

MALATTIA DEI RAMI CORONARICI PRINCIPALI: QUANTA PARTE DELLA PROGNOSSI DIPENDE DALLA SOVVERTITA CONTRATTILITÀ?

G. Casella, P. C. Pavesi, R. Rambaldi, G. Di Pasquale

**Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore,
Azienda USL di Bologna.**

Introduzione

Nei pazienti con cardiopatia ischemica l'estensione della patologia coronarica riscontrata dalla coronarografia rappresenta un fattore prognostico importante, confermato anche nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA)^{1,2}. Analogamente, la funzione sistolica ventricolare è tradizionalmente considerata il fattore predittivo più importante per la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica, stabile od instabile²⁻⁶. In passato il rapporto tra funzione sistolica ed estensione della malattia coronarica è stato ampiamente studiato e da queste valutazioni è emerso il concetto che quanto più compromessa è la funzione sistolica, tanto maggiore è il suo peso prognostico rispetto a quello dell'estensione della patologia coronarica^{7,8}. Rianalizzare questo concetto oggi, nell'era del trattamento aggressivo dell'infarto e della cardiopatia ischemica stabile od instabile è particolarmente interessante⁹. Infatti l'ampio ricorso alla riperfusione nell'IMA, alla rivascolarizzazione nelle forme stabili ed instabili della cardiopatia ischemica e l'uso di efficaci terapie farmacologiche può aver reso meno definito il rapporto tra disfunzione contrattile e malattia coronarica multivasale⁹⁻¹¹.

Malattia coronarica multivasale e prognosi

La malattia coronarica multivasale è un fattore predittivo importante per la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica od infarto^{1,2}. Nonostante lo stretto rapporto tra anatomia coronarica e prognosi possa essere stato attenuato dal prepotente emergere del concetto che la rottura di placca, dalla quale può poi scaturire una sindrome coronarica acuta (SCA), avviene più di frequente in territori con una patologia subcritica, la presenza di un'estesa pa-

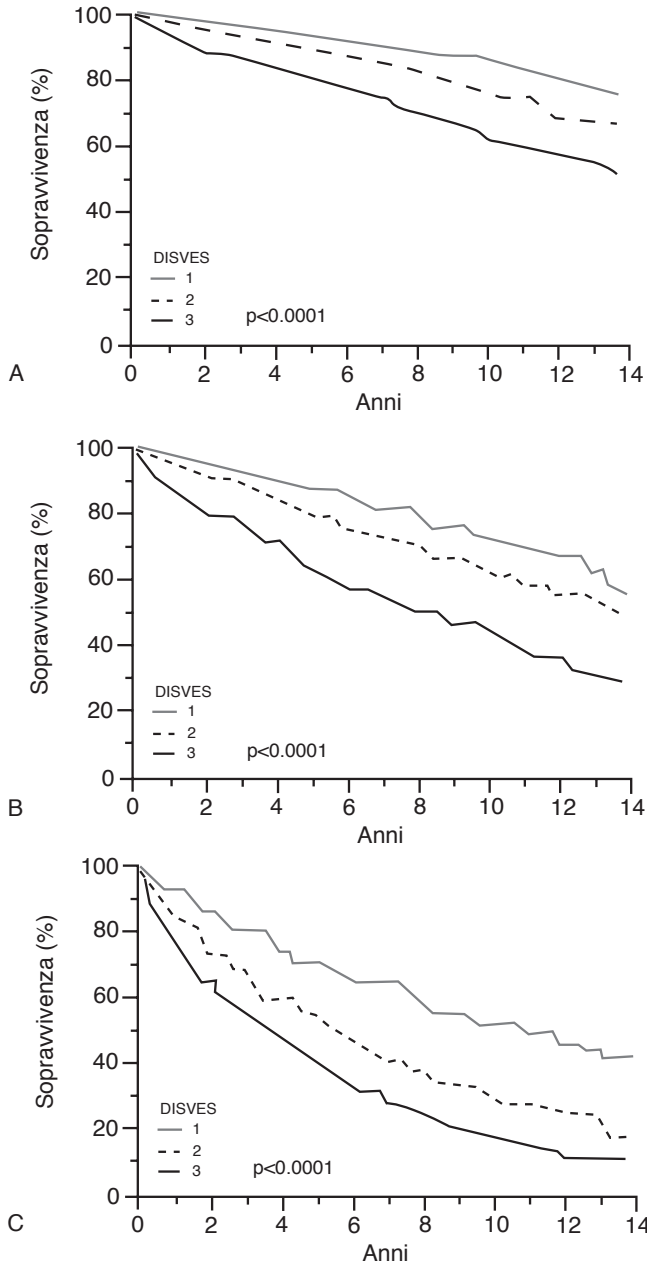
tologia multivasale continua ad esporre il paziente ad un elevato rischio di eventi a breve e lungo termine ^{1,2}. Molteplici meccanismi ne possono essere responsabili ⁸. In primo luogo la presenza di molteplici stenosi coronariche critiche, ischemizzanti, può impedire una contrattilità efficiente delle zone sottese e quindi non consentire un'adeguata portata cardiaca ⁸. Questo determina, attraverso meccanismi neuroumorali-mediati, un'ipercinesia compensatoria dei segmenti normocinetici ed altri fenomeni negativi che iniziano (o perpetuano) il circolo vizioso della disfunzione contrattile.

Studi recenti, poi, documentano l'esistenza di una relazione diretta tra la severità della patologia coronarica ed il numero di placche aterosclerotiche non critiche nell'albero coronarico ^{8,9}. La frequenza più elevata di eventi nei pazienti multivasali rispetto ai monovasali, potrebbe essere legata al maggior numero di placche subcritiche, propense alla rottura. Ne segue che la malattia multivasale ha un maggior rischio di evolvere verso un IMA, evento con una forte valenza prognostica negativa e strettamente correlato allo sviluppo di insufficienza cardiaca. Infatti, nello studio VALIANT quasi il 20% dei pazienti con una recidiva di scompenso dopo la randomizzazione, riconosceva come causa scatenante l'evento una recidiva infartuale ⁸. Se da un punto di vista fisiopatologico è chiaro che maggiore è il numero di vasi stenotici, più ampio è il miocardio a rischio e peggiore è la prognosi, i dati clinici a sostegno di questo concetto non sono inequivocabili e risalgono per lo più ai primi anni ottanta, epoca nella quale le terapie preventive disponibili erano sicuramente meno efficaci delle attuali.

