



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia  
Tesi di Laurea

**Il significato prognostico del test di vasoreattività in  
pazienti con scompenso cardiaco avanzato**

*Relatore:* Chiar.mo Prof. Italo Porto

*Correlatore:* Chiar.mo Prof. Pietro Ameri

*Candidata:* Matilde Bertamino

*Anno Accademico 2020-2021*

# **INDICE**

## **ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI**

## **ABSTRACT**

## **INTRODUZIONE**

- 1 Ipertensione polmonare
  - 1.1 Definizione e classificazione
- 2 Ipertensione polmonare di gruppo 2
  - 2.1 Scompenso cardiaco: elementi di eziologia e fisiopatologia
  - 2.2 PH-LHD: Classificazione
  - 2.3 PH-LHD: Epidemiologia
  - 2.4 PH-LHD: Fisiopatologia
  - 2.5 PH-LHD: Diagnosi
  - 2.6 PH-LHD: Test di vasoreattività
  - 2.7 PH-LHD: Terapia

## **OBIETTIVI**

## **MATERIALI E METODI**

1. Considerazioni etiche
2. Popolazione in studio
3. Cateterismo cardiaco destro e test con vasodilatatore
4. Analisi statistica

## **RISULTATI**

1. Sopravvivenza
2. Confronto tra pazienti vivi e deceduti
3. Associazione tra risposta al vasodilatatore e mortalità

**DISCUSSIONE**

**CONCLUSIONI**

**BIBLIOGRAFIA**

## ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

BNP *brain natriuretic peptide*, peptide natriuretico cerebrale

CO *cardiac output*, gittata cardiaca

DPG *diastolic pulmonary gradient*, gradiente diastolico polmonare

EDV *end diastolic volume*, volume telediastolico

FE frazione di eiezione

HFrEF *hearth failure with reduced ejection fraction*, scompenso cardiaco con ridotta FE

HTx *hearth transplant*, trapianto di cuore

LVAD *left ventricular assist device*, dispositivi di assistenza ventricolare sinistra

LVSWi *LV stroke work index* lavoro cardiaco del ventricolo sinistro indicizzato

IQR *interquartile range*, range interquartile

NYHA *New York Heart Association*

PAC *pulmonary arterial compliance*, compliance arteria polmonare

PAS, PAM, PAD pressione arteriosa sistolica, diastolica, media

PAPs, PAPm, PAPd pressione arteriosa polmonare sistolica, diastolica, media

PAWP *pulmonary artery wedge pressure*, pressione di incuneamento capillare

PH *pulmonary Hypertension*, ipertensione polmonare

Ipc-PH ipertensione Polmonare post-capillare Isolata

Cpc-PH ipertensione Polmonare pre-capillare e post-capillare Combinata

PH-LHD *Pulmonary Hypertension related to Left Heart Disease*, ipertensione polmonare secondaria a cardiopatia sinistra

PAH *Pulmonary Arterial Hypertension*, ipertensione arteriosa polmonare

PVR *pulmonary vascular resistance*, resistenze vascolari polmonari

RAP *right atrial pressure*, pressione atriale destra

RHC *Right hearth catheterization*, Cateterismo cardiaco destroy

SNP sodio nitroprussiato

TPG *transpulmonary gradient*, gradiente transpolmonare

TRV *tricuspid regurgitation velocity*, picco del getto di rigurgito tricuspidalico

## ABSTRACT

**Background:** Il significato prognostico del test al vasodilatatore in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e ipertensione polmonare (PH-HFrEF) non candidati a trapianto di cuore o impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) non è stato adeguatamente studiato.

**Metodi:** Il nostro studio retrospettivo multicentrico ha incluso pazienti con PH-HFrEF sottoposti a cateterismo cardiaco destro (RHC) e a test con vasodilatatore, ma non a trapianto di cuore o impianto di LVAD. Sono stati classificati come responsivi i pazienti con riduzione  $\geq 20\%$  delle resistenze vascolari polmonare indicizzate. L'emodinamica polmonare, le caratteristiche demografiche, cliniche, biochimiche ed ecocardiografiche sono state confrontate tra i pazienti vivi e morti al follow-up. L'associazione tra le variabili significativamente differenti tra i due sottogruppi e la mortalità globale è stata analizzata mediante regressione logistica. La mortalità complessiva è stata inoltre confrontata tra responders e non-responders mediante l'analisi di Kaplan-Meier.

**Risultati:** Su 196 pazienti osservati 126 (64%) sono morti durante un follow-up medio di 19 mesi. I pazienti morti presentavano un HFrEF più grave dei sopravvissuti, con pressione arteriosa media e LVSWi (LV stroke work index) minori sia a riposo [rispettivamente 79 (75;83) vs 85 (77;93) mmHg,  $P=0,001$ ;  $22 \pm 7$  vs  $18 \pm 7$  g\*m/m<sup>2</sup>,  $P=0,002$ ] che post-vasodilatatore [rispettivamente 70 (65;77) vs 73 (68;85) mmHg,  $P=0,003$ ;  $27 \pm 9$  vs  $24 \pm 8$  g\*m/m<sup>2</sup>,  $P=0,03$ ] e rispondevano più frequentemente (74% vs. 59%,  $P=0,03$ ) al vasodilatatore. L'apparente minor rischio di morte nei non-responders (OR 0,50, 95%CI 0,27-0,93) all'analisi multivariata non risultava più significativo (OR 0,64, 95%CI 0,29- 1.40). La mortalità totale non differiva tra responders e non-responders alla stima di Kaplan-Meier (log-rank  $P=0,25$ ).

**Conclusioni:** Il test vasodilatatore non fornisce informazioni prognostiche nei pazienti con PH-HFrEF non sottoposti a trapianto di cuore o LVAD.

# INTRODUZIONE

## 1. Ipertensione polmonare

### 1.1 Definizione e classificazione

L'ipertensione polmonare (Pulmonary Hypertension, PH) è definita da un aumento della pressione arteriosa polmonare media (PAPm) superiore a 25 mmHg a riposo, misurata durante il cateterismo del cuore destro (right hearth catheterization, RHC). (1)

La classificazione clinica più aggiornata, presentata nella *Figura 1* ha lo scopo di raggruppare le varie forme di PH in base al comune meccanismo che ha portato allo sviluppo della malattia e di conseguenza a simili presentazioni cliniche, caratteristiche emodinamiche e strategie di trattamento.

Attualmente vengono descritti cinque gruppi di PH: Ipertensione Arteriosa Polmonare (Gruppo 1, Pulmonary arterial Hypertensio, PAH), Ipertensione Polmonare secondaria a malattie del cuore sinistro (Gruppo 2, Pulmonary Hypertensione related to Left Heart Disease, PH-LHD), Ipertensione Polmonare secondaria a malattie dell'apparato respiratorio e/o ipossiemia (Gruppo 3), Ipertensione Polmonare cronica tromboembolica e da altre ostruzioni dell'arteria polmonare (Gruppo 4) e un quinto gruppo contenente una miscellanea di quadri di PH con meccanismi non chiari e/o multifattoriali. (2)

- 
- 1 PAH**
    - 1.1 Idiopathic PAH
    - 1.2 Heritable PAH
    - 1.3 Drug- and toxin-induced PAH (table 3)
    - 1.4 PAH associated with:
      - 1.4.1 Connective tissue disease
      - 1.4.2 HIV infection
      - 1.4.3 Portal hypertension
      - 1.4.4 Congenital heart disease
      - 1.4.5 Schistosomiasis
    - 1.5 PAH long-term responders to calcium channel blockers (table 4)
    - 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (table 5)
    - 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome
  - 2 PH due to left heart disease**
    - 2.1 PH due to heart failure with preserved LVEF
    - 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
    - 2.3 Valvular heart disease
    - 2.4 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH
  - 3 PH due to lung diseases and/or hypoxia**
    - 3.1 Obstructive lung disease
    - 3.2 Restrictive lung disease
    - 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
    - 3.4 Hypoxia without lung disease
    - 3.5 Developmental lung disorders
  - 4 PH due to pulmonary artery obstructions (table 6)**
    - 4.1 Chronic thromboembolic PH
    - 4.2 Other pulmonary artery obstructions
  - 5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms (table 7)**
    - 5.1 Haematological disorders
    - 5.2 Systemic and metabolic disorders
    - 5.3 Others
    - 5.4 Complex congenital heart disease
- 

**Fig.7: Classificazione dell'Ipertensione Polmonare tratta dal World Symposium on Pulmonary Hypertension 2018, Simmoneau et al.**

Fig.1 (*World Symposium of PH, 2018*)

## **2. Ipertensione polmonare di gruppo 2**

Tra i vari gruppi di PH descritti, quella associata a cardiopatia sinistra (Gruppo 2) rappresenta di gran lunga la forma più comune. Infatti lo scompenso cardiaco (Heart Failure, HF) spiega il 65-80% dei casi di PH. La PH a sua volta si traduce in un aggravamento dei sintomi ed esercita un impatto negativo sulla prognosi dei pazienti con HF. (3,4)

Lo studio oggetto di questa tesi riguarda pazienti appartenenti a questo gruppo; per comprendere al meglio la fisiopatologia e il trattamento della PH-LHD risulta opportuno descrivere gli aspetti più significativi del HF.



## 2.1 Scompenso cardiaco: elementi di eziologia e fisiopatologia

L'HF è una condizione patologica caratterizzata dall'incapacità del cuore di pompare una quantità di sangue adeguata alle necessità metaboliche dell'organismo e/o da un aumento delle pressioni di riempimento in una o più camere cardiache e nel circolo venoso a monte. (5)

Lo scompenso cardiaco è una condizione patologica di frequente riscontro. In Europa la prevalenza oscilla dal 2 al 3% superando il 10% negli ultra-settantenni. (6)

Una percentuale simile di pazienti presenta una disfunzione ventricolare sinistra in assenza di sintomi di scompenso cardiaco. (5)

La terminologia usata per classificare clinicamente l'insufficienza cardiaca fa riferimento alla misurazione della frazione di eiezione (EF), solitamente stimata tramite l'ecocardiografia: l'EF si definisce come il quoziente fra la differenza del volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro e il volume telediastolico del medesimo. In base alla frazione di eiezione si riconoscono due grandi categorie di HF:

- HF rEF: insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione <40%
- HF pEF: insufficienza cardiaca con preservata frazione di eiezione cioè >50% in presenza di un'alterazione strutturale d'organo e/o di disfunzione diastolica.

Una frazione di eiezione tra 40% e 50% rappresenta l'area grigia oggi definita come HFmrEF (mid range EF). (7)

È possibile, inoltre, classificare l'insufficienza cardiaca in base alla presentazione clinica in: insufficienza cardiaca cronica, condizione che comporta una progressiva riduzione della funzionalità miocardica e si manifesta clinicamente con lo scompenso cardiaco congestizio; insufficienza cardiaca acuta solitamente determinata da eventi precipitanti che compromettono il compenso emodinamico in un paziente con insufficienza cardiaca cronica.

L'eziologia dell'HF è molto variabile tra le diverse regioni del mondo. Dal punto di vista clinico è utile classificare cause primarie e cause precipitanti che

determinano un aggravamento dello scompenso preesistente o precipitano uno scompenso acuto. Fra le cause primarie le quattro condizioni più comuni sono:

- Cardiopatia ischemica (eziologia in assoluto più frequente)
- Cardiomiopatia dilatativa idiopatica
- Cardiopatia valvolare
- Cardiopatia ipertensiva

I pazienti con insufficienza cardiaca sono spesso sufficientemente compensati grazie a meccanismi endogeni di compenso e/o a un appropriato trattamento farmacologico. Tuttavia diversi fattori, che sopraggiungono in modo più o meno improvviso, possono alterare l'equilibrio, talora precario, raggiunto dal paziente e causare un aggravamento del quadro clinico, determinando un peggioramento della funzione cardiaca. (5)

Fra le cause precipitanti uno scompenso cardiaco cronico le più frequenti sono:

- Aritmie (ventricolari e sopraventricolari)
- Sindromi coronariche acute
- Condizioni ostruttive (embolia polmonare massiva, tamponamento cardiaco)
- Crisi ipertensive
- Infezioni sistemiche
- Disfunzione renale (nel quadro di una sindrome cardiorenale di tipo III)
- Aumento della portata cardiaca (gravidanza, tireotossicosi, anemia)
- Farmaci: per riduzione o sospensione inappropriata della terapia o per assunzione di farmaci o sostanze controindicate

La fisiopatologia alla base dell'HF è fondamentale per comprendere i processi che portano alla PH ad essa conseguente. Particolare interesse va prestato a quei meccanismi di compenso e controregolazione che vengono messi in atto in presenza di una riduzione della contrattilità miocardica o di un sovraccarico di lavoro cardiaco.

Le conseguenze emodinamiche più immediate sono rappresentate dall'aumento della pressione venosa a monte (prima tappa fisiopatologica per la genesi della PH-

LHD) e/o dalla riduzione della gittata sistolica a valle della camera insufficiente.

L'organismo reagisce a questa condizione con una serie di meccanismi di compenso che hanno lo scopo, almeno inizialmente, di mantenere la portata cardiaca:

- ipertrofia miocardica e rimodellamento ventricolare: a fronte di un sovraccarico pressorio si avrà un ispessimento delle pareti, mentre i volumi ventricolari non saranno sostanzialmente modificati (ipertrofia concentrica). Se invece l'ipertrofia è causata da un sovraccarico di volume, si avrà una dilatazione della camera ventricolare che consente di fronteggiare la necessità di una maggiore gittata sistolica (ipertrofia eccentrica).
- meccanismi neuroendocrini: attivazione del sistema nervoso simpatico con conseguente effetto inotropo, cronotropo positivo e di vasocostrizione arteriolare con redistribuzione del flusso agli organi nobili (cuore, SNC); attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) con ritenzione idrosalina e aumento del precarico cardiaco; liberazione dell'ormone antidiuretico ADH che provoca nuovamente ritenzione idrica e vasocostrizione.

