

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II**  
**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

---

**Dottorato di Ricerca in**  
**FISIOPATOLOGIA CLINICA E MEDICINA SPERIMENTALE**

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

**SISTEMI MECCANICI DI ASSISTENZA CARDIOCIRCOLATORIA**  
**NEL TRATTAMENTO**  
**DELLO SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO**

TESI DI DOTTORATO

XXIV Ciclo

Presentata dal Dott.

**Luca Botta**

Relatore Chiar.mo Prof.

**Gabriele Iannelli**

---

Anno Accademico 2010/11

## INDICE

<b>INTRODUZIONE E SCOPO DEL LAVORO</b>	<b>4</b>
<b>1. DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA</b>	<b>5</b>
1.1 Definizione dell'insufficienza cardiaca	5-6
1.2 Classificazione dell'insufficienza cardiaca	7
1.3 Epidemiologia	8
1.4 Etiologia	9
1.5 Diagnosi clinica	10
1.6 Sintomi e segni dell'insufficienza cardiaca nel paziente cronico	11
1.7 Profili clinici dell'insufficienza cardiaca acuta	12-13
<b>2. TECNICHE DIAGNOSTICHE E PROGNOSI</b>	<b>14</b>
2.1 Tecniche diagnostiche	14-17
2.2 Prognosi	18
<b>3. LA GESTIONE NON FARMACOLOGICA</b>	<b>19</b>
<b>4. OPZIONI TERAPEUTICHE CONVENZIONALI</b>	<b>20</b>
4.1 Trattamento farmacologico	20-25
4.2 Terapia non farmacologica	26-30
<b>5. I SISTEMI MECCANICI DI ASSISTENZA CARDIOCIRCOLATORIA NEL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO</b>	<b>31-32</b>
5.1 Cenni storici	33-34
5.2 Caratteristiche tecniche e classificazione dei sistemi di assistenza meccanica cardiocircolatoria	35-39
5.3 Il registro INTERMACS	40-42
5.4 Indicazioni cliniche all'impianto di un VAD	43-44
5.5 La selezione del paziente candidabile ad impianto di VAD	45-48
5.6 Fattori di rischio	49-50
5.7 Le complicanze più comuni dei VAD	51-52
5.8 La nostra esperienza negli ultimi dieci anni (2002-2011)	53
5.8.1 Principali caratteristiche tecniche dei VAD impiantati nel nostro centro	54
5.8.1.1 Dispositivi a flusso pulsatile	54-57

5.8.1.2 Dispositivi a flusso continuo	58-61
5.8.2 La nostra tecnica operatoria	62-64
5.8.3 Gestione post-impianto	65-70
5.8.4 Analisi statistica e risultati	71-72
5.8.5 VAD come bridge al trapianto	73
5.8.6 Bridge al trapianto: analisi di due epoche diverse (2002-06 vs. 2007-11)	74-75
5.8.7 Tabelle	76-84
5.8.8 Discussione	85-87
5.8.9 Conclusioni	88
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>89-96</b>
<b>7. RINGRAZIAMENTI</b>	<b>97</b>

## **INTRODUZIONE E SCOPO DEL LAVORO**

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte a livello mondiale. Secondo i dati della World Health Organization (WHO), nel 2008, i decessi legati a patologie dell'apparato cardiovascolare hanno coinvolto 17.3 milioni di persone, circa il 30% di tutti i decessi al mondo. Si prevede che, nel 2030, i decessi secondari a tali malattie riguarderanno più di 23 milioni di persone, con un incremento esponenziale soprattutto nei paesi emergenti.

Numerose condizioni patologiche dell'apparato cardiovascolare sono responsabili dell'incapacità del muscolo cardiaco di far fronte alle esigenze degli altri organi o tessuti corporei con una adeguata portata ematica, determinando un quadro di sofferenza generale che viene comunemente indicata come insufficienza cardiaca che, nella forma più estrema, diventa scompenso cardiaco.

Nonostante i progressi in campo medico-scientifico ottenuti negli ultimi anni, i pazienti affetti da scompenso cardiaco hanno purtroppo una scarsa aspettativa o insoddisfacente qualità di vita.

L'impegno comune dei ricercatori, dei medici, delle comunità scientifiche e dei governi deve essere dunque finalizzato prevalentemente alla prevenzione di tali disordini ma coerentemente anche al miglioramento delle terapie necessarie alla loro risoluzione clinica.

In tale ottica, la presente tesi discute l'impianto di sistemi di assistenza meccanica cardiocircolatoria, come terapia cardiocirurgica estrema, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica massimale, i vantaggi e gli svantaggi di tali procedure e la nostra esperienza nella loro applicazione clinica.

## **CAPITOLO 1**

### **DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA**

#### **CAPITOLO 1.1**

##### **DEFINIZIONE DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA**

Molto spesso i termini insufficienza cardiaca e scompenso cardiaco vengono utilizzati, non correttamente, come sinonimi. L'insufficienza cardiaca è una condizione spesso controllabile per lunghi periodi con la terapia e lo stile di vita appropriati; in altre parole, spesso è "compensata". Il termine scompenso cardiaco andrebbe limitato ai casi in cui l'insufficienza cardiaca va incontro ad aggravamento. L'insufficienza cardiaca è una condizione eterogenea per cause, profilo fisiopatologico, presentazione clinica, livello di gravità.

Da un punto di vista clinico l'insufficienza cardiaca è una sindrome caratterizzata dalla presenza di sintomi e/o segni clinici (dispnea, facile affaticabilità, congestione periferica, stasi polmonare, tachicardia) e di disfunzione cardiaca [1-8].

Dal punto di vista fisiopatologico l'insufficienza cardiaca è caratterizzata dalla presenza di almeno una delle seguenti alterazioni: riduzione della portata cardiaca; aumento delle pressioni di riempimento.

Il termine "acuto" genera spesso confusione perché molti medici si riferiscono alla gravità della sindrome, come lo shock cardiogeno o l'edema polmonare mentre altri indicano lo scompenso acuto di una malattia cronica preesistente o di recente insorgenza [9].

L'insufficienza cardiaca può esordire acutamente (ad esempio in caso di infarto o di miocardite), ma nella maggior parte dei casi è una condizione cronica. L'aggravamento dell'insufficienza cardiaca cronica può determinare uno stato di scompenso e/o di bassa portata che costituisce uno stato di urgenza, con necessità di intraprendere rapidamente un trattamento intensivo.

Frequentemente è stata fatta una distinzione tra scompenso sistolico e diastolico [10-14]. Le alterazioni sistolica e diastolica non sono entità distinte ma spesso possono coesistere [15].

I pazienti con scompenso diastolico hanno segni e sintomi d'insufficienza cardiaca ma conservano una frazione d'eiezione (FE) del ventricolo sinistro > 40-50% (FE normale o solo lievemente ridotta) [16]. Questo gruppo, altamente eterogeneo, include soggetti con etiologia e fisiopatologia di malattia molto diverse, ad esempio: pazienti ipertesi, pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, pazienti con cardiomiopatia infiltrativa (ad es. amiloidosi) [1].

La maggior parte dei pazienti con insufficienza cardiaca presenta una disfunzione del ventricolo sinistro che si manifesta con i segni della bassa portata sistemica e la congestione polmonare.

La condizione di disfunzione pura, isolata del ventricolo destro è più rara e può essere determinata da una malattia primitiva (ad esempio cardiomiopatia aritmogena) oppure da un deterioramento della funzione ventricolare destra conseguente ad un sovraccarico cronico, determinato perlopiù da insufficienza valvolare (ad esempio malattia di Ebstein) o da ipertensione polmonare (primitiva o secondaria). Alcune cardiomiopatie presentano fin dalle prime manifestazioni una disfunzione bi-ventricolare ma nella maggior parte dei casi, la disfunzione sinistra prevale e precede la disfunzione ventricolare destra. Nei pazienti con insufficienza cardiaca caratterizzata da disfunzione ventricolare sinistra, la comparsa di disfunzione destra è un importante indice di deterioramento [1].

In generale questi pazienti necessitano di più alte dosi di diuretico, tollerano meno bene i beta bloccanti, presentano più spesso epatopatia da stasi ed hanno una prognosi peggiore.

Lo scompenso cardiaco ad alta o bassa gittata determina quadri clinici differenti a causa delle specifiche condizioni mediche.

Le cause di scompenso ad alta gittata sono l'anemia, la tireotossicosi, l'insufficienza epatica, la sepsi, lo shunt artero-venoso, la malattia di Paget o di Beri-Beri. In tutti questi casi l'anomalia non è primitivamente cardiaca e lo scompenso è reversibile dopo il trattamento della causa non cardiaca che lo ha determinato [1,2].

## **CAPITOLO 1.2**

### **CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA**

Esistono due tipi di classificazione internazionali.

La classificazione NYHA (New York Heart Association) utilizza la sintomatologia e la capacità d'esercizio fisico; è utile clinicamente, adottata da più di 80 anni e classifica la gravità e a quale livello l'attività fisica provoca i sintomi dell'insufficienza cardiaca [17,18].

NYHA Classe I: non c'è per limitazione all'attività fisica e l'attività fisica ordinaria non provoca stanchezza, dispnea o palpitazioni.

NYHA Classe II: lieve limitazione per l'attività fisica; assenza di sintomi a riposo ma dispnea, palpitazioni e fatica durante l'attività fisica ordinaria.

NYHA Classe III: marcata limitazione per l'attività fisica; assenza di sintomi a riposo ma, dispnea, stanchezza e palpitazioni durante attività fisica di entità inferiore a quella ordinaria.

NYHA Classe IV: incapacità nel compiere qualunque tipo d'attività fisica, senza disturbi; presenza di sintomi anche riposo.

Per comprendere come indirizzare gli specifici interventi di prevenzione ci si può riferire alla classificazione dell'insufficienza cardiaca dell'ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) del 2005 e aggiornata nel 2009. Questa classificazione sottolinea il carattere progressivo della sindrome basandosi sulla presenza o meno del danno strutturale miocardico [2].

Stadio A: Rischio di sviluppare insufficienza cardiaca. Non sono presenti alterazioni strutturali e funzionali dal miocardio. Assenza di sintomi.

Stadio B: Cardiopatia strutturale con probabilità di sviluppare insufficienza cardiaca (ad esempio ipertrofia ventricolare, cardiopatia dilatativa, esiti di infarto del miocardio), in assenza di segni e sintomi clinici.

Stadio C: Insufficienza cardiaca sintomatica associata a cardiopatia strutturale sottostante.

Stadio D: Cardiopatia strutturale avanzata con sintomatologia severa e refrattaria alla terapia medica massimale.

## **CAPITOLO 1.3**

### **EPIDEMIOLOGIA**

Attualmente possediamo molte più informazioni sull'epidemiologia dello scompenso cardiaco [19,20].

La società europea di cardiologia (ESC) rappresenta un insieme di nazioni con una popolazione complessiva superiore a 900 milioni di persone; tra queste quasi 15 milioni sono pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Il 4% della suddetta popolazione ha una disfunzione ventricolare asintomatica; la prevalenza dell'insufficienza cardiaca è compresa tra il 2-3% ed aumenta esponenzialmente intorno ai 75 anni di età così da raggiungere il 10-20% nella popolazione di età compresa tra i 70 ed 80 anni [1]. In gruppi di età inferiore l'insufficienza cardiaca è più comune negli uomini poiché la sua causa più comune, la coronaropatia, ha un esordio clinico più precoce. Nei pazienti anziani la prevalenza tra i due sessi è sovrapponibile. La prevalenza complessiva dello scompenso cardiaco è in aumento per l'invecchiamento della popolazione generale, la sopravvivenza prolungata dei pazienti che subiscono eventi coronarici e per la possibilità di ritardare gli eventi coronarici grazie ad una efficace prevenzione nei pazienti ad alto rischio e nei pazienti sopravvissuti ad un primo evento (prevenzione secondaria) [21,22].

L'insufficienza cardiaca è causa del 5% dei ricoveri ospedalieri acuti, è riscontrata nel 10% dei pazienti ospedalizzati e rappresenta circa il 2% della spesa sanitaria totale [23]. Generalmente il 50% dei pazienti muoiono entro 4 anni; il 40% dei ricoverati per insufficienza cardiaca muore oppure va incontro ad un nuovo ricovero ospedaliero entro un anno dalla dimissione.

## CAPITOLO 1.4

### ETIOLOGIA

Le cause più comuni di deterioramento funzionale cardiaco sono il danno o la perdita del tessuto miocardico, l'ischemia acuta e cronica, l'incremento delle resistenze vascolari sistemiche con l'ipertensione associata ad ipertrofia del ventricolo sinistro o lo sviluppo di tachiaritmie (ad esempio la fibrillazione atriale). La coronaropatia è la causa più comune della malattia miocardica essendo la causa iniziale in circa il 70% dei pazienti con insufficienza cardiaca [21,24]. Le valvulopatie sono coinvolte nel 10% dei casi e le cardiomiopatie familiari/genetiche o acquisite (miocarditi) nel 10%. La cardiomiopatia è una disfunzione del miocardio in cui il tessuto muscolare è strutturalmente e funzionalmente alterato in assenza di coronaropatia, ipertensione, valvulopatia o cardiopatia congenita [25]. A questo gruppo appartengono la cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, restrittiva, aritmogena del ventricolo destro.

Tra le altre cause di insufficienza cardiaca dovute ad una disfunzione miocardica si annoverano [1,2]:

- Farmaci (beta-bloccanti,  $Ca^{2+}$ -antagonisti, antiaritmici, farmaci citotossici)
- Tossine (alcol, cocaina, mercurio, cobalto, arsenico)
- Malattie Endocrine (diabete mellito, ipo/ipertiroidismo, sindrome di Cushing, insufficienza cortico-surrenalica, feocromocitoma, aumento GH)
- Nutrizionali (deficit di tiamina, selenio, carnitina, obesità, cachessia)
- Infiltrative (sarcoidosi, amiloidosi, emocromatosi, malattie del tessuto connettivo)
- Altre (Malattia di Chagas, HIV, cardiopatia in gravidanza, insufficienza renale terminale).

## **CAPITOLO 1.5**

### **DIAGNOSI CLINICA**

La diagnosi d'insufficienza cardiaca richiede la ricostruzione della storia clinica ed in particolare degli eventi cardiovascolari pregressi come la coronaropatia, l'infarto del miocardio, lo stroke, la malattia vascolare periferica, le disfunzioni valvolari, le terapie effettuate (trombolisi, PCI, chirurgia) ed i relativi benefici ottenuti con le terapie attuali o pregresse. La storia familiare ed altri fattori di rischio tra cui il fumo, la dislipidemia, il diabete ed l'ipertensione servono a stabilire il profilo di rischio.

La ricerca dei sintomi e dei segni clinici precoci, è cruciale per la diagnosi d'insufficienza cardiaca e per la gestione della terapia medica. Dispnea, astenia ed affaticabilità sono i sintomi caratteristici ma soprattutto nell'anziano è necessario valutarli con accuratezza[1,2].

