

INSUFFICIENZA CARDIACA CON FRAZIONE D'EIEZIONE CONSERVATA. LA DIAGNOSI RIMANE DIFFICILE

M. Frigerio

Dipartimento Cardioracovascolare "A. De Gasperis",
A.O. Ospedale Niguarda-Ca' Granda, Milano.

Insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata: definizione

Secondo le recenti linee guida statunitensi, l'insufficienza cardiaca è una sindrome clinica complessa che risulta da qualunque deficit, strutturale o funzionale, della capacità di riempimento o di eiezione dei ventricoli¹. Le sue manifestazioni principali sono l'affanno e la stanchezza, la ritenzione di liquidi a livello polmonare, viscerale o periferico.

Secondo le linee guida europee, l'insufficienza cardiaca può essere definita dal punto di vista fisiopatologico come un'anomalia - strutturale o funzionale - del cuore, che ne determina l'incapacità di fornire sangue ossigenato ai tessuti dell'organismo in misura adeguata alle loro esigenze². Segue una definizione clinica simile a quella americana.

Entrambe le linee guida distinguono precocemente nel testo l'insufficienza cardiaca caratterizzata da riduzione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (in sigla anglosassone HF-REF) da quella con frazione d'eiezione conservata (HF-PEF). Queste due condizioni si differenziano, oltre che per il "fenotipo fisiopatologico", per diversi aspetti epidemiologici, eziologici, prognostici, e per risposta agli interventi terapeutici nel contesto cronico (tab. I). Tuttavia, non dobbiamo guardarle come entità separate, dal momento che i sintomi e segni possono essere simili, vi può essere transizione da una forma all'altra³, ed entrambe comportano, nei pazienti che hanno necessitato di un ricovero per scompenso, una mortalità elevata e un rischio consistente di recidiva di scompenso entro i sei mesi successivi.

Uno degli aspetti che complicano il tema è la definizione del valore di frazione d'eiezione che discrimina la condizione di HF-PEF vs HF-REF: benché vi sia accordo nel porre a 50% il limite inferiore di normalità della frazione d'eiezione, per la definizione di HF-PEF (ad es. allo scopo di identificare i pazienti da arruolare o escludere nei trials⁴⁻¹⁰) il limite è stato portato

Tabella I - Caratteristiche che differenziano l'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata (HF-PEF) da quella con frazione d'eiezione ridotta (HF-REF).

	<i>HF-PEF vs HF-REF</i>	<i>Note</i>
<i>Epidemiologia</i>	Maggior prevalenza di donne e anziani; maggior frequenza di comorbidità	Alcuni trials clinici si sono orientati specificamente a pazienti anziani (oltre 65 anni o più) e/o con HF-PEF (come unica popolazione di studio o come sottogruppo)
<i>Eziologia</i>	Maggior prevalenza di ipertesi	I pazienti ipertesi con HF-PEF hanno prognosi peggiore rispetto agli ipertesi senza insufficienza cardiaca, e traggono beneficio prognostico da un buon controllo dei valori pressori
<i>Prognosi</i>	Mortalità totale (corretta per età) inferiore nei pazienti ambulatoriali, simile in quelli ricoverati. Tasso di ricoveri per scompenso simile	Le prevalenza di morti per causa cardiovascolare è più bassa, per contro è più alta quella delle morti per causa non cardiaca
<i>Risposta alla terapia</i>	Beneficio non documentato su sopravvivenza dai trattamenti raccomandati per HF-REF	Per alcuni trattamenti si è osservato beneficio su sintomi e/o ospedalizzazioni

più in basso, più spesso al 40 o 45% (tab. II).