Nonostante questi meccanismi consentano di garantire, per un periodo più o meno lungo, un soddisfacente compenso di circolo, essi possono progressivamente comportare effetti negativi sulla funzione cardiocircolatoria contribuendo a peggiorare, in un circolo vizioso, il quadro clinico dello scompenso cardiaco. L'ipertrofia miocardica (sia eccentrica che concentrica) non è accompagnata da un corrispettivo aumento del microcircolo e predispone perciò all'insorgenza di ischemia regionale, con possibile conseguente necrosi e induzione di fibrosi. Infine la vasocostrizione indotta dai meccanismi neuro-ormonali, utile inizialmente per redistribuire il flusso ematico verso gli organi vitali, a distanza di tempo comporta un aumento del post-carico e di conseguenza un aumento del lavoro cardiaco. Per questo motivo indipendentemente dagli interventi farmacologici, anche l'organismo prevede meccanismi di contro-regolazione che tendono a bilanciare, almeno in parte, l'eccessiva e persistente vasocostrizione e la ritenzione di acqua e sodio. Tra i più rilevanti si ricordano i peptidi natriuretici (ANP, BNP) secreti in seguito a distensione delle camere cardiache e/o all'ischemia che inducono vasodilatazione, diuresi e natriuresi. (5)

I diversi meccanismi di contro-regolazione sono oggi target delle terapie anti-remodellamento per pazienti con scompenso cardiaco cronico.

## 2.2 PH-LHD: Classificazione

Nella classificazione della PH proposta dalle Linee Guida Europee del 2015, il Gruppo 2 (PH-LHD) rientra nelle forme di PH post-capillare, quindi con PAPm  $\geq$  25 mmHg e pressione di incuneamento capillare PAWP, parametro surrogato della pressione atriale sinistra, superiore a 15 mmHg. (1)

Dal punto di vista emodinamico si distinguono ulteriormente due diversi tipi di PH post-capillare: l'ipertensione polmonare post-capillare isolata (Ipc-PH) e l'ipertensione polmonare pre-capillare e post-capillare combinata (Cpc-PH). *Figura 2*

Per descrivere la componente pre-capillare sovrapposta a quella post-capillare e dovuta in modo variabile a vasocostrizione e rimodellamento arteriolare, sono stati utilizzati tre principali parametri emodinamici: il gradiente di pressione diastolica polmonare (diastolic pulmonary gradient, DPG) definito dalla differenza tra PAP diastolica e PAWP ( $DPG = PAPd - PAWP$ ), il gradiente di pressione transpolmonare (transpulmonary gradient, TPG) definito dalla differenza tra PAP media e PAWP ( $TPG = PAPm - PAWP$ ) e le resistenze vascolari polmonari (pulmonary vascular resistance, PVR) ricavate dal rapporto tra la differenza tra la PAPm e PAWP e la gittata cardiaca (cardiac output, CO;  $PVR = (PAPm - PAWP) / CO$ )

Le precedenti Linee Guida Europee del 2009 descrivevano una PH "passiva" o "reattiva" sulla base dei valori TPG rispettivamente minori o maggiori di 12 mmHg. Questa terminologia è stata abbandonata nelle nuove Linee Guida, nel tentativo di riflettere al meglio le caratteristiche della vasculopatia polmonare. Infatti è dimostrato che i valori di DPG sono meno dipendenti dalla gittata sistolica e dalle pressioni di riempimento e che correlano meglio con il rimodellamento vascolare rispetto al TPG. (1)

Attualmente quindi si definisce Ipc-PH un quadro di PH post capillare DPG <7 mmHg e / o PVR ≤ 3 WU e Cpc-PH un quadro di PH con DPG ≥ 7 mmHg e / o PVR > 3 WU. *Figura 2*

Tuttavia, ad oggi il modo migliore per descrivere la componente pre-capillare della PH-LHD rimane controverso e nessuna delle definizioni emodinamiche finora proposte è esente da limitazioni. (8)

È stato infatti riportato che le nuove definizioni emodinamiche di PH post-capillare non sono più efficaci nell'identificazione dei pazienti con PH irreversibile rispetto alle precedenti poiché la percentuale di responder alla somministrazione di vasodilatatori era sostanzialmente simile nei pazienti con Cpc-PH descritta da DPG ≥ 7 mmHg o da TPG > 12 mmHg. (9,10)

Tra le varie implicazioni cliniche di questi dati emerge una parziale inadeguatezza nel descrivere la presenza della vasculopatia polmonare irreversibile da parte dei valori emodinamici basali e appare chiaro come il legame tra questi rimanga ambiguo.

Definition	Characteristics <sup>a</sup>	Clinical group(s) <sup>b</sup>
PH	PAPm ≥25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥25 mmHg PAWP ≤15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm ≥25 mmHg PAWP ≤15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG <7 mmHg and/or PVR ≤3 WU <sup>c</sup>	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥7 mmHg and/or PVR >3 WU <sup>c</sup>	

Fig.2 (da 2015 ESC/ERS Pulmonary Hypertension Guidelines)

## 2.3 PH-LHD: Epidemiologia

La prevalenza della PH nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica aumenta con la progressione della compromissione della classe funzionale NYHA. Tuttavia i dati mostrano numeri variabili in relazione ai metodi di misurazione della PAP, alla definizione di PH e alle popolazioni studiate. (Galiè et al., 2015)

Nel HFrEF, la prevalenza della PH misurata tramite RHC è stata stimata essere tra il 40% e il 75%. Nei pazienti con HFpEF, recenti studi utilizzando il RHC o l'ecocardiografia hanno indicato una prevalenza nel range fra il 36 e 83%. (3)

In aggiunta alla elevata prevalenza, la PH-LHD rappresenta ad oggi una sfida per i cardiologi in quanto è associata a prognosi sfavorevole, soprattutto se coesiste una disfunzione del ventricolo destro e una limitata risposta ai trattamenti medici convenzionali.

Nei pazienti con HF la PAP sistolica stimata tramite esame ecocardiografico (PAPs) è un potente predittore di mortalità cardiovascolare per tutte le cause e fornisce rilevanti informazioni prognostiche indipendentemente da altri noti fattori di rischio. (11)

Numerosi studi hanno dimostrato la correlazione inversa tra PH e sopravvivenza, ma ancora più rilevante sembra essere l'associazione tra PAPs elevata e ridotta funzione sistolica del ventricolo destro, parametri entrambi associati ad un outcome sfavorevole e che combinati hanno dimostrato di migliorare la stratificazione prognostica dei pazienti con HFrEF. (12)

Altri parametri emodinamici che sono risultati predittivi di ridotta sopravvivenza sono: un aumento di PAWP, PAPm e PVR e una riduzione della compliance dell'arteria polmonare (pulmonary arterial compliance, PAC). (13)

Tuttavia molti dibattiti sono ancora in corso riguardo ai parametri con migliore potenziale prognostico. (3)

Infine la gestione dei pazienti con PH-LHD rappresenta una sfida aperta anche sul versante terapeutico. Se per l'Ipertensione arteriosa polmonare (PAH Gruppo I) sono

infatti disponibili delle terapie mirate, queste non hanno attualmente indicazione o talvolta sono addirittura controindicate, in quanto potenzialmente dannose, nei pazienti con PH-LHD. Risulta quindi di primaria importanza stabilire una precisa diagnosi e classificazione della PH prima di eventuali decisioni terapeutiche. (3)

## 2.4 PH-LHD: Fisiopatologia

La patogenesi della PH-LHD è complessa, fortemente eterogenea e caratterizzata da un processo multifasico ancora solo parzialmente compreso che parte dai sopracitati meccanismi di compenso e contro-regolazione che vengono messi in atto in presenza di una riduzione della contrattilità del ventricolo sinistro.

Inizialmente si verifica una trasmissione retrograda al circolo polmonare delle aumentate pressioni di riempimento delle camere sinistre. In questa fase in linea di principio l'ipertensione è almeno in parte reversibile trattando lo scompenso cardiaco. In seguito, si instaurano delle alterazioni specifiche a livello dei vasi polmonari quali disfunzione endoteliale, squilibrio tra molecole vasocostrittrici e vasodilatatorie, infiammazione, circuiti neurogeni e anomalie metaboliche. Inoltre, in alcuni pazienti, pressioni persistentemente elevate possono condurre ad un rimodellamento delle arteriole polmonari con conseguente ispessimento della membrana alveolo-capillare, ipertrofia della tonaca media, fibrosi della tonaca intima ed avventizia, occlusione del lume dando così origine alla componente pre-capillare che, sovrapponendosi alla congestione venosa polmonare cronica, porta infine ad una malattia vascolare polmonare irreversibile. *Figura 3*

A differenza di quanto accade nella circolazione sistemica, dove la compliance vascolare è determinata soprattutto da quella in aorta, nella circolazione polmonare è distribuita sull'intero letto vascolare. Per questo motivo il rimodellamento arteriolare è il principale fattore che determina l'incremento delle PVR e la riduzione della PAC nella Cpc-PH.

La PH così generata comporta un aumento del post-carico che il ventricolo destro inizialmente riesce a sopportare grazie ad una serie di risposte compensatorie, tra

cui l'ipertrofia. Il sovraccarico pressorio, tuttavia, è progressivamente ingravescente ed oltre un certo limite non è tollerato dal ventricolo destro, che va incontro a rimodellamento avverso con dilatazione ed assunzione di una forma sferica.

Questo comporta secondo la legge di Laplace un aumento dello stress di parete con uno squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno e conseguente ischemia del ventricolo destro. Inevitabilmente la contrattilità si riduce e incomincia una fase di scompenso segnata da un'insufficienza tricuspidalica secondaria, sovraccarico ulteriore del cuore di destra e progressivo declino della gittata cardiaca (a cui contribuiscono sia le aumentate resistenze polmonari sia il ridotto ritorno venoso sinistro). (14)

Inoltre da ricordare che il sovraccarico di pressione del ventricolo destro determina talvolta una dislocazione verso sinistra del setto interventricolare che può essere evidenziata all'ecocardiogramma.

Questo meccanismo può contribuire a ostacolare il riempimento telediastolico del ventricolo sinistro e quindi a ridurre ulteriormente la gittata cardiaca. (5)

Tutto ciò condiziona significativamente il successivo decorso della malattia.

La concomitante presenza di un'insufficienza mitralica, tachiaritmie sopraventricolari e ipossia alveolare può accelerare questa progressione.



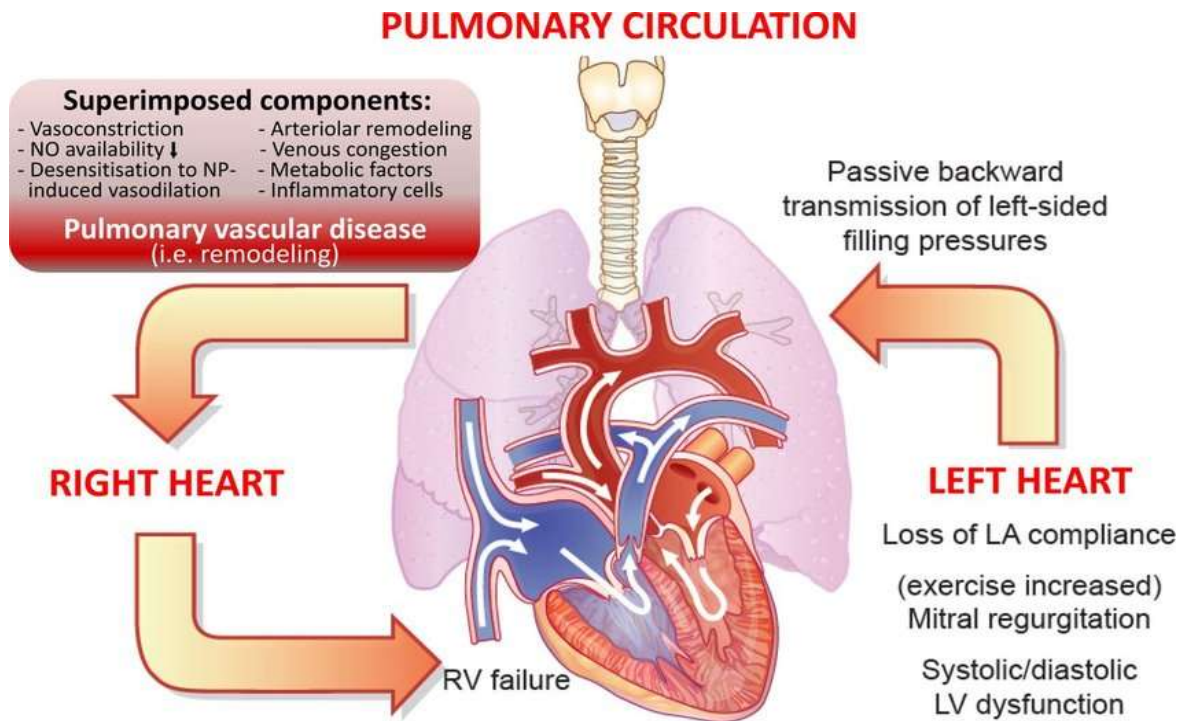


Fig. 3 (da Rosenkranz *et al* Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension)

## 2.5 PH-LHD: Diagnosi

Sebbene il cateterismo cardiaco destro (RHC) rimanga la metodica di riferimento per la diagnosi e la caratterizzazione della PH, la valutazione clinica così come diversi esami strumentali sono parte di un iter diagnostico non invasivo che stima la probabilità pre-test di PH identificando i pazienti per i quali procedere con una valutazione emodinamica invasiva.

### Sintomi e segni clinici

I sintomi e segni clinici dei pazienti con PH-LHD sono quelli riconducibili allo scompenso cardiaco solo sinistro inizialmente e nelle fasi avanzate anche del cuore di destra. I più comuni sono dispnea inizialmente da sforzo, dolore toracico anginoso, cardiopalmo, lipotimia e sincopi, tosse secca. All'esame obiettivo i reperti più frequenti sono correlati alla bassa portata e alle aumentate pressioni di riempimento sia nelle camere destre che sinistre: epatomegalia, ascite, edemi periferici, turgore giugulare, reflusso epatogiugulare e versamento pleurico come segni retrogradi mentre ipotensione sistemica, tachicardia e cianosi come reperti anterogradi. L'obiettività cardiaca permette di apprezzare un fremito parasternale, un'accentuazione del secondo tono e un soffio sistolico sul focolaio tricuspidalico correlato all'insufficienza valvolare secondaria.