## CAPITOLO 1.6

### SINTOMI E SEGNI DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA NEL PAZIENTE CRONICO

I sintomi più comuni dell'insufficienza cardiaca cronica sono: limitazione all'esercizio, per comparsa di stanchezza, dispnea, palpitazioni; dispnea da decubito, dispnea notturna ed ortopnea; edemi declivi; tensione/gonfiore addominale da epatomegalia e/o ascite.

Meno comuni, da non trascurare specie nei pazienti giovani ed in quelli con insufficienza cardiaca avanzata, sono il dolore e/o il senso di tensione epigastrico da sforzo, l'inappetenza, la sensazione di capogiro [1,2].

I segni obiettivi tipici sono: la tachicardia, la tachipnea, la stasi polmonare, il turgore giugulare, l'epatomegalia, gli edemi declivi, la presenza di versamento pleurico e/o ascitico. Possono essere presenti ilto sollevante, terzo e/o quarto tono, rinforzo del secondo tono polmonare, soffio da insufficienza mitralica e/o tricuspideale. Nei casi avanzati, possono essere evidenti il pallore e/o la cianosi, la vasocostrizione periferica, e vi possono essere segni di iponutrizione fino alla cachessia. Un importante indicatore obiettivo di deterioramento è rappresentato dal peggioramento della funzione renale e/o epatica. L'insufficienza renale si manifesta con aumento della creatinemia e/o dell'azotemia, quest'ultimo spesso correlato all'impiego di alte dosi di diuretico per controllare la congestione. Il danno epatico nel paziente cronico si manifesta con l'aumento degli indici di colestasi (bilirubina, gamma GT) mentre i valori di transaminasi sono generalmente normali; tardivamente o nelle forme croniche avanzate possono comparire alterazione degli indici di sintesi come riduzione del colesterolo delle pseudocolinesterasi e dell'albumina [1,2].

Nella valutazione clinica è dunque necessario valutare il peso, lo stato nutrizionale, la sonnolenza, il polso (frequenza e ritmo), la pressione arteriosa, i segni di sovraccarico idrico (edemi periferici al sacro e agli arti inferiori), l'ascite, l'epatomegalia, il turgore delle giugulari, il versamento pleurico, rantoli e la tachipnea, il ritmo di galoppo, il terzo tono, apice dislocato, i soffi tipici delle valvulopatie. Spesso i segni ed i sintomi precoci dello scompenso sono di difficile interpretazione, non solo nell'anziano ma anche nel paziente obeso. Il sospetto clinico va confermato con test specifici e con la valutazione obiettiva della funzione cardiaca.

## CAPITOLO 1.7

### PROFILI CLINICI DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA ACUTA

L'insufficienza cardiaca acuta o scompenso cardiaco acuto è un quadro clinico che si manifesta con segni e sintomi di nuova insorgenza o l'aggravarsi di una condizione clinica preesistente come l'insufficienza cardiaca cronica. Indipendentemente dall'eziologia, tale sindrome richiede un trattamento medico urgente ed è una vera e propria emergenza medica quando si presenta sottoforma di edema polmonare [3].

Lo scompenso cardiaco acuto è causato da disfunzioni cardiache come la cardiopatia ischemica (sindrome coronarica acuta, complicanze meccaniche dell'IMA, infarto ventricolare destro), i disturbi del ritmo, le valvulopatie (stenosi o insufficienza, endocardite, dissezione aortica), le malattie del pericardio, le miopatie (cardiomiopatia postpartum, miocardite acuta) e le aumentate pressioni di riempimento o resistenze sistemiche.

Generalmente la presentazione clinica dello scompenso cardiaco acuto è la congestione polmonare sebbene spesso predomini l'ipoperfusione tissutale causata dalla bassa gittata cardiaca.

Le cause cardiache ed extra cardiache che causano lo scompenso cardiaco acuto sono: l'aumento del postcarico dovuto ad ipertensione sistemica o polmonare, l'aumento del precarico da sovraccarico di volume o da ritenzione idrica, lo scompenso circolatorio causato da stato di alta gittata (anemia, polmonite, tireotossicosi), il tamponamento cardiaco, l'asma, gli insulti cerebrovascolari, la chirurgia, l'embolia polmonare, la sepsi, la scarsa compliance alla terapia, l'abuso di farmaci o di alcol, l'insufficienza renale.

Frequentemente, più condizioni possono interagire e l'insufficienza cardiaca cronica può essere aggravata da patologie coesistenti come la BPCO, l'insufficienza renale o le malattie end stage. Allo scopo di prevenire nuovi episodi di scompenso e per il miglioramento della prognosi è indicata, quando possibile, la correzione chirurgica delle malattie sottostanti come la correzione valvolare o interventi di rivascularizzazione miocardica.

Lo scompenso cardiaco acuto può essere classificato in una delle seguenti manifestazioni cliniche [1-3]:

1. Shock cardiogeno
2. Sindrome coronarica acuta
3. Crisi ipertensiva
4. Edema polmonare
5. Peggioramento dell' insufficienza cardiaca cronica
6. Scompenso cardiaco destro isolato

Come precedentemente affermato, lo scompenso cardiaco è spesso classificato secondo la classificazione funzionale NYHA ma, nel contesto dell'infarto miocardico acuto, le classificazioni di Killip [26] and Forrester [27] sono utilizzate come indicatori del grado di severità dell'insufficienza cardiaca.

La prima fornisce una stima della severità dello squilibrio circolatorio:

Stadio I: Assenza d'insufficienza cardiaca, assenza di segni clinici di scompenso.

Stadio II: Insufficienza cardiaca. I criteri diagnostici sono: la presenza di rantoli, del ritmo di galoppo e l'ipertensione venosa polmonare. La congestione polmonare con rantoli nella metà inferiore dei campi polmonari.

Stadio III: Insufficienza cardiaca severa. Edema polmonare franco con rantoli in tutti i campi polmonari.

Stadio IV: Shock cardiogeno. I segni sono: l'ipotensione ( $SBP < 90\text{mmHg}$ ) e segni d'evidente vasocostrizione periferica come l'oliguria, cianosi e sudorazione.

Nella classificazione di Forrester è descritto lo stato clinico ed emodinamico durante l'infarto acuto del miocardio.

1. Perfusioni e Wedge normali (PCWP misura la pressione atriale sinistra)
2. Scarsa perfusione e bassa PCWP (ipovolemico)
3. Normale perfusione ed alta PCWP (edema polmonare)
4. Scarsa perfusione ed alta PCWP (shock cardiogeno).

## CAPITOLO 2

### TECNICHE DIAGNOSTICHE E PROGNOSI

#### CAPITOLO 2.1

##### TECNICHE DIAGNOSTICHE

Le tecniche diagnostiche comunemente utilizzate per confermare o escludere la diagnosi di scompenso cardiaco sono [1-3]:

L'elettrocardiogramma: deve essere eseguito ad ogni paziente con sospetto di insufficienza cardiaca. L'ECG raramente è del tutto normale nei pazienti con insufficienza cardiaca, specie se causato da cardiopatia ischemica o ipertensiva. Un ECG anomalo ha comunque un valore predittivo scarso per la presenza d'insufficienza cardiaca, mentre se l'ECG è completamente normale l'insufficienza cardiaca è improbabile (<10%).

L'Rx torace permette di valutare la presenza di cardiomegalia, la congestione polmonare e può ricercare altre cause polmonari o toraciche di dispnea. La congestione è predittiva se sono presenti i segni e sintomi tipici. La cardiomegalia può essere assente nell'insufficienza cardiaca non solo acuta ma anche cronica.

La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca comprende alcuni esami di laboratorio tra cui emoglobina, leucociti, piastrine, elettroliti serici, creatininemia, azotemia, GFR, glicemia, funzionalità epatica (bilirubina, gammaGT, AST, ALT), INR, uricemia, profilo lipidico, funzione tiroidea, digossinemia e valutazione dei peptidi natriuretici.

Nel paziente con scompenso cardiaco moderato, raramente si riscontrano valori anomali degli esami di laboratorio ma di frequente si riscontrano l'anemia, l'iponatremia, ipercaliemia e la ridotta GFR, soprattutto nei pazienti trattati con diuretici e/o ACE inibitori o antagonisti dell'aldosterone.

L'esecuzione degli esami di laboratorio è essenziale per iniziare, monitorare e modificare la terapia medica dello scompenso cardiaco.

I peptidi natriuretici (BNP: B-type natriuretic peptide e NT-proBNP: N-terminal pro-BNP o precursore amino terminale del BNP) sono dei biomarkers utili per la diagnosi ed il management dei pazienti con insufficienza cardiaca. In particolare, vengono utilizzati per escludere la diagnosi di insufficienza cardiaca nei pazienti che si presentano con sintomi sospetti (tipicamente dispnea) in pronto soccorso. Una concentrazione normale di peptide natriuretico nei pazienti non trattati (BNP < 50pg/ml), ha un elevato valore predittivo negativo superiore al 95% ed esclude con buona probabilità la presenza dell'insufficienza cardiaca [3]. La concentrazione elevata di peptide natriuretico (BNP > 100pg/ml, NT-proBNP > 900pg/ml), ha una sensibilità intorno al 90% ed una specificità intorno al 75 e 85% rispettivamente per diagnosticare la presenza di insufficienza

cardiaca[3]. I peptidi natriuretici possono essere utili nel valutare la prognosi alla dimissione e per il monitoraggio della efficacia terapeutica (ma non riflettono eventuali rapidi cambiamenti delle pressioni di riempimento ventricolare a causa della loro lunga emivita) [28,29].

La troponina I e T si misurano nel sospetto di insufficienza cardiaca quando il quadro clinico suggerisce una sindrome coronaria acuta. L'aumentata concentrazione della troponina indica la necrosi dei miociti e serve ad indicare l'eventuale necessità di rivascolarizzazione. La troponina aumenta anche nella miocardite acuta. Frequentemente si può osservare un incremento moderato della troponina nell'insufficienza cardiaca o durante un episodio d'insufficienza cardiaca scompensata, in assenza d'ischemia, o nel caso di sepsi. Un valore elevato di troponina è un segno prognostico importante di scompenso cardiaco soprattutto con elevati livelli di peptidi natriuretici [30]. Nello scompenso cardiaco aumentano altri markers neuro-ormonali come l'epinefrina, la renina, l'aldosterone, l'endotelina, la vasopressina e l'arginina. Ad oggi questi markers non sono utilizzati di routine per la diagnosi e/o la prognosi dei pazienti con scompenso.

L'esame ecocardiografico è fondamentale per fare diagnosi d'insufficienza cardiaca [1-3]. E' un esame rapido, non invasivo, riproducibile, sicuro e consente di ottenere molte informazioni sull'anatomia cardiaca (volumi, geometria e massa), sul funzionamento delle valvole e sui movimenti di parete, l'eventuale presenza d'ipertensione polmonare e consente infine di ottenere informazioni essenziali sull'etiologia dell'insufficienza cardiaca. L'ecocardiografia è lo strumento più utile per la valutazione della disfunzione sistolica e diastolica; la misurazione della FE (valore normale > 45-50%) permette di distinguere tra pazienti con disfunzione sistolica o con conservata funzione sistolica. La FE non è sinonimo di contrattilità in quanto è strettamente dipendente dai volumi, dal precarico, dal post-carico, dalla frequenza cardiaca e dalla funzione valvolare. Nei pazienti con documentata disfunzione sistolica ventricolare sinistra, la presenza o la comparsa di disfunzione destra assume valore prognostico negativo.

L'esame ecocardiografico nel paziente stabile consente di monitorare l'andamento della malattia nel tempo, sia in termini di modificazione della funzione sistolica e diastolica, che di rimodellamento. La progressiva dilatazione delle camere cardiache insieme all'aumento dei peptidi natriuretici dovrebbe fare aumentare la sorveglianza clinica sul paziente che, nonostante sia ancora asintomatico o paucisintomatico, ha un aumentato rischio di eventi. Al contrario, dopo l'inizio dei trattamenti raccomandati, l'ecocardiografia può evidenziare un reverse remodeling, con riduzione dei volumi delle camere cardiache ed una migliore performance globale.

L'ecocardiografia transesofagea è raccomandata nei pazienti che non hanno un'adeguata finestra acustica transtoracica, nel caso di obesità o in presenza di ventilatore, nei pazienti con particolari disfunzioni valvolari (soprattutto aortiche, mitraliche o con valvole meccaniche), nell'endocardite,

nelle malattie cardiache congenite o per escludere un trombo in atrio sinistro in pazienti con fibrillazione atriale.

L'ecocardiografia da stress (dobutamina o da sforzo) è utilizzata per ricercare la disfunzione ventricolare causata da ischemia e per valutare la funzione miocardica nel caso di marcata ipocinesia o acinesia. L'utilità dell'esame è la possibilità di identificare il miocardio stordito, ibernato e la relazione tra i sintomi dello scompenso e le alterazioni valvolari. Nei pazienti con scompenso cardiaco l'ecocardiografia da stress può avere una bassa sensibilità e specificità se esiste una dilatazione ventricolare sinistra o un blocco di branca.

Le alterazioni ecocardiografiche più comuni sono:

- 1) l'acinesia, l'ipocinesia e la discinesia che sono espressione d'ischemia del miocardio
- 2) il sovraccarico di volume determina l'aumentato diametro tele diastolico ( $> 55-60\text{mm}$ ) e tele sistolico ( $> 45\text{mm}$ )
- 3) la ridotta frazione d'accorciamento ( $<25\%$ ) da disfunzione sistolica
- 4) la fibrillazione atriale, la disfunzione mitralica e l'aumentata pressione di riempimento provocano l'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro ( $> 40\text{mm}$ )
- 5) l'ipertensione, la stenosi aortica e la cardiomiopatia ipertrofica causano l'ipertrofia di parete del ventricolo sinistro ( $>11-12\text{mm}$ )
- 6) l'insufficienza mitralica e la stenosi aortica possono essere sia la causa primaria che fattori complicanti lo scompenso cardiaco
- 7) l'aumento della pressione sistolica del ventricolo destro che suggerisce l'ipertensione polmonare si esprime con rigurgito della tricuspide
- 8) il versamento pericardico, l'emopericardio e l'aumentato spessore del pericardio sono reperti ecocardiografici di tamponamento, uremia, pericardite acuta o cronica, pericardite costrittiva o altre malattie sistemiche
- 9) il ridotto stroke volume provocato dalla ridotta velocità di efflusso aortico
- 10) l'aumentata pressione in atrio destro, disfunzione ventricolare destra e congestione epatica si manifestano con anomalie a carico della vena cava inferiore.

