

FATTORI SCATENANTI E AGGRAVANTI LO SCOMPENSO CARDIACO: ARITMIA, ANEMIA, IPERTIROIDISMO, INFEZIONE INTERCORRENTE, ETC.

M. Frigerio, S. Galvanin

**Cardiologia 2 – Insufficienza Cardiaca e Trapianto,
Dipartimento Cardiologico “A. De Gasperis”,
A.O. Ospedale Niguarda-Ca’ Granda, Milano.**

L’insufficienza cardiaca è una sindrome ad elevata prevalenza, specie nei soggetti anziani. La realtà italiana si può riassumere nei seguenti numeri: 3 milioni di individui affetti da ICC con età media 76 anni (dati ricavati dal sito del Ministero della salute: www.ministerosalute.it). Poiché l’insorgenza di molte patologie è correlata all’età, è facilmente comprensibile che l’insufficienza cardiaca si associ frequentemente ad altre comorbidità, alcune delle quali hanno un impatto sfavorevole sulla progressione della disfunzione cardiaca, sui sintomi e sulla prognosi. Inoltre il paziente con insufficienza cardiaca è esposto al rischio di deterioramento acuto o progressivo in caso di eventi clinici intercorrenti, o per peggioramento delle comorbidità.

Le comorbidità devono essere note e tenute presenti nella gestione del paziente con insufficienza cardiaca cronica, perché possono condizionare le scelte terapeutiche e la pianificazione del follow-up. Di fronte a un paziente con scompenso acuto, la ricerca dei fattori scatenanti o facilitanti la riacutizzazione è importante per il trattamento dell’episodio acuto e per la successiva prevenzione delle recidive.

In questa relazione verranno prima trattati i fattori che possono precipitare la riacutizzazione dello scompenso, e successivamente le comorbidità più frequenti che possono modificare l’andamento, la gestione e la prognosi dell’insufficienza cardiaca. La storia naturale dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica si caratterizza per un alternarsi di periodi di stabilità e di episodi di scompenso acuto. Tra queste fasi vi è spesso un continuum rappresentato da un deterioramento progressivo; pertanto la schematizzazione proposta può sembrare rigida. Tuttavia è utile ai fini espositivi e operativi, perché ricalca in qualche modo il nostro punto di vista di clinici nei contesti nei quali osserviamo il paziente (pronto soccorso, ricovero versus ambulatorio).

Fattori precipitanti la riacutizzazione dello scompenso.

I ricoveri per scompenso acuto o peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica rappresentano la prima causa di ospedalizzazione medica dopo il parto naturale. Una percentuale non trascurabile dei dimessi, in genere uguale o superiore al 30%, va incontro a un nuovo ricovero nei sei mesi successivi. Da qui l'importanza di inquadrare e trattare correttamente il paziente fin dall'ingresso, e di cercare di prevenire le recidive alla dimissione.

La ricerca dei fattori precipitanti lo scompenso è un criterio per la valutazione della qualità delle cure ¹. Naturalmente, la prevalenza dei diversi fattori varia in rapporto alle caratteristiche della popolazione osservata e ai fattori ricercati sistematicamente. I fattori precipitanti possono essere schematicamente suddivisi nei seguenti gruppi:

1. fattori comportamentali: ad es. ridotta aderenza alle cure e/o alle limitazioni consigliate riguardo l'introito di liquidi e di sale
2. danno da farmaci: ad es. antiinfiammatori non steroidei, calcioantagonisti, beta-bloccanti, antiaritmici...
3. problemi cardiaci: ad es. aritmie, ischemia, ipertensione non controllata...
4. problemi extracardiaci: ad es. infezioni, ipertiroidismo, anemia...

La prevalenza dei fattori sopraelencati in diverse casistiche pubblicate negli ultimi dieci anni è riassunta nella tabella I ²⁻⁷.

I primi due gruppi di fattori scatenanti possono essere oggetto di prevenzione con un programma di educazione intensiva (e periodicamente rinforzata) del paziente, e con una maggiore attenzione al paziente nella sua globalità e una migliore cultura dei medici, siano essi specialisti o medici di medicina generale, riguardo all'uso dei farmaci e ai loro effetti indesiderati.