Il registro CASS è forse lo studio osservazionale più ampio che ha valutato la storia naturale dei pazienti con malattia coronarica multivasale trattati con la terapia medica ¹². Oggi uno studio del genere sarebbe difficilmente attuabile. Nel registro CASS, 20088 pazienti con malattia multivasale trattati con la sola terapia medica sono stati seguiti per più di 12 anni ¹². La sopravvivenza di questi soggetti era strettamente legata all'estensione della patologia coronarica. Infatti, mentre a 12 anni dalla prima osservazione erano ancora vivi il 74% dei pazienti con malattia di un singolo vaso, la percentuale scendeva al 35% per quelli con malattia di 3 vasi e patologia critica del tronco comune ¹². La prognosi peggiorava ulteriormente se le lesioni coinvolgevano i tratti prossimali dei vasi, in particolare del ramo discendente anteriore, per il più ampio territorio a rischio ¹². Sempre da questo registro emergeva poi una stretta relazione tra patologia coronarica e funzione contrattile. Infatti, mentre la sopravvivenza a 12 anni dei pazienti con malattia coronarica e FE >50% era pari al 73%, quella dei soggetti con FE <35% scendeva al 21% ¹² (Fig. 1).

Queste valutazioni potrebbero oggi apparire sovrastimate visto che l'armamentario terapeutico corrente si è arricchito di farmaci e/o presidi in grado di ritardare la progressione della patologia aterosclerotica e la comparsa della disfunzione contrattile ^{10,11,13,14}. Purtroppo una nuova valutazione di questi concetti nella popolazione contemporanea è difficile, per l'estrema eterogeneità sia delle situazioni cliniche che delle popolazioni studiate e dei trattamenti effettuati. Nonostante queste premesse, la presenza di una patologia coronarica multivasale rimane ancor oggi un fattore prognostico importante sia nell'IMA che nei pazienti con una condizione più stabile.

In un'ampia rivalutazione degli studi CADILLAC e Stent-PAMI, dove sono stati trattati con angioplastica (PCI) primaria quasi 3000 pazienti con IMA,



(Modificata da Emond M, et al. Circulation 1994; 90:2645)

Fig. 1. Sopravvivenza dei pazienti trattati con terapia medica arruolati nel registro CASS.
 A) Pazienti con malattia di 1, 2 o 3 vasi e frazione d'eiezione (FE) normale (>50%) stratificati per numero di vasi malati (DISVES).
 B) Pazienti con malattia di 1, 2 o 3 vasi ed FE 35-49% stratificati per numero di vasi malati.
 C) Pazienti con malattia di 1, 2 o 3 vasi ed FE ≤34% stratificati per numero di vasi malati.

la presenza di una patologia coronarica multivasale incrementa di circa 2 volte il rischio di morte ad un anno¹⁵. Tuttavia in questo studio il potere predittivo della patologia multivasale risulta inferiore a quello di altre variabili correlate alla disfunzione contrattile (FE basale, classe Killip all'ingresso) od a severe comorbilità (anemia, insufficienza renale). Una sottoanalisi dello studio VALIANT, dove sono stati arruolati pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso a breve distanza dall'IMA, ha riconosciuto invece la malattia coronarica multivasale come un fattore prognostico estremamente negativo, indipendente dal valore della FE basale e non influenzato dalla rivascolarizzazione durante il ricovero⁸.

Frazione d'iezione e prognosi

La funzione sistolica rappresenta uno dei parametri più importanti nel dettare la prognosi dei pazienti con malattia coronarica^{3,4}. I pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, clinica o subclinica, hanno un rischio di eventi a breve e lungo termine più elevato dei pazienti con normale funzione contrattile. Infatti la mortalità è inversamente correlata al valore della FE e questo profilo di rischio segue una curva iperbolica per valori inferiori al 40%¹⁶. Questo dato, emerso dagli studi dell'era pre-trombolitica, è stato ampiamente confermato anche nell'era moderna, dopo l'introduzione di trattamenti più efficaci¹⁷ (Fig. 2). A tutt'oggi un valore di FE <40% rappresenta un importante indicatore prognostico negativo.

Che la ridotta funzione sistolica sia legata ad una maggiore mortalità è intuitivo. Infatti un soggetto con una bassa FE può presentare scompenso, quadro clinico indissolubilmente legato ad una prognosi peggiore, ma può soprattutto tollerare peggio un nuovo evento cardiaco e subire più facilmente la perdita di più del 40% della massa ventricolare, soglia oltre la quale si precipita

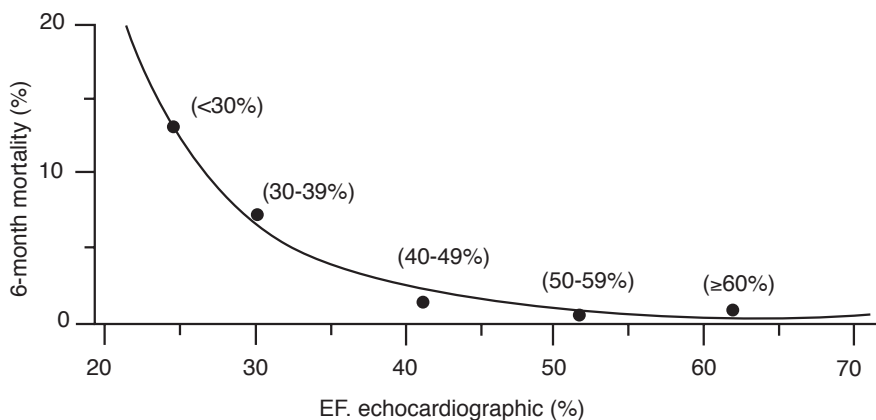


Fig. 2. Effetti della funzione sistolica ventricolare sinistra sulla sopravvivenza dopo un infarto nei pazienti trattati con trombolisi nello studio GISSI-2. Si noti come per valori di FE <40% la mortalità a 6 mesi cresce repentinamente. (Modificata da: Volpi A, et al. *Circulation* 1993; 88:416-422).

facilmente verso lo shock¹⁸. La disfunzione contrattile poi, attraverso un'ampia serie di meccanismi non completamente chiariti (ischemia subendocardica, ipertrofia, stiramento dei miociti, elevato tono simpatico, anomala risposta barorecettoriale, etc.) può predisporre alla morte improvvisa⁹. A questi fattori di rischio si aggiungono eventi più propriamente legati alla patologia coronarica (ad esempio: rottura di placca, trombosi ed infarto), i quali rappresentano le cause strutturali più frequenti di morte improvvisa¹⁹. Tutto questo rende l'evento morte improvvisa particolarmente frequente nei soggetti con ridotta contrattilità. Dal punto di vista clinico, tuttavia, se un ridotto valore di FE esprime compiutamente un concetto di "rischio", esso non è purtroppo in grado di indicare con precisione quale tipo di rischio (mortalità? morbilità?) è atteso, ma soprattutto quale modalità di decesso (aritmica? ischemica? secondaria a scompenso?) potrà capitare^{3,4,6,9,20}. Questo limite non è trascurabile, in quanto la funzione contrattile oggi condiziona molte delle nostre scelte terapeutiche. È ben documentato, infatti, che quando la disfunzione sistolica è di natura ischemica, la mortalità è maggiore, che il rischio di morte improvvisa è direttamente legato al grado di disfunzione sistolica e che la FE è il parametro al quale attribuiamo più importanza per selezionare i pazienti da avviare all'impianto del defibrillatore (AICD)^{3,4,7,9}. Purtroppo, a ben guardare, il peso della disfunzione contrattile di per sé non è oggi così chiaro ed uniforme e vale la pena rianalizzarlo in alcuni particolari contesti (IMA e cardiopatia ischemica stabile).

