

Rimodellamento ventricolare sinistro e prognosi in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo intervento di bypass aortocoronarico

Francesco Scapellato, Pantaleo Giannuzzi

Divisione di Cardiologia, Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Veruno (NO)

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 2): 35S-38S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Pantaleo Giannuzzi

*Divisione di Cardiologia
Fondazione S. Maugeri,
IRCCS*

*Via per Revislate, 13
28010 Veruno (NO)*

E-mail: pgiannuzzi@fsm.it

In quest'ultimo decennio si è assistito ad un notevole sviluppo delle tecniche cardiocirurgiche ed anestesiológicas. Come conseguenza l'approccio al paziente con ischemia miocardica acuta è diventato sempre più aggressivo, essendo stati abbattuti numerosi limiti storici all'intervento di rivascolarizzazione, quali l'età avanzata del paziente, la severa disfunzione sistolica globale, la presenza di severi rigurgiti valvolari, in particolare l'insufficienza mitralica¹⁻⁶. Questo atteggiamento ha condotto ad un cambiamento dei canoni valutativi e di stratificazione prognostica sino ad oggi utilizzati, per esempio facendo sì che tra il momento dell'infarto miocardico e la procedura di rivascolarizzazione esista spesso una coronarografia come unico processo valutativo. È evidente come tutto ciò consegna alla cardiologia clinica un paziente completamente nuovo sia dal punto di vista dei parametri descrittivi di questa popolazione che di tutti quelli che servono come indicatori decisionali terapeutici e/o prognostici.

Per quanto detto, si deve aggiungere che una buona parte di pazienti arrivano all'intervento con importante disfunzione ventricolare sinistra. In questa popolazione la dimostrazione, mediante test adeguati⁷⁻⁹, di ischemia residua e la valutazione dell'estensione del miocardio vitale, consentono di definire chi beneficerà dell'intervento di rivascolarizzazione, attraverso il recupero della funzione contrattile e il miglioramento del quadro funzionale. Ma, oggi, l'evidenza clinica ci pone davanti al fatto che in una certa quantità di soggetti la disfunzione ventricolare sinistra persiste anche dopo

l'intervento, condizione che sicuramente descrive di per sé una popolazione a più alto rischio.

In questo scenario, abbiamo voluto studiare l'espressione del processo di rimodellamento del ventricolo sinistro in pazienti sottoposti a cardiocirurgia coronarica, con dimostrazione postintervento di disfunzione ventricolare sinistra almeno di moderata entità, partendo dalle evidenze, ormai note, dei numerosi studi condotti in pazienti postinfartuati che hanno dimostrato come la progressiva dilatazione del ventricolo sinistro individui una popolazione ad elevato rischio di eventi cardiaci fatali e non fatali e come la presenza di questo indicatore condizioni fortemente le scelte terapeutiche¹⁰⁻¹⁵.

Pertanto, in una popolazione di soggetti sottoposti a recente intervento di bypass aortocoronarico (BPAC), con disfunzione ventricolare sinistra almeno di moderata entità, abbiamo voluto indagare l'incidenza e l'andamento del processo di rimodellamento ventricolare sinistro, e se questo processo potesse rappresentare un utile indicatore prognostico.

È stato eseguito uno studio prospettico, nel periodo compreso tra gennaio 1999 e dicembre 2002 in cui sono stati arruolati 284 pazienti consecutivi (238 maschi, 46 femmine, età media 65 ± 9 anni), recentemente sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica mediante BPAC e trasferiti presso il nostro Centro per eseguire un periodo di riabilitazione cardiologica e valutazione funzionale. I pazienti entravano nello studio se presentavano, all'esame ecocardiografico eseguito all'ingresso, disfun-