La valutazione della funzione diastolica è importante per identificare le anomalie della funzione diastolica e di riempimento nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'alterazione della funzione diastolica spesso è l'alterazione funzionale cardiaca predominante, soprattutto in pazienti sintomatici che hanno una conservata FE del ventricolo sinistro [31].

L'ecocardiografia gioca un ruolo cruciale nel confermare tale diagnosi e richiede il riscontro di 3 condizioni:

- 1) presenza di segni e/o sintomi di insufficienza cardiaca cronica

- 2) presenza di normale o lieve alterazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro (LVFE  $\geq 45\%$ )
- 3) evidenza di disfunzione sistolica o alterato rilasciamento del ventricolo sinistro (rigidità diastolica).

La risonanza magnetica (RM), la TC cardiaca o le immagini ottenute con radionuclidi sono esami diagnostici non invasivi che vengono utilizzati nel caso di sospetta eziologia ischemica quando l'ecocardiografia non sia riuscita a fornire delle informazioni sufficienti.

Le prove di funzionalità respiratoria non sono indicate nella diagnosi dell'insufficienza cardiaca ma sono utili per dimostrare o escludere cause respiratorie di dispnea. La presenza di congestione polmonare può influenzare il risultato dei test. L'emogasanalisi nello scompenso cardiaco cronico ben compensato può mostrare dei valori normali e se la saturazione arteriosa d'ossigeno è ridotta bisogna ricercare altre cause. Il picco del consumo d'ossigeno (peak  $VO_2$ ) è un indicatore utile ai fini prognostici. I pazienti più compromessi sono caratterizzati da  $peak\ VO_2 < 14\text{ ml/min/m}^2$  o  $< 50\%$  del massimo teorico previsto nei pazienti più giovani.

Il cateterismo cardiaco (Classe di raccomandazione I e livello di evidenza C)

La cateterizzazione cardiaca non è necessaria per la diagnosi di routine e per il monitoraggio dello scompenso ma è frequentemente utilizzata per chiarirne l'etiologia, per ottenere importanti informazioni prognostiche e per considerare l'eventuale rivascolarizzazione.

L'angiografia coronarica deve essere presa in considerazione nei pazienti con storia d'angina o sospetta disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, dopo un arresto cardiaco, nei pazienti che hanno fattori di rischio per malattia coronarica, nei pazienti con shock cardiogeno o edema polmonare e che non rispondono alle terapie. La coronarografia e la ventricolografia sono indicate nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario o che hanno etiologia sconosciuta o in pazienti con insufficienza mitralica severa o patologia dell'aorta.

La cateterizzazione del cuore destro fornisce importanti informazioni sulle pressioni di riempimento, le resistenze vascolari e la gittata cardiaca. Non è indicato nel paziente cronico ma è più attendibile per valutare i parametri emodinamici nello scompenso refrattario al trattamento o per i pazienti candidati al trapianto. Il posizionamento del catetere in arteria polmonare nei pazienti ospedalizzati non ha dimostrato un miglioramento dell'outcome.

La biopsia endomiocardica (EMB) è indicata nello scompenso cardiaco acuto o fulminante di etiologia sconosciuta oppure nell'insufficienza cardiaca refrattaria alla terapia medica. L'EMB deve essere eseguita anche nello scompenso cardiaco cronico dove vi è il sospetto di un processo infiltrativo come la sarcoidosi, l'amiloidosi, l'emocromatosi e la miocardite eosinofila e la cardiomiopatia restrittiva ad etiologia ignota [32].

## CAPITOLO 2.2

### PROGNOSI

Definire la prognosi dell'insufficienza cardiaca è molto difficile, tuttavia l'inquadramento prognostico risulta utile nello stabilire la strategia e l'intensità del follow up e per attuare le terapie idonee [1,2].

Numerosi sono i fattori che si sono dimostrati correlati alla prognosi:

- anagrafici ed anamnestici (età, classe funzionale NYHA, eziologia ischemica, storia di ricoveri ripetuti, comorbidità)
- indagini diagnostiche (ECG, ecocardiografia, esami ergospirometrici, emodinamici, RM cardiaca)
- esami di laboratorio (peptidi natriuretici, troponina, sodio, norepinefina, creatinina, azotemia, GFR, albuminemia, colesterolemia)

Quando si utilizzano per il singolo paziente è necessario considerare che alcuni parametri hanno valore prognostico diverso a seconda della popolazione esaminata, che alcune variabili non hanno andamento lineare, che l'andamento nel tempo dei parametri può aggiungere valore al singolo dato, che la risposta (o non) alla terapia può rivestire significato prognostico, che il tipo di terapia con cui si è ottenuto un certo risultato è importante anche ai fini prognostici e che l'impiego di beta bloccanti è un determinante prognostico ma anche marcatore prognostico.

Di seguito elenchiamo i fattori più frequentemente citati come predittori indipendenti di scarsa prognosi nell'insufficienza cardiaca: età avanzata, eziologia ischemica, pregresso arresto cardiaco, ipotensione, pregresso ricovero per insufficienza cardiaca, QRS largo, ipertrofia del ventricolo sinistro, aritmie ventricolari complesse, bassi valori di picco VO<sub>2</sub>, onde Q, bassa FE del ventricolo sinistro, marcata elevazione dei peptidi natriuretici, iponatriemia, aumento della troponina e attivazione neurormonale [1,2].

Esistono poi altri fattori associati ad una prognosi infausta ma che hanno un predittività più bassa come ad esempio la BPCO, il diabete mellito, l'anemia, l'insufficienza renale, la scarsa compliance alla terapia, l'elevato rapporto creatinina/BUN, la stenosi aortica, la depressione, il basso BMI, l'elevato acido urico, iperbilirubinemia, la fibrillazione atriale a bassa risposta ventricolare, i disturbi del sonno, la curva VE/VCO<sub>2</sub> alta.

## **CAPITOLO 3**

### **LA GESTIONE NON FARMACOLOGICA**

La gestione non farmacologica dei pazienti con insufficienza cardiaca prevede l'educazione dei pazienti ad avere uno stile di vita adeguato [1-3]:

- 1) Comprensione delle cause dell'insufficienza cardiaca e del perché dei sintomi
- 2) Monitoraggio e riconoscimento dei segni e dei sintomi
- 3) Registrazione del peso
- 4) Capire quando contattare il proprio medico
- 5) Comprensione delle indicazioni, dosaggio e gli effetti collaterali dei farmaci
- 6) Cessazione del fumo
- 7) Prevenzione dell'obesità e della malnutrizione
- 8) Controllo glicemico
- 9) Monitoraggio della pressione arteriosa
- 10) Restrizione del sodio, dell'introito di liquidi (no alcol, max 1-2 bicchieri di vino/die)
- 11) Moderata attività fisica
- 12) Discussione circa l'attività sessuale in relazione anche alle terapia in corso
- 13) Vaccinazione anti influenzale e anti pneumococcica
- 14) Comprensione dell'importanza di seguire le indicazioni terapeutiche e di rispettare il piano terapeutico
- 15) Comprensione dei segni e sintomi della depressione e di eventuali disturbi cognitivi, valutando la necessità di terapia specifica

## **CAPITOLO 4**

### **OPZIONI TERAPEUTICHE CONVENZIONALI**

#### **CAPITOLO 4.1**

##### **IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

L'obiettivo principale della terapia farmacologica dello scompenso è ridurre la mortalità e la morbilità della malattia [1-3]. Un effetto importante è evidentemente anche il miglioramento della qualità di vita, ad esempio rendere il paziente in grado di condurre una vita indipendente, ridurre i sintomi eccessivamente invalidanti ed evitare ripetuti ricoveri ospedalieri. La prevenzione della cardiopatia o quantomeno della sua progressione resta un elemento chiave del trattamento terapeutico.

##### *Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEIs)*

Classe di raccomandazione I, Evidenza A

Quando non sono controindicati o mal tollerati, gli ACE inibitori devono essere prescritti in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica con LVFE < 40%. Il trattamento con ACE inibitori migliora la funzione ventricolare ed il benessere dei pazienti, riduce i ricoveri ospedalieri e le riacutizzazioni ed aumenta la sopravvivenza [33]. Nei pazienti ricoverati, il trattamento con ACEIs deve essere iniziato prima della dimissione. Gli ACEIs sono controindicati nei pazienti con storia pregressa d'angioedema, stenosi bilaterale delle arterie renali, concentrazione ematica di  $K^+ > 5$  mmol/L, creatininemia > 2.5 mg/dL e stenosi aortica severa. Prima di iniziare la terapia con ACEIs è necessario controllare la funzionalità renale e gli elettroliti serici e rivalutarli 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia. La titolazione del farmaco deve essere considerata dopo 2-4 settimane dall'inizio della terapia ed il dosaggio non va incrementato se si è verificato un peggioramento della funzione renale o in caso di iperpotassiemia. In assenza di effetti collaterali l'obiettivo è di somministrare la massima dose tollerata. Tra gli effetti collaterali troviamo il peggioramento della funzione renale soprattutto in presenza di altri farmaci nefrotossici come i FANS. L'ipotensione sintomatica è frequente e spesso peggiora con il passare del tempo; considerare di ridurre la dose di diuretici ed altri farmaci ipotensivi. La tosse è un altro tra gli effetti collaterali degli ACEIs.

##### *Beta bloccanti*

Classe di raccomandazione I, Evidenza A

I beta bloccanti migliorano la funzione ventricolare e la sintomatologia; devono essere utilizzati in tutti i pazienti con scompenso cardiaco sintomatici e con LVFE  $\leq 40\%$ . I beta bloccanti riducono i ricoveri ospedalieri ed aumentano la sopravvivenza. Le controindicazioni dei beta bloccanti sono l'asma bronchiale (la BPCO non è una controindicazione), il blocco atrioventricolare di II o III

grado, la sindrome del nodo del seno (in assenza di pacemaker permanente) e la bradicardia significativa (frequenza cardiaca < 50 bpm). Gli effetti collaterali comuni ai beta bloccanti sono l'ipotensione sintomatica e la bradicardia.

#### *Antagonisti dell'aldosterone*

Classe di raccomandazione I, Evidenza B

Lo spironolattone (o eplerenone) in assenza di controindicazioni quali l'iperpotassiemia o l'insufficienza renale, deve essere somministrato a tutti i pazienti con LVFE ≤ 35% e gravemente sintomatici (NYHA III-IV). Sono controindicati inoltre in combinazione con gli ACEIs e con i bloccanti del recettore dell'angiotensina.

#### *Antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARBs)*

Sono indicati nei pazienti con LVFE ≤ 40% sintomatici, nonostante la terapia con ACEIs e beta bloccanti oppure in caso d'intolleranza agli ACEIs. Gli ARBs migliorano la funzione ventricolare ed il benessere dei pazienti e riducono le riammissioni ospedaliere. Le controindicazioni degli ARBs sono le stesse degli ACEIs ad eccezione della tosse.

Classe di raccomandazione I, Evidenza A

Il trattamento con ARBs riduce il rischio di morte per cause cardiache.

#### *Idralazina ed Isorbide di nitrato (H-ISDN)*

Questi farmaci sono indicati se il paziente è sintomatico nonostante la terapia con ACEIs, betabloccanti, ARB o antagonisti dell'aldosterone. Sono controindicati nell'ipotensione, nel Lupus e nell'insufficienza renale severa. Gli effetti collaterali sono: l'ipotensione, l'artralgia, la pericardite, la pleurite, la febbre e il rash cutaneo.

#### *Digossina*

Classe di raccomandazione I, Evidenza C

Nei pazienti sintomatici, con fibrillazione atriale e l'FE < 40%, la digossina migliora la funzione ventricolare, il benessere dei pazienti, le riammissioni ospedaliere senza fornire un sostanziale miglioramento in termini di sopravvivenza. Nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico, la digitale abbassa la frequenza ventricolare. Questo farmaco è indicato nella fibrillazione atriale con FR > 80bpm e nei pazienti in ritmo sinusale con LVFE ≤ 40%, NYHA II-IV, nonostante il dosaggio ottimale di ACEIs, ARB, betabloccanti ed antagonisti dell'aldosterone. Le controindicazioni sono la sindrome da pre-eccitazione, l'intolleranza farmacologica ed il blocco atrioventricolare di II-III grado. Gli effetti collaterali della digitale sono le aritmie, il blocco atrioventricolare o sinusale nell'ipopotassiemia. I segni di tossicità sono: nausea, confusione, anoressia e l'alterazione della vista.

## *Diuretici*

Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B

I diuretici migliorano i sintomi e i segni di congestione polmonare e venosa sistemica [34], attivano il sistema renina-angiotensina-aldosterone e devono essere utilizzati in combinazione con gli ACEIs e ARBs. I diuretici dell'ansa devono essere prescritti in pazienti con scompenso moderato e severo ed il dosaggio va titolato individualmente e richiede attento monitoraggio clinico. I tiazidici si utilizzano in combinazione con diuretici dell'ansa nel caso di edema persistente ma con cautela, evitando la disidratazione, l'ipovolemia, l'ipopotassiemia e l'iponatriemia. I diuretici risparmiatori di potassio non possono essere utilizzati in associazione agli antagonisti dell'aldosterone per il rischio d'iperpotassiemia. È fondamentale durante la terapia con diuretici, il monitoraggio della creatininemia e degli elettroliti (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>). Le problematiche che più frequentemente si possono verificare in corso di terapia con diuretici dell'ansa sono: ipomagnesemia, ipopotassiemia, iponatriemia, gotta ed iperuricemia, disidratazione ed ipovolemia, resistenza ai diuretici o risposta inefficiente, insufficienza renale (aumentato rapporto urea/BUN e/o creatinina).

Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A

Tra gli altri farmaci comunemente utilizzati nella terapia dello scompenso ci sono gli anticoagulanti (antagonisti della Vitamina K). Il warfarin, o altri anticoagulanti orali sono raccomandati nei pazienti con scompenso cardiaco permanente, persistente o nella fibrillazione atriale parossistica. Il dosaggio adeguato di questa classe di farmaci riduce il rischio di complicanze tromboemboliche e dello stroke fino al 60-70% [35,36].

Antiaggreganti piastrinici non hanno mostrato una riduzione del rischio tromboembolico o i ricoveri ospedalieri, rispetto agli anticoagulanti orali; non esiste inoltre evidenza scientifica che i farmaci antiplastrinici riducano il rischio aterosclerotico nei pazienti con scompenso cardiaco[37].

Nei pazienti con scompenso cardiaco acuto, l'obiettivo terapeutico immediato è migliorare i sintomi, stabilizzare l'emodinamica, garantire l'ossigenazione, migliorare la perfusione degli organi, limitare il danno cardiaco e renale e ridurre il tempo di degenza in terapia intensiva. Considerando che la malattia spesso evolve in insufficienza cardiaca cronica, è necessaria la pianificazione di un trattamento terapeutico a lungo termine che prevede la prevenzione di un nuovo ricovero precoce, la programmazione del follow-up, la profilassi secondaria, l'educazione allo stile di vita appropriato, il miglioramento della qualità della vita e della sopravvivenza.

