. Nel primo caso le dimensioni dell'atrio sinistro, valutate come diametro anteroposteriore in M-mode, sono risultate utili in occasione di bypass aortocoronarico,<sup>1</sup> sostituzione valvolare<sup>2</sup> e correzione chirurgica dell'insufficienza mitralica.<sup>3</sup> L'area atriale sinistra<sup>4</sup> nonché la sua funzione sistolica,<sup>5</sup> valutata come frazione di riempimento, sono state utilizzate dopo bypass. Per predire le recidive dopo cardioversione in pazienti con e senza valvulopatia sono stati utilizzati l'area dell'atrio sinistro,<sup>6</sup> la frazione d'eiezione dell'auricola sinistra,<sup>7</sup> la velocità del flusso dell'auricola sinistra,<sup>8</sup> l'intervallo di tempo tra l'inizio dell'onda P elettrocardiografica e l'inizio del flusso eiettivo dell'auricola sinistra<sup>9</sup> e l'*atrial strain* e *strain rate*.<sup>10</sup> L'ecocardiografia è stata usata per predire il rischio di FA anche in alcune condizioni cliniche particolari. Il volume e l'accorciamento frazionale dell'atrio sinistro si sono rivelati utili nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica,<sup>11</sup> la velocità al picco di svuotamento dell'auricola sinistra e la velocità al picco dell'onda sistolica delle vene polmonari nel predire la recidiva di FA a breve termine dopo ablazione circonferenziale delle vene polmonari.<sup>12</sup> Inoltre le dimensioni dell'atrio sinistro sono risultate un buon predittore di recidive di FA dopo ablazione dell'istmo in pazienti con flutter atriale comune e precedente FA.<sup>13</sup> Infine la presenza di disfunzione diastolica (in particolare il quadro pseudonormale o restrittivo) è risultata utile per indicare il rischio di FA nell'immediato periodo dopo infarto miocardico della parete anteriore.<sup>14</sup>

### Rischio aritmico ventricolare e di morte improvvisa

Studi precedenti hanno dimostrato che la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), quando depressa (<30%), è indicativa del rischio di aritmie ventricolari,<sup>15-19</sup> di morte improvvisa o arresto cardiaco<sup>16,20-27</sup> e di mortalità totale.<sup>16,17,25,28-32</sup> Tale associazione sembra indipendente dall'eziologia della disfunzione sistolica<sup>33,34</sup> e dal tipo di aritmia osservata.<sup>35</sup> La FEVS costituisce un

buon predittore di rischio sia se presa singolarmente sia in associazione con altri parametri, quali per esempio la durata del QRS filtrato<sup>33</sup> e la presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta.<sup>34</sup> Sulla base di questi dati sono stati disegnati numerosi studi di prevenzione primaria mediante l'uso del defibrillatore.<sup>36</sup> Attualmente numerose evidenze<sup>36,37</sup> indicano che una FEVS inferiore al 30-35% è un parametro importante per porre indicazione all'impianto di un defibrillatore.

## Peptidi natriuretici

### Rischio di fibrillazione atriale

Numerosi lavori hanno indicato che il dosaggio dei peptidi natriuretici è importante nella valutazione dei pazienti con FA. Tuttavia, prima di esporre i risultati ottenuti con il loro utilizzo clinico, occorre premettere alcuni aspetti concernenti la fisiopatologia dei peptidi natriuretici che sono utili per meglio comprendere i risultati della letteratura. Il peptide natriuretico atriale (ANP) risulterebbe capace di modulare le proprietà elettrofisiologiche dell'atrio. È stato riportato infatti che l'infusione di ANP è capace di accorciare il periodo refrattario effettivo atriale.<sup>38</sup> Il peptide natriuretico cerebrale (BNP) potenzierebbe l'attività efferente vagale, favorendo in tal modo un substrato elettrofisiologico idoneo allo sviluppo di FA.<sup>39</sup> Occorre inoltre considerare che in condizioni fisiologiche l'ANP e il BNP sono prodotti nel cuore rispettivamente dall'atrio e dal ventricolo. Tuttavia alcune evidenze indicano come le sedi di produzione dei due peptidi possano variare in condizioni patologiche.<sup>40</sup> In particolare, risultati clinici indicano come in pazienti con FA l'atrio possa diventare una delle sedi importanti di produzione del BNP.<sup>41</sup> Infine, forti evidenze suggerirebbero che le alterazioni atriali conseguenti a FA cronica o ad aumento della sua pressione potrebbero condizionare (nel senso di una riduzione) la produzione di ANP.<sup>42</sup> Ciò indicherebbe che il momento della valutazione lungo il decorso della malattia potrebbe condizionare il valore diagnostico e prognostico dei peptidi natriuretici.