È da notare che in realtà valori di frazione d'eiezione compresi tra 40 e 50% possono già caratterizzare pazienti con disfunzione sistolica, seppure di grado lieve/moderato, comunque con una fisiopatologia di malattia diversa da quella dei pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra davvero conservata. Ciò sembrano suggerire i risultati di un recente studio condotto in pazienti con scompenso acuto e insufficienza renale, randomizzati a ricevere, con rapporto 2:1, dopamina o placebo, oppure nesiritide o placebo, indipendentemente dal valore di frazione d'eiezione ¹¹. In questo studio, nella popolazione globale non vi era alcuna differenza negli endpoint principali (diuresi nelle prime 72 ore e variazione dei livelli di Cistatina C, un indice di disfunzione renale) tra placebo e trattati. L'analisi per sottogruppi prespecificati ha invece mostrato un risultato significativamente migliore, relativamente al primo dei due endpoint, nei pazienti con frazione d'eiezione inferiore a 50% trattati con entrambi i farmaci attivi rispetto al placebo, mentre nessun vantaggio si osservava in quelli con frazione d'eiezione >50% ¹¹. La controprova è portata dall'analisi dei risultati dello studio SENIORS, l'unico studio, ad oggi, che abbia osservato un beneficio sull'endpoint principale (in questo caso costituito da mortalità o ricovero per scompenso) nei soggetti trattati rispetto al gruppo placebo, in misura simile tra coloro classificati come HF-REF e coloro classificati come HF-PEF: dal momento che in questo studio il discrimine era posto per un valore decisamente basso di frazione d'eiezione (35%), si può ipotizzare che i pazienti classificati come HF-PEF avessero un certo grado non trascurabile, seppure non severo, di disfunzione sistolica ^{5,6}.

Tabella II - Valori discriminanti di frazione d'eiezione e risultati dei trials recenti in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata.

<i>Studio</i>	<i>Farmaco</i>	<i>Limite LVEF</i>	<i>Esito</i>
CHARM-Preserved (braccio predefinito dello studio)	Candesartan	40%	Beneficio su ospedalizzazioni per scompenso
SENIORS (sottogruppo; studio su anziani >70 anni)	Nebivololo	35%	Beneficio su sintomi e ospedalizzazioni
DIG (sottogruppo)	Digossina	45%	Beneficio su sintomi e ospedalizzazioni
PEP-HF (studio su anziani ≥70 anni)	Perindopril	40%	Assenza di beneficio su sintomi e ospedalizzazioni
I-PRESERVED	Irbesartan	45%	Beneficio non significativo su sopravvivenza o ospedalizzazioni
TOPCAT	Spironolattone	45%	Beneficio solo su ricoveri per scompenso (p 0.042)

In precedenza si parlava di insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica o diastolica^{12,13}. Questo termine è stato abbandonato qualche anno fa perché tendeva a disconoscere da un lato la presenza di disfunzione diastolica nei pazienti con frazione d'eiezione ridotta, mentre essa si accompagna molto spesso alla disfunzione sistolica; dall'altro, la presenza di un certo grado di disfunzione sistolica anche nei pazienti con frazione d'eiezione conservata, che non raramente presentano invece alterazioni distrettuali della contrattilità documentabili, quando non immediatamente evidenti, con tecniche ecocardiografiche più sofisticate, quali l'analisi delle velocità longitudinali o dello strain¹⁴⁻¹⁶. Inoltre, definire "diastolico" lo scompenso rendeva necessario verificare la presenza di disfunzione diastolica con tecniche ecocardiografiche non sempre facili e piuttosto time-consuming, di fattibilità e affidabilità, dunque incerte nella pratica clinica quotidiana. Pertanto si è ritenuto preferibile caratterizzare pragmaticamente le due condizioni (HF-REF e HF-PEF), basandosi sulla presenza, da un lato, dell'insufficienza cardiaca definita come sindrome clinica, dall'altro sulla rilevazione di un parametro numerico di uso comune come la frazione d'eiezione. Questa soluzione, però, si è rivelata presto solo apparentemente semplice.

Insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata: una diagnosi solo apparentemente semplice

Mentre, quando la frazione d'eiezione è ridotta, l'interpretazione dei sintomi e segni nel senso della diagnosi di insufficienza cardiaca risulta rafforzata, quando la frazione d'eiezione è conservata emergono gli elementi di incertezza dovuti alla relativa aspecificità dei soli criteri clinici (sintomi: astenia, dispnea, aritmie...; segni: congestione polmonare e periferica, segni di ipoperfusione, ecc.).