Nell'IMA, tutti gli studi effettuati, in era pre-trombolisi o successivamente, hanno identificato la FE come uno dei parametri più importanti per la valutazione della prognosi^{16,17}. Tuttavia, nessuno di questi studi ha misurato il valore della FE in una fase iperacuta dell'evento, ma lo ha fatto di solito in vari momenti successivi (<24 ore, durante la degenza, pre-dimissione, a distanza, etc.). Questa variabilità può senza dubbio interferire con l'esatta misura del peso prognostico insito nella funzione sistolica, in quanto il valore della FE non è costante dopo un IMA e risente dei trattamenti effettuati nella fase acuta. In un gruppo di 253 pazienti ricoverati per infarto anteriore, 53% dei soggetti migliorava il valore della FE di almeno 5 punti nei primi 90 giorni dall'infarto, mentre solo il 16% lo riduceva di altrettanto²¹. Altri autori invece segnalano che i pazienti sopravvissuti ad un infarto, ma con una FE residua $\leq 40\%$ hanno oggi una mortalità ad uno o due anni pari al 6.7% ed all'8.6%, rispettivamente²⁰. Valori migliori rispetto ai primi anni novanta, quando poteva raggiungere anche il 20% a 2 anni¹⁶. Sempre da questo studio emerge che la durata del QRS ≥ 0.12 sec o fattori legati alla patologia coronarica ed al suo trattamento sembrano influenzare la prognosi più del semplice valore di FE²⁰. Infatti, per ogni particolare valore di FE, il rischio di eventi varia a seconda che il paziente sia stato sottoposto o meno ad una terapia di riperfusione nella fase acuta, presenti una storia di pregresso infarto o, in minor misura, abbia effettuato una rivascolarizzazione completa durante la degenza²⁰. Questo a conferma che fenomeni spontanei (recupero del miocardio stordito) o indotti (riperfusione, recupero del miocardio ischemico, rimodellamento favorevole, etc.) possono condizionare sostanzialmente l'entità della disfunzione contrattile e di conseguenza i suoi rapporti con il rischio di eventi⁹. Quando invece la valutazione della contrattilità avviene al momento stesso dell'evento e non è quindi influenzata dai trattamenti, le conclusioni sono diametralmente opposte.

Alcuni studi sulla PCI primaria, dove è stata effettuata una ventricolografia durante lo studio diagnostico, prima della ricanalizzazione del vaso, ci offrono l'occasione unica di una valutazione del genere. Nella già citata analisi combinata degli studi CADILLAC e Stent-PAMI una FE basale, pre-PCI, <40%, incrementava il rischio di morte ad 1 anno di 4 volte e rappresentava il fattore con il potere predittivo (negativo) maggiore¹⁵.

Nella cardiopatia ischemica cronica, dove si presuppongono condizioni cliniche e quadri anatomici più stabili, il ruolo prognostico sfavorevole della funzione sistolica emerge in modo chiaro e determinante²². Una FE <35% si associa ad una mortalità >3% per anno^{12,22}. Già nel registro CASS era evidente che i soggetti con FE <35% avevano una sopravvivenza a 5 anni del 73%, ma che scendeva al 62% per valori di FE <25%¹². Questo ruolo negativo della disfunzione contrattile ha poi trovato altre conferme ed è ben presente anche oggi nonostante la disponibilità di valide terapie in grado di prevenire lo scompenso o favorire il rimodellamento.

Solomon et al hanno analizzato 7599 pazienti arruolati nello studio CHARM, la maggior parte dei quali presentava uno scompenso su base ischemica, ed hanno confermato un forte peso prognostico negativo della ridotta funzione contrattile⁶. In particolare, gli autori hanno documentato che una ridotta FE si associa facilmente non solo ad un maggior rischio di morte (+39% per ogni riduzione del 10% della FE al di sotto del 45%), ma anche ad un maggior rischio di morte improvvisa (+48%), di morte legata all'insufficienza cardiaca (+58%) o di infarto (+57%)⁶ (Fig. 3). Per questi motivi, la ridotta FE deve essere considerata ancor oggi un fattore prognostico determinante²².

Il peso prognostico della patologia coronarica multivasale e della ridotta contrattilità a confronto: quale vale di più?

Negli ultimi anni, grande attenzione è stata posta alla ricerca della placca e del paziente vulnerabile nella speranza di poter identificare i soggetti che possono sviluppare una SCA e, tra questi, quelli con un profilo di rischio più elevato²². In questo contesto abbiamo attribuito grande importanza a tutta una serie di variabili cliniche, volte ad identificare i soggetti che devono essere trattati più aggressivamente ed inviati ad una rivascularizzazione precoce, o comunque abbiamo diretto la nostra attenzione a fattori più propriamente anatomici, infiammatori od emocoagulativi (placca, vasi coronarici, infiammazione, trombosi, etc.). Questa forte enfasi può aver limitato l'attenzione verso fattori prognostici più convenzionali od averci distolto dai soggetti con una fase più stabile della malattia^{11,22}.