E' raccomandata l'immediata somministrazione d'O<sub>2</sub> per mantenere una saturazione di ossigeno ≥ 95% (≥ 90% nei pazienti con BPCO). La ventilazione non invasiva (NIV) è una ventilazione che

non prevede l'utilizzo del tubo endotracheale bensì l'ausilio di maschere facciali che generano la pressione positiva di fine espirazione (PEEP). La PEEP di partenza è tra 5-7.5 cmH<sub>2</sub>O con FiO<sub>2</sub> ≥0.4 valutando la risposta individuale ed eventuale necessità di incremento a 10 cmH<sub>2</sub>O.

L'indicazione alla NIV è per i pazienti con edema polmonare e scompenso cardiaco acuto su crisi ipertensiva al fine di ridurre il distress respiratorio e la funzione del ventricolo sinistro riducendone il postcarico. Molta cautela è da porre nell'uso della NIV per i pazienti con shock cardiogeno, patologia ostruttiva delle vie aeree severa o scompenso ventricolare destro. Le controindicazioni della NIV sono il paziente ansioso, scarsamente collaborante ed incosciente. L'intubazione endotracheale con tubo oro o rinotracheale e la ventilazione meccanica è da riservare ai pazienti ipossici nonostante la NIV e con ipercapnia. Le complicanze della NIV sono la lesione delle mucose ed i decubiti, il pneumotorace, l'inalazione, l'ipercapnia, il peggioramento dello scompenso destro, la claustrofobia e l'ansia.

La morfina a dosi ripetibili tra 2-5 mg endovena è indicata nel paziente agitato, con dolore toracico e dispnea; riduce la dispnea e migliora la collaborazione del paziente e l'accettazione della NIV. Gli effetti collaterali sono: la depressione respiratoria, la nausea, l'ipotensione, la bradicardia, ponendo particolare cautela nei casi di blocco atrio ventricolare e ritenzione di CO<sub>2</sub>.

I diuretici dell'ansa sono raccomandati nel caso di sintomi di congestione e sovraccarico di volume. I diuretici sono inefficaci nel caso di severa iponatriemia, ipotensione (SBP < 90 mmHg) ed acidosi. L'associazione con vasodilatatori endovenosi riduce la necessità di diuretici. La dose iniziale di furosemide è di 20-40 mg, torasemide 10-20 mg e bumetanide 0.5-1 mg. E' richiesto il posizionamento di catetere vescicale ed il monitoraggio della diuresi. Il dosaggio di diuretici può essere aumentato nel caso di presenza di segni di sovraccarico di volume, d'utilizzo cronico di diuretici o di storia d'insufficienza renale cronica (dosaggio massimo di furosemide < 100 mg nelle prime 6 ore e 240 mg nelle prime 24 ore). Nel caso di refrattarietà è utile la combinazione con i diuretici tiazidi (idroclorotiazide 25 mg per os) ed antagonisti dell'aldosterone (spironolattone, eplerenone 25-50 mg per os). Gli effetti collaterali dei diuretici dell'ansa sono l'ipopotassiemia, l'iponatriemia, l'iperuricemia, l'ipovolemia e disidratazione, l'attivazione neuroormonale.

Il recettore V1 della vasopressina è coinvolto nella vasocostrizione ed il V2 promuove il riassorbimento dell'acqua. Gli antagonisti recettoriali più studiati per l'utilizzo nello scompenso cardiaco acuto sono il conivaptan (antagonista V1 e V2) ed il tolvaptan (antagonista V2). Lo studio EVERST ha mostrato un miglioramento della sintomatologia dello scompenso cardiaco acuto con il tolvaptan ma senza una significativa riduzione ad un anno della morbilità e della mortalità [38].

I vasodilatatori sono indicati nella fase precoce dello scompenso in assenza d'ipotensione (SBP < 90 mmHg) o stenosi aortica severa. I vasodilatatori, riducendo la congestione polmonare senza

compromettere lo stroke volume o l'aumento del consumo miocardico d'ossigeno, sono indicati nello scompenso cardiaco acuto causato da sindrome coronarica acuta. L'effetto ipotensivo dei vasodilatatori ne controindica l'impiego nei pazienti con insufficienza renale perché riducono ulteriormente la perfusione d'organo.

Per il suo principale effetto venodilatatore, il farmaco più utilizzato tra i nitrati (nitroglicerina isosorbide monidrato, isosorbide dinitrato) è la nitroglicerina, che si somministra per via endovenosa continua (5-20 mcg/min), spray (400 mcg), per os (1-3 mg) o sublinguale (0.25-0.5 mg).

Il nitroprussiato è un potente vasodilatatore arterioso e venoso, che riduce sia il precarico che il postcarico e richiede molta cautela quando somministrato nella sindrome coronarica acuta.

Il nesiritide intravenoso, la forma ricombinante del BNP, è un vasodilatatore venoso ed arterioso con contemporaneo modesto effetto diuretico e natriuretico. Gli effetti collaterali dei nitrati sono la cefalea, tachifilassi ed ipotensione.

I farmaci inotropi sono da considerare negli stati di bassa gittata, congestione ed ipoperfusione.

Sono indicati nello scompenso acuto con bassa SBP o basso indice cardiaco con segni di ipoperfusione o congestione [39-46] con ventricolo sinistro ipocinetico e dilatato. I segni d'ipoperfusione sono la pelle fredda e sudata, la vasocostrizione con acidosi e disfunzione epatica o renale ed obnubilamento mentale.

Nonostante gli inotropi migliorino la clinica e l'emodinamica, possono accelerare alcuni meccanismi fisiopatologici causando danno miocardico ed aumentando la mortalità a breve e lungo termine [1,2]. Nello shock cardiogeno gli inotropi evitano il collasso emodinamico o sono un trattamento salvavita e di transizione ad un trattamento definitivo come il supporto circolatorio, l'assistenza ventricolare o il trapianto cardiaco.

La dobutamina è un agente inotropo che stimola i recettori  $\beta_1$  producendo un effetto cronotropo ed inotropo positivo. Il dosaggio consigliato è tra 2-3 mcg/kg/min fino a 15mcg/kg/min.

La dopamina stimola i recettori  $\beta$  adrenergici direttamente ed indirettamente migliorando la contrattilità miocardica ed aumentando la gittata cardiaca. L'infusione di basse dosi di dopamina ( $\leq$  2-3 mcg/kg/min) stimola i recettori dopaminergici ma è chiaramente dimostrato il limitato effetto sulla diuresi. Elevate dosi dopamina sono usate per aumentare la pressione arteriosa sistolica ma aumentando il rischio di aritmie, tachicardia e di vasocostrizione per stimolazione dei recettori  $\alpha$  adrenergici. La stimolazione dei recettori  $\alpha$  provoca la vasocostrizione e l'aumento delle resistenze vascolari sistemiche. E' prassi comune associare basse dosi di dopamina con elevate dosi di dobutamina.

Il milrinone e l'enoximone sono gli inibitori delle fosfodiesterasi utilizzati nella pratica clinica. Questi farmaci hanno effetto inotropo e vasodilatatore aumentando la gittata cardiaca e lo stroke volume con la riduzione della pressione in arteria polmonare, la pressione polmonare d'incuneamento e le resistenze vascolari sistemiche e polmonari. Per il suddetto meccanismo d'azione, questa classe di farmaci è efficace anche con il concomitante utilizzo di  $\beta$ -bloccanti. La somministrazione in infusione continua dell'enoximone e del milrinone deve essere preceduta da un bolo, quando la pressione arteriosa è sufficientemente elevata. Nei pazienti con coronaropatia gli inibitori delle fosfodiesterasi potrebbero aumentare la mortalità a medio termine [40].

Il levosimendan è un sensibilizzante del calcio che aumenta la contrattilità cardiaca attraverso il legame alla troponina C dei cardiomiociti. L'effetto è una blanda vasodilatazione mediata dai canali del potassio ed ha una azione moderata di inibizione delle fosfodiesterasi. Il levosimendan utilizzato nello scompenso cardiaco acuto aumenta la gittata cardiaca, lo stroke volume e riduce la pressione polmonare di wedge, le resistenze vascolari sistemiche e polmonari.

La noradrenalina non è un farmaco di prima scelta nello shock cardiogeno; l'uso è indicato quando la somministrazione di farmaci inotropi integrata al riempimento volemico risulta inefficace nel riportare la pressione arteriosa sistolica a valori  $> 90$  mmHg e con insufficiente perfusione periferica nonostante l'aumento della gittata cardiaca. L'adrenalina è controindicata nello shock cardiogeno e l'utilizzo è limitato all'arresto cardiaco.

Se anche gli inotropi risultassero inefficaci nel migliorare la pressione con la persistenza dei segni di ipoperfusione si può considerare l'ipotesi di utilizzare terapie non farmacologiche.

## CAPITOLO 4.2

### LA TERAPIA NON FARMACOLOGICA

Nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica, è frequente l'utilizzo di mezzi non farmacologici al fine di ridurre i sintomi, prevenire complicanze maggiori e sostenere l'equilibrio emodinamico. In questo capitolo, affrontiamo brevemente le opzioni terapeutiche più invasive, di comune uso nei centri che affrontano questa tipologia di pazienti [1-3].

#### *Contropulsatore aortico*

La contropulsazione aortica è la forma più semplice e più ampiamente disponibile di assistenza circolatoria. Aumenta la portata fino a 1,5 l/min e migliora la perfusione coronarica. E' utilizzabile per un periodo limitato pertanto il suo impiego è indicato nello scompenso grave. Le condizioni tipiche di utilizzo sono lo shock cardiogeno in corso di sindrome coronarica acuta e nell'evoluzione verso lo shock in paziente con insufficienza cardiaca cronica come bridge al trapianto o all'impianto di sistemi maggiori di assistenza.

#### *Pacemakers/ICD-CRT*

Nonostante la corretta applicazione delle terapie farmacologiche e chirurgiche che hanno mostrato di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, rimane una quota non irrilevante di pazienti con prognosi sfavorevole legata alla progressione della malattia o ad eventi improvvisi. Una serie di terapie elettriche si sono affiancate al trattamento convenzionale dell'insufficienza cardiaca. L'impianto di un defibrillatore automatico (ICD) e la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) mediante pacing biventricolare, costituiscono attualmente importanti ed efficaci opzioni terapeutiche per gruppi selezionati di pazienti con insufficienza cardiaca.

Circa il 50% dei decessi nei pazienti con insufficienza cardiaca è da attribuire a morte improvvisa (SCD, Sudden Cardiac Death), di cui la maggior parte è causata da aritmie ventricolari (tachicardia e/o fibrillazione ventricolare) maligne. Mentre nei pazienti in classe funzionale NYHA IV la morte è correlata ad un peggioramento dello scompenso, nella più grande popolazione di pazienti con scompenso lieve-moderato (NYHA II-III), la SCD è la prima causa di morte.

Se il 60-70% di tali decessi è attribuibile ad aritmie ventricolari maligne (tachicardia e/o fibrillazione ventricolare), il 15-20% è causato da asistolia e dissociazione elettromeccanica. Sulla scorta delle raccomandazioni fornite dalle linee guida dell'ESC del 2008 [1], il posizionamento di un ICD è raccomandato come prevenzione secondaria per migliorare la sopravvivenza nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e disfunzione ventricolare sinistra, sopravvissuti ad un episodio di arresto cardiaco secondario a FV o VT, TV sostenuta spontanea, sincope di origine sconosciuta con TV inducibile o fibrillazione ventricolare allo studio elettrofisiologico, tachicardia ventricolare

non sostenuta associata a fibrillazione ventricolare/tachicardia ventricolare allo studio elettrofisiologico (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

L'ICD è raccomandato nella prevenzione primaria della SCD nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa ad eziologia non ischemica [47-49] o cardiomiopatia ischemica, dopo almeno 40 giorni dall'infarto del miocardio o tre mesi dopo un bypass coronarico [50-54] e per ridurre la mortalità nei pazienti in classe NYHA II o III che ricevono terapia medica massimale e con aspettativa di vita superiore ad 1 anno [55].

Molti studi clinici controllati e randomizzati supportano l'efficacia clinica della terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) nei pazienti con scompenso di grado moderato-severo ( $LVFE \leq 35\%$ ) e con ritardo elettromeccanico ("dissincronia") ventricolare [1-3].

La durata del  $QRS > 120ms$  e la dissincronia sono stati indicati come predittori di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, di SCD e della mortalità. Le conseguenze meccaniche della dissincronia sono il riempimento ventricolare non ottimale, il prolungamento della durata del rigurgito mitralico ed il movimento paradossale del setto interventricolare (SIV). La stimolazione biventricolare si propone di ridurre la dissincronia interventricolare tra ventricolo destro e sinistro e la dissincronia intraventricolare sinistra migliorando la funzione globale, aumentando il tempo di riempimento ventricolare, riducendo la discinesia del setto, il rigurgito mitralico e determinando un favorevole rimodellamento mediante la riduzione delle camere cardiache.

Le raccomandazioni dell'ESC [1] prevedono l'impianto di un dispositivo CRT con ICD o solo ICD nei pazienti con le seguenti caratteristiche:

Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A

- Insufficienza cardiaca con  $FE \leq 35\%$ , ritmo sinusale, classe NYHA III-IV, sintomatici nonostante la terapia medica ottimale e con dissincronia ventricolare (durata del  $QRS \geq 0.12$ );

Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B

- Insufficienza cardiaca con  $FE \leq 35\%$ , in fibrillazione atriale, classe NYHA III-IV, sintomatici nonostante la terapia medica ottimale e con dissincronia ventricolare (durata del  $QRS \geq 0.12$ );

Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C

- Insufficienza cardiaca con  $FE \leq 35\%$ , ritmo sinusale, classe NYHA III-IV, sintomatici nonostante la terapia medica ottimale e che sono frequentemente dipendenti dal pacing ventricolare;

Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C

- Insufficienza cardiaca con  $FE \leq 35\%$ , classe NYHA I-II, in terapia medica ottimale, che devono essere sottoposti ad impianto di pacemaker definitivo e/o ICD con frequente pacing ventricolare anticipato.

### *Ultrafiltrazione*

L'ultrafiltrazione deve essere considerata per ridurre il sovraccarico idrico (polmonare e/o edema periferico) in pazienti selezionati e per correggere l'iponatriemia nei pazienti sintomatici e refrattari ai diuretici.

### *La chirurgia nell'insufficienza cardiaca*

Il trattamento chirurgico nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica è indicato quando sono presenti delle alterazioni strutturali potenzialmente correggibili.