Meno facile sembra prevenire l'insorgenza di aritmie o di ischemia.

L'aritmia più frequentemente associata al peggioramento del compenso è la fibrillazione atriale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, la presenza di fibrillazione atriale per lo più si associa a una prognosi peggiore ⁸. Di converso, la fibrillazione atriale come fattore scatenante lo scompenso sembra condizionare una ridotta probabilità di morte almeno a breve termine nei pazienti con scompenso acuto ⁹. Questo perché, probabilmente, rappresenta un fattore trattabile, risolvibile o per lo meno controllabile, per cui è prevedibile che il paziente riguadagni una condizione di compenso.

Per quanto riguarda gli episodi ischemici, è effettivamente difficile prevenirli e ancor più prevederli. La loro prevalenza come fattore scatenante (dal 6 al 33% nelle casistiche riportate nella tabella I) e l'importanza di un corretto trattamento dell'ischemia acuta per limitarne l'impatto prognostico, dovrebbero farci riflettere in merito al nostro approccio allo scompenso cardiaco: nel paziente cronico vi è spesso un atteggiamento abitudinario, unicamente mirato al trattamento dei sintomi (dispnea, congestione), senza approfondimento diagnostico. La prevenzione delle recidive ischemiche si fonda sugli stessi principi utilizzati nella popolazione generale dei coronaropatici; tuttavia non è noto se i farmaci siano egualmente efficaci nel sottogruppo di soggetti con insufficienza cardiaca. Recentemente, nello studio CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) la rosuvastatina non si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza di nuovi episodi ischemici né di modificare significativamente la sopravvivenza in pazienti ultrasessantenni con insufficienza

Tabella I - Studi selezionati per l'identificazione dei fattori precipitanti il peggioramento /riospedalizzazione dell'insufficienza cardiaca. Fonte: European H J (2002) 23, 842-845

	GHALI et al	OPASICH et al	CHIN et al	MICHALSEN et al	TSUYUKI et al
N° PZ ARRUOLATI	101	304	435	179	768
DATA DELLO STUDIO	1985	1992-94	1993-94	1994-95	1995-98
ETÀ' MEDIA PZ (DS)	59 (14)	53 (1)	69% > 60 aa	75.4 (9.9)	63 (11)
SESSO MASCHILE (%)	5	87	53	52	83
SETTING DI ARRUOLAMENTO	Ospedali pubblici a servizio di classe operaia e minoranze etniche (Chicago)	Unità di scompenso inserite nel progr. di TxC	Centri di secondo e terzo livello inseriti nel progr. di TxC (Boston)	Ospedali pubblici per la popolazione generale (Berlino)	Pazienti arruolati nello studio pilota RESOLVD (Italia)
DISEGNO DELLO STUDIO	Intervista, esame clinico, e revisione documentazione clinica di serie consecutive pazienti ricoverati per scompenso acuto in nota ICC	Follow-up prospettico di pazienti con insuff. cardiaca in peggioramento ed in (r-) valutazione per eventuale candidatura a TxC	Revisione documentazione clinica di ricoveri consecutivi per scompenso	Intervista e revisione documentazione clinica di serie consecutive pazienti ricoverati per scompenso acuto su nota ICC	Analisi prospettica dei fattori precipitanti lo scompenso in pazienti con insufficienza cardiaca in progressione e FE <40%
FATTORI PRECIPITANTI					
Non compliance dieta/terapie	64	15	21	42	29
Ischemia	6	14	33	13	10
Terapia inadeguata/fattori iatrogeni	21	10	ND	12	25
Aritmie	29	24	8	6	13
Iperensione non controllata	44	ND	15	6	2
Infezioni polmonari	12	23	16	ND	11
Miscellanea	27	5	ND	6	66
Cause non identificate	ND	9	34	15	ND
	Non mutualmente esclusivo		Non mutualmente esclusivo		Non mutualmente esclusivo

Legenda

ICC: insufficienza cardiaca cronica - ND: dato non disponibile - DS: deviazione standard - FE: frazione di eiezione % - TxC: trapianto cardiaco

cardiaca di eziologia ischemica ⁹. In quest'ambito si attendono i risultati dello studio GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure Study) ¹⁰.