Tradizionalmente, nei soggetti con cardiopatia ischemica l'estensione dell'ischemia, il numero di vasi stenotici, la funzione sistolica ed il substrato aritmico condizionano il rischio di eventi²². Nei pazienti senza pregresso infarto il meccanismo più comune responsabile della morte cardiaca, ed in particolare di quella improvvisa, è rappresentato dall'ischemia acuta (secondaria o meno alla rottura di placca)^{19,23,24}. Questo rilievo è confermato dal fatto che nella maggior parte di questi casi vi è una lesione coronarica instabile come causa determinante l'evento^{19,23,24}. Inoltre, una buona parte di questi soggetti aveva una normale funzione sistolica prima dell'evento²⁵. Altrettanto importante è

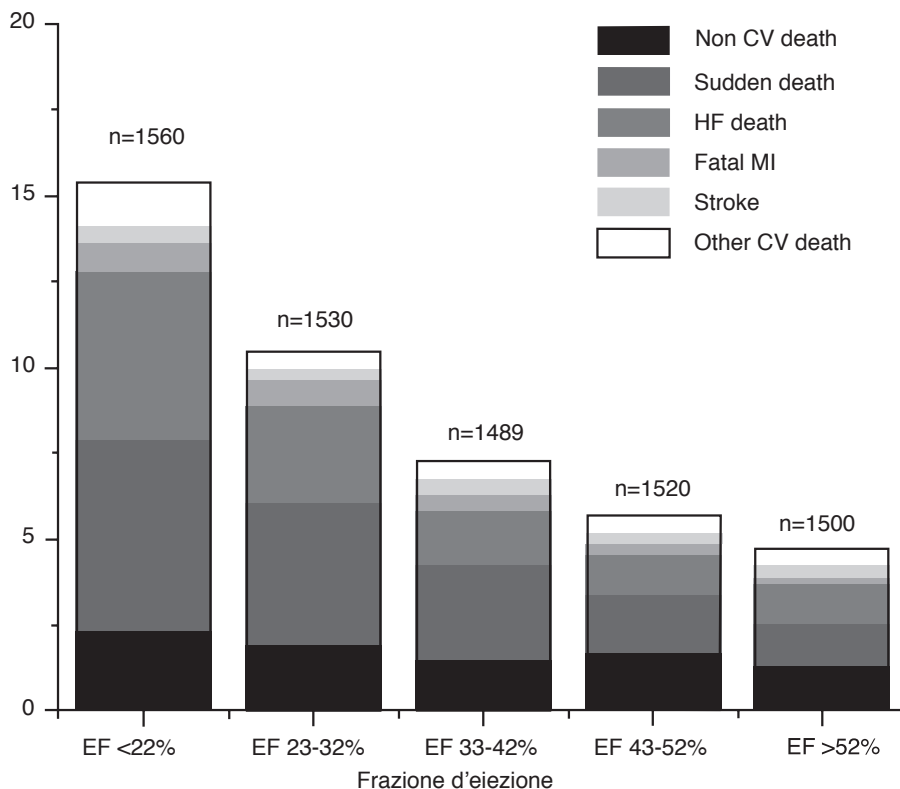


Fig. 3. Incidenza annuale di morti, classificate per le diverse cause, e scomposte a seconda dei valori di frazione d'eiezione nello studio CHARM. (Modificata da: Solomon SD, et al. *Circulation* 2005; 112:3738-3744).

l'estensione della patologia coronarica. Infatti, dallo studio VALIANT emerge che un'estesa patologia coronarica multivasale ha una stretta relazione con gli eventi cardiovascolari, ed in particolare con lo scompenso, indipendentemente dal valore di FE basale⁸. Infatti il 57% dei pazienti con patologia coronarica multivasale ha sviluppato scompenso durante la degenza⁸. Nell'IMA, un'analisi prospettica di 6 studi del gruppo TAMI ha evidenziato che i pazienti che sviluppavano scompenso cardiaco durante il ricovero avevano con maggior frequenza una malattia coronarica multivasale²⁶. Queste evidenze ribadiscono il ruolo prognostico negativo dell'anatomia coronarica e possono far pensare che una tempestiva rivascularizzazione può prevenire la comparsa di ischemia e di conseguenza ridurre il rischio di eventi o l'estensione del danno miocardico.

In genere, la progressione della disfunzione sistolica è attribuita ad un rimodellamento ventricolare sfavorevole, svincolato dalle cause originarie (ipertensione, diabete, cardiopatia ischemica, etc.) che l'hanno determinata⁹. Le indicazioni al trattamento hanno puntualmente seguito questo orientamento nel corso degli anni. Oggi è invece chiaro che gli stessi fattori che hanno determinato la disfunzione contrattile contribuiscono poi pesantemente alla sua progressione⁹. Infatti, è assodato che la presenza e l'estensione della patologia

coronaria accelerano la progressione dello scompenso⁹. Felker ha valutato il quadro angiografico di 1921 pazienti con scompenso inseriti nel Duke database ed ha dimostrato che ad una maggiore estensione della patologia coronarica corrisponde un sensibile peggioramento della prognosi⁷. Dopo un infarto poi, la comparsa di fibrosi e la dilatazione ventricolare determinano un'attivazione neuroormonale ed un rimodellamento ventricolare che contribuiscono al progressivo deterioramento del restante miocardio vitale²⁷. L'ischemia residua può poi contribuire alla progressione della disfunzione contrattile senza un chiaro evento clinico precipitante^{9,27}.

Da queste valutazioni si comprende che decidere quale delle due variabili (patologia multivasale e ridotta contrattilità) abbia il maggior peso prognostico e quanto sia il peso dell'una rispetto all'altra, è estremamente difficile. Certamente i dati storici del CASS attribuiscono una valenza prognostica peggiore alla disfunzione sistolica rispetto all'estensione della patologia coronarica¹². I dati più recenti confermano questo orientamento. Se ritorniamo infatti ai già citati studi sulla PCI primaria nell'IMA vediamo che la FE basale <40% ha un peso prognostico negativo quasi doppio rispetto alla patologia multivasale¹⁵ (Fig. 4). Questo peso prognostico maggiore della ridotta contrattilità è comprensibile visto che, mentre una buona parte dei danni legati all'estensione della coronaropatia può essere limitata da un'efficace rivascolarizzazione, una severa disfunzione contrattile è più difficile da recuperare ed espone comunque ad un elevato rischio di evoluzione negativa nel caso avvenga un nuovo evento.

In conclusione, la disfunzione contrattile non rappresenta solo un potente predittore di rischio nel paziente multivasale, ma costituisce soprattutto un criterio fondamentale per la selezione delle strategie terapeutiche in questi soggetti. Questo punto verrà rapidamente sviluppato nei prossimi paragrafi.