Le procedure chirurgiche che si sono dimostrate utili nel migliorare la sintomatologia e la prognosi nell'insufficienza cardiaca sono:

- rivascolarizzazione miocardica
- chirurgia valvolare
- trapianto cardiaco

La cardiomiopatia post-ischemica costituisce il 70% dei casi d'insufficienza cardiaca con ridotta FE del ventricolo sinistro [56,57]. Nell'insufficienza cardiaca con conservata FE del ventricolo sinistro la cardiomiopatia post-ischemica è meno frequente ma ancora presente nel 50% dei pazienti [58]. L'insufficienza cardiaca causata da malattia ischemica è associata ad una prognosi peggiore rispetto alle altre cause. Non esistono risultati emersi da trial multicentrici che definiscono gli effetti a lungo termine delle procedure di rivascolarizzazione per i pazienti sintomatici. Esiste un solo studio monocentrico osservazionale che dimostra che la rivascolarizzazione migliora i sintomi e la funzione cardiaca [59].

Il substrato fisiopatologico alla base del beneficio di un intervento di rivascolarizzazione coronarica, con conseguente miglioramento della funzione ventricolare, è la presenza di un quadro di ischemia miocardica cronica che abbia provocato l'ibernazione e lo stordimento delle fibrocellule miocardiche. L'angioplastica coronarica percutanea ed il bypass aortocoronarico hanno dimostrato dei vantaggi in termini di sopravvivenza ed assenza di sintomi rispetto alla sola terapia medica. Relativamente ai pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra, i dati sull'efficacia della rivascolarizzazione coronarica nel prolungare la sopravvivenza, sono molto modesti.

Le valvulopatie possono essere la causa primaria dell'insufficienza cardiaca o essere dei fattori aggravanti o conseguenti della malattia stessa.

La chirurgia mitralica è da considerare sempre nei pazienti candidati ad intervento di rivascolarizzazione miocardica [60]. I benefici offerti dalla chirurgia nell'insufficienza mitralica severa, causata da danno ischemico o da anomalie strutturali, sono maggiori all'esordio della sintomatologia. Nei pazienti con insufficienza mitralica moderata e sottoposti a rivascolarizzazione deve essere considerata l'ipotesi chirurgica di una contemporanea correzione del vizio valvolare.

L'insufficienza mitralica può essere di origine ischemica (danno focale segmentario con rimodellamento globale compensatorio), oppure di origine non ischemica (dilatativa primitiva). L'eventuale correzione del vizio mitralico post-ischemico deve avvenire più precocemente rispetto all'intervento chirurgico effettuato nel caso di cardiomiopatia dilatativa primitiva e con dilatazione del ventricolo sinistro non estrema; esiste infatti un più elevato rischio chirurgico nei casi di maggiore dilatazione ventricolare. La riparazione della valvola mitrale insufficiente nella forma post-ischemica ha dato risultati ancora controversi a causa dell'elevata incidenza di recidive o per una residua insufficienza mitralica post-operatoria.

Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, l'insufficienza mitralica è frequente ed aggrava la prognosi. L'insufficienza mitralica determina un ulteriore sovraccarico di volume al ventricolo sinistro che dilatandosi aggrava il rigurgito. Ogni grado d'insufficienza mitralica funzionale aggrava la prognosi nella cardiomiopatia dilatativa primaria proporzionalmente al grado di rigurgito. La chirurgia conservativa dell'insufficienza mitralica, anche in presenza di disfunzione ventricolare sinistra, si è dimostrata superiore nei confronti della sostituzione valvolare.

Nei pazienti con stenosi aortica severa, la chirurgia è indicata nei pazienti sintomatici. Molta cautela va posta con farmaci vasodilatatori per l'effetto ipotensivo (Classe di raccomandazione I, Evidenza C).

L'intervento chirurgico è raccomandato nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa, FE del ventricolo sinistro < 50%, con area valvolare ridotta e disfunzione del ventricolo sinistro (Classe di raccomandazione IIb, Evidenza C)

Nell'insufficienza aortica la chirurgia è indicata nei pazienti che hanno i sintomi ed i segni d'insufficienza cardiaca (Classe di raccomandazione I, Evidenza B).

La chirurgia nei pazienti asintomatici e con evidenza d'insufficienza aortica, è indicata se l'FE del ventricolo sinistro è < 50%.

In genere dopo l'intervento chirurgico migliora il grado di disfunzione; un recente studio non randomizzato ha dimostrato una maggiore sopravvivenza rispetto al gruppo di controllo (non chirurgici) [61]. D'altronde, così come per gli interventi di rivascolarizzazione, il rischio chirurgico è maggiore nei pazienti con disfunzione ventricolare avanzata [60].

Classe di raccomandazione I, Evidenza C

Nei pazienti con FE < 30%, il trattamento farmacologico è la prima scelta e solo nei pazienti che rimangono sintomatici, nonostante la terapia medica ottimale e con basso profilo di rischio, è indicata la chirurgia mitralica.

### *Trapianto cardiaco*

Il trapianto di cuore è un trattamento oramai consolidato per l'insufficienza cardiaca refrattaria o terminale. Il trapianto cardiaco determina un miglioramento della sopravvivenza, delle prestazioni fisiche e della qualità della vita rispetto al trattamento medico convenzionale. L'introduzione di nuove tecniche e di trattamenti farmacologici più sofisticati ha migliorato significativamente i criteri prognostici utilizzati per indicare i candidati al trapianto (picco $VO_2$ ) (Classe di raccomandazione I, Livello di evidenza C). I pazienti potenzialmente candidati al trapianto devono essere ben informati, motivati, stabili psicologicamente e capaci di collaborare alle cure intensive. La sopravvivenza attesa ad un anno è intorno a 85%. Il fattore maggiormente responsabile di un'alta percentuale di decessi nel primo anno postoperatorio, è il rigetto. La mortalità a lungo termine è legata principalmente agli effetti a lungo termine della terapia immunosoppressiva (ipertensione, infezioni, insufficienza renale, coronaropatia). L'indicazione al trapianto cardiaco è per i pazienti con insufficienza cardiaca cronica con sintomatologia severa, che non hanno altre possibilità terapeutiche e non hanno gravi comorbidità. Le controindicazioni al trapianto sono l'abuso di alcolici o droghe, malattie psichiatriche non opportunamente controllate, infezioni attive, malattie oncologiche in remissione ma al follow up < 5 anni, ipertensione polmonare irreversibile, insufficienza renale (clearance della creatinina < 50 mL/min), malattia sistemica con coinvolgimento multiorgano, complicanze tromboemboliche recenti, disfunzione epatica, ulcera peptica attiva, ed altre comorbidità con prognosi infausta [1-3].

## CAPITOLO 5

### I SISTEMI MECCANICI DI ASSISTENZA CARDIOCIRCOLATORIA NEL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO

#### Premessa

Per assistenza ventricolare si è soliti intendere un supporto cardiocircolatorio meccanico temporaneo/permanente in grado di vicariare la funzione cardiaca in risposta alle esigenze dell'organismo; essa dunque sostituisce/sostiene un cuore malato, incapace di svolgere autonomamente la funzione di pompa, funzione necessaria per la corretta perfusione di tutti gli organi e distretti del corpo umano [3,62]. In linea generale l'abbreviazione comunemente utilizzata per definire i dispositivi di assistenza meccanica al circolo è VAD che è l'acronimo del termine inglese "ventricular assist device", il quale, a sua volta, può essere preceduto dalle lettere L o R a seconda che l'assistenza supporti il cuore sinistro o il destro (o entrambi, eventualmente). Un dispositivo meccanico in grado di sostituire per intero la funzione del cuore e che venga impiantato in posizione anatomica, ovvero dopo cardiectomia completa, si definisce cuore artificiale totale, TAH (total artificial heart). Tuttavia la completa rimozione del cuore nativo (con l'eccezione delle sole cuffie atriali), oltre ad essere un atto chirurgico estremamente invasivo, elimina la possibilità che, in caso di malfunzionamento del sistema artificiale, il cuore nativo possa sostenere anche solo parzialmente il circolo, almeno fino alla risoluzione del problema.

Come vedremo, il VAD è meno frequentemente utilizzato come un rimedio terapeutico definitivo, piuttosto come un supporto in grado di ridurre drasticamente lo sforzo del ventricolo e nei casi di scompenso più gravi, di ripristinare col tempo le adeguate condizioni di trapiantabilità del paziente, venute precedentemente meno essenzialmente a causa del danno d'organo. Attualmente i sistemi di assistenza ventricolare meccanica sono in grado di supportare "in serie" l'attività ventricolare.

Esistono dispositivi bi-ventricolari (BVAD) o mono-ventricolari. In quest'ultimo caso i più utilizzati nella pratica chirurgica sono le assistenze ventricolari sinistre (LVAD). Alcuni dei supporti monoventricolari sono completamente impiantabili e soltanto una fonte energetica esterna di piccole dimensioni rappresenta l'ingombro più visibile del supporto. Se dopo l'impianto di un device sinistro si registra una diminuzione dell'indice cardiaco, contrazione della diuresi, pressione di riempimento atriale destro superiore a 25 mmHg, può essere necessario associare una assistenza ventricolare destra [3,62].

Tuttavia l'indicazione all'utilizzo dell'assistenza ventricolare non si limita soltanto nell'ottica del trapianto ma anche come strumento di "recupero" del miocardio. Sembra ormai dimostrato che

mettere un organo a "riposo" ne facilita un recupero delle prestazioni. Inoltre da un'efficace e prolungata decompressione del ventricolo sinistro è possibile attendersi un miglioramento della funzione del ventricolo destro e del circolo polmonare. E' quindi plausibile ipotizzare anche un aspetto di tipo terapeutico nella pratica dei VAD, riportando nel danno del miocardio condizioni di reversibilità tali da permettere lo svezzamento dal supporto ventricolare [3,62].

## CAPITOLO 5.1

### CENNI STORICI [3,62,63]

Il concetto di sostituire la funzione del cuore umano con un dispositivo meccanico non è assolutamente nuovo. Inizialmente il cuore meccanico fu concepito come un dispositivo per fornire il sangue soltanto a determinati organi e tessuti, sostituendo così soltanto una parte della circolazione. Nel 1812 Julien-Jean-César La Gallois, medico francese, osservò che se si fosse potuto sostituire il cuore con “una specie d'iniezione di sangue arterioso” sarebbe stato possibile mantenere in vita per un tempo indefinito qualsiasi parte dell'organismo. Dalla teoria alla pratica, il passo fu però molto lungo.

Nel 1928 H.H. Dale e E.H.J. Schuster in Inghilterra progettaronò ciò che probabilmente ha costituito la prima pompa a diaframma. Era stata studiata allo scopo di sostituire la funzione sia della cavità destra sia di quella sinistra del cuore naturale e di fornire una circolazione completa nell'animale. In seguito, nel 1934 Michael DeBakey progetta una semplice pompa ruotante o "roller" che viene attualmente impiegata in tutte le macchine cuore-polmoni.

Un altro contributo allo sviluppo del cuore artificiale arriva dalla sperimentazione di un sistema di perfusione di cuore e polmoni isolati, noto oggi come macchina cuore-polmoni, sviluppato già nel 1937 da John Gibbon e introdotto nella pratica clinica nel '53. Nel 1953, Gibbon mise a punto la macchina per la circolazione extracorporea che diede avvio alla grande “avventura” della cardiocirurgia e che rappresentava di fatto una assistenza meccanica al circolo “ante litteram”. Già da allora si iniziò ad osservare che un dispositivo meccanico in grado di produrre flussi ematici adeguati poteva garantire una buona perfusione multiorganica e vicariare la defaillance cardiaca. Tetsuzo Akutsu e Willem Kolff nel 1957 svilupparono il concetto di un cuore impiantabile completamente artificiale, inserendo due pompe compatte per il sangue nel torace di un cane in sostituzione del cuore. In questi primi esperimenti i cuori artificiali erano costituiti da cloruro di polivinile ed erano azionati da una fonte extracorporea di aria compressa. Un cane riuscì a sopravvivere per circa 90 minuti. Alcuni anni più tardi saranno introdotti i primi progetti di cuori azionati da un sistema pneumatico, grazie al supporto delle discipline ingegneristiche, uno dei quali mantenne in vita un cane per 50 ore.

Poco più tardi nel 1963, De Bakey, fu il primo ad applicare un dispositivo di assistenza meccanica al circolo in un paziente affetto da scompenso terminale. Nel 1967, fu introdotto il contropulsatore aortico come assistenza per la disfunzione ventricolare sinistra. Successivamente, si cominciò a pensare a questi dispositivi di pompaggio come provvedimento di emergenza in attesa che si potesse disporre di un cuore adatto per il trapianto. Finalmente, nel 1969 Cooley impiantò un cuore artificiale in attesa di effettuare un trapianto cardiaco.

Nel corso del successivo decennio si è tentato di progettare un cuore artificiale ad energia nucleare ed un altro azionato da un motore elettrico. Nel 1975 fu sviluppato un modello di cuore ad energia nucleare. Il sangue veniva pompato da un pistone a stantuffo azionato da un motore nucleare inserito nell'addome. Questo modello si dimostrò privo di utilità pratica a causa della radioattività e delle dimensioni. Nel 1978 Rober Jarvik e Donald Olsen, collaborando con Kolff impiantarono un cuore azionato da un motore in un vitello che sopravvisse per 35 giorni; tuttavia, il cuore era voluminoso ed i difetti meccanici frequenti. In seguito si arrivò allo sviluppo di un cuore azionato da un dispositivo pneumatico, il Jarvik-3, e nel 1981 un vitello visse 268 giorni con questo cuore totalmente artificiale, un record del tempo di sopravvivenza. La cavia morì perché la sua crescita fu eccessiva in rapporto alla capacità dell'apparecchio, un problema di frequente riscontro negli esperimenti condotti su bovini. Negli anni 70 e 80 la ricerca e lo sviluppo di nuovi dispositivi meccanici subirono un notevole incremento, culminando nel 1982 con l'impianto da parte di De Vries del Jarvik-7, il primo cuore artificiale totale del mondo. Successivamente, l'implementazione di queste tecnologie subì un netto rallentamento dovuto sia allo sviluppo esponenziale del trapianto cardiaco, favorito dalla scoperta della Ciclosporina A, che alla eccessiva incidenza di complicanze osservate durante i vari tentativi di applicazione di questi dispositivi.

Negli ultimi decenni, nonostante i notevoli progressi sia in ambito medico che chirurgico, la mortalità legata allo scompenso cardiaco non ha accennato a ridursi. Si calcola che negli Stati Uniti il numero di decessi per scompenso cardiaco grave sia di 250000 casi/anno con una mortalità del 50% ad un anno e del 70% a 5 anni. Negli anni Novanta, i sistemi di assistenza meccanica si sono dimostrati un valido trattamento ponte nel trapianto cardiaco con oltre 4000 pazienti impiantati in tutto il mondo [64]. Nel 2001, il 20% dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco negli USA aveva precedentemente impiantato un sistema meccanico di supporto cardiocircolatorio.