Il quarto gruppo di fattori scatenanti è costituito da patologie extracardiache acute o croniche, in aggravamento. Si tratta di un gruppo di condizioni estremamente eterogenee, tra cui prevalgono le infezioni, e in particolare le infezioni polmonari. Queste verosimilmente colpiscono soprattutto in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), condizione frequentemente associata all'insufficienza cardiaca, che verrà trattata successivamente. La prevenzione si basa, oltre che su una buona terapia di fondo, sulla vaccinazione sistematica dei soggetti a rischio (anti-influenzale, anti-pneumococcica, ed eventualmente anche anti-haemophilus).

L'ipertiroidismo è meno frequente tra i fattori extracardiaci precipitanti lo scompenso, ma va tenuto presente perché può accelerare anche il deterioramento generale del paziente, e quindi può necessitare di un trattamento aggressivo.

L'anemia acuta è certamente peggio tollerata nei soggetti con insufficienza cardiaca, rispetto alla popolazione generale. Si tratta di una condizione facilmente riconoscibile con gli esami di routine. Anche in questo caso sarà importante un approccio globale (cardiologico e internistico) al paziente, per accertare e se possibile correggere le cause dell'anemizzazione.

Comorbidità aggravanti la prognosi dell'insufficienza cardiaca cronica

Nonostante i progressi della terapia farmacologica e con devices elettrici, l'insufficienza cardiaca cronica resta una condizione gravata da elevata morbilità e mortalità. In questo quadro, le comorbidità giocano verosimilmente ruoli molteplici: in primo luogo aggravano "per se" la prognosi del paziente; in secondo luogo almeno alcune di esse (in particolare l'insufficienza renale e la BPCO) limitano, a torto o a ragione, l'impiego dei trattamenti raccomandati ¹¹; infine, espongono maggiormente il paziente al rischio degli effetti indesiderati dei farmaci ¹².

Insufficienza cardiaca e insufficienza renale

Fra i pazienti ricoverati per scompenso cardiaco, l'insufficienza renale è presente nel 20-40% dei casi, mentre in una quota compresa tra il 27% ed il 45% si manifesta un deterioramento acuto della funzione renale durante il ricovero ^{13,14}. Il danno renale, sia acuto sia cronico, si correla con un aumentato rischio di morte e riospedalizzazione per recidiva di scompenso. Secondo i risultati di un'ampia meta-analisi di Smith et al condotta su 80.000 pazienti con insufficienza cardiaca ¹⁵, più del 50% di essi presentava una disfunzione renale di qualunque grado (nel 29% dei casi con GFR < 53 ml/min). La prevalenza dell'insufficienza renale era superiore nei soggetti ricoverati per scompenso rispetto a quelli ambulatoriali. Fra i casi di cui era noto il follow-up ad un anno, la percentuale di decessi ammontava al 26% nei pazienti con funzione renale conservata, 42% nei pazienti con danno renale di qualsiasi grado (51% nel sottogruppo con IR moderata-severa). Inoltre, si è osservato che l'incremento dei valori di creatinina di 0.3 mg/dl rispetto al basale durante la degenza (o entro 15 giorni dalla data del ricovero) comportava un aumento sta-

tisticamente significativo del rischio di morte.

Con il termine di sindrome cardio-renale ¹⁶ si intende quella condizione nella quale la disfunzione cardiaca e quella renale si amplificano reciprocamente, accentuando la progressione del danno a carico di ciascuno dei due sistemi. Non sempre è facile distinguere quanto la disfunzione renale dipenda dalla bassa portata e quanto da un danno primitivo (parenchimale e/o vascolare). E non di rado cardiologo e nefrologo entrano in conflitto nella gestione del paziente.

Insufficienza cardiaca ed anemia

La prevalenza dell'anemia nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica varia in rapporto al valore di emoglobina impiegato come cut-off: (ad es. dal 4 al 22% in un'analisi retrospettiva della casistica SOLVD, considerando valori di Hb <12 g/dl oppure <13 g/dl). In ogni caso, la prevalenza dell'anemia aumenta con il peggiorare dell'insufficienza cardiaca (17% nei pz in classe NYHA I-II vs. 79% in quelli in classe NYHA IV). L'anemia può rappresentare un marcatore di severità dell'insufficienza cardiaca cronica: tra i suoi meccanismi patogenetici in questo contesto, oltre all'emodiluzione e alla frequente associazione con l'insufficienza renale, ricordiamo i fenomeni infiammatori e la malnutrizione ¹⁷.