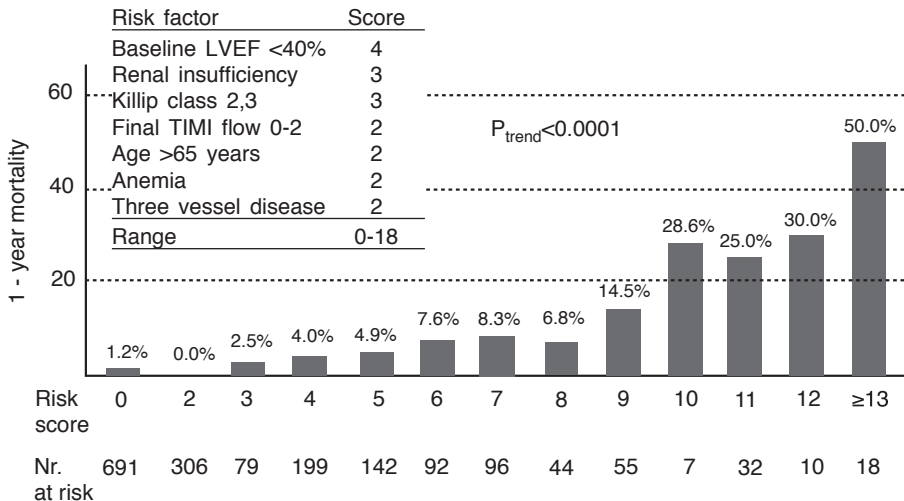


Fig. 4. Il Cadillac Risk Score e la corrispondente mortalità ad un anno nei pazienti trattati con PCI primaria per infarto. Le variabili incluse nel punteggio rappresentano quelle predittive all'analisi multivariata ed il punteggio attribuito è proporzionale all'OR. (Modificata da: Halkin A, et al. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1397-1405).

Il trattamento del paziente multivasale con disfunzione contrattile

La rivascolarizzazione miocardica nel paziente multivasale consente di controllarne i sintomi e l'ischemia, di migliorarne il tasso di mortalità e la morbilità¹⁴. Questi benefici della rivascolarizzazione completa sui sintomi clinici sono evidenti indifferentemente dal profilo di rischio, mentre quelli sulla mortalità sono maggiori nei soggetti con un quadro anatomico più compromesso (malattia di 3 vasi e/o del tronco comune e/o coinvolgimento del ramo discendente anteriore)^{14,28,29}. A guardar bene, questo vantaggio nei pazienti con normale contrattilità è modesto, ma cresce progressivamente al ridursi della FE³⁰.

Uno studio di confronto effettuato su 5824 pazienti trattati con terapia medica o bypass e seguiti nel Duke University Cardiovascular Database, ha documentato che i soggetti con la peggior funzione sistolica (<35%) avevano il maggior beneficio dal bypass (sopravvivenza a 10 anni del 46% con il bypass e del 27% con la terapia medica, rispettivamente)³¹. Questo vantaggio era minore per i soggetti con una FE compresa tra 35 e 50% (sopravvivenza a 10 anni del 62% vs. 50% se trattati con la terapia medica)³¹.

Qualche incertezza rimane nell'accettare in modo inconfutabile queste evidenze, visto che esse derivano da studi osservazionali, di piccole dimensioni e spesso datati. Infatti, i principali studi randomizzati di confronto tra chirurgia e terapia medica hanno praticamente escluso dall'arruolamento i pazienti con disfunzione contrattile o si sono limitati alle forme più lievi (FE >35% nel CASS), temendo che una severa disfunzione contrattile aumentasse in modo proibitivo i rischi dell'intervento³⁰. Non vi è dubbio che i pazienti con una ridotta contrattilità hanno una mortalità operatoria più alta dei soggetti con funzione sistolica normale³². In 6630 pazienti sottoposti ad intervento di bypass isolato e seguiti nel registro CASS, la mortalità operatoria è stata del 2.3%, ma passava dall'1.9% dei soggetti con FE \geq 50% al 6.7% dei pazienti con FE <19%³³. Oggi i risultati sono migliori, ma assai poco omogenei. Si passa infatti dagli ottimi risultati (mortalità operatoria <4%) dei centri con forte attitudine ad affrontare questo tipo di pazienti o quando coesistono poche comorbilità, a valori ben superiori quando vengono trattati in urgenza soggetti molto compromessi^{30,34}. Tuttavia questi miglioramenti delle tecniche chirurgiche, della gestione peri-procedurale e l'introduzione selettiva della PCI in questo contesto, fanno sì che oggi la coesistenza di una ridotta contrattilità nel multivasale non rappresenti più un limite alla rivascolarizzazione, ma piuttosto sia uno stimolo ad approfondire la valutazione diagnostica per meglio identificare i soggetti da trattare aggressivamente⁹.

La selezione del paziente multivasale con ridotta contrattilità

Se la rivascolarizzazione miocardica migliora la prognosi dei pazienti con una ridotta contrattilità, è difficile identificare quali, tra questi pazienti, possono maggiormente beneficiarne^{35,36}. In alcuni casi, infatti, la ridotta contrattilità può essere secondaria ad un infarto ed alla necrosi e fibrosi che ne conseguono, accompagnate o meno dal rimodellamento ventricolare^{27,36}. In altri pazienti invece, la ridotta contrattilità può essere determinata da ampie aree di tessuto vitale, ma non funzionante per la presenza di miocardio ibernato^{37,38}. In

questo caso la rivascolarizzazione può recuperare una quota consistente di tessuto ^{30,36}. Distinguere la disfunzione contrattile legata alla perdita di tessuto miocardico ed alla fibrosi da quella secondaria ad un'ampia quota di miocardio vitale, ma disfunzionante, è cruciale ^{30,36}. Infatti, la mancata identificazione dei pazienti con una disfunzione contrattile reversibile può non solo far perdere l'occasione di recuperare ampie porzioni di tessuto miocardico, ma può portare ad un danno cellulare irreversibile e ad una sua progressione. La ricerca del tessuto vitale non è vana, in quanto nei soggetti con ridotta contrattilità su base ischemica, il tessuto vitale può essere presente anche nel 60% dei casi e, se presente, è prevedibile che si assista ad un consistente miglioramento della funzione sistolica nel 25-40% di questi pazienti, se rivascolarizzati ^{38,39}. Oggi, la presenza di tessuto miocardico vitale può essere valutata da diverse tecniche non invasive quali quelle radionucleari (scintigrafia miocardica, PET), l'eco-dobutamina e la risonanza magnetica ^{39,41} (Tabella I).

Tabella I - Parametri clinici per la valutazione del miocardio vitale.

Parametri clinici	Test diagnostico	Metodo alternativo
Ispessimento diastolico della parete VSn	Eco	TAC, RM
Ispessimento sistolico della parete VSn	Eco	TAC, RM, SPECT gated
Contrattilità segmentaria	Eco	TAC, RM, SPECT gated
Perfusione segmentaria	SPECT	PET, RM
Metabolismo miocardico	PET	SPECT
Integrità della membrana cellulare	SPECT	PET
Riserva contrattile	Dobutamina, Eco	Ventricolografia, TAC, RM

La PET è considerata la metodica di riferimento per la valutazione della vitalità miocardica, vista la sua sensibilità, ma nella pratica clinica corrente sono maggiormente utilizzate la scintigrafia miocardica e l'Eco-dobutamina ³⁹⁻⁴². Tradizionalmente, le tecniche radionucleari sono ritenute più sensibili nell'individuare il tessuto vitale, mentre l'eco-dobutamina è ritenuta maggiormente specifica ³⁹.