Uno studio molto recente ha indicato che i livelli nel sangue dell'NT-pro-BNP (precursore del BNP, per altro biologicamente inattivo), contrariamente a quelli del pro-ANP (precursore dell'ANP), sono significativamente elevati in pazienti con FA isolata rispetto ai soggetti di

controllo.<sup>43</sup> Gli autori suggeriscono che questo marker biologico (NT-pro-BNP) può rappresentare un fattore predisponente allo sviluppo dell'aritmia. Uno studio prospettico in pazienti con scompenso cardiaco<sup>44</sup> ha indicato invece che sia un elevato livello di ANP sia la positività del signal-averaging dell'onda P indicano l'esistenza di un rischio per lo sviluppo di FA. Il dosaggio del BNP risulterebbe utile nel predire la comparsa di FA dopo chirurgia cardiaca<sup>45</sup> e la comparsa di recidive dopo cardioversione elettrica.<sup>42,46</sup> Infine il livello di BNP sarebbe anche capace di predire lo sviluppo di FA cronica dopo impianto di pacemaker VVI in pazienti con disfunzione del nodo del seno.<sup>47</sup> In questo caso il livello di peptide natriuretico rifletterebbe l'esistenza di anomalie emodinamiche latenti che possono contribuire alla comparsa di FA dopo impianto di pacemaker.

### Rischio aritmico ventricolare e di morte improvvisa

Il BNP sarebbe capace di evidenziare il rischio di morte improvvisa sia in pazienti con scompenso cardiaco e frazione d'eiezione ridotta<sup>48-50</sup> sia in pazienti con infarto miocardico acuto.<sup>51</sup>

## Proteina C reattiva

### Rischio di fibrillazione atriale

La possibilità che l'infiammazione abbia un ruolo nel determinismo della FA e che la proteina C reattiva (PCR) rappresenti un marker di questa condizione è stata suggerita da studi recenti. È stato infatti osservato non solo che questa sostanza risulta aumentata nel sangue dei pazienti con FA,<sup>52-54</sup> ma che sostanze a effetto antinfiammatorio sono capaci di ridurre l'incidenza di questa aritmia.<sup>55</sup> Uno studio su 5806 soggetti<sup>56</sup> ha mostrato come il livello di PCR sia capace di indicare il rischio di sviluppare in futuro FA. Inoltre un successivo studio indicherebbe che il livello di questa sostanza sarebbe capace di predire il successo immediato della cardioversione elettrica.<sup>57</sup>

### Rischio aritmico ventricolare e di morte improvvisa

I risultati di uno studio recente indicano che aumentati livelli di PCR sarebbero associati con la ricomparsa di tachicardia o fibrillazione ventricolare in pazienti portatori di defibrillatore.<sup>58</sup> Questo risultato, se confermato, potrebbe indicare l'utilità del dosaggio di questa sostan-

za per stabilire il rischio aritmico, nonché per identificare i pazienti che potrebbero trarre beneficio dall'impianto di un defibrillatore. A ulteriore sostegno di questa ipotesi sono gli studi concernenti la capacità della PCR di identificare i pazienti a rischio di morte improvvisa.<sup>59,60</sup>

## Acidi grassi non esterificati

### Rischio aritmico ventricolare e di morte improvvisa

Gli acidi grassi non esterificati sono stati ritenuti responsabili delle aritmie ventricolari e della morte improvvisa dopo infarto del miocardio.<sup>61-64</sup> L'ulteriore prova della loro compartecipazione nel determinismo delle aritmie ventricolari è stata fornita da uno studio prospettico effettuato su un elevato numero di soggetti (5250) seguiti per un lungo periodo (22 anni in media), che ha indicato come il livello circolante nel sangue di queste sostanze rappresenterebbe un fattore indipendente di rischio per la morte improvvisa.<sup>65</sup>