Le grandi aspettative alimentate dai risultati estremamente confortanti del trapianto cardiaco, unica vera scelta terapeutica definitiva e radicale, si sono ridimensionate di fronte alla limitatezza, meramente numerica, di questa procedura. Nonostante un innegabile sforzo organizzativo di tutta la comunità scientifica finalizzato a diffondere la mentalità della donazione, ancora oggi il numero dei donatori di cuore disponibili riesce a soddisfare non più del 35-40% delle richieste/anno [65]. Per fare fronte alla necessità di fornire una opportunità terapeutica al numero crescente di pazienti affetti da scompenso severo, negli ultimi dieci anni si è assistito alla rinascita di un fervido interesse intorno ai dispositivi di assistenza meccanica al circolo [65]. Oggi, l'offerta terapeutica è sufficientemente differenziata e consente di proporre dispositivi adeguati alle condizioni cliniche di ciascun paziente tenendo nella giusta considerazione il rispetto di un livello più che adeguato di qualità della vita.

## CAPITOLO 5.2

### CARATTERISTICHE TECNICHE E CLASSIFICAZIONE DEI SISTEMI DI ASSISTENZA MECCANICA CARDIOCIRCOLATORIA

I supporti meccanici al circolo sono pompe meccaniche che suppliscono la funzione di un cuore compromesso, in maniera più o meno irreversibile, ristabilendo un flusso ematico vicino a quello fisiologico.

Da un punto di vista del tutto generale, le pompe sono macchine idrauliche operatrici che forniscono energia ad un liquido con lo scopo di trasferirlo da un punto a un altro, per raggiungere tale risultato provocano l'aumento dell'energia di pressione del liquido stesso.

I sistemi di assistenza ventricolare comunemente utilizzati, ad esclusione dei cuori artificiali totali, constano di una cannula di afflusso (o cannula di inflow) che porta il sangue dal cuore nativo (ad es. il ventricolo sinistro) al ventricolo artificiale, di una pompa e di una cannula di efflusso (o cannula di outflow) che convoglia il sangue in una grande arteria (es. l'aorta ascendente). Nei sistemi a flusso pulsatile, le cannule sono dotate di protesi valvolari cardiache biologiche o meccaniche. Proprio in base a questo meccanismo di supporto, il ventricolo (sinistro o destro) viene "decaricato" dal proprio lavoro senza che vengano meno i giusti valori di flusso e pressione. Un piccolo cavo che fuoriesce dall'addome collega il VAD con l'esterno ad una consolle in grado di monitorizzare il corretto funzionamento del device. In essa è contenuta anche la batteria per l'alimentazione che periodicamente viene ricaricata nel centro ospedaliero di riferimento. L'alimentatore fornisce l'energia utile per il pompaggio; tipicamente l'alimentatore è extracorporeo e il trasferimento di energia al dispositivo impiantato può essere di tipo pneumatico, meccanico, con fili elettrici o con trasformatore. Il convertitore di energia converte la forma di energia erogata dalla particolare alimentazione del tipo di dispositivo usato (energia elettrica, meccanica) in energia spesa per il pompaggio. L'unità di comando tipicamente è un sistema di controllo elettronico della modalità di pompaggio, eventualmente programmabile dall'esterno; nei migliori dispositivi svolge un controllo di tipo adattivo, ossia è capace di regolare la funzione di pompaggio in relazione all'attività del paziente grazie al continuo monitoraggio di uno o più segnali funzionali quali ad esempio l'EKG. In campo medico ci sono diverse indicazioni per l'applicazione di pompe di supporto cardiocircolatorio e varie tecnologie sono necessarie per offrire soluzioni soddisfacenti ad ognuna di esse. Per la loro costruzione devono essere tenuti presenti i seguenti requisiti generali: i materiali non devono essere soggetti a corrosione ed essere il più possibile biocompatibili, la pompa deve avere alta resistenza a fatica (non deve subire degradazione per molti cicli), dovrebbe essere capace di fornire la portata ematica opportuna, adattandola inoltre alle esigenze fisiologiche dell'organismo in ogni momento (sistema adattivo) ed essere sigillata. E' evidente anche che un sistema ideale non

dovrebbe causare complicanze nell'individuo che lo ospita, né avere controindicazioni; dovrebbe quindi assicurare il minimo di emolisi e trombogenicità con un design emodinamico ottimale che assicuri assenza di zone a elevato shear stress o di stagnazione, il tutto in dimensioni anatomiche per necessità di impianto. Un dispositivo ideale dovrebbe inoltre essere facile da impiantare, dovrebbe essere portatile, e non dovrebbe essere costoso. La durata di funzionamento rappresenta ancora il principale limite da superare.

In realtà, a dispetto della meccanica e della biocompatibilità dei materiali usati, ci sono ancora problemi irrisolti quali la trombogenicità dovuta alla fluidodinamica (a seconda delle condizioni di flusso uno stesso dispositivo può essere o meno emocompatibile) e alle impurità, le infezioni, la mancanza di modelli ideali per la sperimentazione e la complessità della fisiologia cardiovascolare. E' bene sottolineare che non esiste un sistema ideale potenzialmente valido per tutti i possibili tipi di pazienti, perché ogni situazione avrebbe in teoria bisogno di una soluzione ad essa calibrata. Per quanto riguarda i dispositivi a lungo termine totalmente impiantabili, inoltre, allo stato attuale dell' "arte" i maggiori ostacoli sono rappresentati dalla bassa durata delle batterie, e dalla scarsa affidabilità tecnica.

I devices di assistenza meccanica al circolo possono essere principalmente classificati in base a [3, 62]:

### **1) Tipo di flusso generato:**

**Flusso pulsatile** (es. Thoratec, Abiomed, Excor, Novacor, Heartmate I), cioè dotato di una vera e propria escursione sistodiastolica misurabile.

Le pompe pulsatili impiantabili si distinguono in pompe pneumatiche e in pompe elettriche. Nei sistemi a flusso pulsatile, le cannule di afflusso e di efflusso sono dotate di valvole artificiali. In questi dispositivi, la pompa ventricolare artificiale riceve il sangue dalle camere cardiache attraverso una cannula di prelievo, che può essere posizionata in atrio sinistro (o nell'atrio destro in caso di assistenza destra) o direttamente all'apice del ventricolo. Il sangue viene poi pompato in aorta (o in arteria polmonare) attraverso una cannula di uscita. La pompa è connessa ad un'unità pneumatica, che regola le fasi di efflusso e di afflusso mediante l'attivazione con pressione positiva durante la fase di eiezione e con pressione negativa durante il riempimento. In generale, il riempimento del ventricolo artificiale è reso possibile sia dalla pressione di riempimento atriale che dall'entità dell'aspirazione creata. La gettata della pompa è determinata, oltre che dal riempimento, dalla pressione guida della pompa e dal valore delle resistenze nel circolo sistemico o polmonare.

**Flusso continuo** (es. Incor, DeBakey, Jarvik 2000, Heartmate II, Heartware), assiale o lineare, esprimibile come una pressione media di perfusione in assenza di una escursione sisto-diastolica. Nei sistemi a flusso continuo non vi è la camera ventricolare e quindi non c'è la necessità delle valvole artificiali; questo spiega le dimensioni estremamente ridotte di questo tipo di pompe.

## 2) Sede di impianto:

**Intracorporei:** i dispositivi sono completamente alloggiati all'interno dell'organismo. La pompa e le cannule sono a livello intratoracico o addominale mentre il sistema di controllo e la fonte di energia sono all'esterno e sono collegati alla pompa tramite un cavo percutaneo (es. DeBakey, Incor, Heartmate II, Heartware)

**Paracorporei:** la pompa, la fonte di energia ed il sistema di controllo sono all'esterno del paziente e sono collegati al cuore ed ai grossi vasi da cannule attraverso tramiti percutanei; tali dispositivi sono potenzialmente trasportabili dal paziente (es. Medos)

**Extracorporei:** la pompa, la fonte di energia, il sistema di controllo e di ossigenazione sono all'esterno del paziente e sono collegati al cuore ed ai grossi vasi da lunghe cannule percutanee, tali da non rendere trasportabile il dispositivo (ECMO con centrifuga Levitronix o Biomedicus).

## 3) Tipo di funzione circolatoria

**Assistenza ventricolare sinistra (LVAD):** garantisce un supporto meccanico al ventricolo sinistro attraverso una cannula di afflusso ematico (inflow) posizionata in atrio o ventricolo sx ed una cannula di efflusso (outflow) anastomizzata all'aorta.

**Assistenza ventricolare destra (RVAD):** garantisce un supporto meccanico al ventricolo destro attraverso un cannula di inflow a livello dell'atrio o ventricolo destro ed una di outflow a livello dell'arteria polmonare

**Assistenza Biventricolare (BiVAD):** fornisce un supporto meccanico ad entrambi i ventricoli attraverso la combinazione dei sistemi precedenti

**Sostituzione completa del cuore:** Il sistema meccanico sostituisce completamente il cuore nativo che viene totalmente rimosso ad eccezione delle cuffie atriali (total artificial heart)

## 4) Principio di propulsione:

**A spostamento di volume** (es. Heartmate I, Novacor): trasferiscono energia meccanica al liquido esercitando una forza sul liquido stesso mediante una superficie in movimento.

Il funzionamento di tali macchine è fondato sulla creazione di camere a volume variabile ciclicamente entro le quali il liquido subisce l'aumento di energia

**Turbine assiali e microassiali** (es. Hearnate II, Incor, Impella): La pompa a flusso assiale è un piccolo congegno consistente in una ventola a rotazione continua lungo un'asta centrale. Il sangue è attirato dalle lame ruotanti della ventola e spinto a 4 - 6 l/min con minima emolisi. Nella pompa assiale i filetti liquidi vengono a trovarsi sempre alla stessa distanza dall'asse della macchina; il rotore in tale caso è costituito da una elica formata da un mozzo centrale sul quale è calettato un numero ridotto di pale.

L'evoluzione tecnologica ha permesso lo sviluppo di VAD miniaturizzati a flusso continuo, di dimensioni molto contenute, facilmente impiantabili e maneggevoli, alcuni addirittura ad inserzione percutanea, per un supporto circolatorio a breve termine. Le turbine microassiali per le loro dimensioni contenute ed il profilo tubulare sono molto maneggevoli, possono essere introdotte dall'albero vascolare periferico ed avanzate a cavallo della valvola aortica, in modo da aspirare sangue dal ventricolo sinistro ed immetterlo in aorta ascendente. Il principale inconveniente di questi dispositivi è il rischio elevato di trombosi.

**Pompa centrifuga** (es, Heartware, Levitronix, Biomedicus): impartisce al sangue un flusso anterogrado mediante la spinta esercitata sul liquido dalle pale di un opportuno organo mobile che si muove ruotando attorno al proprio asse, la girante, solidale con un rotore. Il rotore alloggia all'interno di una carcassa di contenimento di forma opportuna (statore), la quale è in grado di esercitare una azione di sollevamento tra l'ingresso e l'uscita della macchina provocando un aumento della quantità di moto del liquido; contemporaneamente il movimento del liquido attraverso la macchina produce un abbassamento di pressione in corrispondenza dell'ingresso che richiama altro liquido dalla bocca di aspirazione. Il liquido aumenta la sua energia parzialmente grazie alla forza centrifuga e parzialmente grazie all'aumento di energia cinetica che comunque deve essere trasformata in energia di pressione successivamente. Il trasferimento di energia avviene in modo continuo e perciò tali pompe producono un flusso non pulsatile. I principali inconvenienti di queste pompe sono i traumi sugli elementi corpuscolati del sangue, la breve durata di impiego e la necessità di una sorveglianza tecnica continua.

## 5) Conversione dell'energia

**Elettro-pneumatica**

**Elettro-meccanica**

**Elettro-magnetica**

**Elettro-idraulica**

**Termomeccanica**

**6) Durata del supporto al circolo**

**Temporaneo:** sistemi validi per un supporto di alcune ore, giorni o settimane. La durata può essere breve (da qualche ora a pochi giorni come le pompe centrifughe o l'Impella), media (intorno alle due-quattro settimane come Abiomed o Medos) o lunga (da oltre 4 settimane a tempo, almeno potenzialmente indeterminato come Heartmate, Debakey, Incor, Heartware e Jarvik 2000)

**Permanente: sistemi in grado di fornire un'assistenza sul lungo periodo** (da oltre 4 settimane a tempo, almeno potenzialmente indeterminato come Heartmate, Debakey, Incor, Heartware e Jarvik 2000, ed i cuori artificiali totali)

## CAPITOLO 5.3

### IL REGISTRO INTERMACS

Entrambe le classificazioni più utilizzate per l'insufficienza cardiaca, quella funzionale (NYHA da I a IV) e quella sintomatologica delle più recenti linee guida sull'argomento (stadio da A a D) inquadravano tutti i pazienti potenzialmente candidabili ad impianto di un VAD nel gruppo a maggiore gravità, non tenendo conto che tra i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata esistono sottogruppi molto diversi per caratteristiche cliniche. Dal 2006 è attivo un registro nordamericano istituito da National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) che prende il nome di INTERMACS (Interagency Registry For Mechanically Assisted Circulatory Support) che continua a raccogliere i dati dei pazienti con assistenza meccanica per approfondire le conoscenze relative a tale argomento [66]. Con l'istituzione del registro INTERMACS, è stata creata un'ulteriore classificazione degli stadi dell'insufficienza cardiaca avanzata con possibilità di confronto anche in termini prognostici. Tale classificazione prevede 7 livelli: dal livello 1 che caratterizza il paziente più severo, in shock cardiogeno, fino al livello 7 che include i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata clinicamente stabili.