In base all'entità dei sintomi i pazienti vengono raggruppati in classi funzionali tratte dalla classificazione NYHA modificata in accordo con l'organizzazione mondiale della sanità OMS. (15)

<b>Classe</b>	<b>Descrizione</b>
I	Pazienti con ipertensione polmonare nei quali non vi è alcuna limitazione all'attività fisica. L'esercizio fisico ordinario non provoca l'insorgenza di dispnea, astenia, dolore toracico o lipotimia.
II	Pazienti con ipertensione polmonare nei quali vi è una lieve limitazione all'attività fisica. Non presentano sintomi a riposo ma la normale attività fisica provoca l'insorgenza di dispnea, astenia, dolore toracico o lipotimia.
III	Pazienti con ipertensione polmonare nei quali vi è una marcata limitazione all'attività fisica. Non presentano sintomi a riposo ma un'attività fisica minima provoca l'insorgenza di dispnea, astenia, dolore toracico o lipotimia.
IV	Pazienti con ipertensione polmonare che non sono in grado di effettuare

Classe	Descrizione
	alcuna attività fisica che possono avere segni di scompenso cardiaco destro. Dispnea e astenia possono esser presenti già a riposo e i sintomi sono peggiorati da qualunque tipo di esercizio fisico.

da Barst et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004

### Radiografia, ECG e test di funzionalità respiratoria

Sebbene una radiografia del torace negativa non escluda l'ipertensione polmonare, alcuni segni sono di più frequente riscontro: dilatazione delle arterie polmonari, rarefazione della trama vascolare verso la periferia, ingrandimento del primo e/o secondo arco di destra, non è raro inoltre ritrovare versamento pleurico bilaterale.

L'elettrocardiogramma può supportare la presenza di PH, un ECG anormale è più frequente in una ipertensione polmonare più severa; i reperti che più spesso fanno propendere verso una PH-LHD rispetto ad una PAH sono: una deflessione S in V1 e un'onda R in V6, indicativi di ipertrofia ventricolare sinistra, blocco di branca sinistra a cui si possono aggiungere segni di sovraccarico di atrio e ventricolo destro come la P polmonare in D2 e la deviazione assiale destra. (14)

È noto infine come la diffusione alveolare polmonare sia compromessa nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, la diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) è infatti risultata ridotta in questa popolazione rispetto al controllo.

### Indagini di laboratorio

Tra gli esami ematochimici più utilizzati sinannovera il dosaggio del peptide natriuretico cerebrale (BNP) e del suo frammento N-terminale (NT proBNP). Essi possono essere elevati sia nell'HF<sub>r</sub>EF che nell'HF<sub>p</sub>EF. Vengono secreti dai cardiomiociti di entrambi i ventricoli a causa dello stiramento conseguente ad un sovraccarico baro o volumetrico. Il limite superiore della norma per il BNP è 35 pg / mL e per NT-proBNP 125 pg / mL. Per quanto la determinazione dei peptidi natriuretici

sia molto utile nell'approccio al paziente con HF, questa indagine presenta alcune limitazioni circa la specificità e sensibilità: i peptidi natriuretici possono essere elevati negli anziani, in pazienti con fibrillazione atriale e con insufficienza renale senza insufficienza cardiaca. Possono anche essere sproporzionatamente bassi nei pazienti obesi. Inoltre, non aiutano nella distinzione tra PH pre-capillare e PH-LHD poiché possono essere aumentati in entrambe le condizioni, sebbene nelle forme precapillari possano essere utili nell'identificare pazienti con una già marcata compromissione del ventricolo destro. Pur con queste limitazioni questi marker mantengono un ruolo prognostico fondamentale nel follow-up dei pazienti, nella valutazione della risposta al trattamento e nel identificare una progressione della malattia sottostante. (7,14)

### Ecocardiografia

L'ecocardiografia ricopre un ruolo fondamentale in caso di sospetto clinico di PH-LHD. Essa presenta tre principali funzioni: in primis, la diagnosi di PH tramite la stima della pressione sistolica in arteria polmonare (PAPs), quindi permette di orientare la diagnosi differenziare tra forme pre e post capillari e infine fornisce informazioni sul grado di ripercussione della PH sulla funzione del ventricolo destro.

La stima della PAPs si basa alla velocità di picco del getto di rigurgito tricuspidalico (tricuspid regurgitation velocity, TRV) e sulla relazione fra questa e il gradiente pressorio tra ventricolo e atrio destro. (1)

Secondo l'equazione di Bernoulli:

$$Grad\ VD-AD = 4 \times (TRV)^2$$

Questa equazione consente poi di calcolare la pressione sistolica in arteria polmonare tenendo conto della pressione atriale destra (right atrial pressure, RAP):

$$PAPs = Grad\ VD-AD + RAP$$

La RAP può essere stimata a sua volta in base al diametro e all'escursione respiratoria della vena cava inferiore sebbene spesso si presuma un valore fisso di 5 o 10 mmHg.

Secondo le correnti linee guida ESC/ERS un valore di picco di TRV superiore a 2,8 m/s è considerato sospetto di PH (probabilità intermedia) con o senza altri segni ecocardiografici o fattori di rischio. *Figura 4*

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' <sup>a</sup>	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

Fig.4 (da 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

Nonostante la forte correlazione tra TRV e il gradiente pressorio, la stima della pressione derivata dal Doppler può essere imprecisa nel singolo paziente. Ad esempio nei pazienti con rigurgito tricuspidalico grave, il TRV può essere notevolmente sottostimato pertanto non può essere utilizzato per escludere la presenza di PH. (1)

Inoltre per facilitare e standardizzare l'assegnazione ai diversi livelli di probabilità di PH, altri segni ecocardiografici sono stati proposti in aggiunta alla valutazione del TVR. Questi includono un aumento nella velocità del rigurgito della valvola polmonare e una riduzione del tempo di accelerazione nell'eiezione del ventricolo destro (Acceleration time, AccT). (16)

Un altro parametro utile nella valutazione dei pazienti con ipertensione polmonare è l'incisura o notching al Doppler pulsato del tratto di efflusso del ventricolo destro.

Sebbene un tempo di accelerazione inferiore a 105 ms e un notching mesosistolico siano entrambi inseriti nelle ultime linee guida nell'iter diagnostico comune ai vari tipi

di PH sono stati altresì studiati come marker potenzialmente in grado di discriminare tra le forme di PH pre e post capillare.

È noto da tempo come il notch al Doppler del profilo della velocità del flusso al tratto di efflusso del ventricolo destro (FVE<sub>RVOT</sub>) sia un marker di ipertensione polmonare in quanto correlato alla patologica riflessione dell'onda sfigmica causata in modo variabile da un'ostruzione prossimale vascolare, un incremento delle resistenze vascolari polmonari e una ridotta compliance delle grandi arterie. (17)

Una semplice valutazione visiva della morfologia del FVE<sub>RVOT</sub> potrebbe fornire informazioni riguardo la differenziazione emodinamica in una coorte di pazienti con PH. (18)

Da uno studio di D'Alto e colleghi è emerso come in una coorte di pazienti con PH (pre o post-capillare) la presenza di un notching al Doppler fosse correlato a PH solo quando questa era accompagnata da una sottostante vasculopatia polmonare. Al contrario l'assenza del notching è stato fortemente associata a una PH secondaria a malattia del cuore sinistro. Tuttavia un'ulteriore precisazione va effettuata nel valutare, oltre alla presenza, la sede del notch, distinguendo tra un'incisione mesosistolica (mid systolic notch, MSN) e una telesistolica (late systolic notch, LSN). *Figura 5*

Infatti l'entità e il timing della riflessione dell'onda sono determinati dalla resistenza vascolare, dalla velocità dell'onda stessa e dalla distanza del sito di riflessione dell'onda dal RVOT. Pazienti con un pattern MSN presentano una vasculopatia polmonare più severa e una peggior funzione ventricolare destra. Inoltre, la presenza di notching sia esso mesosistolico o telesistolico in pazienti con LHD identifica quel gruppo di pazienti con PH "sproporzionata" al grado di congestione del cuore sinistro che potremmo andare ad assimilare alla definizione di ipertensione polmonare combinata pre-postcapillare. Questo trova conferma in uno studio retrospettivo condotto su pazienti con PH-LHD dal quale è emerso come il notching al Doppler RVOT identifichi con elevata sensibilità e specificità pazienti con un DPG > 7 mmHg. (19)

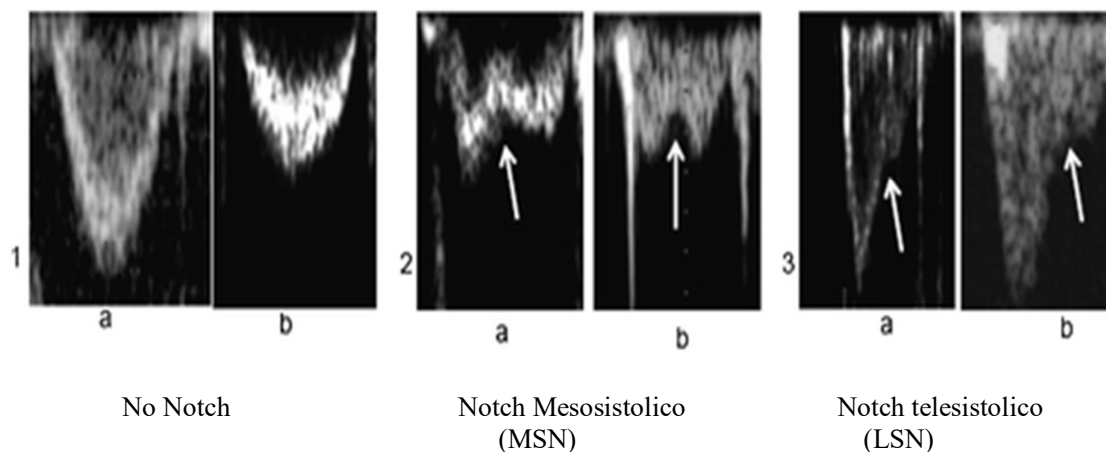


Fig.5 (da Arkles JS, *Am Respir Crit Care Med* 2011)

Per concludere con l'importanza dell'ecocardiografia come presidio diagnostico ricordiamo un semplice score che permette di orientarsi nella diagnosi differenziale tra PH-LHD e PAH. *Figura 6* (20)

Parametri ecocardiografici	Se presenti
$E/e' > 10$	-1
Diametro AP di atrio destro $> 4.2$ cm	-1
Diametro AP di atrio destro $< 3.2$ cm	+1
MSN al Doppler o Tempo di accelerazione $< 80$ ms	+1

Total score = -2 identifica pazienti con probabile PH-LHD

Total score = +2 identifica pazienti con probabile PAH

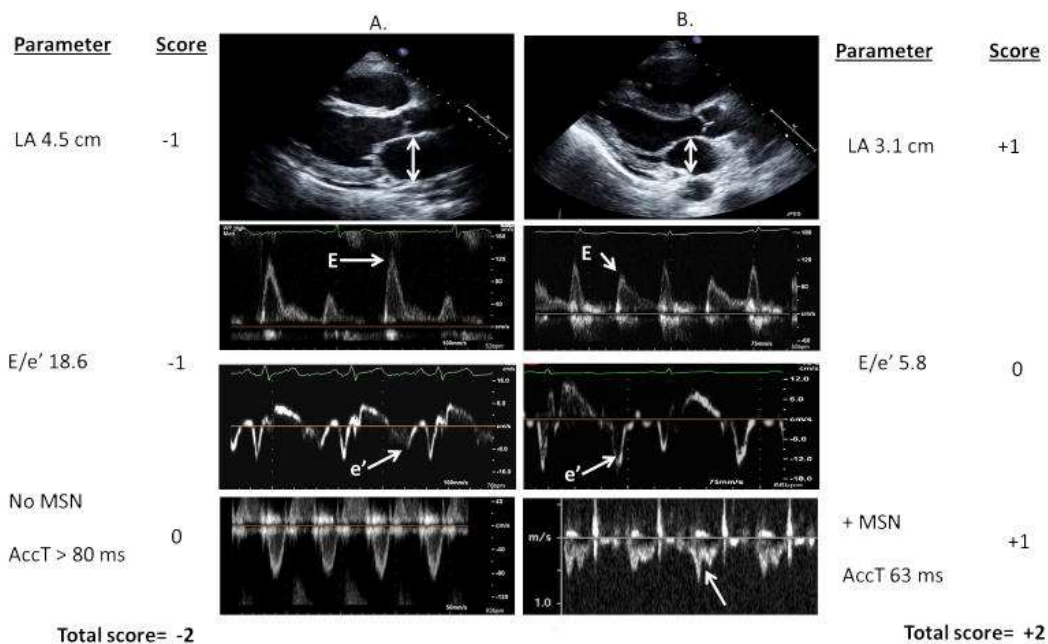


Fig.6 (da Opatowsky, et al *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012)

Questo score così come quello proposto da D'Alto e colleghi prende in esame oltre ai già citati MSN e tempo di accelerazione (AccT) alcuni marker di disfunzione ventricolare che sono fondamentali nella valutazione della PH-LHD. Insieme a questi nella valutazione ecocardiografica possiamo ancora considerare l'ipertrofia ventricolare sinistra, le valvulopatie mitro-aortiche e segni di disfunzione ventricolare sistolica valutata tramite la frazione di eiezione come elementi già suggestivi di HF.

La diagnosi di disfunzione diastolica sinistra può essere più impegnativa; quattro parametri sono stati recentemente inclusi in un algoritmo per determinarla: un rapporto medio  $E/e' > 14$ ,  $e'$  settale  $< 7$  cm/s o  $e'$  laterale  $2.8$  m/s e un volume atriale sinistro indicizzato  $> 34$  ml/m<sup>2</sup>. La presenza di due o più di questi parametri è indicativa di disfunzione diastolica. (14)

Nella *Figura 7* sono riassunte le diverse caratteristiche ecocardiografiche nella PH precapillare e nella PH-LHD già discusse.