## Bibliografia

- Duceschi V, D'Andrea A, Liccardo B, et al. Perioperative clinical predictors of atrial fibrillation occurrence following coronary artery surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1999;16:435-439.
- Hayashida N, Shojima T, Yokokura Y, et al. P-wave signal-averaged electrocardiogram for predicting atrial arrhythmia after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:859-864.
- Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, et al. Atrial fibrillation after surgical correction of mitral regurgitation in sinus rhythm. Incidence, outcome, and determinants. *Circulation* 2004;110:2320-2325.
- Nakai T, Lee RJ, Schiller NB, et al. The relative importance of left atrial function versus dimension in predicting atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 2002;143:181-186.
- Leung JM, Bellows WH, Schiller NB. Impairment of left atrial function predicts post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2004;25:1836-1844.
- Bollmann A, Husser D, Steinert R, et al. Echocardiographic and electrocardiographic predictors for atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S162-S165.
- Ökçün B, Yigit Z, Küçükoglu S, et al. Predictors for maintenance of sinus rhythm after cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Echocardiography* 2002;19:351-357.
- Pálkás A, Antonielli E, Picano E, et al. Clinical value of left atrial appendage flow velocity for predicting of cardioversion success in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:2201-2208.
- Kinay O, Nazli C, Ergene O, et al. Time interval from the initiation of the electrocardiographic P wave to the start of left atrial appendage ejection flow: a novel method for predicting atrial fibrillation recurrence. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1479-1484.
- Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation. A color doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*. 2005;112:387-395.
- Tani T, Tanabe K, Ono M, et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:644-648.
- Verma A, Marrouche NF, Yamada H, et al. Usefulness of intracardiac doppler assessment of left atrial function immediately post-pulmonary vein antrum isolation to predict short-term recurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:951-954.
- Bertaglia E, Bonso A, Zoppo F, et al., on behalf of The North-Eastern Italian Study on Atrial Flutter Ablation Investigators. Different clinical courses and predictors of atrial fibrillation occurrence after transisthmus ablation in patients with preablation lone atrial flutter, coexistent atrial fibrillation, and drug induced atrial flutter. *PACE* 2004;27:1507-1512.
- Yilmaz R, Demirbag R, Durmus I, et al. Association of stage of left ventricular diastolic dysfunction with P-wave dispersion and occurrence of atrial fibrillation after first acute myocardial infarction. *ANE* 2004;9(4):330-338.
- Anderson M, Poloniecki J, Jones S, et al. Ejection fraction alone predicts recurrence of arrhythmias in implantable cardioverter defibrillator patients. *Eur Heart J* 1993;14:11-16.
- Lessmeier TJ, Lehmann MH, Steinman RT, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in 300 patients with coronary artery disease presenting exclusively with ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1994;128:211-218.
- Raviele A, Gasparini G, for the Italian Endotak Investigator Group. Italian multicenter clinical experience with endocardial defibrillation: acute and long-term results in 307 patients. *PACE* 1995;18:599-608.
- Schlepper M, Neuzner J, Pitschner HF. Implantable cardioverter defibrillator: effect on survival. *PACE* 1995;18:569.
- Wiesfeld ACP, Crijns HJGM, Hillege HL, et al. The clinical significance of coronary anatomy in post-infarct patients with late sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 1995;16:818-824.
- Swerdlow CD, Winkle RA, Mason JW. Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983;308:1436-1442.
- Lampert S, Lown B, Graboys TB, et al. Determinants of survival in patients with malignant ventricular arrhythmia associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;61:791-797.
- Wilber DJ, Garan H, Finkelstein D, et al. Out of hospital arrest. *N Engl J Med* 1988;318:19-24.
- Furukawa T, Rozanski JJ, Nogami A, et al. Time-dependent risk of and predictors for cardiac arrest recurrence in survivors of out-of-hospital cardiac arrest with chronic coronary artery disease. *Circulation* 1989;80:599-608.
- Kim SG, Fischer JD, Choue CW, et al. The influence of left ventricular function on the outcome of patients treated with implantable defibrillators. *Circulation* 1992;85:1304-1310.