zione ventricolare sinistra almeno di moderata entità, definita da una frazione di eiezione < 35%. Durante la degenza ciascun soggetto è stato sottoposto ad una valutazione clinica e strumentale di routine secondo gli schemi riabilitativi e di valutazione comunemente applicati presso la nostra struttura¹⁶. Nel database sono stati inseriti dati anamnestici che tenessero conto della valutazione dei fattori di rischio ischemico maggiori, delle comorbidità, della storia cardiologica e non cardiologica remota del soggetto, dei dati relativi alla descrizione della malattia ischemica che l'aveva condotto all'intervento di cardiocirurgia, e di quelli inerenti alla descrizione e all'andamento dell'intervento di BPAC. Venivano inoltre indicati all'ingresso la classe NYHA, il peso e la superficie corporea. Infine, in fase di predimissione, venivano raccolti tutti i dati clinici e strumentali relativi all'andamento clinico e riabilitativo di ogni paziente. Ai fini del disegno dello studio per ogni paziente è stato programmato un ecocardiogramma di controllo da effettuare a 6 mesi dalla data dell'intervento per stimare il processo di rimodellamento, definito significativo in presenza di un aumento della dilatazione del volume telediastolico, a 6 mesi, $\geq 15\%$ del volume basale. La rivascolarizzazione è stata definita completa se era stato effettuato un BPAC su almeno uno dei vasi tributari di ciascuna delle tre regioni principali di distribuzione coronarica, affetto da patologia aterosclerotica emodinamicamente significativa (stenosi del vaso $\geq 75\%$).

Le complicanze considerate maggiori per i pazienti (insufficienza respiratoria, cardiaca, renale con necessità di ventilazione meccanica assistita, supporto inotropo e/o dialisi renale, necrosi perioperatoria, problemi neurologici, embolia polmonare, endocardite infettiva) sono state definite precoci se avvenute nella settimana immediatamente successiva all'intervento, e tardive se invece verificatesi oltre il periodo suddetto. Il follow-up ad 1 anno dall'intervento di BPAC ha previsto una raccolta di dati che definissero gli eventi maggiori globali cumulativi (morte per tutte le cause, insufficienza cardiaca, nuovo infarto miocardico, ripresa di angina pectoris e/o dimostrazione strumentale di nuova ischemia miocardica, necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione miocardica, embolia polmonare, aritmie fatali necessitanti di cardioversione elettrica o di defibrillatore impiantabile, eventi neurologici).

Il tempo medio intercorso dall'intervento all'inizio della fase riabilitativa è stato di 11 ± 7 giorni. All'ingresso presso il nostro Centro il 30% dei pazienti era giudicabile in classe NYHA avanzata (III-IV). Il tempo medio di degenza durante la fase riabilitativa è stato di 21.8 ± 8 giorni, con un 46% di soggetti ricoverati per più di 21 giorni.

È stato possibile eseguire un ecocardiogramma a 6 mesi in 184 pazienti che hanno così rappresentato il gruppo di studio finale (158 maschi, 26 femmine, età media

64 ± 9 anni). In questa popolazione, a 6 mesi, si è ravvisato un lieve trend incrementale dei volumi del ventricolo sinistro (volume telediastolico indicizzato-VTDi 86 ± 24 vs 88 ± 25 ml/m², $p = \text{NS}$) e un lieve miglioramento della frazione di eiezione e dell'estensione del danno miocardico (frazione di eiezione 28 ± 5 vs $32 \pm 9\%$, $p = \text{NS}$; indice di cinesi parietale 2.17 ± 0.3 vs 2.06 ± 0.3 , $p = \text{NS}$). Una dilatazione significativa del ventricolo sinistro a 6 mesi è stata riscontrata invece in 62 pazienti (gruppo A, 33%) (VTDi 72 ± 21 vs 93 ± 24 ml/m², $p = 0.0001$). Non vi era alcuna differenza di distribuzione tra gruppi in termini di terapia con beta-bloccanti, ACE-inibitori, nitrati, diuretici, antiaggreganti e farmaci ipolipemizzanti, sia in fase di predimissione dal centro di riabilitazione che al momento della valutazione ecocardiografica a 6 mesi per la definizione del processo di rimodellamento.