Sono in corso studi designati per verificare l'efficacia del trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e anemia con fattori stimolanti l'eritropoiesi ¹⁸. Al presente, il loro impiego è giustificato nei pazienti affetti anche da insufficienza renale, in accordo con i criteri stabiliti dalle società scientifiche e dalle autorità regolatorie.

Insufficienza cardiaca e diabete mellito

Si sta affermando la concezione di malattia cardiaca secondaria al dismetabolismo diabetico, contraddistinta, sotto il profilo fisiopatologico, dalla comparsa di disfunzione ventricolare sinistra in assenza di coronaropatia diabetica (cardiomiopatia diabetica) ¹⁹. Questa condizione spesso non viene riconosciuta in fase sub-clinica, con conseguente ritardo nell'avvio dei trattamenti atti a contrastarne l'ulteriore evoluzione. Non a caso, la AHA e la ADA hanno di recente collaborato alla stesura di specifiche linee guida per la prevenzione della patologia cardiovascolare nel paziente diabetico.

Un livello di glicemia a digiuno superiore di 18 mg/dl rispetto ai valori normali comporterebbe un incremento del 10% del rischio di ricovero per scompenso anche in assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare ²⁰. Inoltre, da uno studio condotto su pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva per scompenso cardiaco, è emerso che livelli di glicemia attorno a 110 mg/dl sono in grado di ridurre del 34% la mortalità a breve termine rispetto a valori più elevati ²¹.

Insufficienza cardiaca e BPCO

La letteratura riporta una prevalenza della BPCO intorno all'11-16% nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca seguiti presso ambulatori dedicati, almeno del 20% in quelli gestiti nell'ambito della medicina generale (27% negli ultrasessantacinquenni), e del 41% in quelli ricoverati in reparti internistici ²².

La prognosi dei pazienti colpiti da entrambe le patologie è severa: la probabilità di andare incontro a scompenso risulta 4.5 volte superiore nei pazienti con pneumopatia rispetto a quelli senza. In una casistica di pz anziani (75% sopra i 75 anni) la mortalità ospedaliera è stata del 18% nei soggetti con BPCO, del 13% negli altri; anche la mortalità ad un anno si è dimostrata assai elevata (42%) ²³.

Tra i pazienti con BPCO, la causa più comune di ospedalizzazione e/o di mortalità è di natura cardiovascolare. Solo in una minoranza dei casi il ricovero o il decesso sono riconducibili a complicanze respiratorie. Talvolta cardiologo e pneumologo entrano in conflitto nella gestione terapeutica del paziente affetto da IC e BPCO perché alcuni dei tradizionali presidi farmacologici per la IC possiedono meccanismi farmacodinamici che li renderebbero sconsigliabili, sul piano strettamente teorico, nel soggetto con BPCO (e viceversa). Svariati studi hanno già ridimensionato i timori relativi a pericolose interazioni fra beta-bloccanti e beta-stimolanti e già si intravede la prospettiva di un loro impiego sicuro ed efficace anche nel paziente anziano con polipatologia ²⁴.

Peso delle comorbidità nella valutazione prognostica del paziente con insufficienza cardiaca

Nel campo dell'insufficienza cardiaca sta emergendo l'interesse verso score prognostici multiparametrici, allo scopo di discriminare sottogruppi di pazienti con diverso profilo di rischio, quindi con diverso fabbisogno in termini di tipologia ed intensità di cure. Nel 2006 è stato pubblicato il CardioVascular-Medicine Heart-Failure Index (CVM-HF Index) ²⁵: si tratta di uno score derivato da una coorte di 292 pazienti e validato in 515, arruolati sia nel contesto ambulatoriale sia all'atto della dimissione. Lo score include variabili cardiologiche e relative alle comorbidità (Tabella II), e sembra in grado di discriminare il rischio di mortalità a 1 anno (Tabella III). È in corso uno studio esteso a più di 10000 pazienti arruolati presso diversi ospedali italiani per verificare la generalizzazione di questo punteggio prognostico.