<b>Pre-capillary PH</b>	<b>PH-LHD</b>
Normal sized or small LV cavity	Normal sized or dilated LV cavity
No LV hypertrophy	LV hypertrophy
Preserved LVEF	Variable LVEF
Normal sized or small left atrium	Dilated left atrium
Grade I LV diastolic dysfunction or normal LV diastolic function	≥ Grade II LV diastolic dysfunction
Presence of mid-systolic notching	Absence of mid-systolic notching
RV/LV ratio > 1	RV/LV ratio < 1
PASP > 70 mmHg	Typically PASP < 70 mmHg
Pericardial effusion	No pericardial effusion
No mitral and/or aortic valve disease	Mitral and/or aortic valve disease

*PH-LHD, pulmonary hypertension due to left heart disease; LV, left ventricle; LVEF, left ventricular ejection fraction; RV/LV ratio, right ventricular to left ventricular end-diastolic diameter ratio; PASP, pulmonary artery systolic pressure. Modified from Roberts JD and Forfia PR. Pulm Circ. 2011;1:160-181.*

*Fig.7 (da Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease, Charalampopoulos et al., 2018)*

Infine come già accennato l'ecocardiografia è un utile strumento diagnostico in grado di valutare il grado di coinvolgimento delle camere cardiache destre secondario all'ipertensione polmonare tramite vari parametri. Tra questi citiamo l'escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE). Nei pazienti con HF è stato dimostrato come una riduzione del TAPSE associato a un aumento della PAPs (con conseguente rapporto TAPSE/PAPs ridotto) sia un fattore di rischio indipendente per mortalità per tutte le cause. (19)

## 2.6 Cateterismo cardiaco destro e test di vasoreattività

La metodica di riferimento per diagnosticare la PH-LHD rimane il RHC.

Questo esame invasivo permette in primo luogo di differenziare la PH-LHD dalla PAH tramite la misurazione dei diversi parametri emodinamici basali su cui si basano gli attuali criteri classificativi dell'ipertensione polmonare, in primo luogo la PAWP.

Una delle problematiche nel differenziare questi due tipi di PH è data dall'effetto del digiuno e dello stato di diuresi farmacologica comune in questi pazienti che potrebbe portare a sottostimare le pressioni di riempimento nel cuore di sinistra portando ad effettuare un'errata diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare. L'infusione di 500 mL di soluzione salina fisiologica ha dimostrato di poter ovviare a questa problematica andando ad aumentare il valore di PAWP in quei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra altrimenti occulta. (21)

Tramite l'infusione di agenti vasodilatatori è inoltre possibile valutare il contributo della componente pre-capillare della PH-LHD e la sua reversibilità.

Il primo test con vasodilatatore è stato eseguito dal Dott. Paul Wood nel 1958 su sei pazienti con PAH idiopatica utilizzando acetilcolina. Da allora diversi farmaci vasoattivi sono stati usati per valutare la vasoreattività polmonare durante RHC. (22)

Ad oggi, il sodio nitroprussiato (SNP) è l'agente vasodilatatore più comunemente utilizzato; esso è in grado di ridurre in modo acuto il post carico ventricolare sinistro, migliorare le pressioni di riempimento cardiaco, ridurre il rigurgito mitralico e aumentare la gittata cardiaca nei pazienti con scompenso cardiaco. Il miglioramento delle pressioni di riempimento nel cuore di sinistra riduce le pressioni arteriose polmonari proporzionalmente nella PH "passiva" o isolata post-capillare, sebbene la vasodilatazione possa anche contribuire alla riduzione della pressione arteriosa polmonare tramite un effetto diretto che però è ancora da dimostrare definitivamente.

Da questo si deduce come la componente della PH correlata alla trasmissione passiva delle pressioni di riempimento delle camere cardiache sinistre possa rispondere acutamente al SNP; al contrario, quando PAP e PVR non migliorano in seguito alla

stimolazione vasodilatatoria acuta, si conclude che è presente una componente pre-capillare che non può essere migliorata dalla decongestione del ventricolo sinistro. (23)

Il test con SNP svolge inoltre un ruolo fondamentale nella valutazione dei pazienti candidati a trapianto cardiaco come indicato nelle Linee Guida di riferimento della Società Internazionale di trapianto cuore e polmoni del 2006 e nell'update pubblicato nel 2016. (24,25)

In accordo con queste raccomandazioni, il test con vasodilatatore viene indicato quando la PAPs  $\geq 50$  mmHg e il TPG  $\geq 15$  mmHg o le PVR sono  $\geq 3$  WU. Dopo aver misurato i parametri emodinamici basali viene avviata e progressivamente titolata l'infusione di SNP fino a quando il paziente non sviluppa intolleranza o la PAS scende sotto 85 mmHg. (24)

Vengono definiti responder al test con SNP i pazienti in cui si osserva una riduzione di 2,5 WU del valore di PVR mantenendo una PAS a 85 mmHg. (26)

Tuttavia i parametri emodinamici necessari per porre l'indicazione al test con vasodilatatore e poi per definire i pazienti responders e non responders risalgono agli anni 90 e non son mai stati rivisitati. (24,27)

Inoltre non sono stati riconosciuti cut off assoluti che pongano una reale controindicazione al trapianto, tuttavia nella pratica clinica l'assenza di reversibilità al test viene considerata come una controindicazione relativa.

Il razionale dietro a questa scelta risiede nel fatto che un cuore trapiantato, quando sottoposto a pressioni in arteria polmonare persistentemente elevate, è a rischio di compenso cardiaco destro che rappresenta un evento frequente e causa di morbilità e mortalità post trapianto o impianto di sistemi di assistenza al ventricolo sinistro (left ventricular assist device, LVAD). (24)

Studi risalenti agli anni 90 hanno descritto un rischio incrementale associato ad elevate PVR e morte prematura dopo trapianto. (28,29) Infatti, molti centri escludono pazienti con PVR  $> 6$ WU, sebbene alcuni suggeriscano i valori di PVR indicizzate come parametri più affidabili. (30)

Lo studio dei parametri emodinamici pre e post test con vasodilatatore di pazienti con PH-LHD è una buona opportunità per comprendere fino a che punto la definizione emodinamica di PH post-capillare sia associata alla presenza di una componente reversibile come la vasocostrizione o alla presenza di una componente fissa come una vasculopatia potenzialmente refrattaria al trattamento. (9)

Bisogna considerare infine come una buona parte dei test di vasoreattività vengano effettuati su pazienti che non soddisfano i criteri emodinamici per poter effettuare il test come raccomandato dalle Linee Guida e che non sono candidati a trapianto cardiaco o a procedure avanzate per la cura dello scompenso cardiaco. Tuttavia il significato prognostico del test di vasoreattività in questa sottopopolazione non è stato ancora adeguatamente approfondito.

## 2.7 PH-LHD: Terapia

Sebbene nelle linee guida ESC / ERS del 2015 sia stato sviluppato un algoritmo di trattamento della PAH, questo non si applica ai pazienti con PH-LHD. (1)

Le terapie mirate approvate per il trattamento della PAH includono antagonisti del recettore dell'endotelina (endotelin receptor antagonist, ERA), prostanoidi, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i) e stimolatori della guanilato ciclastasi solubile (sGC). (3)

Va sottolineato come nessuno di questi composti sia ad oggi approvato per il trattamento della PH-LHD, dal momento che mancano dati consistenti sulle sperimentazioni cliniche in questi pazienti. (31)

Una delle maggiori preoccupazioni nell'uso di questi farmaci nei pazienti con HF è data dal rischio che la vasodilatazione polmonare e l'aumento del flusso sanguigno polmonare in presenza di elevate pressioni di riempimento nel cuore di sinistra possano potenzialmente portare a edema polmonare e scompenso cardiaco acuto.

Le linee guida ESC / ERS raccomandano come primo passo importante nel trattamento della PH-LHD la gestione delle condizioni sottostanti e l'esclusione di qualsiasi altra causa di ipertensione polmonare. Ad esempio, è noto come nel caso di cardiopatia sinistra secondaria a valvulopatia, la riparazione chirurgica o la sostituzione delle valvole mitrale o aortica possano migliorare l'outcome dei pazienti. (32)

Inoltre la riduzione delle pressioni di riempimento del cuore sinistro può essere ottenuta anche utilizzando i regimi farmacologici consolidati per l'insufficienza cardiaca. I diuretici sono il cardine del trattamento medico per il controllo della volemia e per ridurre la congestione venosa, mentre gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE inibitori e ARB) e i beta-bloccanti sono farmaci con comprovati effetti positivi sulla sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco associato a frazione di eiezione ridotta (HFrEF). (33)

Con queste premesse è comunque doveroso ricordare che diversi trial clinici hanno studiato l'uso di terapie per la PAH in pazienti con sospetta PH-LHD. I risultati sono stati generalmente negativi.

Ad esempio, lo studio FIRST, che ha esaminato l'epoprostenolo per via endovenosa in pazienti con PH-HFrEF, è stato interrotto prematuramente a causa di una tendenza all'aumento della mortalità nel gruppo di trattamento rispetto al placebo. (3)

Una meta-analisi di sei trial randomizzati controllati (RCT) che studiavano l'efficacia e la sicurezza degli inibitori della PDE5 in pazienti con HFrEF, ciascuno eseguito in un piccolo numero di pazienti, ha invece rivelato che l'uso aggiuntivo di questi farmaci ha migliorato l'emodinamica e la tolleranza all'esercizio e ridotto i sintomi clinici e i ricoveri rispetto al placebo. Tuttavia, tali dati dovrebbero essere interpretati con grande cautela, poiché sono stati ottenuti in pazienti altamente selezionati e mancano ancora dati da RCT più ampi.

Infine anche la via di modulazione del NO tramite stimolazione della guanilato ciclaso solubile (sGC) è stata recentemente studiata in due trial randomizzati e controllati in pazienti con PH-LHD. Il trial LEPHT ha fallito nel raggiungere l'endpoint primario di ridurre la PAP rispetto a placebo ma ha portato ad un aumento sostanziale dell'indice cardiaco con conseguente abbassamento delle PVR. Allo stesso modo anche il trial DILATE che ha valutato gli effetti del Riociguat nei pazienti con PH-LHD ha avuto simili risultati. (3)

Sulla base di queste evidenze, risulta chiaro come la gestione terapeutica di pazienti con ipertensione polmonare secondaria a cardiopatia sinistra lasci ancora questioni aperte, l'uso dei farmaci specifici per PAH viene in linea di massima sconsigliato e i pazienti con Cpc-PH dovrebbero essere inviati a centri con esperienza in scompenso cardiaco e ipertensione polmonare e dovrebbero essere inclusi in trial clinici laddove possibile. (34)

## **OBIETTIVI**

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare il significato prognostico del test di vasoreattività in pazienti con scompenso cardiaco avanzato non sottoposti a terapie avanzate, segnatamente trapianto cardiaco o impianto di LVAD. Infatti nella pratica clinica il test di vasoreattività viene ampiamente utilizzato anche in pazienti che non soddisfano i criteri emodinamici sulla base dei quali, secondo le linee guida dell'International Society for Heart and Lung Transplantation, dovrebbe essere effettuato.

Secondariamente, sono state valutate le caratteristiche demografiche, cliniche ed emodinamiche, nonché le terapie somministrate, nella popolazione in studio.

## **MATERIALI E METODI**

### **1. Considerazioni etiche**

L'indagine è conforme ai principi delineati nella Dichiarazione di Helsinki. I pazienti hanno firmato un consenso informato per la raccolta dei dati a fini scientifici e i dati qui analizzati sono stati raccolti nell'ambito di un progetto di ricerca sottoposto a valutazione ed approvato dal Comitato Etico della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

### **2. Popolazione in studio**

Il campione oggetto di analisi è stato ricavato da una casistica di 402 pazienti con PH-LHD valutati mediante RHC con test di vasoreattività per scompenso cardiaco avanzato e/o eleggibilità a trapianto cardiaco (heart transplant, HTx) presso sei centri italiani (IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, IRCCS Policlinico San Martino, Genova, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Città della Salute e della Scienza, Università di Torino, IRCCS, Gattico-Veruno, IRCCS, Montescano, Monaldi Hospital, Napoli) e uno negli USA (Medical University of South Carolina, Charleston).

I criteri di inclusione comprendevano: scompenso cardiaco secondario a cardiomiopatia dilatativa, cardiopatia ischemica (definita sulla base di precedenti IMA documentati o malattia coronarica significativa alla coronarografia) o cardiopatia ipertensiva; ipertensione polmonare definita come pressione arteriosa polmonare media (PAPm)  $\geq 20$  mmHg al cateterismo cardiaco destro; test di vasoreattività eseguito in concomitanza al RHC.

Sono stati invece esclusi dallo studio: pazienti con scompenso cardiaco acuto, HF secondario a valvulopatia o con pregressa chirurgia valvolare; pazienti che avevano impiantato dispositivi di re-sincronizzazione nei sei mesi precedenti; pazienti con diagnosi di severa BPCO o storia di tromboembolismo polmonare; pazienti in terapia con agenti inotropi al momento della valutazione emodinamica.