Biomarcatori

Questa incertezza è solo parzialmente risolta con l'integrazione dei dati clinici con il dosaggio di biomarcatori, principalmente i peptidi natriuretici¹⁷. Il livello di peptidi natriuretici, infatti, può essere influenzato, in rialzo o in ribasso, da diversi fattori, quali lo stato di congestione (a sua volta modulabile con la terapia), l'obesità e l'insufficienza renale (queste ultime non raramente presenti nei pazienti con insufficienza cardiaca, e con maggior frequenza nei pazienti con fenotipo HF-PEF). Ciononostante, a livello di coorte, il valore dei peptidi natriuretici mantiene un certo potere discriminante nei confronti della prognosi anche nei pazienti con HF-PEF, similmente a quanto osservato nei pazienti con HF-REF.

Altri biomarcatori di potenziale interesse sono quelli correlati al turnover della matrice extracellulare, quali le metalloproteinasi della matrice (MMP), i loro inibitori tissutali (TIMP), alcuni precursori o prodotti di degradazione del collagene (PICP, PIIINP, CITP). Questi ultimi, in particolare, sono risultati correlati al grado di disfunzione diastolica¹⁸. Tra i marcatori di danno miocardico quello di uso più comune è la troponina, che però, nonostante sia stata osservata una correlazione tra dismissione di troponina e prognosi, non viene frequentemente dosata nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica o acuta, salvo che non si sospetti una sindrome coronarica o una miocardite. Va ricordato che l'alterazione persistente (anche se di basso grado) della troponina, oltre a rivestire un significato prognostico, può caratterizzare forme infiltrative di insufficienza cardiaca, quali l'amiloidosi e le malattie del muscolo cardiaco associate a malattie infiammatorie croniche di natura autoimmune, come il lupus o l'artrite reumatoide¹⁹. Infine, marcatori di infiammazione di interesse emergente, quali la frazione solubile di ST-2 (proteina di membrana con funzione di recettore per la famiglia dell'interleukina 1) e il Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15), potrebbero rivelarsi utili a comprendere i meccanismi della malattia e a caratterizzare la prognosi²⁰. A questo proposito, va ricordato che alterazioni microvascolari e infiammazione sono recentemente chiamati in causa come elementi di rilievo nella patogenesi della HF-PEF (mentre HF-REF si caratterizza principalmente per la perdita di miociti)²¹. In sintesi, i biomarcatori sembrano più utili per l'inquadramento e la caratterizzazione fisiopatologica e prognostica (sia HF-REF sia HF-PEF) che non per la diagnosi di insufficienza cardiaca, al di fuori del contesto di discriminare probabilistico nella diagnosi di dispnea in pronto soccorso. Si ribadisce quindi l'importanza della valutazione del cuore, la documentazione delle alterazioni strutturali e/o funzionali che possono sostenere la diagnosi di insufficienza cardiaca.

Imaging

Per le caratteristiche di diffusione, relativa economicità e assenza di danno, l'ecocardiografia è la metodica di imaging principale per la prima diagnosi di qualunque condizione cardiaca. La disponibilità e diffusione dello strumento non equivale però automaticamente ad una diffusione della competenza e della disponibilità di tempo necessarie per un'accurata valutazione della funzione diastolica, utile per l'inquadramento dei pazienti con sospetto clinico di insufficienza cardiaca e frazione d'eiezione conservata^{2,12,14-16}. Elementi di acquisizione relativamente semplice sono l'ipertrofia ventricolare sinistra (più

difficile però da valutare quando circoscritta ad alcuni segmenti) e l'ingrandimento atriale sinistro, che possono suggerire riduzione della compliance e aumento delle pressioni di riempimento. Lo studio della funzione diastolica può implicare anche la valutazione del flusso transmitralico, dell'escursione della parete posteriore dell'aorta (di confine con l'atrio sinistro), del flusso delle vene polmonari, delle velocità di parete (tab. III). Parametri più fini di funzione diastolica possono essere utili a perfezionare la diagnosi, e l'eco-stress può svelare una disfunzione sotto esercizio, meno evidente o assente a riposo, che può giustificare la limitazione funzionale tipica dell'insufficienza cardiaca^{22,23}.

La risonanza magnetica cardiaca può dare informazioni meno operatore-dipendente sulle caratteristiche anatomofunzionali, inclusa la funzione diastolica; inoltre, può dare informazioni aggiuntive utili alla caratterizzazione tessutale (ipertrofia, fibrosi, infiltrazione infiammatoria o di materiale estraneo, ad es. amiloide o ferro)^{24,25}.