Questa discrepanza nasce dal fatto che le metodiche valutano diverse entità di danno ultrastrutturale: la risposta inotropica alla dobutamina viene persa dai miociti prima di quando accada per l'integrità della membrana cellulare (registrata dalla SPECT) o la capacità di utilizzare il glucosio (PET). Questo non impedisce che le diverse informazioni siano in realtà complementari: se da una parte la presenza di una buona risposta contrattile con la dobutamina segnala la possibilità di ottenere un rapido e consistente recupero della funzione sistolica dopo la rivascolarizzazione, dall'altra la documentazione di integrità della membrana cellulare in un ampio territorio può correlare meglio con la prognosi a lungo termine ³⁹. Allman ha riassunto in un'ampia metanalisi di 24 studi il significato della valutazione della vitalità (ottenuta con la SPECT, la PET o l'eco-dobutamina) in 3088 pazienti con una FE media del 32% seguiti per 25 mesi ⁴³.

Lo studio ha evidenziato che nei pazienti con miocardio ibernato vi è un consistente miglioramento della prognosi dopo la rivascolarizzazione, soprattutto se coesiste una severa disfunzione sistolica ⁴³ (Fig. 5).

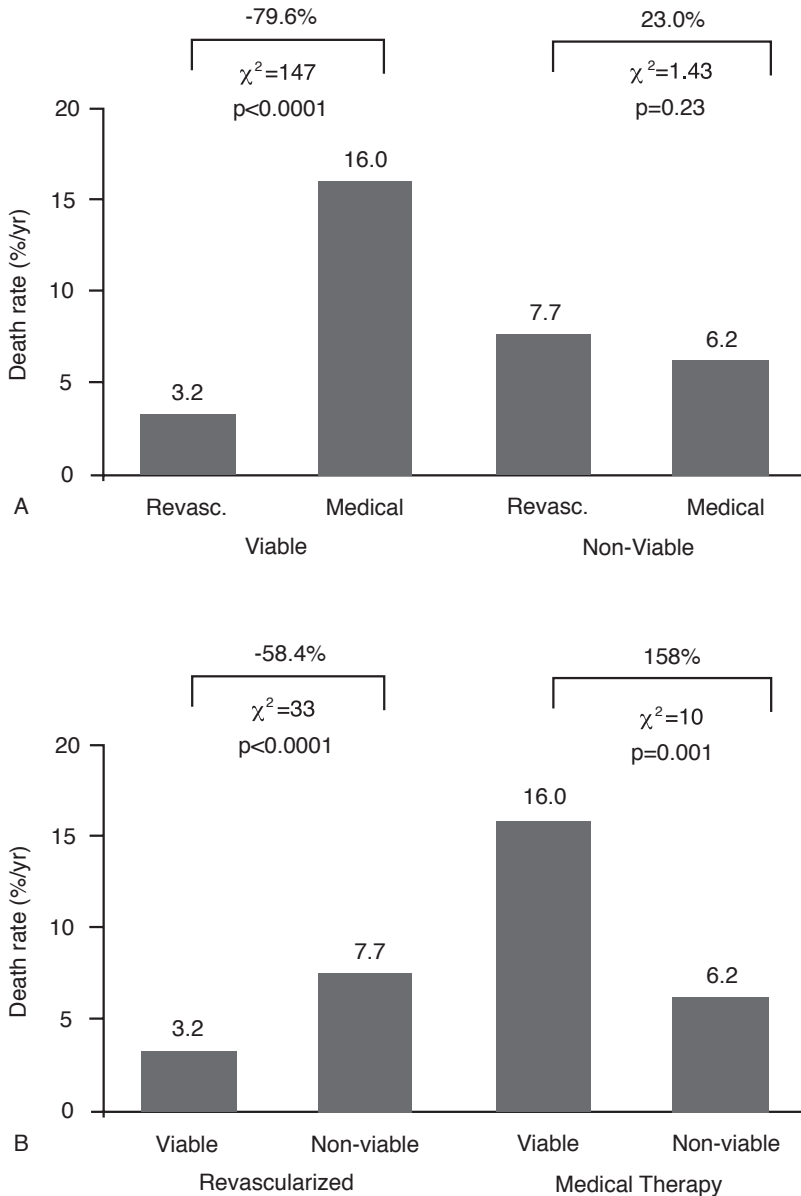


Fig. 5.

- A) Mortalità dei pazienti con o senza vitalità miocardica sottoposti a rivascolarizzazione od a terapia medica. Vi è una riduzione del 79.6% della mortalità per i pazienti con miocardio vitale sottoposti a rivascolarizzazione. Al contrario, nei pazienti senza vitalità non vi erano differenze sostanziali tra rivascolarizzati e trattati conservativamente.
- B) Rivalutazione dei medesimi dati a seconda del trattamento (rivascolarizzazione vs. terapia medica). La mortalità è inferiore quando la rivascolarizzazione è effettuata nei soggetti con miocardio vitale; accade esattamente l'opposto se i soggetti con vitalità sono trattati conservativamente. (Modificata da: Allman KC, et al. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1151-1158).

Altri studi integrano queste informazioni aggiungendo che dobbiamo attenderci un miglioramento funzionale dopo la rivascularizzazione quando la quota di miocardio vitale ma disfunzionante, alla PET, è almeno pari al 18% della massa ventricolare, mentre nessun beneficio è atteso quando la quota di miocardio vitale è inferiore a questo valore o addirittura assente (Fig. 6) ⁴²⁻⁴⁴.

Oltre la rivascularizzazione nella malattia coronarica multivasale con ridotta contrattilità

Abbiamo visto che la selezione dei pazienti con patologia coronarica multivasale e disfunzione contrattile da avviare alla rivascularizzazione è cruciale ³⁵. Infatti, se i benefici della rivascularizzazione sono prevedibili nei pazienti con ampie zone di tessuto miocardico vitale, non altrettanto accade ai soggetti privi di ampie aree di miocardio vitale e/o quando l'anatomia coronarica non è idonea alla rivascularizzazione ^{45,46}. In questi casi la prognosi è particolarmente sfavorevole. In secondo luogo, gli stessi benefici auspicati per i pazienti rivascularizzabili derivano da studi datati, dove non è stato valutato il contributo di nuove tecniche ³⁰.