Ai fini di questa analisi sono stati esclusi ulteriormente i seguenti pazienti (vd diagramma di flusso *Figura 8*)

66 senza dato di FE

5 pazienti senza eventi ma senza data del follow up

12 pazienti con RHC incompleto (ossia senza i dati su PAP, PAWP, CO e di conseguenza PVR) sia basale sia post SNP

85 pazienti sottoposti a HTx (54) o impianto di LVAD (31) successivamente al RHC

22 pz con FE  $\geq 40\%$  (7)

16 pz con PAWP  $\leq 15$  al baseline (1)



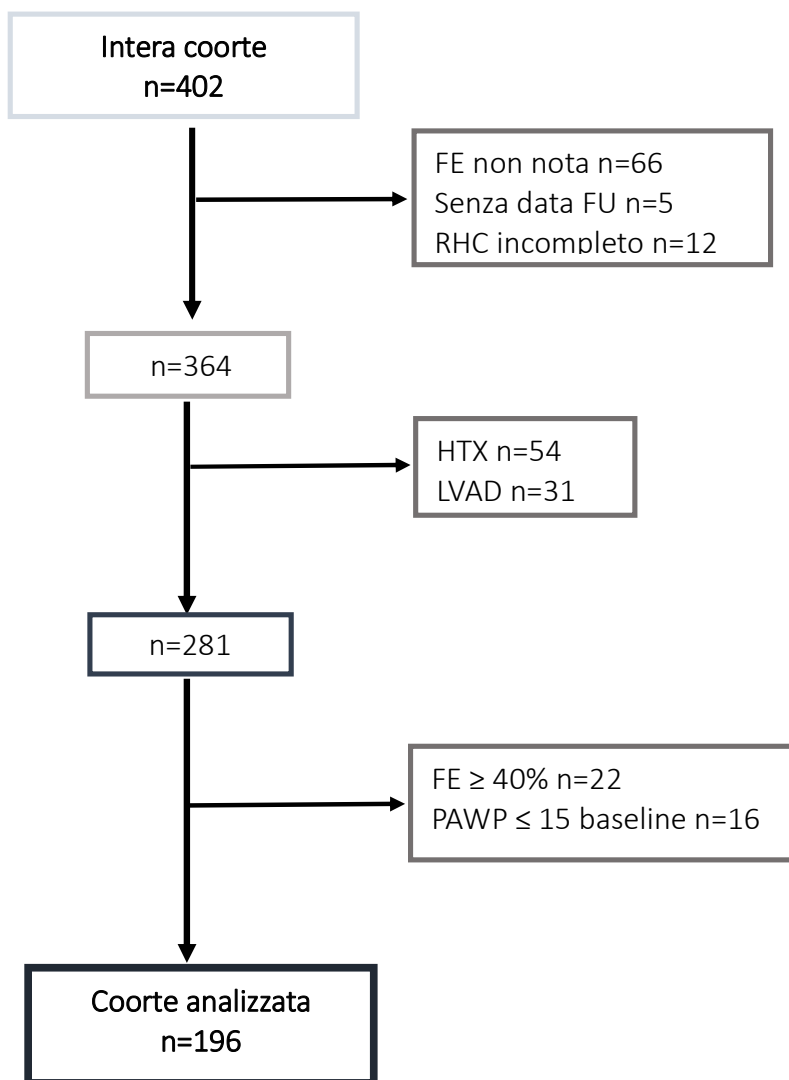


Figura 8 diagramma di flusso sulla selezione della popolazione

I dati disponibili per l'analisi, raccolti retrospettivamente mediante revisione delle cartelle cliniche e dei referti di esami strumentali, erano i seguenti:

- Dati demografici:
  - Sesso
  - Età
- Dati clinici:

- Classe NYHA
- Ritmo cardiaco
- Presenza di pacemaker (PM)
- Presenza di defibrillatore impiantabile (ICD)
- Dati di laboratorio:
  - Concentrazione di NT-proBNP (pg/ml)
  - Concentrazione di creatinina (mg/dl)
  - Concentrazione di sodio (mEq/l)
  - Concentrazione di emoglobina (mg/dl)
- Dati ecocardiografici:
  - Volume telediastolico (end diastolic volume, EDV; mL)
  - Frazione di eiezione del ventricolo sinistro (%)
  - Grado di insufficienza mitralica (IM)
  - Grado di insufficienza aortica (IAo)
  - Grado di insufficienza tricuspidalica (IT)
- Terapia in atto:
  - Betabloccanti
  - Inibitori del sistema renina angiotensina aldosterone (RASi)
  - Furosemide
  - Altri diuretici
  - Nitrati
  - Calcioantagonisti (Calcium channel blockers, CCB)
  - Amiodarone
  - Digitale
  - Anticoagulanti
  - Antiaggreganti
  - Statine

### 3. Cateterismo cardiaco destro e test al vasodilatatore

Il cateterismo cardiaco destro (RHC) è stato eseguito dopo l'ottimizzazione del trattamento con misurazione dei seguenti parametri emodinamici:

- PAS, PAM, PAD (mmHg)
- Frequenza cardiaca (heart rate, HR; bpm)
- PAPs, PAPd, PAPm (mmHg)
- Pulse pressure polmonare (PP) (mmHg)
- CO, calcolato tramite termodiluizione (l/min)
- Indice cardiaco (CI) (l/min/m<sup>2</sup>)
- Stroke volume (SV) (ml) e SVI (indicizzato; ml/m<sup>2</sup>)
- Pressione atriale destra (RAP) (mmHg)
- PAWP (mmHg)

Utilizzando i parametri sopra elencati, direttamente misurati, sono stati quindi calcolati:

- TPG (mmHg)
- DPG (mmHg)
- PVR, calcolate come TPG/CO (WU)
- Compliance dell'arteria polmonare (PCa), stimata come SV/PP (mL/mmHg)
- Stroke work index del ventricolo destro (right ventricular stroke work index, RVSWi; g.m /m<sup>2</sup>)
- Stroke work index del ventricolo sinistro (g.m /m<sup>2</sup>)

Il test è stato eseguito nel 90% dei pazienti con titolazione del sodio nitroprussiato per via endovenosa; una minoranza ha ricevuto nitroglicerina o altri agenti vasodilatatori.

In assenza di una definizione consolidata di risposta nei pazienti con PH-LHD, nel presente studio i pazienti sono stati categorizzati come responsivi al test acuto con

vasodilatatore quando si è osservata una riduzione delle PVR indicizzate di almeno il 20%.

In tutti i centri è stata prestata attenzione alla corretta misurazione della PAWP: tutti gli operatori di questo studio hanno misurato la PAWP a fine espirazione e a fine diastole.

#### **4. Analisi statistica**

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il software SPSS (SPSS, Chicago, IL).

Per le variabili continue è stata indicata la media  $\pm$  deviazione standard (DS) o la mediana con range interquartile (IQR) a seconda della distribuzione, valutata mediante il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili categoriche sono state riportate come frequenza assoluta e percentuale. Per confrontare le differenze tra i diversi gruppi è stato utilizzato il test del T di Student a due code nel caso di variabili indipendenti con una distribuzione normale. In caso di distribuzione non-normale è stato usato il test di Mann-Whitney. Le distribuzioni di frequenze tra i gruppi sono state confrontate con il test del chi-quadro o con il test esatto di Fisher a seconda della numerosità dei casi. L'associazione tra la risposta al test di vasoreattività e la mortalità totale è stata analizzata mediante regressione logistica, univariata e multivariata con inclusione delle variabili significativamente differenti tra pazienti vivi o morti al follow-up, ed è espressa come odds ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% (95% confidence interval, 95%CI).

La mortalità per qualsiasi causa (mortalità totale) è stata inoltre confrontata tra pazienti responder e non-responder al test di vasoreattività mediante test di Kaplan-Meier.

La significatività statistica è stata posta ad un valore di  $P < 0,05$ .

## RISULTATI

Le caratteristiche cliniche principali dell'intera coorte sono riassunte nelle *Tabella 1-2-3-4*.

Nel complesso, lo studio ha incluso pazienti principalmente di sesso maschile (81%), con età media di 55 anni e per la maggior parte in classe NYHA III/IV (77%). Il valore di NT-proBNP mediano era 2564 pg/ml (IQR 1352; 4118). Quasi la metà dei pazienti presentava un'insufficienza mitralica di grado moderato-severo (47%) e la FE media è risultata 23% (IQR 18; 28). La quasi totalità dei pazienti era in terapia con farmaci inibitori neuro-ormonali, betabloccanti (87%) e inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (87%); il 90%, inoltre, assumeva diuretici dell'ansa. Il 72% dei soggetti era portatore di un defibrillatore ed il 40% assumeva un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi. Meritevole di menzione è anche l'impiego piuttosto frequente di nitrati transdermici (39%).

Al RHC basale i pazienti presentavano PAM 80 mmHg (IQR 75;88) e PAPm 38 mmHg (IQR 33;43), PAWP media di 26 mmHg (IQR 23;33), PVRi medie 6.35 WU/m<sup>2</sup> (IQR 4.42; 8.53), TPG medio di 11 mmHg (IQR 8; 16) e DPG medio di 0 (IQR -2; 4).

Dopo test con vasodilatatore, il 49% dei pazienti aveva normalizzato la PAWP e il 60% le PVR (prendendo come valore di PVR normalizzate <3). La riduzione media della PAM dopo vasodilatatore è stata di -12 mmHg (DS ± 9). Nel 31% del totale dei pazienti si è misurato un IC >2.5 l/min/m<sup>2</sup> dopo SNP.

Nell'intera coorte di 196 pazienti 134 vennero definiti responders (68%) e 62 non responders (32%) secondo i criteri utilizzati nel presente studio.

## Dati clinici e ecocardiografici

Maschi %	81
NYHA classe I/II - III/ IV %	22- 77
RS/FA/PM %	64/13/20
NTproBNP (pg/ml)	2564 (1352; 4118)
Hb (g/dL)	12.89 ± 1.65
Na (mmol/L)	138 (134; 140)
Crea (mg/dl)	1.30 (1.02; 1.60)
PM	83 (42)
ICD	141 (72)
EDV (ml)	245 (189;315)
LVEF %	23 (18; 28)
IM 3-4+	91 (47)
Iao 2-3+	10 (5)
IT 3-4+	44 (22)

Tabella 1

## Farmaci in atto

Betabloccanti	170 (87)
RASi	170 (87)
Furosemide	177 (90)
Nitrati	77 (39)
CCB	6 (3)
Amiodarone	65 (33)
Digitale	57 (29)
Anticoagulante	109 (56)
Antiaggregante	86 (44)
Statina	104 (53)
MRA**	78 (40)

Tabella 2

### Parametri emodinamici basali

PAS (mmHg)	105 (95;116)
PAD (mmHg)	70 (64;75)
PAM (mmHg)	80 (75;88)
HR (bpm)	71 (65;80)
sPAP (mmHg)	60 ± 12
dPAP (mmHg)	28 ± 7
mPAP (mmHg)	38 (33; 43)
CO (L/min)	3.26 (2.72; 4.00)
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	1.80 (1.48; 2.10)
RAP (mmHg)	8 (5; 12)
PAWP (mmHg)	26 (23; 30)
PVRi (WU/m <sup>2</sup> )	6.35 (4.42; 8.53)
DPG (mmHg)	0 (-2;4)
TPG (mmHg)	11 (8;16)
SVi (mL/m <sup>2</sup> )	26 ± 8
PP (mmHg)	31 (25; 39)
RWSWi (g*m/m <sup>2</sup> )	10 ± 4
LVSWi (g*m/m <sup>2</sup> )	19 ± 7

Tabella 3

### Parametri emodinamici post-SNP

PAS (mmHg)	92 (85; 100)
PAD (mmHg)	60 (55; 68)
PAM (mmHg)	70 (67; 77)
Delta PAM percent	-12 ± 9
HR (bpm)	70 (64; 80)
sPAP (mmHg)	40 (33; 52)
dPAP (mmHg)	17 (13; 22)
mPAP (mmHg)	25 (20; 32)
mPAP fine < 25	93 (47)
CO (L/min)	4.36 ± 1.25
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	2.30 ± 0.57
IC finale > 2.5	60 (31)
RAP* (mmHg)	4 (2; 6)
RAP finale < 8*	140 (71)
PAWP (mmHg)	16 (12; 20)
PAWP finale <=15	95 (49)

PVRi (WU/m <sup>2</sup> )	4.00 (2.71; 5.53)
Delta PVRi, %	-37 (-55; -14)
Responders	134 (68)
Non responders	62 (32)
TPG (mmHg)	10 ± 5
TPG finale < 12	135 (69)
DPG (mmHg)	1 (-1; 4)
SVI (mL/m <sup>2</sup> )	33 ± 9
CP	2.51 (1.82; 3.54)
LVSWI (g*m/m <sup>2</sup> )	25 ± 8
RVSWI (g*m/m <sup>2</sup> )	9 (7; 12)

Tabella 4 \*dati mancanti >10%



## 1. Sopravvivenza

Durante un periodo medio di osservazione di 19 mesi, sono morti 126 pazienti (64%, *Figura 9*). Il follow-up mediano è stato 10 (IQR 5;20) mesi per i pazienti poi deceduti e 21 (IQR 10;44) mesi per quelli sopravvissuti.

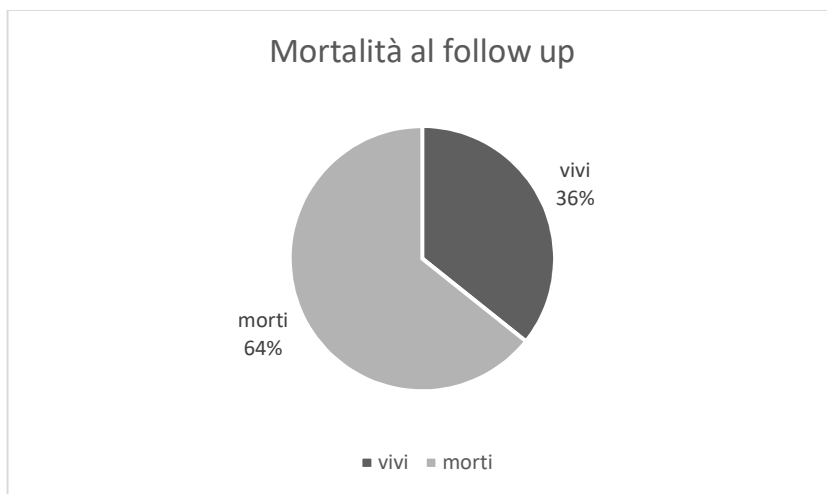


Figura 9

## 2. Confronto tra pazienti vivi e deceduti

Il confronto fra pazienti vivi e morti è rappresentato nelle *Figure* da 10 a 14.

I pazienti deceduti presentavano più spesso classe NYHA III-IV, concentrazioni più alte di NT-proBNP, valori di creatinina più elevati e valori di sodio minori. Inoltre, un defibrillatore era presente più frequentemente nei pazienti vivi.

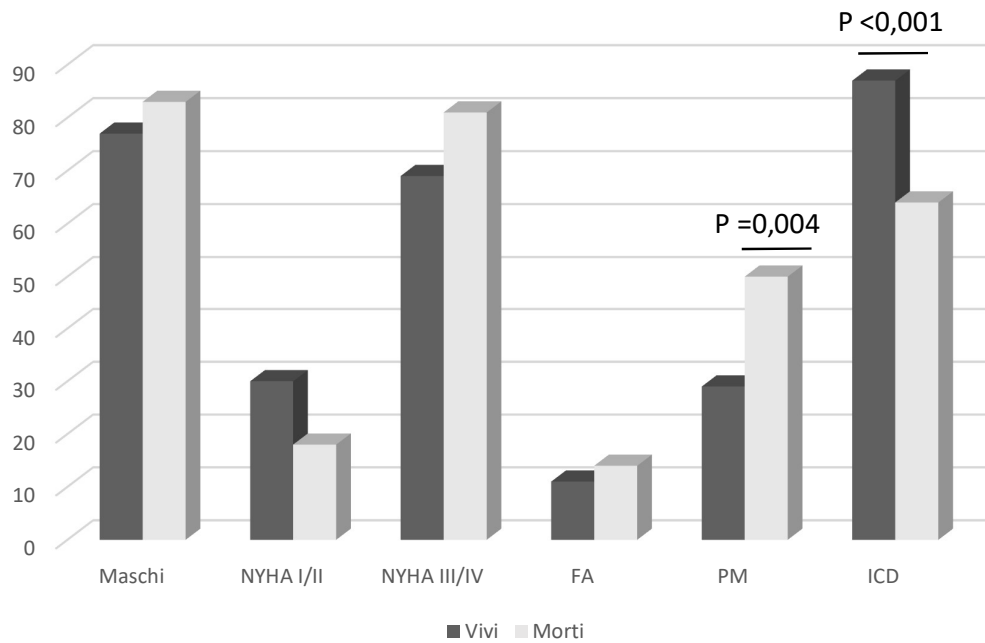


Figura 10 Variabili cliniche categoriche rappresentate in termini percentuali.