Esami invasivi

La coronarografia nei pazienti con HF-PEF segue le stesse indicazioni dei pazienti con HF-REF e, nei soggetti con probabilità non elevata di malattia coronarica, può essere sostituita dall'angio TAC. Chi scrive ritiene raramente indicato il cateterismo cardiaco destro per la diagnosi di HF-PEF: come nei pazienti con HF-REF, il cateterismo dovrebbe essere mirato alla valutazione di aspetti specifici in soggetti con diagnosi clinica già definita (es. valutazione della presenza e reversibilità dell'ipertensione polmonare, in vista di eventuale candidatura a trapianto cardiaco; diagnosi differenziale tra fisiopatologia restrittiva e costrittiva). La biopsia miocardica è indicata in casi selezionati per la definizione eziologica (vedi più avanti).

Tabella III - Parametri ecocardiografici per la valutazione della funzione diastolica.

<i>Cosa</i>	<i>Alterazione</i>	<i>Implicazioni</i>
e': velocità anulus mitralico in proto diastole (TDI)	Ridotta	Rallentato rilascio VS
E/e': rapporto tra onda E (doppler mitralico) e e'	Alto: >15 Basso: <8 Intermedio	Aumento pressione riempimento VS Normale pressione riempimento VS "zona grigia"
Rapporto E/A (doppler flusso mitralico)	Restrittivo (>2) Alterato rilascio (<1) Normale (1-2)	Aumento pressione riempimento VS Sovraccarico di volume Rallentato rilascio VS Normale pressione riempimento VS Normale o "pseudo normale" (se aumenta con Valsalva → aumentata pressione riempimento VS)
(A Polm-A Mitrale) differenza di durata	<30 msec	Aumento pressione riempimento VS

Da (2), modificata.

Legenda: Polm: valvola polmonare (flusso); TDI: Tissue Doppler Imaging; VS: ventricolo sinistro.

Insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata: l'importanza della diagnosi eziologica

La diagnosi di insufficienza cardiaca dovrebbe sempre associarsi allo sforzo di identificarne l'eziologia. Questo è di particolare importanza alla prima diagnosi, quando le probabilità di miglioramento a seguito di un intervento mirato all'eziologia sono più elevate (es. nelle forme infiammatorie o su base ischemica). Nelle fasi avanzate dell'insufficienza cardiaca cronica del modello dilatativo-ipocinetico la rilevanza dell'eziologia ai fini della terapia è più modesta, e prevalgono i meccanismi comuni di rimodellamento, congestione e proaritmia correlati all'entità del danno miocardico, all'attivazione neuro-ormonale, alla disomogeneità del tessuto miocardico. Nella storia naturale dell'insufficienza cardiaca con fenotipo HF-PEF, l'eterogeneità eziologica ed il peso dell'eziologia nel determinare la prognosi sembrano più rilevanti che non nei pazienti con HF-REF, non solo in termini di probabilità di sopravvivenza, ma anche in termini di probabilità di occorrenza di specifici eventi (es. aritmie ventricolari, scompenso in caso di fibrillazione atriale, ecc.).

Diverse forme di HF-PEF riconoscono una causa familiare della malattia, e quindi una probabilità di trasmissione della stessa ai discendenti, della quale il paziente deve essere informato (es. cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva, malattia di Fabry, amiloidosi eredofamiliare, talassemia)²⁶. La storia familiare deve essere ricostruita con accuratezza perché permette di identificare rischi specifici (es. di aritmie potenzialmente fatali nei membri di famiglie con albero genealogico che include diversi soggetti deceduti improvvisamente lungo la linea ereditaria), che possono interessare non solo il paziente che stiamo esaminando, ma anche altri componenti della famiglia, anche se asintomatici²⁷. Si deve tener presente che spesso, nel racconto dei pazienti, le morti improvvise accadute in famiglia sono riportate come morti per "infarto" e, senza la richiesta di dettagliare le modalità di morte, possono essere interpretate erroneamente come una familiarità per cardiopatia ischemica. Un trattamento mirato è possibile in alcune forme di cardiopatia ereditaria (es. malattia di Fabry, emoglobinopatie).