Tabella II - Variabili incluse nel CVM-HF Index e relativo punteggio

CARDIOVASCULAR MEDICE HEART FAILURE INDEX (CVM-HF INDEX)	
<i>Variabile</i>	<i>Punteggio</i>
Età (anni)	1 (per ogni decade > 40 anni)
Anemia	1
Iperensione	-1
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	1
Diabete mellito complicato	2
Insufficienza renale moderata-severa	1
Neoplasia in fase metastatica	4
Assenza di terapia con beta-bloccante	2
Assenza di terapia con ACE-I o ARBs	2
NYHA III/IV	2
Frazione di eiezione ≤ 20%	2
Malattia valvolare severa	2
Fibrillazione atriale permanente	1

Tabella III - Fasce di rischio, punteggi CVM-HF Index, rischio di mortalità a 12 mesi

CARDIOVASCULAR MEDICE HEART FAILURE INDEX (CVM-HF INDEX)		
<i>Fascia di rischio</i>	<i>Punteggio CVM-HF-INDEX</i>	<i>Mortalità a 12 mesi</i>
BASSO	< 6	4%
MEDIO	≥ 6 e ≤ 11	32%
ELEVATO	≥ 12 e ≤ 16	63%
MOLTO ELEVATO	≥ 17	96%

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Scott IA, Denaro CP, Flores JL et al.* Quality of care of patients hospitalized with congestive heart failure. *Int Med J* 2003; 33:140-51
- 2) *Chin M, Goldman L.* Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health* 1997; 87:643-8
- 3) *Michalsen A, Konig G, Thimme W.* Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998; 80:437-41
- 4) *Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JMO et al.* Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001; 161:2337-42
- 5) *Opasich C, Rapezzi C, Lucci D et al.* Precipitating Factors and Decision-Making Processes of Short-Term Worsening Heart Failure Despite "Optimal" Treatment (from the IN-CHF Registry). *Am J Cardiol* 2001; 88:282-7
- 6) *Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R.* Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol* 2007; 120:237-41
- 7) *Akoum N, Hamdan MH.* Atrial fibrillation and congestive heart failure: a two-way street. *Curr Heart Fail Reports* 2007; 4:78-83
- 8) *Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D et al.* Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* 2006; 27:1207-15
- 9) *Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al.* Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007 - in press. (Pubblicato on line sul sito www.nejm.org, il 5 Novembre 2007)
- 10) *Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG et al.* Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:635-41
- 11) *Sturm HB, Haaijer-Ruskamp FM, Veegr NJ, Balje-Volkers CP, Swedberg K, van-Gilst VH.* The relevance of comorbidities for heart failure treatment in primary care: A European survey. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:31-7
- 12) *Lang CC, Mancini DM.* Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93:665-71
- 13) *Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B.* Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* 2006; 27:1216-22
- 14) *Fonarow GC, Adams KF Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ.* Risk stratification for in-hospital mortality in acute decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293:572-80
- 15) *Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al.* Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(10):1987-96

- 16) *Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B.* The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J* 2005; 26(1):11-7
- 17) *O'Meara E, Murphy C, McMurray JJV.* Anemia and heart failure. *Curr Heart Fail Reports* 2004; 1:176-82
- 18) *Van Veldhuisen DJ, McMurray JJ,* RED-HF Executive Committee: Are erythropoietin stimulating proteins safe and efficacious in heart failure? Why we need an adequately powered randomised outcome trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:110-2
- 19) *Bell DS.* Heart failure: the frequent, forgotten and often fatal complications of diabetes. *Diabetes care* 2003; 26:2433-41
- 20) *Held C, Gerstein HC, Yusuf S et al.* Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115:1371-5
- 21) *Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al:* Intensive insuline therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001; 345:1359-67
- 22) *Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al.* Global burden of COPD: systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-32
- 23) *Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G.* The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:942-8
- 24) *Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S:* Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:171-80
- 25) *Senni M, Santilli G, Parrella P et al.* A novel prognostic index to determine the impact of cardiac conditions and co-morbidities on one-year outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98:1076-82