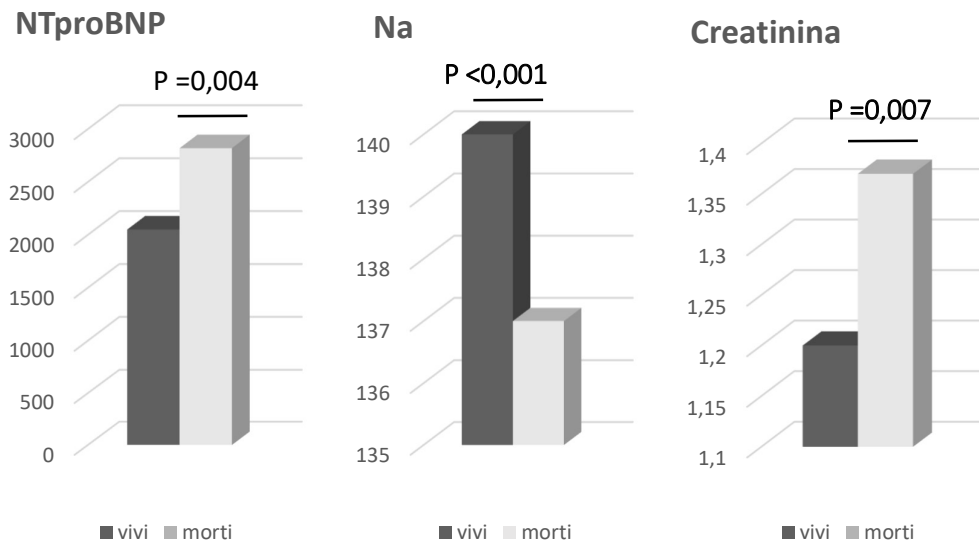


Figura 11 Variabili cliniche continue descritte con il loro valore medio.

Le caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti vivi e morti al follow up sono descritte nelle *Figure 12-13*

Dal confronto fra le caratteristiche ecocardiografiche si rileva che la coorte dei deceduti presentava una FE minore, ma meno spesso insufficienza mitralica di grado moderato-severo.

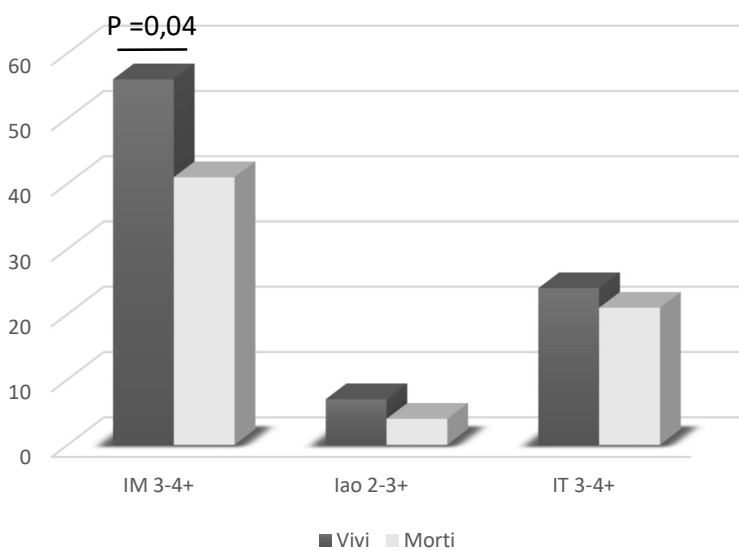


Figura 12 Caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti vivi vs deceduti.

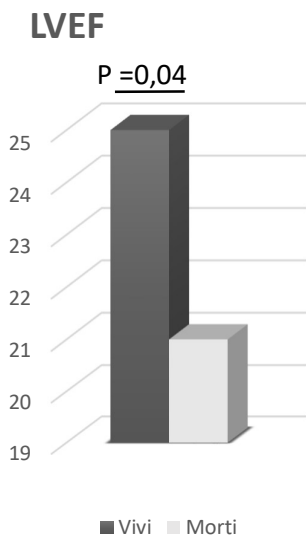


Figura 13. Caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti vivi vs deceduti.

Il trattamento effettuato al momento dell'arruolamento nello studio dai pazienti vivi e morti al follow up è descritto nella seguente tabella.

	Vivi (N=70)	Morti (N=126)	P
Betabloccanti	65 (93)	105 (83)	0.08
RASi	62 (89)	108 (86)	0.66
Furosemide	62 (89)	115 (91)	0.43
Nitrati	20 (29)	57 (45)	<b>0.02</b>
CCB	3 (4)	3 (2)	0.67
Amiodarone	16 (23)	49 (39)	<b>0.02</b>
Digitale	12 (17)	45 (36)	<b>0.005</b>
Anticoagulante	31 (44)	78 (62)	<b>0.02</b>
Antiaggregante	42 (60)	44 (35)	<b>0.001</b>
Statina	44 (63)	60 (48)	0.05
MRA**	52 (74)	26 (21)	0.05

Tabella 5 Terapia in atto dei pazienti vivi e morti al fu.

\*\* dati mancanti > 20%

La percentuale di pazienti in terapia antirimodellante con betabloccanti e RAS-inibitori era sostanzialmente simile nei due gruppi. Il 36% dei pazienti deceduti al follow up era in terapia con digitale contro il 17% dell'altro gruppo, verosimilmente per una più alta prevalenza di fibrillazione atriale. Infatti, una percentuale maggiore di pazienti del secondo gruppo era in terapia anticoagulante (62%). L'utilizzo dei nitrati è stato significativamente maggiore nella coorte dei deceduti rispetto ai vivi. *Figura 14*

## Terapia farmacologica

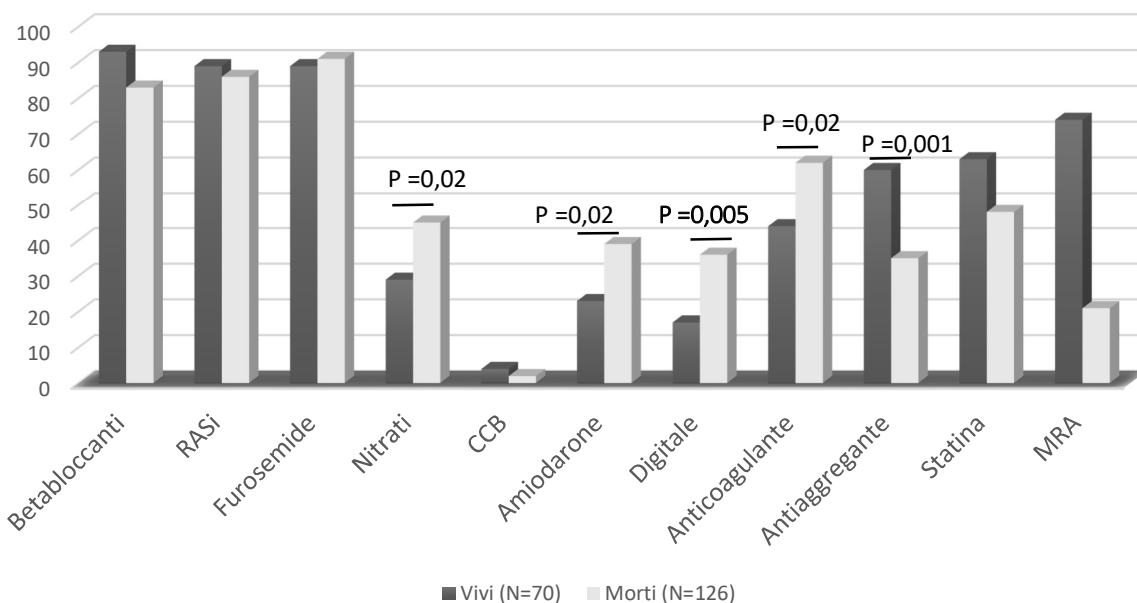


Figura 13. Confronto tra la terapia in atto dei pazienti vivi vs deceduti.

Nella tabella seguente sono descritte le caratteristiche emodinamiche basali dei due gruppi analizzati.

	Vivi (n=70)	Morti (n=126)	P
PAS (mmHg)	113 (102; 128)	101 (93; 110)	<0.001
PAD (mmHg)	70 (62; 80)	70 (65; 72)	0.17
PAM (mmHg)	85 (77; 93)	79 (75; 83)	0.001
HR (bpm)	70 (65; 79)	73 (65; 80)	0.31
sPAP (mmHg)	62 ± 12	59 ± 12	0.13
dPAP (mmHg)	27 ± 7	28 ± 6	0.38
mPAP (mmHg)	38 (33; 43)	37 (33; 43)	0.99
CO (l/min)	3.45 (2.80; 4.26)	3.20 (2.70; 3.83)	0.20
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	1.80 (1.46; 2.20)	1.80 (1.50; 2)	0.40
RAP (mmHg)	9 (6; 12)	8 (5; 12)	0.32
PAWP (mmHg)	27 (22; 30)	26 (23; 30)	0.82
PVR (WU)	3.20 (2.20; 4.60)	3.40 (2.40; 5)	0.30

PVRi (WU/m <sup>2</sup> )	6.25 (4.14; 8.49)	6.40 (4.52; 8.41)	0.61
TPG (mmHg)	11 (7; 16)	11 (8; 16)	0.95
DPG (mmHg)	0 (-3; 3)	1 (-2; 4)	0.13
SV (ml)	51 ± 16	47 ± 15	0.10
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	26 ± 7	25 ± 8	0.32
PP (mmHg)	34 (29; 42)	31 (24; 38)	<b>0.01</b>
CP	1.40 (1.10; 1.90)	1.50 (1.10; 1.90)	0.62
LVSU (g*m)	43 (31; 50)	30 (25; 40)	<b>&lt;0.001</b>
LVSU (g*m/m <sup>2</sup> )	22 ± 7	18 ± 7	<b>0.002</b>
RVSU (g*m)	20 ± 8	19 ± 7	0.16
RVSU (g*m/m <sup>2</sup> )	11 ± 4	10 ± 4	0.32

Tabella 6 Caratteristiche emodinamiche basali dei pazienti vivi vs morti al fu.

Al baseline i pazienti andati incontro a decesso presentavano una PAS e PAM significativamente minori mentre non vi erano differenze significative nei valori di sPAP e mPAP che risultavano in entrambi i gruppi patologicamente elevate. I pazienti deceduti presentavano LVSU normale e indicizzato minore mentre IC e PVRi simili alla coorte dei vivi. *Figura 14*

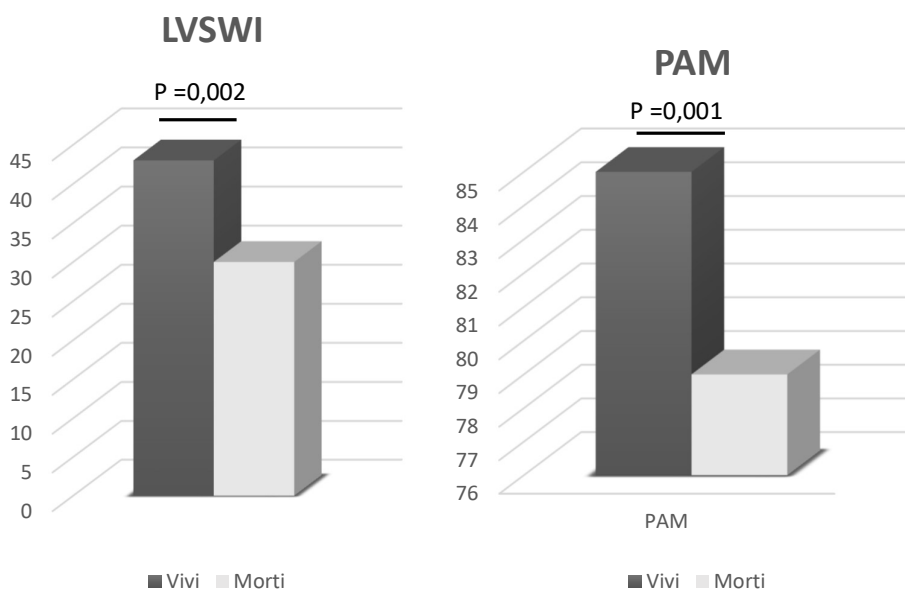


Figura 14. Caratteristiche emodinamiche basali pazienti vivi vs deceduti.

I parametri emodinamici misurati nei due gruppi dopo il test con vasodilatatore sono riassunti nella tabella seguente.

	Vivi (n=70)	Morti (n=126)	P
PAS (mmHg)	100 (90; 113)	90 (82; 98)	<b>&lt;0.001</b>
PAD (mmHg)	60 (56; 67)	60 (54; 69)	0.29
PAM (mmHg)	73 (68; 83)	70 (65; 77)	<b>0.003</b>
sPAP (mmHg)	40 (32; 51)	40 (33; 52)	0.75
dPAP (mmHg)	16 (12; 22)	18 (14; 21)	0.18
mPAP (mmHg)	24 (19; 32)	25 (21; 32)	0.37
mPAP fine < 25	36 (51)	57 (45)	0.41
HR (bpm)	70 (65; 80)	71 (64; 79)	0.79
CO (l/min)	4.28 ± 1.41	4.40 ± 1.15	0.50
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	2.25 ± 0.62	2.32 ± 0.54	0.36
IC finale > 2.5	18 (26)	42 (33)	0.27
RAP* (mmHg)	4 (3; 7)	4 (2; 6)	0.30
RAP finale < 8*	43 (61)	97 (77)	0.77
PAWP (mmHg)	15 (11; 18)	16 (12; 21)	<b>0.05</b>
PAWP finale <=15	41 (59)	54 (43)	<b>0.04</b>
PVRpost < 3	40 (57)	78 (62)	0.51
PVRi (WU/m <sup>2</sup> )	4.19 (2.93; 5.97)	4 (2.7; 5.41)	0.59
Responders	41 (59)	93 (74)	<b>0.03</b>
Non responders	29 (41)	33 (26)	
TPG (mmHg)	10 ± 5	9 ± 5	0.46
TPG finale < 12	49 (70)	86 (68)	0.80
DPG (mmHg)	1 (-1; 4)	1 (-1; 4)	0.89
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	32 ± 9	33 ± 9	0.50
LVSWI (g*m/m <sup>2</sup> )	27 ± 9	24 ± 8	<b>0.03</b>
RVSWI (g*m/m <sup>2</sup> )	9 (7; 12)	9 (7; 12)	0.44

Tabella 7 Caratteristiche emodinamiche post SNP dei pazienti vivi vs morti al fu.