Per questi motivi le linee guida più recenti non pongono indicazioni precise per la gestione dei pazienti multivasali con disfunzione sistolica ³⁰. Esse segnalano invece la forte attesa di nuovi studi randomizzati quali lo STICH,

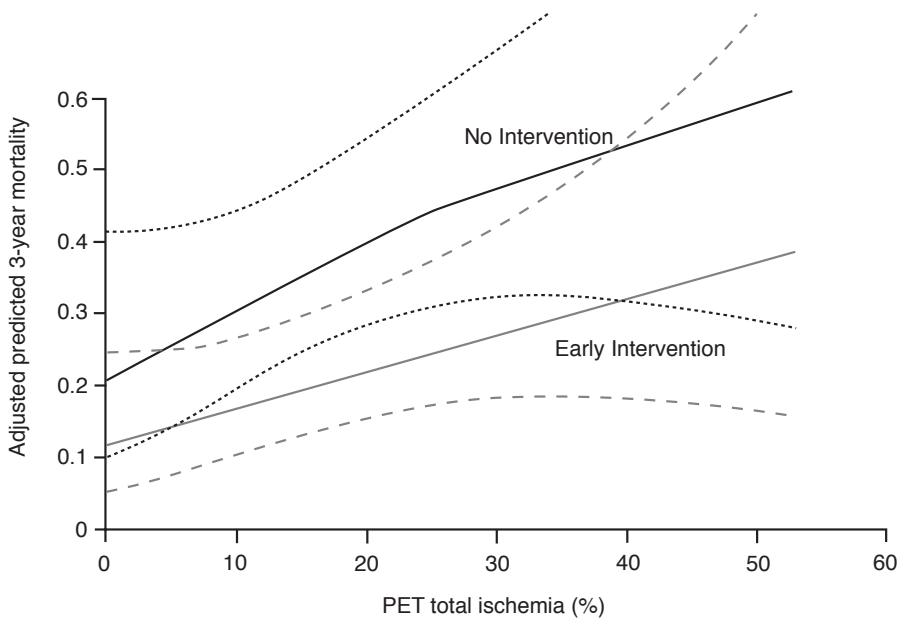


Fig. 6. Relazione tra mortalità a 3 anni, quota di miocardio disfunzionante, ma vitale (ischemico o ibernato) riscontrato alla PET ed effetti della rivascularizzazione precoce rispetto alla terapia medica. I pazienti sottoposti a rivascularizzazione precoce hanno un vantaggio direttamente proporzionale alla quota di miocardio vitale. (Modificata da: Tarakji KG, et al. *Circulation* 2006; 113:230-237).

l'HEART-UK ed il PPAR-2, i quali confronteranno gli effetti della terapia farmacologica e del bypass (e/o di altre tecniche chirurgiche) nei pazienti con scompenso, FE <35% e malattia coronarica rivascolarizzabile⁴⁷⁻⁴⁹. A complicare ancor di più le scelte terapeutiche contribuisce poi la grande incertezza che sussiste nella gestione dei pazienti con malattia multivasale non rivascolarizzabile e ridotta funzione contrattile. Infatti, contrariamente ai soggetti con anatomia sfavorevole, ma con normale funzione sistolica, i quali possono tollerare meglio un nuovo evento, quelli con ridotta FE hanno una prognosi decisamente infausta.

In questi casi, numerosi studi hanno documentato una consistente riduzione della mortalità (30-50%) con l'impianto dell'AICD⁵⁰. Purtroppo le scelte non sono facili, in quanto popolazioni e contesti clinici possono essere estremamente eterogenei. Da una parte, infatti, vi sono i pazienti osservati ad alcuni mesi di distanza dall'IMA e non candidati alla rivascolarizzazione, dove le indicazioni all'AICD sono inequivocabili⁵⁰. Dall'altra, invece, vi sono i soggetti osservati poco dopo l'IMA, nei quali sussiste un vero paradosso tra un forte rischio di morte improvvisa proprio nei primi mesi (mese) dall'evento e l'assenza di un chiaro beneficio dell'impianto precoce dell'AICD secondo gli studi effettuati (DINAMIT)^{24,51}. Probabilmente questa discrepanza può essere attribuita al fatto che molti degli eventi precoci osservati dopo l'IMA sono dovuti ad una persistente instabilità della placca^{31,52}. Il già accennato recupero della funzione sistolica riduce poi progressivamente il profilo di rischio di questi soggetti, interferendo con i risultati dei trattamenti^{3,21,52}.

Questi fenomeni estremamente interessanti potrebbero motivare l'utilizzo di presidi temporanei per il trattamento della morte improvvisa, come viene correntemente studiato nel progetto dell'istituto NHLB, o richiedere la ristrutturazione di rischio alcuni mesi dopo l'evento^{9,52}. Non dimentichiamo poi che il profilo di rischio di questi soggetti cambia qualora siano sottoposti alla rivascolarizzazione. Lo studio CABG-Patch ed il MADIT-II documentano che la rivascolarizzazione miocardica ha un ruolo importante nella prevenzione della morte improvvisa, indipendente dall'AICD almeno nel breve periodo⁵²⁻⁵⁵.

Infatti, in questi studi l'AICD non ha evidenziato alcun beneficio quando viene impiantato nei primi 6 mesi dalla rivascolarizzazione, diversa l'efficacia se viene impiantato successivamente. Se confermati, questi dati raccomandano una certa prudenza nell'impianto dell'AICD in prevenzione primaria nei primi 6 mesi dalla rivascolarizzazione. Dopo questo periodo occorre ristrutturare il paziente, valutando il recupero della funzione sistolica ottenuto grazie alla rivascolarizzazione, in quanto è possibile che per molti tale recupero sia sostanziale ed il valore della FE potrebbe non rientrare più nei criteri d'impianto dell'AICD^{55,56}.

Conclusioni

Patologia coronarica multivasale e ridotta funzione contrattile sono variabili strettamente correlate che condizionano la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica. L'esatto peso prognostico dell'una o dell'altra variabile è difficile da valutare, ma il concetto che quanto peggiore è la funzione sistolica, tanto maggiore è il suo peso prognostico rispetto a quello dell'estensione