Tab 1. Livelli INTERMACS – Profili e tempistica di intervento (adattata da Stevenson et al) (23)

Descrizione dei Profili INTERMACS	Tempistica di intervento
<b>Livello 1: Shock cardiogeno critico – “Crush and burn”</b>	Necessario intervento definitivo entro poche ore
Pazienti con ipotensione severa nonostante rapido aumento del supporto inotropo, “critica” ipoperfusione d'organo, spesso associata a peggioramento dell'acidosi e/o dei livelli di lattati	
<b>Livello 2: Declino progressivo – “Sliding on inotropes”</b>	Necessario intervento definitivo entro pochi giorni
Pazienti con declino funzionale nonostante supporto inotropo e.v., può manifestarsi con peggioramento della funzione renale, declino dello stato nutrizionale, impossibilità di ripristinare un adeguato equilibrio volêmico. Descrive, inoltre, lo stato di declino di quei pazienti intolleranti alla terapia con inotropi (e.g. a causa di aritmie)	
<b>Livello 3: Stabile ma dipendente da inotropi – “Stabilmente dipendenti”</b>	Intervento definitivo elettivo nell'arco di settimane o pochi mesi
Pazienti con stabilità della pressione arteriosa, della funzione d'organo, dello stato nutrizionale e dei sintomi con supporto inotropo continuo e.v. (o con dispositivo supporto circolatorio temporaneo o entrambi), ma con ripetuti fallimenti dei tentativi di svezzamento dal supporto inotropo/meccanico, a causa del ripresentarsi di ipotensione severa o disfunzione renale.	
<b>Livello 4: Sintomi a Riposo</b>	Intervento definitivo elettivo nell'arco di settimane o pochi mesi
Il paziente può essere stabilizzato in condizioni prossime all'euvolemia, ma presenta quotidianamente sintomi da congestione a riposo o durante le normali attività quotidiane. Generalmente il dosaggio del diuretico si attesta su valori	

molto alti. Devono essere adottati sia una gestione più intensiva che strategie di monitoraggio, che, in alcuni casi, possono compromettere la compliance e di conseguenza il risultato, con qualsiasi terapia. Alcuni pazienti possono fluttuare tra il livello 4 e 5.	
<b>Livello 5: Intolleranza all'esercizio</b>	
Paziente asintomatico a riposo e durante le normali attività quotidiane, ma incapace di intraprendere qualsiasi altra attività, vivendo prevalentemente in casa. È un paziente asintomatico a riposo, ma può avere comunque un sovraccarico di volume refrattario alla terapia diuretica, e spesso associato a insufficienza renale.	Urgenza variabile, dipende dallo stato nutrizionale, dalla disfunzione d'organo e dalla tolleranza all'esercizio
<b>Livello 6: Limitazione all'esercizio – “walking wounded”</b>	
Il paziente, scervo da sovraccarico di volume, è asintomatico a riposo, durante le normali attività quotidiane e le piccole attività fuori casa, ma diventa rapidamente sintomatico dopo pochi minuti di attività fisica significativa. L'attribuzione ad un sottostante deficit cardiaco richiede una attenta misurazione del picco di consumo di ossigeno, e, in alcuni casi, una valutazione emodinamica, a conferma della severità della disfunzione cardiaca.	Variabile, dipende dallo stato nutrizionale, dalla disfunzione d'organo e dalla tolleranza all'esercizio
<b>Livello 7: NYHA III avanzata</b>	
Questo livello si apre a future nuove descrizioni più precise. Include pazienti senza attuali o recenti episodi di instabilità e ritenzione di fluidi, che vivono asintomatici e sono in grado di tollerare attività fisiche significative fino all'attività fisica lieve.	Trapianto o supporto circolatorio potrebbero non essere indicati al momento
<b>Eventi in grado di aggravare il profilo INTERMACS</b>	
<b>TCS – Temporary Circulatory Support (supporto circolatorio temporaneo)</b>	
Include contropulsazione aortica (IABP), ECMO, TandemHeart, Levitronix, BVS5000 o AB5000, e Impella. Si applica solo a pazienti ricoverati in ospedale.	Applicabile ai Livelli 1, 2, 3 di pazienti ospedalizzati
<b>A – Aritmia</b>	
È applicabile a qualsiasi profilo. Tachi-aritmia ventricolare ricorrente che recentemente ha sostanzialmente contribuito alla compromissione clinica del paziente. Include frequenti interventi appropriati dell'ICD o la necessità di defibrillazione elettrica esterna, solitamente più di 2 volte a settimana.	Applicabile a tutti i Livelli INTERMACS
<b>FF – “Frequent Flyer”</b>	
È applicabile solo a pazienti non ospedalizzati, descrivendo quei pazienti che richiedono frequenti rivalutazioni cliniche in emergenza o ospedalizzazioni per terapia diuretica, ultrafiltrazione, o infusione temporanea di terapia vasoattiva.	Livello 3, se a domicilio, 4, 5, 6. Un Paziente “Frequent Flyer” è raramente ad un livello 7

Nel lavoro di Stevenson et al. [67], nel 2009, oltre ad un'accurata descrizione dei profili, viene introdotto il concetto di evento clinico in grado di modificare in senso peggiorativo il livello di compromissione del paziente. Ad esempio, un paziente inquadrabile in un livello 4, qualora

richiedesse frequenti ospedalizzazioni (frequent flyer), verrebbe inquadrato nel profilo 3. Questa metodologia di classificazione si è dimostrata molto duttile ed adattabile all'evoluzione della patologia in un paziente complesso come lo è quello affetto da insufficienza cardiaca avanzata. Una analisi retrospettiva del registro ha confrontato le curve di sopravvivenza in base al profilo clinico del paziente confermando le potenzialità di questa classificazione come strumento per decidere il timing dell'impianto. I risultati migliori si sono ottenuti nei pazienti con un livello 3, cioè in condizioni cliniche stabili ma in terapia con inotropi.

## CAPITOLO 5.4

### INDICAZIONI CLINICHE ALL'IMPIANTO DI UN VAD

I sistemi di assistenza meccanica al circolo sono attualmente utilizzati come [62,63,66-69]:

**Ponte al trapianto:** supporto cardiocircolatorio in pazienti eleggibili a trapianto cardiaco, in critiche condizioni emodinamiche nonostante supporto inotropo massimale, al fine di "guadagnare tempo" nel reperimento di un cuore compatibile (bridge to transplantation)

**Ponte al recupero:** supporto cardiocircolatorio finalizzato al recupero della funzione cardiaca, ad esempio nel caso di sindromi postpericardiotomiche, miocarditi, insufficienza acuta post-trapianto (bridge to recovery)

**Supporto permanente:** supporto cardiocircolatorio di lunga durata in pazienti non eleggibili a trapianto cardiaco (Destination therapy)

**Ponte decisionale:** supporto cardiocircolatorio finalizzato alla stabilizzazione clinica di paziente affetto da insufficienza cardiaca terminale, in attesa di una scelta terapeutica definitiva (Bridge to decision/candidacy)

Nel corso degli anni abbiamo osservato un rapido progresso nello sviluppo tecnologico dei sistemi di assistenza meccanica al circolo e dei cuori artificiali. A causa della natura della popolazione target, c'è una limitata documentazione relativa ai VAD derivante da studi clinici randomizzati. Per questo motivo, le raccomandazioni cliniche correnti riflettono tale limitata evidenza. Di conseguenza, non c'è un consenso unanime riguardo le indicazioni cliniche dei VAD o sulla popolazione dei pazienti più appropriata. E' molto probabile che la tecnologia dei VAD migliori ulteriormente nei prossimi anni e le raccomandazioni cliniche necessiteranno una revisione sostanziale.

Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica del 2008 [1] c'è evidenza che il supporto con un VAD possa prevenire o ridurre il deterioramento clinico o potrebbe migliorare le condizioni di pazienti prima del trapianto o comunque ridurre la mortalità nei pazienti con forme severe di miocardite acuta (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C). Sebbene l'esperienza sia limitata, i VAD possono essere considerati per un'assistenza a lungo termine in assenza di altre procedure definitive. Durante il supporto a lungo termine, il rischio di complicanze, incluse l'infezione e l'embolizzazione, aumenta (Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C).

Anche le linee guida dell' American Heart Association/American College of Cardiology Foundation per la diagnosi e gestione dell'insufficienza cardiaca negli adulti del 2009 [2] dedicano poco spazio ai sistemi di assistenza meccanica cardiocircolatoria, a causa del numero limitato di studi clinici randomizzati attualmente a disposizione. In particolare, si afferma che, in pazienti

estremamente selezionati con scompenso cardiaco avanzato refrattario alle terapie tradizionali (classe D), con un rischio stimato di mortalità ad 1 anno > del 50% con la terapia medica, si possa considerare ragionevole l'uso di un VAD come terapia definitiva (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B).

## CAPITOLO 5.5

### LA SELEZIONE DEL PAZIENTE CANDIDABILE AD IMPIANTO DI VAD

La selezione corretta dei candidati rappresenta la chiave del successo dell'impianto di qualsiasi VAD [69,70]. L'impiego di un VAD richiede dei criteri di scelta molto rigidi. Il paziente che verrà selezionato per l'assistenza ventricolare deve rispondere a dei precisi criteri emodinamici, di resistenze polmonari, di condizioni emocoagulative adeguate, di funzionalità renale regolare. Ma l'aspetto focale su cui dipende direttamente il buon esito o il fallimento di tale pratica è strettamente legato alla precocità dell'indicazione chirurgica e dell'impianto del device. Una scelta del timing troppo precoce o peggio ancora ritardata può portare a quella condizione paradossale in cui criteri di indicazione e fattori di rischio possono coincidere.

Attualmente, i VAD sono impiegati nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario alla terapia intensiva convenzionale, farmacologica e non farmacologica, in cui non è più garantito il mantenimento di una adeguata perfusione di organi e tessuti, tale da evitarne il deterioramento funzionale [69,70].

Classicamente, i criteri emodinamici [69,70] per l'impianto dei VAD sono:

un indice cardiaco  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>,

una pressione arteriosa sistolica  $< 80$  mmHg

una pressione capillare polmonare  $> 20$  mmHg.

Nel 2006, la Società Internazionale per il trapianto di cuore e di polmoni ha pubblicato le prime linee guida per la gestione del paziente candidato al trapianto, con considerazioni particolari relative al ritmo cardiaco ed alla necessità di impianto di un'assistenza meccanica al circolo [71].

In particolare, si riassumono le raccomandazioni di classe 1, relative a:

-Età (raccomandazione di Classe 1): nei pazienti maggiori di 60 anni di età, la valutazione preimpianto non può prescindere da considerazioni legata all'esistenza di cofattori di rischio (livello di evidenza C). In ogni caso l'età avanzata di per sé non dovrebbe essere considerata una controindicazione al VAD (livello di evidenza C).

-Dimensioni corporee (raccomandazione di Classe 1): i dispositivi pulsatili intracorporei (HeartMate XVE, Novacor LVAS) dovrebbero essere utilizzati esclusivamente nei pazienti con superficie corporea  $> 1.5$  m<sup>2</sup>. Nei pazienti più piccoli è suggerito l'uso di dispositivi paracorporei o a flusso assiale (livello di evidenza C).

-Funzionalità renale (raccomandazione di Classe 1): in tutti i candidati al VAD la funzionalità renale deve essere accuratamente studiata. Il rischio è aumentato nei candidati con Creatinina preoperatoria  $> 3$ mg/dl. Tali livelli di Creatinina sierica possono essere non considerati una controindicazione nei casi in cui essi derivino da una insufficienza renale sviluppatasi acutamente e

dove si possa presumere un grado di recupero (ad esempio nel paziente in giovane età e con una buona funzione renale prima dell'aggravamento della sua condizione emodinamica (livello di evidenza C).

- Funzionalità polmonare (raccomandazione di Classe 1): tutti i candidati al VAD debbono eseguire una radiografia del torace corredata di spirometria, quando possibile. Per il paziente intubato senza storia di pregressa pneumopatia non vi è controindicazione assoluta al VAD. E' suggerito un approfondimento di studio polmonare mediante esecuzione di TC del torace, soprattutto per escludere condizioni patologiche eventualmente non rilevate dalla semplice radiografia (livello di evidenza C).

- Funzionalità epatica (raccomandazione di Classe 1): è suggerita una valutazione preoperatoria della funzione epatica in tutti i casi. I pazienti con livelli ematici di ALT o AST di 3 volte superiori al normale sono a rischio elevato. Nel caso in cui la disfunzione epatica sia primariamente attribuibile ad una disfunzione ventricolare destra, si dovrà valutare in prima istanza l'indicazione ad un BiVAD (livello di evidenza C).

- Disordini della coagulazione (raccomandazione di Classe 1): in ogni caso dovrebbe essere eseguita una valutazione preoperatoria del sistema emocoagulativo del candidato al VAD. I pazienti con INR spontaneo > 2.5 sono a rischio elevato di sanguinamento postoperatorio (livello di evidenza C).

- Infezioni e patologie autoimmuni (raccomandazione di Classe 1): ogni focolaio infettivo dovrebbe essere identificato e trattato prima dell'impianto di un VAD.

- Aritmie (raccomandazione di Classe 1): l'uso di un BiVAD in caso di aritmie maligne recidivanti trova un razionale esclusivamente nel trattamento delle cardiopatia aritmogena sottostante, ad esempio nella miocardite gigantocellulare. Durante il supporto con un LVAD una terapia antiaritmica adeguata, l'ablazione di foci aritmici o un AICD sono solitamente in grado di controllare adeguatamente eventuali aritmie.

- Funzione ventricolare destra (raccomandazione di Classe 1): dovrebbe essere eseguita una valutazione sul grado dell'ipertensione polmonare preVAD e sulla sua irreversibilità. L'utilizzo di un supporto biventricolare è suggerito nei casi di ipertensione polmonare irreversibile, o di disfunzione ventricolare destra. Nei pazienti > 65 anni di età esiste un rischio aumentato di scompenso ventricolare destro, che deve suggerire particolare cautela.

- Valvulopatia associata (raccomandazione di Classe 1): l'insufficienza aortica di grado superiore al moderato deve essere corretta nel caso in cui si utilizzi un VAD pulsatile in grado di detendere completamente il ventricolo sinistro. Il razionale di tale affermazione è intuibile richiamando il

posizionamento della cannula di outflow delle assistenze alla camera ventricolare sinistra: tale cannula posizionata in aorta ascendente infatti, promuove un flusso di sangue anterogrado in direzione dell'aorta stessa e dei suoi rami, e un flusso di sangue diretto verso la valvola aortica e il ventricolo sinistro. Solo se tale valvola è competente nella chiusura il sangue potrà irrorare le coronarie (fondamentale soprattutto la perfusione della coronaria destra in un paziente con LVAD) e non refluire nel ventricolo sinistro sovraccaricandolo. Si dovrebbe considerare inoltre la sostituzione con bioprotesi di una eventuale protesi aortica meccanica nel candidato al VAD prima di procedere all'assistenza meccanica (livello di evidenza C).

La terapia anticoagulante è fortemente consigliata nei pazienti portatori simultaneamente di VAD e protesi valvolare (livello di evidenza C). In particolare tale raccomandazione va applicata nei pazienti con bioprotesi dove spesso il trattamento è esclusivamente antiaggregante. La stenosi mitralica severa dovrebbe essere trattata, l'insufficienza mitralica dovrebbe essere corretta, nei casi in cui si possa ipotizzare un futuro svezzamento dal VAD (livello di evidenza C). Non esiste un parere consensuale sulla necessità di trattare una eventuale insufficienza tricuspide severa.

- Status neurologico (raccomandazione di Classe 1): il paziente candidato al VAD deve eseguire una valutazione neurologica completa per escludere eventuali controindicazioni. In particolare si deve definire l'impatto sulla qualità della vita di eventuali deficit motori o cognitivi secondari a fenomeni ischemici cerebrali. Un ictus recente o non stabilizzato clinicamente è controindicazione temporanea al VAD. Nel caso in cui si debba ricorrere al posizionamento urgente di un VAD in un paziente nel quale diviene impossibile procedere ad una valutazione neurologica completa è suggerito l'utilizzo di VAD di breve durata, con il quale ricompensare il circolo del paziente e successivamente portare a termine l'assessment neurologico (livello di evidenza C).