La riduzione % della PAM non mostrava differenze significative nelle due coorti. Una percentuale maggiore del gruppo dei vivi ha normalizzato la PAWP dopo vasodilatatore (p=0,006). La differenza tra i delta PVR delle due coorti, seppur in lieve favore del

gruppo dei morti (che presentavano una maggior riduzione delle resistenze dopo SNP) non ha raggiunto significatività statistica. L'incremento dell'IC e del SV è stato significativamente maggiore nella coorte dei deceduti. Inoltre la risposta al vasodilatatore in termini di delta RVSWI e delta LWSVI è stata maggiore in questo gruppo. Il 74% dei pazienti andati in contro a decesso ha risposto al test con vasodilatatore contro il 59 % dei pazienti vivi al follow up ( $p=0.03$ ). *Figura 15*

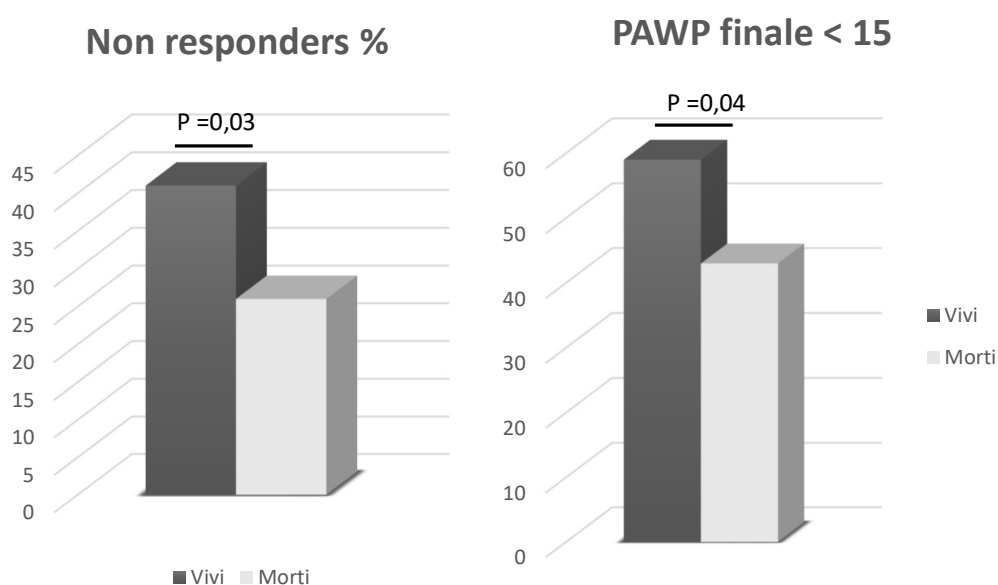


Figura 15 Confronto vivi vs deceduti delle percentuali di pazienti responders e che hanno normalizzato la PAWP dopo vasodilatatore.

### 3. Associazione tra risposta al vasodilatatore e mortalità

Nell'analisi univariata, la risposta al test di vasoreattività era associata con un maggior rischio di morte per qualsiasi causa al follow-up (non-responder OR 0,50, 95%CI 0,27-0,93). Le associazioni univariate delle altre variabili significativamente differenti tra pazienti vivi o morti al follow-up sono presentate in *Tabella 8* e nella *Figura 16*.



Parametro	OR	95% IC	P
Crea	1.06	0.72 – 1.56	0.76
PM	2.49	1.33 – 4.66	<b>0.004</b>
ICD	0.23	0.10 – 0.53	<b>0.001</b>
LVEF	0.96	0.92 – 0.99	<b>0.04</b>
IM3-4+	0.53	0.29 – 0.96	<b>0.04</b>
PAMO	0.95	0.92 – 0.98	<b>&lt;0.001</b>
Delta IC%	1.01	0.99 – 1.02	0.07
Nitrati	2.10	1.12 – 3.92	<b>0.02</b>
Amiodarone	2.18	1.12 – 4.23	<b>0.02</b>
Digitale	2.72	1.32 – 5.59	<b>0.007</b>
Anticoag	2.09	1.15 – 3.78	<b>0.02</b>
Antiaggreg	0.36	0.20 – 0.66	<b>0.001</b>
Non-responders	0.50	0.27 – 0.93	<b>0.03</b>

Tabella 8 Analisi univariata

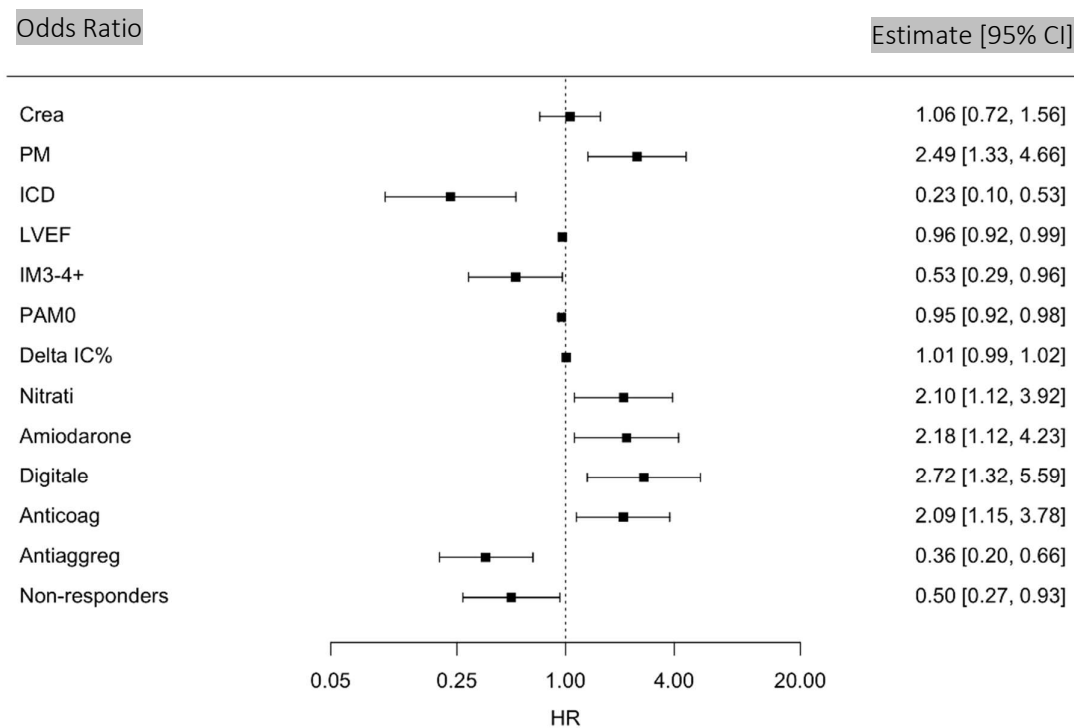


Figura 16: Correlazione tra variabili cliniche ed emodinamiche e il rischio di mortalità, OR all'analisi univariata

Dopo aggiustamento per le altre variabili, l'analisi multivariata eseguita considerando le variabili significative ha evidenziato che l'associazione tra risposta al vasodilatatore e mortalità è risultata non significativa; viceversa, sono risultati correlati significativi di morte per qualsiasi causa la presenza di defibrillatore, la PAM basale, la terapia antiaggregante (associazioni negative) e l'uso di nitrato (associazione positiva) (Tabella 9 e Figura 17).

Parametro	OR	95% IC	P
PM	2.14	0.97 – 4.72	0.06
ICD	0.17	0.06 – 0.49	<b>0.001</b>
LVEF	0.96	0.91 – 1.01	0.14
IM3-4+	0.49	0.22 – 1.06	0.07
PAMO	0.94	0.91 – 0.97	<b>&lt;0.001</b>
Amiodarone	2.66	1.15 – 6.16	0.02
Nitrati	2.90	1.28 – 6.57	<b>0.01</b>
Digitale	2.04	0.81 – 5.10	0.13
Antiaggreg	0.41	0.18 – 0.93	<b>0.03</b>
Anticoag	0.87	0.38 – 1.99	0.74
Non-responders	0.64	0.29 – 1.40	<b>0.26</b>

Tabella 9 Analisi multivariata

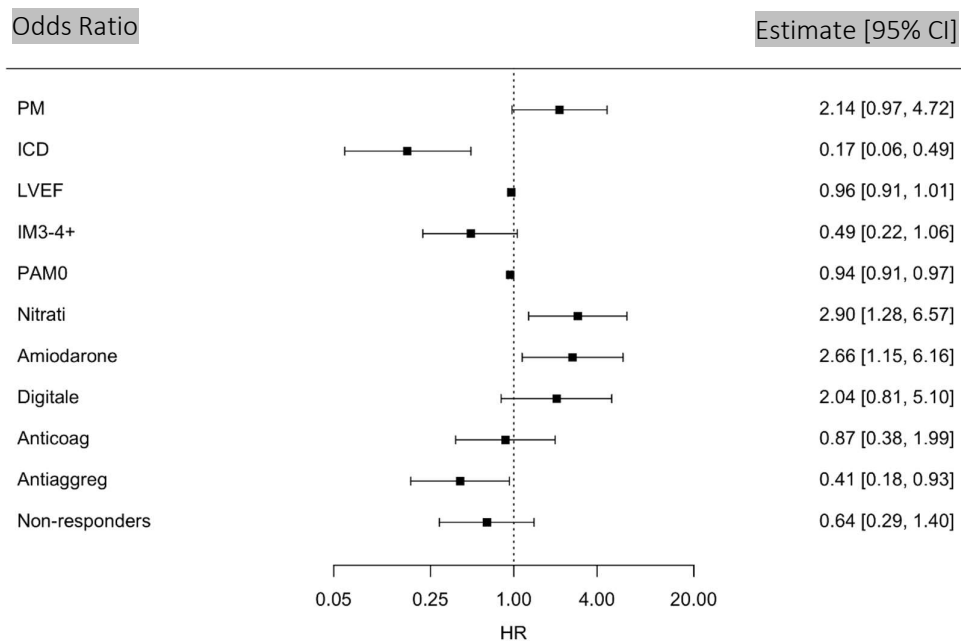


Figura 17: Correlazione tra variabili cliniche ed emodinamiche e il rischio di mortalità, OR all'analisi multivariata

Coerentemente, la mortalità totale non è risultata diversa tra pazienti responsivi o non responsivi al test di vasoreattività all'analisi di Kaplan-Meier (*Figura 18*)

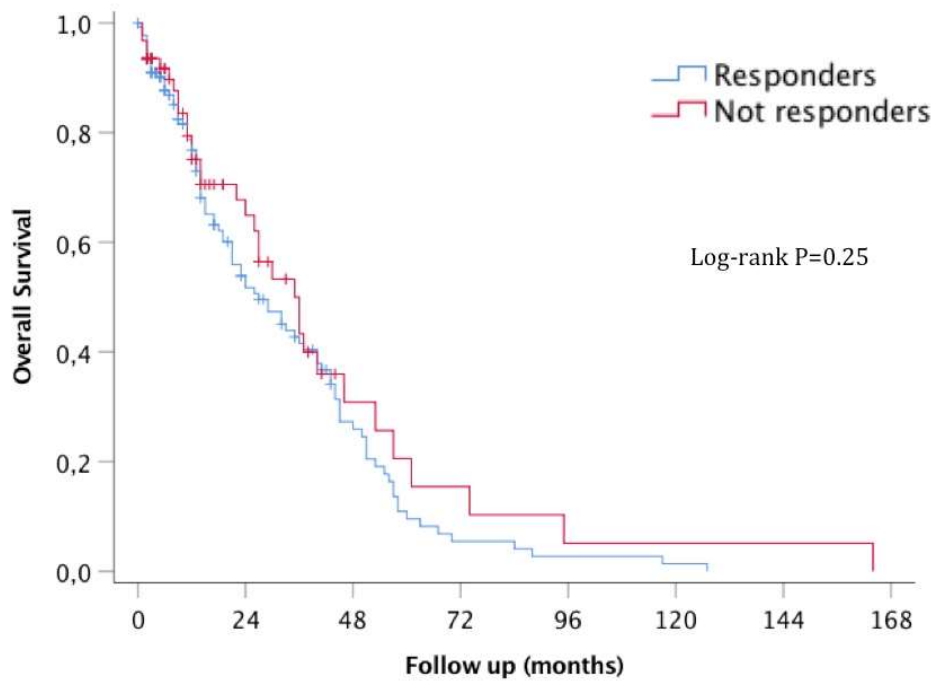


Figura 18 Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier di confronto tra pazienti responders e non responders al sodio nitroprussiato

## DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo voluto affrontare alcune importanti lacune conoscitive riguardanti il significato prognostico del test con vasodilatatore, presentando una descrizione completa delle caratteristiche cliniche, emodinamiche ed ecocardiografiche di un'ampia coorte di pazienti con PH-LHD non candidati a terapie mediche avanzate, con l'obiettivo di individuare i parametri predittivi di sopravvivenza.