All'analisi univariata, tra le variabili cliniche ed anamnestiche significativamente correlate con il processo di rimodellamento vi era la storia di pregresso infarto miocardico, la presenza di malattia coronarica trivale, l'incompletezza dell'intervento di rivascolarizzazione e la presenza di complicanze maggiori precoci postintervento. A differenza dei pazienti che non presentavano dilatazione ventricolare sinistra a 6 mesi (gruppo B), i soggetti che andavano incontro a rimodellamento si caratterizzavano all'ecocardiogramma basale per essere tendenzialmente più tachicardici ed avere volumi ventricolari indicizzati più piccoli (VTDi gruppo A 74 ± 19 vs gruppo B 92 ± 25 ml/m², $p < 0.0001$), e atrio sinistro meno dilatato. All'analisi multivariata i predittori indipendenti di rimodellamento ventricolare sinistro a 6 mesi risultavano un VTDi più piccolo all'ecocardiogramma basale, l'essere andati incontro a rivascolarizzazione incompleta, la presenza di atrio sinistro meno ingrandito. Il follow-up ad 1 anno è stato portato a termine in tutti i 238 pazienti arruolati nello studio e quindi in ognuno dei 184 pazienti, in cui era stato possibile valutare il rimodellamento ventricolare sinistro a 6 mesi. Tra questi ultimi 50 pazienti (27%) hanno avuto eventi maggiori, richiedenti ricovero (infarto miocardico 3 pazienti, scompenso cardiaco congestizio 31 pazienti, necessità di reintervento cardiovascolare 3 pazienti, arresto cardiaco 2 pazienti, angina instabile o ischemia miocardica strumentale 8 pazienti, complicanze ischemiche cerebrali gravi 2 pazienti, embolia polmonare 1 paziente). In relazione alla popolazione totale esaminata all'inizio dell'arruolamento, i pazienti deceduti ad 1 anno sono risultati 15/284 (5%), ma ben 11 di questi sono deceduti prima dei 6 mesi e pertanto non sono stati compresi nella popolazione in studio. Nei soggetti in cui è stato possibile definire il rimodellamento la mortalità è quindi risultata del 2%.

Tra tutte le variabili cliniche e strumentali selezionate, all'analisi univariata molte sono risultate significativamente correlate con lo sviluppo di eventi globali ad 1 anno. In particolare parametri relativi alla storia cli-

nica preintervento di BPAC (storia di scompenso cardiaco congestizio, malattia del tronco comune), le complicanze precoci dopo rivascolarizzazione, parametri relativi alle caratteristiche cliniche, biologiche e funzionali durante la riabilitazione cardiologica (classe NYHA, complicanze cardiovascolari maggiori precoci e tardive, durata della degenza, quadro lipidico alterato, presenza di leucocitosi e/o di bassi valori di emoglobina all'ingresso, nonché la capacità ad eseguire un test del cammino dei 6 min), e il rimodellamento ventricolare sinistro a 6 mesi hanno mostrato un'elevata correlazione ($p < 0.02$) verso l'incidenza di eventi cumulativi maggiori (morte e ospedalizzazioni). Ma quando tutte queste variabili sono state introdotte in un'analisi multivariata, la presenza di malattia del tronco comune ($\chi^2 = 6.9$, rischio relativo 2.6, intervallo di confidenza 95% 1.1-5.9, $p = 0.001$) e il rimodellamento del ventricolo sinistro a 6 mesi dal BPAC ($\chi^2 = 5.9$, rischio relativo 3, intervallo di confidenza 95% 1.5-6, $p = 0.008$) hanno mostrato di essere gli unici predittori indipendenti di eventi cumulativi ad 1 anno.