La biopsia miocardica è raccomandata nei pazienti con HF-PEF senza eziologia altrimenti riconoscibile, e nei pazienti nei quali si può confermare un sospetto eziologico specifico²⁸. Per i rischi correlati e per le possibili difficoltà di interpretazione, è opportuno che la biopsia sia eseguita presso centri esperti, con attività routinaria di discreto volume. Va ricordato che la biopsia ha valenza diagnostica quando positiva, ma per la sua natura di esame "a campione" non sono rari i falsi negativi.

Dal punto di vista di chi osserva pazienti non raramente riferiti quando i sintomi diventano più impegnativi, dopo diverse valutazioni cardiologiche avvenute anche nel corso di alcuni anni, non si può fare a meno di richiamare l'importanza di una diagnosi precoce nelle forme di amiloidosi con interessamento cardiaco, specie nel caso di amiloidosi AL, potenzialmente trattabile se le condizioni generali e soprattutto cardiache del paziente lo consentono. Purtroppo, invece, la diagnosi è spesso tardiva, e viene posta dopo anni di mancata interpretazione di un quadro caratterizzato all'inizio dalla combinazione di ipertrofia ventricolare sinistra di grado lieve-medio all'ecocardiogramma (con frazione d'eiezione inizialmente conservata o poco ridotta), assenza di ipertrofia (con tendenza, anzi, alla riduzione di ampiezza dei complessi QRS)

e alterazioni aspecifiche all'elettrocardiogramma, frequentemente associate, nelle forme AL, ad una gammopatia mono- o oligoclonale quasi invariabilmente definita come "benigna", e tale forse in senso strettamente ematologico, ma certamente non tale dal punto di vista della storia naturale complessiva del paziente. La valutazione della troponina e dei peptidi natriuretici, la biopsia del grasso periombelicale e/o cardiaca, un'approfondita valutazione ematologica che può implicare la biopsia osteomidollare, la ricerca o l'esclusione delle forme ereditarie di amiloidosi, e la scintigrafia miocardica completano il work up diagnostico il cui timing può essere cruciale per la prognosi del paziente ^{29,30}.

Tornando alla popolazione globale dei pazienti con HF-PEF, l'assenza di documentazione convincente di efficacia sulla sopravvivenza per diversi trattamenti farmacologici raccomandati nella HF-REF non deve portare ad un atteggiamento rinunciatario o trascurato nelle scelte terapeutiche, ma anzi a considerare in maniera personalizzata l'approccio alla terapia, tenendo conto dei presupposti fisiopatologici e della risposta individuale, che a loro volta hanno stretta relazione con l'eziologia oltre che con il fenotipo: le implicazioni di un'ipertrofia concentrica di grado medio non sono identiche se la causa è una cardiomiopatia ipertrofica con fisiopatologia restrittiva e rischio aritmico, o una più comune ipertensione arteriosa.

Insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata: è tempo di un cambio di prospettiva?

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per la condizione di HF-PEF, data la sua prevalenza nella popolazione e il peso per la qualità della vita e per il sistema sanitario correlato al tasso di ospedalizzazioni ³¹. La ricerca epidemiologica e clinica si è focalizzata prevalentemente: 1) sul confronto tra fenotipo PEF e REF rispetto al profilo di sintomi e comorbidità e agli esiti, 2) sulla ricerca di evidenze in merito all'impiego di farmaci, all'interno di trials clinici, sia "all comers" che prevedevano l'analisi degli effetti anche nel sottogruppo PEF, sia specificamente disegnati per questa popolazione di pazienti.

Volendo far uscire la HF-PEF da una posizione (reale o percepita) di "figlia di un Dio minore", i ricercatori dedicati alla materia hanno sottolineato con forza che questa condizione è invalidante e minacciosa per la prognosi in misura simile alla HF-REF, prediletta dai cardiologi, che del resto fino a pochi decenni orsono si erano occupati assai poco dell'insufficienza cardiaca in generale ^{32,33}. Per contro, i cardiologi dedicati soprattutto alle forme più severe di scompenso cardiaco (stadio D secondo le linee guida statunitensi) ¹ e alle soluzioni terapeutiche avanzate (programmi di trapianto cardiaco e assistenza meccanica al circolo) hanno perseverato nel rimarcare l'importanza della frazione d'eiezione, come peraltro confermato dalla presenza della stessa come fattore indipendente in score prognostici multiparametrici ampiamente validati, come lo Heart Failure Survival Score ³⁴ e il Seattle Heart Failure Model ³⁵. Da quanto riportato in tabella I si dovrebbe rilevare che:

- ogni confronto in termini di esiti tra HF-PEF e HF-REF dovrebbe essere corretto per le differenze epidemiologiche;
- è comprensibile che sia difficile documentare l'efficacia dei trattamenti sulla sopravvivenza nei pazienti ambulatoriali con HF-PEF;

- l'evento ricovero è importante nella storia dell'insufficienza cardiaca, per qualunque fenotipo;
- nei soggetti con HF-REF la prevalenza delle morti per causa cardiovascolare è schiacciante (più dell'80% delle morti in una popolazione di oltre 300 pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione presso il nostro ospedale e osservati per un follow-up mediano di circa 4 anni)³⁶; per contro, oltre il 50% delle morti nei soggetti con HF-REF riconosce una causa extracardiaca³⁷, il che sembra giustificare l'interesse prevalente dello specialista cardiologo per lo scompenso con frazione d'eiezione ridotta.

Ha davvero senso, allora, assecondare il nostro bisogno di catalogare, distinguere, contrapporre – e farlo, relativamente all'insufficienza cardiaca, prima di tutto e soprattutto in base al valore della frazione d'eiezione – e per giunta senza aver in primo luogo definito il punto di discriminazione? La stessa mancanza di un punto di discriminazione condiviso sembra suggerire che, in accordo con l'antico principio che sostiene che “natura non facit saltus”, forse ci stiamo impegnando su una questione in fondo poco rilevante. Dopo aver analizzato le differenze, andiamo a osservare quante affermazioni sono ugualmente valide sia per i pazienti con HF-REF sia per quelli con HF-PEF, tenendo presente che si tratta di un elenco parziale e non ordinato per importanza:

- oltre alla diagnosi di HF, è importante approfondire l'eziologia, che può condizionare la valutazione di rischi specifici e le scelte terapeutiche;
- i valori di alcuni biomarcatori, come i peptidi natriuretici e la troponina, rivestono un significato prognostico;
- la congestione è responsabile di gran parte dei sintomi nelle fasi di cronicità, e di gran parte delle riacutizzazioni che portano al ricovero;
- la maggior parte dei pazienti sono normotesi o ipertesi al momento del ricovero;
- nei ricoverati per scompenso, bassi valori di pressione arteriosa all'ingresso caratterizzano i pazienti a maggior rischio di morte;
- l'entità delle alterazioni della funzione diastolica che rispecchiano l'aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro si correlano in qualche misura con la prognosi;
- il peggioramento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro nel tempo è un fattore prognostico sfavorevole;
- la presenza e l'entità di alterazioni della struttura miocardica riconoscibile con la risonanza magnetica (late enhancement come espressione di fibrosi) caratterizza una prognosi peggiore e un maggior rischio aritmico.

Forse dobbiamo abbandonare l'idea di procedere a step successivi secondo lo schema rappresentato graficamente dai diagrammi di flusso, che mettono in gioco poche variabili alla volta (stabilendo inoltre tra queste un ordine gerarchico più spesso arbitrario che non validato) e portano a definizioni e decisioni tra loro esclusive, e analizzare in maniera complessiva il paziente. Impuntarsi sulla contrapposizione tra HF-REF e HF-PEF è un po' come occuparsi del famoso dito che indica la luna: tenendo presente che, a parità di tutte le altre condizioni, valori di frazione d'eiezione più bassi caratterizzano un maggior grado di disfunzione cardiaca e condizionano una prognosi peggiore, una volta che abbiamo acquisito questo parametro, dobbiamo porci altre domande. In particolare, se un paziente nonostante una frazione d'eiezione normale o solo poco ridotta presenta insufficienza cardiaca, questa sua caratteristica non