L'ecocardiografia e i parametri biumorali nella stratificazione del rischio aritmico

25. Kim SG, Maloney JD, Pinski SL, et al. Influence of left ventricular function on survival and mode of death after implantable defibrillator therapy (Cleveland Clinic Foundation and Montefiore Medical Center Experience). *Am J Cardiol* 1993;72:1263-1267.
26. Rodriguez LM, Smeets J, O'Hara GE, et al. Incidence and timing of recurrences of sudden death and ventricular tachycardia during antiarrhythmic drug treatment after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:1403-1406.
27. Grimm W, Flores BT, Marchlinski FE. Shock occurrence and survival in 241 patients with implantable cardioverter defibrillator therapy. *Circulation* 1993;87:1880-1888.
28. Steurer G, Brugada J, DeBacquer D, et al. Value of clinical variables for risk stratification in patients with sustained ventricular tachycardia and history of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:349-351.
29. Leclercq JF, Leenhardt A, Ruta I, et al. Espérance de vie après une première crise de tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue: A propos de 295 patients suivis plus de 5 ans. *Arch Mal Cœur* 1991;84:1789-1796.
30. Nath S, DeLacey WA, Haines DE, et al. Use of a regional wall motion score to enhance risk stratification of patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1093-1099.
31. Powell AC, Fuchs T, Finkelstein DM, et al. Influence of implantable cardioverter defibrillators on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 1993;88:1083-1092.
32. Proclemer A, Facchin D, Vanuzzo D, Feruglio GA. Risk stratification and prognosis of patients treated with amiodarone for malignant ventricular tachyarrhythmias after myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:683-689.
33. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:436-441.
34. Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883-2891.
35. Abildstrom SZ, Torp-Pedersen C, Kober L. Left ventricular ejection fraction and wall motion score. In: Malik M (ed). *Risk of arrhythmia and sudden death*. London, BMJ books, 2001:57-64.
36. Botto GL, Proclemer A, Luzi M, et al. Primary prevention of sudden cardiac death: indications for cardioverter-defibrillator implantation. *Ital Heart J* 2005;6(3):210-215.
37. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110(9):e82-292.
38. Crozier I, Richards AM, Foy SG, Ikram H. Electrophysiological effects of atrial natriuretic peptide on the cardiac conduction system in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16(4 Pt 1):738-742.
39. Herring N, Zaman JA, Paterson DJ. Natriuretic peptides like NO facilitate cardiac vagal neurotransmission and bradycardia via a cGMP pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281(6):H2318-2327.
40. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339(5):321-328.
41. Inoue S, Murakami Y, Sano K, et al. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000;6(2):92-96.
42. Mabuchi N, Tsutamoto T, Maeda K, Kinoshita M. Plasma cardiac natriuretic peptides as biochemical markers of recurrence of atrial fibrillation in patients with mild congestive heart failure. *Jpn Circ J* 2000;64:765-771.
43. Ellinor PT, Low AF, Patton KK, et al. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:82-86.
44. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:405-413.
45. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2004;110(2):124-127.
46. Lellouche N, Berthier R, Mekontso-Dessap A, et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in predicting recurrence of atrial fibrillation one year after external cardioversion. *Am J Cardiol* 2005;95:1380-1382.
47. Horie H, Tsutamoto T, Minai K, et al. Brain natriuretic peptide predicts chronic atrial fibrillation after ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Jpn Circ J* 2000;64:965-970.
48. Watanabe J, Shiba N, Shinozaki T, et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide combined with left ventricular dimensions in predicting sudden death of patients with chronic heart failure. *J Cardiac Failure* 2005;11(1):50-55.
49. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-2397.
50. Berger R, Huelsmann M, Strecker K, et al. Neurohormonal risk stratification for sudden death and death owing to progressive heart failure in chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2005;35(1):24-31.
51. Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(5):757-763.
52. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-2891.
53. Anderson JL, Maycock CAA, Lappè DL, et al., for the Intermountain Heart Collaborative Group Study Group. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1255-1259.
54. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:764-767.
55. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343-1345.

56. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-3010.
57. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:508-510.
58. Biasucci LM, Giubilato G, Biondi-Zoccai G, et al. C-reactive protein is associated with recurrent episodes of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in ischemic patients with implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2004;110(17):III-504.
59. Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105(22):2595-2599.
60. Burke PA, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. Association with different pathologies. *Circulation* 2002;105:2019-2023.
61. Tansey MJB, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet* 1983;20:419-422.
62. Rowe MJ, Neilson JMM, Oliver MF. Control of ventricular arrhythmias during myocardial infarction by anti-lipolytic treatment using a nicotinic acid analogue. *Lancet* 1975;8:295-300.
63. Kurien VA, Oliver MF. A metabolic cause for arrhythmias during acute myocardial hypoxia. *Lancet* 1970;18:813-815.
64. Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW. Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1968;6:710-715.
65. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetière P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001;104:756-761.