Questo è il primo studio ad avere preso in considerazione l'andamento clinico e le ricadute prognostiche della dilatazione ventricolare sinistra in pazienti già sottoposti a rivascolarizzazione miocardica. Lo studio ha dimostrato che in un periodo di 6 mesi, l'intervento di rivascolarizzazione non sembra essere in grado di evitare il processo di rimodellamento ventricolare sinistro in un'ampia coorte di pazienti. In particolare, soggetti con volumi ventricolari e atrio sinistro non significativamente dilatati nell'immediato postintervento, ma con rivascolarizzazione incompleta sono a rischio più elevato per progressiva dilatazione, fenomeno che, a sua volta, sembra avere un'importante ricaduta prognostica a medio termine. Infatti, in questa popolazione vi è stata una discreta incidenza di eventi cumulativi nell'arco del follow-up ad 1 anno e il rimodellamento ventricolare sinistro a breve termine ne è risultato un potente predittore. In soggetti con cardiopatia ischemica e disfunzione sistolica moderata-severa il fatto che l'intervento di rivascolarizzazione non riduca la possibilità di rimodellamento sembrerebbe essere messo in relazione alla condizione di scarso adattamento morfo-funzionale iniziale delle camere cardiache, con ventricoli e atri meno dilatati (ridotta compliance), in presenza di un'importante compromissione della cinetica (elevato indice di cinesi parietale) e all'incompletezza dell'intervento di rivascolarizzazione. Questi dati sembrano sovrapporsi a quelli già segnalati in pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale, non rivascolarizzati¹⁵. Sembrerebbe così che il ventricolo non rivascolarizzato e quello rivascolarizzato in modo incompleto, siano parimenti soggetti ad un carico ischemico residuo silente che imponga come unico meccanismo di compenso la dilatazione.

Già altri studi hanno infatti dimostrato come la presenza di tessuto vitale residuo in pazienti con importante

disfunzione ventricolare sinistra sia un requisito fondamentale per l'indicazione ad un eventuale intervento di rivascolarizzazione, il cui beneficio dipende dalla capacità di recupero contrattile di queste aree vitali, con riduzione nel postintervento dell'estensione dell'area ischemica, miglioramento della funzione sistolica globale e, consequenzialmente, arresto o miglioramento del processo di dilatazione^{8,17-19}. Nella nostra popolazione la disfunzione ventricolare sinistra era un fenomeno ancora presente nel periodo postintervento, così come appariva ancora significativa l'estensione dell'area ischemica. Queste caratteristiche, associate alla rivascolarizzazione incompleta, fanno sì che questi pazienti assomiglino realmente ai pazienti non rivascolarizzati, in cui ancora una volta il processo di rimodellamento a distanza è una condizione progressiva ed inevitabile. Del resto l'importanza della rivascolarizzazione completa anche in termini di prognosi è stata ben sottolineata da molti studi^{20,21} che hanno dimostrato, per esempio, come le curve di sopravvivenza in soggetti con rivascolarizzazione incompleta siano significativamente peggiori, rispetto ai soggetti con rivascolarizzazione completa, anche in popolazioni con normale funzione ventricolare sinistra. Ciò sarà maggiormente vero in popolazioni a rischio come la nostra in cui la disfunzione ventricolare sinistra non necessariamente preesisteva ma sicuramente era presente, e di grado significativo, successivamente all'intervento di rivascolarizzazione. Nel nostro studio una notevole quantità di variabili cliniche e strumentali hanno mostrato, all'analisi univariata, una significativa correlazione con l'insorgenza di eventi globali in un periodo di follow-up ad 1 anno. Tuttavia, il processo di rimodellamento del ventricolo sinistro a breve-medio termine ha dimostrato di essere un forte predittore prognostico di eventi globali, e unico insieme alla storia di malattia del tronco comune.

Questo parametro dunque si è mostrato più potente nel predire la prognosi rispetto all'incidenza di grossi fattori di rischio o comorbidità comunque ben rappresentate in questa popolazione. Questo è un punto molto importante da considerare nella possibilità di discriminare nella pratica clinica riabilitativa di ogni giorno, in modo semplice, gruppi di pazienti a maggior rischio, su cui affrontare in maniera più energica strategie terapeutiche, sia farmacologiche, che in termini generali di assorbimento di risorse. Inoltre la valutazione di questo indice appare utile anche per l'eventuale disegno di studi su più ampia scala, tenendo conto del fatto che la dilatazione del ventricolo sinistro, in molti studi sullo scompenso cardiaco, è sempre stata considerata tra i pochi endpoint surrogati di sicura efficacia e affidabilità^{22,23}.