della patologia coronarica, rimane valido. Purtroppo, spesso nella pratica clinica la ridotta contrattilità rappresenta un pesante limite ai trattamenti, quando invece dovrebbe costituire un chiaro invito a ricercare con cura la quota di tessuto recuperabile con la rivascolarizzazione o a selezionare i soggetti con indicazioni ad altri presidi terapeutici in grado di migliorare una prognosi così sfavorevole.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Antman EM, Cohen M, Barnick PJ, et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST-elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *J Am Med Assoc* 2000; 284:835-842
- 2) *Bart BA, Shaw LK, McCants CB, et al.* Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1002-08
- 3) *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 $\leq 30\%$ should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111:2537-42
- 4) *Moss AJ.* Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Everyone with an ejection fraction $\leq 30\%$ should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111:2542-49
- 5) *St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al.* Cardiovascular death and left ventricular remodelling 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; 96:3294-99
- 6) *Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al.* Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005; 112:3738-3744
- 7) *Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM.* A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:210-218
- 8) *Janardhanan R, Kenchaiah S, Velazquez EJ, et al. for the VALIANT Investigators.* Extent of coronary artery disease as a predictor of outcomes in acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *Am Heart J* 2006; 152:183-189
- 9) *Gheorghide M, Sopko G, De Luca L, et al.* Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006; 114:1202-13
- 10) *Casella G, Di Pasquale G.* Rivascolarizzazione coronarica: quale, a chi, come e quando? *Ital Heart J* 2005; 6 (suppl.3):28S-35S
- 11) *Casella G, Greco C, Maggioni AP, Di Pasquale G.* La prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute: stiamo disattendendo le linee guida? *G Ital Cardiol* 2006; 7:176-185
- 12) *Emond M, Mock MB, Davis KB, et al.* Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; 90:2645-57
- 13) *Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S.* Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina. Review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003; 108:2439-45
- 14) *Patil CV, Nikolsky E, Boulos M, Grenadier E, Beyar R.* Multivessel coronary artery disease: current revascularization strategies. *Eur Heart J* 2001; 22:1183-97

- 15) *Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al.* Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1397-1405
- 16) *The Multicenter Postinfarction Research Group.* Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:331-336
- 17) *Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al.* Prediction of sudden death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:652-658
- 18) *Forrester JS, Wyatt HL, Daluz PL, et al.* Functional significance of regional ischemic contraction abnormalities. *Circulation* 1976; 54:64-71
- 19) *Virmani R, Burke AP, Farb A.* Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol* 2001; 10:211-238
- 20) *Pascale F, Taffe P, Regamey C, Kappenberger L, Fromer M.* Reduced ejection fraction after myocardial infarction. Is it sufficient to justify implantation of a defibrillator? *Chest* 2005; 128:2626-2632
- 21) *Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, et al.* Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Inter Med* 2001; 134:451-458
- 22) *Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al.* Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-81
- 23) *Thygesen K, Uretsky BF.* Acute ischaemia as a trigger of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2004; 6 (Suppl.D):D88-D90
- 24) *Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, et al.* For the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352:2581-88
- 25) *Gorgels AP, Gijsbers C, De Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ.* Out-of-hospital cardiac arrest - the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest registry. *Eur Heart J* 2003; 24:1204-09
- 26) *O'Connor CM, Hathaway WR, Bates E, et al.* Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J* 1997; 133:663-673
- 27) *Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA.* Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006; 367:356-367
- 28) *Chaitman BR, Fischer LD, Bourassa MG, et al.* Effects of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease: a report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol* 1981; 48:765-777
- 29) *Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, et al.* Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:487-495
- 30) *Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al.* ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American College of Cardiology Web Site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/cabg/cabg.pdf>
- 31) *Muhlbaier LH, Pryor DB, Rankin JS, et al.* Observational comparison of event-free survival with medical and surgical therapy in patients with coronary artery disease: 20 years of follow-up. *Circulation* 1992; 86 (Suppl II):II-198-204
- 32) *Yau TM, Fedak PWM, Weisel RD, et al.* Predictors of operative risk for coronary

- bypass operations in patients with left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:1006-13
- 33) *Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, et al.* Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the collaborative study in coronary artery surgery (CASS). *Circulation* 1981; 63:793-802
 - 34) *Baker D, Jones R, Hodges J, et al.* Management of heart failure: the role of revascularization in treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Med Assoc* 1994; 272:1528-34
 - 35) *Gibbons RJ, Chareonthaitawee P, Bailey KR.* Revascularization in systolic heart failure. A difficult decision. *Circulation* 2006; 113:180-182
 - 36) *Di Carli MF, Hachamovitch R, Berman DS.* The art and science of predicting postrevascularization improvement in left ventricular (LV) function in patients with severely depressed LV function. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1744-47
 - 37) *Bonow RO.* Myocardial viability and prognosis in patients with ischemic left ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1159-62
 - 38) *Bonow RO.* The hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75:17A-25A
 - 39) *Bax JJ, van der Wall EE, Harbison M.* Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation. *Heart* 2004; 90 (suppl. V):26-33
 - 40) *Bax JJ, Podelmans D, Rambaldi R, et al.* Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:163-169
 - 41) *Rambaldi R.* New non-invasive imaging techniques to quantify ventricular function: reappraisal of dobutamine stress echocardiography. Ed. Erasmus University, Rotterdam, 2000
 - 42) *Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, et al.* Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 113:230-237
 - 43) *Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE.* Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1151-58
 - 44) *Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA, Gibbons RJ.* Revascularization in severe left ventricular dysfunction. The role of viability testing. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 567-574
 - 45) *Stahle E.* Patients with ischemic heart disease and severe left ventricular dysfunction - who should not be revascularized? *Eur Heart J* 2000; 21:101-103
 - 46) *Cordeiro de Rocha AS, Rodrigues Dassa NP, Manassa Pittella FJ, et al.* High mortality associated with precluded coronary bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease. *Circulation* 2005; 112 (suppl. I):328-331
 - 47) *Joyce D, Loebe M, Noon GP, et al.* Revascularization and ventricular restoration in patients with ischemic heart failure: the STICH trial. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18:454-457
 - 48) *Cleland JG, Freemantle N, Ball SG, et al.* The Heart Failure Revascularization Trial (HEART): rationale, design and methodology. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:295-303
 - 49) *Beanlands R, Nichol G, Ruddy TD, et al.* Evaluation of outcome and cost-effectiveness using an FDG PET-guided approach to management of patients with coronary disease and severe left ventricular dysfunction (PARR-2): rationale, design, and methods. *Control Clin Trials* 2003; 24:776-794
 - 50) *Goldberger I, Lampert R.* Implantable cardioverter-defibrillators. Expanding indications and technologies. *J Am Med Assoc* 2006; 295:809-818
 - 51) *Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.* Prophylactic use of an implantable car-

- dioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:2481-88
- 52) *Buxton AE*. Sudden death after myocardial infarction - who needs prophylaxis, and when? *N Engl J Med* 2005; 352:2638-40
 - 53) *Bigger JT, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators*. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337:1569-75
 - 54) *Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al*. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1811-17
 - 55) *Gillis AM*. Tincture of time. When to implant a prophylactic cardioverter-defibrillator following coronary revascularization? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1818-19
 - 56) *Weintraub WS*. Revascularization versus implantable cardioverter-defibrillators to prevent sudden death in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104:1457-58