deve essere il focus della nostra attenzione, ma un indice della necessità di approfondire il caso in relazione all'eziologia, al profilo emodinamico, alle alterazioni funzionali, alle comorbilità ed ai fattori che possono peggiorare i sintomi nelle fasi di cronicità o facilitare le riacutizzazioni. Profilandosi i pazienti per l'insieme di queste caratteristiche comprenderemo meglio quali di questi possono giovare di vecchi e nuovi trattamenti, cardiologici – e non solo – perché, se qualcuno mette ancora in dubbio che Neil Armstrong abbia passeggiato sul nostro satellite, non vi è dubbio che i cardiologi siano ancora lontani dalla conquista del “pianeta” HF-PEF.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Yancy CW, MD, Jessup M, Bozkurt B et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society and International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2013; 128: e240-e237
- 2) *McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-47
- 3) *Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA et al.* Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6:680-6
- 4) *Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777-81
- 5) *van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm, M Et al.* Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2150-8
- 6) *Flather MD, Shibata MC, Coats AJS et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admissions in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-25
- 7) *Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al.* Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114:397-403
- 8) *Massie BM, Carson PE, McMurray JJV et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456-67
- 9) *Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J.* PEP-CHF Investigators The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27:2338-45
- 10) *Pfeffer MA, on behalf of the TOPCAT Investigators.* Treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT). AHA 2013 Late breaking session, available at http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_458235.pdf
- 11) *Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MJ et al.* Low-dose dopamine, low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE Acute Heart Failure Study. *JAMA* 2013 (e-pub ahead of print)

- 12) *Vasan RS, Levy D.* Defining diastolic heart failure: a call for standardized criteria. *Circulation* 2000; 101:2118-21
- 13) *Frigerio M, Aguggini E.* Diastolic heart failure. *Ital Heart J* 2004; 5:48S-54S
- 14) *Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:165-93
- 15) *Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF.* Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29:1283-9
- 16) *Petersen JV, Nazir TF, Lee L, Garvan CS, Karimi A.* Speckle tracking echocardiography-determined measures of global and regional left ventricular function correlate with functional capacity in patients with and without preserved ejection fraction. *Cardiovascular Ultrasound* 2013; 11:20-7
- 17) *O'Meara E, de Denus S, Roulueau JR, Desai A.* Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10:250-8
- 18) *Zile MR, Desantis SM, Baicu CF et al.* Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4:246-56
- 19) *Gertz MA.* Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:416-25
- 20) *Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, et al.* Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:1338-47
- 21) *Paulus WJ, Tschope C.* A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:263-71
- 22) *Wang J, Fang F, Yip GW et al.* Quantification of left ventricular performance in differential heart failure phenotypes by comprehensive ergometry stress echocardiography. *Int J Cardiol* 2013; 169:311-5
- 23) *Donal E, Thebault C, Lund LH.* Heart failure with a preserved ejection fraction – additive value of an exercise stress echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13:656-65
- 24) *Leon DP, Di Pasquale GC, Selvanayagam JB.* Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:409-20
- 25) *Srinivasan G, Joseph M, Selvanayagam JB.* Recent advances in the imaging assessment of infiltrative cardiomyopathies. *Heart* 2013; 99:204-13
- 26) *Arbustini E, Narula N, Dec GW et al.* The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2046-72
- 27) *O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al.* A novel risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2013; e-pub ahead of print
- 28) *Leone O, Rapezzi C, Sinagra G et al.* Documento di consenso sulla biopsia miocardica. *G Ital Cardiol* 2009; 10(9 Suppl 1):3S-50S
- 29) *Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL et al.* Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:659-70
- 30) *Merlini G, Palladini G.* Light chain amyloidosis: the heart of the problem. *Hematologica* 2013; 98:1492-5
- 31) *Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251-9

- 32) *Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H et al.* Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29:339-47
- 33) *Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, Bailey KR, Redfield MM.* Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *J Cardiac Fail* 2002; 8:279-87
- 34) *Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM et al.* Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1996; 95:2660-7
- 35) *Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al.* The Seattle Heart Failure Model. Prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113:1424-33
- 36) *Frigerio M, Lunati M, Pasqualucci D, et al.* Left ventricular ejection fraction overcrossing 35% after 1-year of Cardiac Resynchronization Therapy predicts long term survival and freedom from sudden cardiac death: single-center observational experience. *Int J Cardiol*, in press
- 37) *Chan MM, Lam CS.* How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail* 2013; 15:604-13