In conclusione, il rimodellamento ventricolare sinistro è un'evidenza clinica ben rappresentata anche in pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione miocardica chirurgica e a particolare rischio, definito dalla presenza di disfunzione ventricolare sinistra almeno di

moderata entità. Il verificarsi di questo processo sembra essere legato alle caratteristiche di compliance delle camere cardiache in rapporto all'estensione dell'area asinergica e all'incompletezza della procedura di rivascolarizzazione. Infine, anche nei pazienti sottoposti a BPAC, la dilatazione progressiva del ventricolo sinistro, lungi dal rappresentare semplicemente un meccanismo di adattamento e compenso, già nel medio termine influenza negativamente la prognosi, a dispetto degli effetti di protezione attesi dall'evento di rivascolarizzazione stesso.

Pertanto, nell'ampio panorama di pazienti cardiocirurgici afferenti ai centri riabilitativi, sarebbe consigliabile la ricerca di quelle semplici caratteristiche cliniche e strumentali che possano predire l'eventuale processo di rimodellamento del ventricolo sinistro, a breve termine. La valutazione a sua volta di questo indice diventa fortemente raccomandata ai fini di una migliore stratificazione prognostica e di più adeguate strategie di prevenzione secondaria.

Bibliografia

- Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. Management of heart failure. III: The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1528-34.
- Mickleborough LL, Maruyama H, Takagi Y, Mohamed S, Sun Z, Ebisuzaki L. Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; 92 (Suppl): II73-II79.
- Argenziano M, Spotnitz HM, Whang W, Bigger JT Jr, Parides M, Rose EA. Risk stratification for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction: analysis of the Coronary Artery Bypass Grafting Patch Trial Database. *Circulation* 1999; 100 (Suppl): II119-II124.
- Kirsch M, Guesnier L, LeBesnerais P, et al. Cardiac operations in octogenarians: perioperative risk factors for death and impaired autonomy. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 60-7.
- D'Alfonso A, Mariani MA, Amerini A, et al. Off-pump coronary surgery improves in-hospital and early outcomes in octogenarians. *Ital Heart J* 2004; 5: 197-204.
- Rothenburger M, Rukosujew A, Hammel D, et al. Mitral valve surgery in patients with poor left ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 351-4.
- Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma F, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451-60.
- Afridi I, Qureshi U, Kopelen HA, Winters WL, Zoghbi WA. Serial changes in response of hibernating myocardium to inotropic stimulation after revascularization: a dobutamine echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1233-40.
- Meluzin J, Cerny J, Frelich M, et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 912-20.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
- Bonarjee VV, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1004-9.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
- St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril. Information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation* 1997; 96: 3294-9.
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J* 2001; 141: 131-8.
- Ceci V, Chieffo C, Giannuzzi P, et al. Standards and guidelines for cardiac rehabilitation. Working Group on Cardiac Rehabilitation of the European Society for Cardiology. *Cardiologia* 1999; 44: 579-84.
- Jacobson AF, Tow DE, Lapsley D, Barsamina EM, Jose M, Khuri S. Significance of changes in resting left ventricular ejection fraction after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 736-44.
- Hamer AW, Takayama M, Abraham KA, et al. End-systolic volume and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1994; 90: 2899-904.
- Lombardo A, Loperfido F, Trani C, et al. Contractile reserve of dysfunctional myocardium after revascularization: a dobutamine stress echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 633-40.
- Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV, et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1992; 86: 446-57.
- Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 227-37.
- Lipicky RJ, Packer M. Role of surrogate end points in the evaluation of drugs for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 179A-184A.
- Anand IS, Florea VG, Fisher L. Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1414-21.