I dati epidemiologici dei pazienti analizzati sono sovrapponibili a quelli descritti in vari altri studi sull'HF-rEF sia per quanto riguarda il sesso che l'età. Nella nostra casistica infatti vi è maggiore prevalenza di malattia nel sesso maschile (81%) del tutto sovrapponibile a quella riscontrata in ampi studio retrospettivi. (35)

L'analisi della sopravvivenza ha evidenziato durante il follow up medio di 19 mesi, un tasso di mortalità pari al 64%; questa percentuale così elevata è in accordo con i numerosi studi che definiscono la prognosi infausta e l'elevato rischio di morbidità e mortalità dei pazienti con PH-LHD. Infatti i tassi di mortalità a 12 mesi sono stati stimati oltre il 30% in questa popolazione. (21)

Analizzando le caratteristiche cliniche, funzionali ed ecocardiografiche alla prima valutazione abbiamo osservato un'estrema eterogeneità tra i due gruppi: i pazienti deceduti durante il follow up presentavano un quadro di scompenso cardiaco più avanzato come descritto dai valori più elevati di NT-proBNP, dato coerente con il suo significato fisiopatologico, e dalla minore FE. Inoltre, ad una prima analisi i pazienti vivi al follow up presentavano una funzionalità renale maggiormente conservata, come descritto dalla sodiemia e dai valori di creatinina. La spiegazione potrebbe risiedere nell'effetto della bassa portata cardiaca sulla funzione renale noto come sindrome cardiorenale cronica di tipo 2.

Un'altra caratteristica da sottolineare è che tutti i pazienti sono stati trattati secondo lo stesso algoritmo terapeutico descritto dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia sullo Scompenso Cardiaco: la terapia anti-rimodellamento con ACE-inibitori e betabloccanti era ottimizzata in entrambi i gruppi fra cui non sono state trovate differenze significative; mentre vi è stato un utilizzo maggiore di digitale e

anticoagulanti nella coorte dei morti, dato coerente con la lieve maggior prevalenza di FA in questo gruppo, sebbene non statisticamente significativa.

Per quanto riguarda ancora la valutazione della terapia in atto è emerso anche dalle ulteriori analisi univariata e multivariata come vi sia un'associazione significativa tra la mortalità e l'uso di nitrati e amiodarone. Sebbene l'utilizzo di nitrati sia indicato nelle ultime linee guida in aggiunta alla terapia anti rimodellante standard nei pazienti con sintomi refrattari, il loro effetto sulla mortalità per tutte le cause e sul rischio di ospedalizzazione non è chiaro; alcuni studi dimostrerebbero addirittura un lieve incremento della mortalità. (7,36)

Un altro risultato rilevante emerso dallo studio riguarda la correlazione fra l'essere portatori di ICD e l'aumentata sopravvivenza. L'impianto di ICD viene raccomandato dalle linee guida nei pazienti con HFrEF nei quali dopo minimo 3 mesi di terapia medica ottimizzata permanga una FE < 35% e una classe NYHA II/III con aspettativa di vita > 1 anno. (7)

Ad una prima analisi quindi questo risultato può sembrare coerente con l'efficacia del defibrillatore nel prevenire l'elevato numero di morti cardiache improvvise, dovute in larga parte ad eventi aritmici, tuttavia un'altra interpretazione potrebbe essere che, in realtà il gruppo dei pazienti morti al follow up presentasse in partenza un quadro clinico più grave motivo per cui non era stata posta l'indicazione ad impiantare l'ICD, in questo secondo caso il risultato non sarebbe dimostrativo dell'effetto protettivo del dispositivo.

Dal punto di vista emodinamico l'analisi multivariata identifica come fattore prognostico positivo indipendente una PAM maggiore al cateterismo basale; questo dato insieme con il LVSWI basale, significativamente maggiore all'analisi univariata nei pazienti vivi, ci conferma come una ridotta capacità contrattile del ventricolo sinistro sia, in accordo con la letteratura, un fattore predittivo di ridotta sopravvivenza.

Inoltre dal confronto iniziale tra le due coorti si evidenzia una più frequente normalizzazione della PAWP (<15 mmHg post vasodilatatore) nei vivi, questo risultato, non in linea con la diversa percentuale di responders nei due gruppi, porta a ritenere come la risposta sia più dipendente dall'incremento della gittata cardiaca che non dalla riduzione della pressione di incuneamento capillare.

Ulteriori analisi preliminari hanno infatti evidenziato come la risposta al sodio nitroprussiato, definita nel nostro studio come una riduzione delle PVR indicizzate di almeno il 20%, fosse significativamente maggiore nella coorte dei pazienti deceduti, dato confermato anche dall'analisi univariata. Questo risultato è sorprendente dal momento che la non risposta al vasodilatatore dovrebbe identificare pazienti con Cpc-PH in cui è presente una componente fissa come una vasculopatia potenzialmente refrattaria al trattamento. (9)

Inoltre diversi studi hanno descritto l'associazione tra la risposta al SNP e l'aumentata sopravvivenza libera da trapianto/LVAD. (23)

Come ulteriore conferma dalla letteratura nelle più recenti linee guida dell'International Society for Heart and Lung Transplantation, la mancata normalizzazione delle PVR post vasodilatatore definisce il paziente candidato come ad alto rischio di scompenso cardiaco destro e morte dopo trapianto motivo per cui la non risposta al test di vasoreattività viene ad oggi considerata una controindicazione relativa. (25)

Tuttavia quando inserita nell'analisi multivariata, dopo aggiustamento per le altre variabili, l'essere responders e non responders non è più significativamente correlato alla mortalità. Questo risultato può essere interpretato in vario modo; un'ipotesi plausibile potrebbe essere che la non risposta non sia correlata in maniera indipendente all'outcome sopravvivenza in quanto influenzata da altre variabili.

Questa conclusione porta a rivalutare il significato del test di vasoreattività in termini di prognosi, anche se potrebbe rimanere utile per individuare i pazienti che potrebbero rispondere efficacemente ad una terapia con nitrati. Tuttavia dobbiamo considerare anche come l'idea che il test al SNP in acuto possa effettivamente rispecchiare l'effetto in cronico è ad oggi una supposizione ancora da dimostrare. Le stesse linee guida dell'International Society for Heart and Lung Transplantation indicano la necessità di monitorare per 24-48h pazienti che non hanno risposto al vasodilatatore in quanto una certa percentuale normalizza le PVR a distanza di ore dal test dopo un trattamento con farmaci vasoattivi, diuretici e inotropi. (24)

Uno studio di confronto tra l'infusione acuta e prolungata con SNP potrebbe aiutare a comprendere meglio anche la risposta ad una terapia cronica sia essa con nitrati o con dispositivi avanzati come LVAD.



## LIMITI DELLO STUDIO

Riconosciamo che questo studio ha diversi limiti.

Prima di tutto, si basa su un'analisi retrospettiva di un ampio database che comprende pazienti da diversi centri di riferimento per lo scompenso cardiaco avanzato; pertanto, sebbene in tutti i centri le procedure utilizzate per eseguire il RHC e per derivare le misurazioni emodinamiche fossero conformi alle raccomandazioni delle Linee Guida internazionali, l'analisi dei dati non è stata centralizzata. Per questo motivo abbiamo deciso di escludere a priori dall'analisi tutti i pazienti andati incontro a trapianto di cuore o impianto di LVAD in quanto abbiamo ritenuto che, non essendo specificate le modalità in cui venivano effettuate queste procedure, si potesse generare un bias determinato dai diversi criteri di selezione di ogni centro.

È anche importante riconoscere che in questo database mancano dati su informazioni cliniche come le comorbidità, che potrebbero essere particolarmente rilevanti per generalizzare i risultati attuali ottenuti da una coorte selezionata di pazienti a una popolazione reale di pazienti con scompenso cardiaco.

Un ulteriore limite risiede nel fatto che l'analisi abbia riguardato solo pazienti HFrEF (FE<40% era un criterio di esclusione), pertanto quanto derivato non è generalizzabile ai pazienti con HFpEF sottoposti a test con vasodilatatore.

Infine, il risultato derivante dallo studio riguardo il significato prognostico della risposta al vasodilatatore, per quanto sorprendente non può essere generalizzato alla popolazione di pazienti con scompenso cardiaco avanzato candidati a trapianto. Riteniamo tuttavia che questi risultati potrebbero promuovere ulteriori studi che comprendano pazienti in lista per il trapianto; il significato del test di vasoreattività potrebbe essere rivalutato anche in questo gruppo di pazienti con importanti ripercussioni sugli attuali criteri di eleggibilità alla procedura.

## **CONCLUSIONE**

Questo studio è uno dei primi studi ad analizzare le caratteristiche emodinamiche basali e post vasodilatatore in una coorte di pazienti non candidati a trapianto o altre terapie avanzate per lo scompenso cardiaco.

Dai nostri risultati si può concludere come il test di vasoreattività abbia un significato prognostico limitato in questa coorte di pazienti; pertanto nella pratica clinica andrebbe rivalutato il suo frequente utilizzo anche dal momento che spesso viene eseguito su pazienti che non soddisfano i criteri emodinamici per poter effettuare il test come raccomandato dalle Linee Guida.

## BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. 2015;58.
2. Örem C. Epidemiology of pulmonary hypertension in the elderly. *J Geriatr Cardiol JGC*. gennaio 2017;14(1):11–6.
3. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 21 marzo 2016;37(12):942–54.
4. Adusumalli S, Mazurek JA. Pulmonary Hypertension Due to Left Ventricular Cardiomyopathy: Is it the Result or Cause of Disease Progression? *Curr Heart Fail Rep*. dicembre 2017;14(6):507–13.
5. Rugarli C. *Medicina interna sistematica*. S.l.: s.n.; 2015.
6. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitr Lek*. Fall 2018;64(9):834–8.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 luglio 2016;37(27):2129–200.
8. Ghio SCG. Nonresponse to Acute Vasodilator Challenge and Prognosis in Heart Failure With Pulmonary Hypertension. | *J Card Fail*;2021 Feb 05. | MEDLINE [Internet]. 2021 [citato 3 aprile 2021]. Disponibile su: <https://pesquisa.bvsalud.org/controlcancer/resource/pt/mdl-33556547?src=similardocs>
9. Ghio S, Crimi G, Temporelli PL, Traversi E, La Rovere MT, Cannito A, et al. Haemodynamic effects of an acute vasodilator challenge in heart failure patients with reduced ejection fraction and different forms of post-capillary pulmonary hypertension: Haemodynamic effects of an acute vasodilator challenge in heart failure. *Eur J Heart Fail*. aprile 2018;20(4):725–34.
10. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail*. gennaio 2015;3(1):9–16.
11. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CSP, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 17 gennaio 2012;59(3):222–31.

12. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* gennaio 2001;37(1):183–8.
13. Dragu R, Rispler S, Habib M, Sholy H, Hammerman H, Galie N, et al. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension: Pulmonary arterial capacitance in patients with HF and reactive PH. *Eur J Heart Fail.* gennaio 2015;17(1):74–80.
14. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, Durrington C, Elliot C, Condliffe R, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Front Med [Internet].* 6 giugno 2018 [citato 29 marzo 2021];5. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997828/>
15. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 16 giugno 2004;43(12 Suppl S):40S-47S.
16. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1 dicembre 2009;34(6):1219–63.
17. D’Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, Mélot C, D’Andrea A, et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* gennaio 2015;28(1):108–15.
18. Arkles JS, Opotowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, et al. Shape of the Right Ventricular Doppler Envelope Predicts Hemodynamics and Right Heart Function in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 gennaio 2011;183(2):268–76.
19. Mazurek Jeremy A., Vaidya Anjali, Grandin Edward Wilson, Forfia Paul. Rvot doppler notching predicts diastolic-to-wedge gradient in left heart disease-associated pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 17 marzo 2015;65(10\_Supplement):A1537–A1537.
20. Opotowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Prasanna V, Clair M, Moko L, et al. A Simple Echocardiographic Prediction Rule for Hemodynamics in Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1 novembre 2012;5(6):765–75.
21. Farber HW, Gibbs S. Under pressure: pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir Rev.* 1 dicembre 2015;24(138):665–73.
22. Wood P. PULMONARY HYPERTENSION WITH SPECIAL REFERENCE TO THE VASOCONSTRICTIVE FACTOR\*. *Br Heart J.* ottobre 1958;20(4):557–70.

23. Lim HS, Zaphiriou A. Sodium Nitroprusside in Patients With Mixed Pulmonary Hypertension and Left Heart Disease: Hemodynamic Predictors of Response and Prognostic Implications. *J Card Fail.* febbraio 2016;22(2):117–24.
24. Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber P, Parameshwar J, et al. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates—2006. *J Heart Lung Transplant.* settembre 2006;25(9):1024–42.
25. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* gennaio 2016;35(1):1–23.
26. Costard-Jäckle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: Testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol.* gennaio 1992;19(1):48–54.
27. Miller LW. LISTING CRITERIA FOR CARDIAC TRANSPLANTATION: Results of an American Society of Transplant Physicians-National Institutes of Health Conference. *Transplantation.* 15 ottobre 1998;66(7):947–51.
28. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant.* ottobre 1988;7(5):331–6.
29. Lundgren J, Algotsson L, Kornhall B, Rådegran G. Preoperative pulmonary hypertension and its impact on survival after heart transplantation. *Scand Cardiovasc J.* 1 febbraio 2014;48(1):47–58.
30. Addonizio LJ, W M Gersony, Search articles by «W M Gersony», Gersony WM. Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. - Abstract - Europe PMC [Internet]. 1987 [citato 28 maggio 2021]. Disponibile su: <https://europepmc.org/article/med/3311456>
31. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol.* 24 dicembre 2013;62(25 Suppl):D100-108.
32. Braunwald E, Braunwald NS, Ross J, Morrow AG. EFFECTS OF MITRAL-VALVE REPLACEMENT ON THE PULMONARY VASCULAR DYNAMICS OF PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION. *N Engl J Med.* 2 settembre 1965;273:509–14.
33. Cheli M, Vachiery JL. Controversies in pulmonary hypertension due to left heart disease. *F1000Prime Rep [Internet].* 5 gennaio 2015 [citato 30 marzo 2021];7. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311271/>

34. Naeije R, Gerges M, Vachier J-L, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic Phenotyping of Pulmonary Hypertension in Left Heart Failure. *Circ Heart Fail.* settembre 2017;10(9).
35. Gerges M, Gerges C, Pistrutto A-M, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 novembre 2015;192(10):1234–46.
36. Ural D, Kandemir AŞ, Karaüzüm K, Baydemir C, Karaüzüm İY, Bozyel S, et al. Effect of Oral Nitrates on All-Cause Mortality and Hospitalization in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction: A Propensity-Matched Analysis. *J Card Fail.* aprile 2017;23(4):286–92.