- Stato psicologico (raccomandazione di Classe D): dovrebbe essere eseguita una attenta valutazione preoperatoria del candidato al VAD al fine di evidenziare fattori di rischio psichico che possano controindicare i VAD.

Le controindicazioni all'impianto dei VAD o quantomeno le condizioni per le quali non esiste evidenza o un accordo generale che il suo utilizzo sia utile o efficace sono:

- pazienti con pneumopatia severa già esclusi dalla lista per trapianto cardiaco (livello di evidenza C).
- pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia indotta da eparina.
- pazienti con una sepsi acuta (livello di evidenza C).
- l'insufficienza multiorgano (MOF): la MOF dovrebbe essere considerata una forte controindicazione all'impianto di un VAD (livello di evidenza C).
- le neoplasie incurabili (con prognosi infausta).

- un disordine psichiatrico in fase acuta, dal momento che potrebbe compromettere la compliance del paziente alla terapia.
- Patologie neurologiche ed alterazioni del circolo cerebrale.
- L'ipertensione polmonare: l'atteggiamento assunto nei confronti dei malati con ipertensione polmonare si è modificato nel corso degli anni. Dapprima considerata una controindicazione assoluta, l'ipertensione polmonare attualmente non controindica l'impiego di un VAD sia come destination therapy che come bridge to candidacy tenuto conto della capacità di alcune pompe attualmente a disposizione di determinare una loro riduzione in un tempo compreso tra le 6 e 12 settimane, anche nei casi di ipertensione polmonare irreversibile o fissa, rendendo così il paziente eleggibile al trapianto [69-72].

## CAPITOLO 5.6

### FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio generici riscontrati nelle varie esperienze [70,73-78] sono: l'età maggiore di 60 o 70 anni a seconda delle casistiche; pregressi interventi cardiocirurgici (sia per la necessità di una nuova sternotomia che per l'aumentato rischio di sanguinamento durante la lisi delle aderenze esiti del pregresso intervento); la disfunzione epatica, espressa dalla riduzione dell'attività protrombinica spontanea e/o dall'aumento della bilirubina (>3 mg/dl); l'insufficienza renale con oliguria (<30 ml/h); la presenza di infezione ( $T^{\circ} > 39^{\circ}\text{C}$  e leucocitosi  $>15000/\text{mm}^3$  o di quadro emodinamico da sindrome settica); le condizioni del paziente legate alla bassa portata; la necessità di altri supporti quali il ventilatore meccanico o l'ultrafiltrazione; la cachessia come indice di lunga durata dello scompenso. I pazienti, inoltre, non devono avere controindicazioni alla terapia anticoagulante e antiaggregante.

I problemi prettamente chirurgici comprendono la presenza di *valvulopatie* o di protesi valvolari, di patologie dell'aorta toracica o di shunt intracardiaci. In generale, la presenza di valvulopatie diverse dalla sola insufficienza mitralica (che trae ovviamente vantaggio dall'unloading del ventricolo sinistro) deve essere valutata attentamente in ogni singolo caso.

- La presenza di *insufficienza aortica* costituisce una controindicazione in quanto una significativa quota della portata della pompa, che viene espulsa in aorta ascendente dalla cannula di out-flow, ritornerebbe nel VS creando una sorta di corto-circuito tra aorta ascendente e ventricolo sinistro, dove la cannula di in-flow non farebbe che ripescare lo stesso sangue appena immesso in aorta. Le possibili soluzioni per porvi rimedio (comunque messe in pratica sporadicamente da centri ad elevata esperienza), sono essenzialmente tre. La strategia più utilizzata consiste nella sostituzione della valvola aortica con una valvola biologica. Alternativamente è possibile superare questo problema correggendo l'insufficienza conservativamente, o, ancora, chiudendo la radice aortica a livello sopracoronarico o direttamente la valvola aortica. Quest'ultima soluzione è gravata da un elevato rischio, dato che una eventuale disfunzione del dispositivo porterebbe inevitabilmente alla morte del paziente in brevi istanti, poiché, anche una possibile residua contrattilità del ventricolo incontrerebbe un ostacolo insuperabile all'efflusso ventricolare sinistro.
- La presenza di una *protesi aortica meccanica o di un tubo valvolato* (protesi valvolare aortica montata su una protesi vascolare che sostituisce l'aorta ascendente) rappresenta una controindicazione assoluta in quanto il device, drenando sangue dal ventricolo sinistro, aggrava notevolmente la "fisiologica" insufficienza intrapotesica.
- La presenza di una *significativa patologia dell'aorta toracica* (dilatazione e/o presenza di estese calcificazioni) rappresenta un fattore di rischio e una potenziale controindicazione, per la

possibilità di lacerazione della parete aortica o per impossibilità di confezionare adeguatamente l'anastomosi della cannula di efflusso (quella che porta il sangue dalla pompa al circolo sistemico).

Allo stato attuale queste patologie meritano una attenta valutazione individuale perché le esperienze in questo senso sono molto limitate.

## CAPITOLO 5.7

### LE COMPLICANZE PIU' COMUNI DEI VAD [3,62,70, 75-78]

**Difficoltà ad ottenere flussi adeguati:** normalmente correlata a stati di ipovolemia, possono dipendere anche da un inginocchiamento o compressione delle cannule di inflow o outflow, dall'insufficienza dell'altro ventricolo (quello non assistito), da stati aritmici o dalla trombosi del device.

**Sanguinamento mediastinico:** Storicamente quasi il 50% dei pazienti sottoposti ad impianto di un sistema di assistenza meccanica cardiocircolatoria hanno necessitato una revisione chirurgica dell'emostasi nell'immediato postoperatorio o comunque durante la degenza ospedaliera. Casistiche più recenti riportano percentuali comprese tra il 15 ed il 35%. Le cause sono legate sia a caratteristiche del paziente sia al device stesso. In primo luogo, la congestione epatica cronica contribuisce alla perdita di fattori della coagulazione, aggravata spesso dalle infezioni e dall'uso di antibiotici ma anche dallo stato di malnutrizione. Altre cause possono essere: l'esposizione prolungata o intermittente all'eparina, la disfunzione o deplezione piastrinica, l'anemia cronica. Nei pazienti trattati per sindrome postpericardiotomica i prolungati tempi di bypass cardiopolmonare e l'intervento chirurgico stesso contribuiscono ad aumentare le possibilità di sanguinamento. E' noto, inoltre, che l'impianto dei VAD attiva i sistemi della coagulazione, trombolitici e quelli infiammatori. L'ipotermia (quando utilizzata) e la presenza di superfici non endotelizzate a contatto con il sangue possono provocare uno squilibrio coagulatorio con conseguente sviluppo di diatesi emorragica.

#### **Insufficienza ventricolare destra**

L'insufficienza ventricolare destra si manifesta quasi nel 20% dei pazienti sottoposti ad impianto di LVAD. Fattori preoperatori come l'ipertensione polmonare, la coronaropatia destra significativa o l'infarto ventricolare destro incrementano il rischio di insufficienza ventricolare destra. Fattori intraoperatori come il prolungato tempo di bypass cardiopolmonare, la protezione miocardica inadeguata, il sanguinamento con conseguenti emotrasfusioni o l'utilizzo di farmaci ad azione vasocostrittrice hanno un grande impatto negativo sulla funzione ventricolare destra.

#### **Tromboembolie**

La presenza di superfici artificiali non riconosciute dall'organismo è responsabile dell'attivazione del sistema infiammatorio tramite processi che conducono anche allo sviluppo di significativi disturbi della coagulazione. In aggiunta, i pazienti portatori di un VAD necessitano una scoagulazione efficace tramite farmaci come l'eparina o gli anticoagulanti orali. L'equilibrio tra questi fattori non sempre è facilmente raggiungibile con conseguenze di natura trombotica, tromboembolica o emorragica.

L'adozioni di tecnologie sempre più moderne ha comunque ridotto il rischio tromboembolico da un iniziale 20% all'attuale 1-2%.

### **Infezioni**

Le infezioni sono tra le complicanze più comune dei pazienti portatori di VAD, presentandosi in più del 25% dei casi. La causa principale consiste nella presenza (finora inevitabile) di una comunicazione tra i componenti extracorporei e quelli intracorporei dei dispositivi utilizzati.

## **CAPITOLO 5.8**

### **LA NOSTRA ESPERIENZA NEGLI ULTIMI DIECI ANNI (2002-2011)**

I sistemi di assistenza meccanica cardiocircolatoria hanno subito notevoli cambiamenti nel corso degli anni, portando alla creazione ed applicazione clinica di dispositivi dimensionalmente più piccoli, con maggiori garanzie di durata nel tempo, allo scopo di ridurre l'impatto clinico sui pazienti e soprattutto di migliorarne la qualità di vita. Nel decennio che va dal 2002 al 2011, nove diversi sistemi di assistenza meccanica sono stati utilizzati nel nostro centro, che ha cercato di seguire l'evoluzione tecnologica al fine di poter garantire ai pazienti affetti da scompenso cardiaco terminale sempre il miglior sistema disponibile sul mercato. Un approccio multidisciplinare, in cui diversi specialisti, cardiologi, cardiocirurghi e cardioanestesisti collaborano attivamente, è la base su cui si fonda l'attività di un centro che intende attivare un programma di assistenza meccanica cardiocircolatoria e rappresenta l'elemento essenziale per la buona riuscita a distanza di interventi che richiedono un elevato impegno di risorse umane ed economiche.

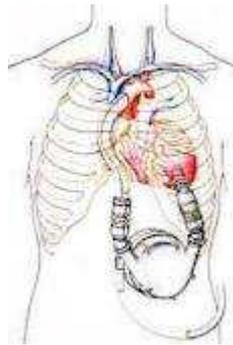
### **MATERIALI E METODI**

Dall'Aprile 2002 al Settembre 2011, 84 assistenze meccaniche cardiocircolatorie sono state impiantate in 76 pazienti (66 maschi, 10 femmine, età media  $51 \pm 12,4$  anni), come bridge al trapianto nell'84% dei casi (64 pazienti), destination therapy nell'8% (6 pazienti), e come bridge decisionale e al recupero nel 4% casi (3 pazienti rispettivamente). Tutti i pazienti erano affetti da scompenso cardiaco terminale, refrattario al trattamento medico massimale (NYHA IV o Stadio D). Oltre l'85% dei pazienti presentava caratteristiche cliniche tali da rientrare nelle prime tre classi INTERMACS. Trentuno pazienti erano affetti da cardiomiopatia ischemica, 42 pazienti da cardiomiopatia dilatativa e 3 da miocardite. Sessanta pazienti giungevano all'impianto del VAD con inotropi endovena; nel 26% dei casi, i pazienti erano intubati e ventilati meccanicamente. Quasi la metà dei pazienti presentava un certo grado di ipertensione polmonare. Un paziente giungeva all'impianto del VAD dopo esser stato sottoposto ad impianto di un ECMO veno-venoso per 3 giorni, successivamente trasformato in ECMO centrale (ventricolo sx-aorta), tenuto in sede per 13 giorni. Quattro Pazienti erano già stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico: plastica valvolare mitralica in tre pazienti e rimozione di uno stent coronarico malposizionato in un paziente. Tutte le caratteristiche preoperatorie sono riassunte in tabella 1 (vedi tabelle al termine del testo).

**CAPITOLO 5.8.1**  
**PRINCIPALI CARATTERISTICHE TECNICHE DEI VAD**  
**IMPIANTATI NEL NOSTRO CENTRO**

**CAPITOLO 5.8.1.1**  
**DISPOSITIVI A FLUSSO PULSATILE**

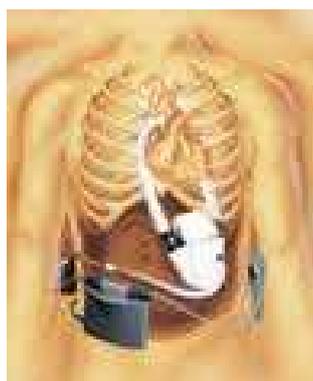
**TCI HEART MATE**



HEARTMATE XVE è prodotto da Thoratec, si tratta di un LVAD, intracorporeo a propulsione meccanica. Il modello attualmente disponibile è il risultato di una serie di continue implementazioni che hanno portato progressivamente al ritiro dal mercato della versione solo pneumatica (HeartMate IP) all'attuale versione XVE (Vented electric), passando attraverso una serie di interventi di miglioramenti che hanno riguardato la via di outflow, il controllore, la valvola di inflow ed altri componenti ancora. Si tratta di un device in lega di titanio, con via di inflow e di outflow dotate di valvole porcine ciascuna del diametro di 25mm. La camera di raccolta del sangue proveniente dalla cannula di inflow è realizzata con materiali unici nel suo genere (fibra di titanio e di poliuretano): questa particolare composizione permette una elevata biocompatibilità favorendo la deposizione di una matrice di fibrina che forma una sorta di pseudointima. L'endotelizzazione della camera di propulsione rappresenta una condizione para-fisiologica che riduce in maniera significativa la tendenza alla formazione di trombi e consente, pertanto la riduzione dei livelli di anticoagulazione. I pazienti con questo device sono gli unici che in mantenimento possono essere trattati esclusivamente con Aspirina. Il device è intracorporeo e, una volta anastomizzate le cannule di inflow all'aorta ascendente e di outflow all'apice del ventricolo sinistro, viene alloggiato in posizione intra o preperitoneale a livello del quadrante addominale superiore di sinistra. Il flusso ematico è pulsatile grazie all'azione un rotore collegato mediante una camma ad un pusher plate che alternativamente comprime (sistole) e rilascia (diastole) la camera di raccolta ematica in poliuretano. Il reflusso durante la sistole meccanica lungo l'inflow è impedito dalla valvola cui si

accennava precedentemente, che consente il transito di sangue esclusivamente in direzione del device. La rotazione della camma è dovuta ad un complesso sistema elettromeccanico totalmente inserito nel device stesso e alimentato dall'esterno mediante una driveline. La driveline è un cavo che viene tunnelizzato all'esterno del torace, solitamente emergendo nel quadrante addominale superiore di destra e che contiene i cavi per il segnale elettrico. La driveline è a sua volta connessa ad una unità elettronica di controllo e a due batterie. L'unità di controllo e le due batterie pesano un paio di chilogrammi e possono essere trasportate con una tracolla dal paziente, con una autonomia elettrica di 4-6 ore. Dal novembre 2002, Heartmate è stato approvato dalla FDA come LVAD nella destination Therapy (ATT), in considerazione dei risultati emersi dallo storico REMATCH trial (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) che metteva a confronto la terapia medica ai VAD nel trattamento dello scompenso terminale, dimostrando una sopravvivenza significativamente maggiore nel gruppo dei pazienti in VAD.

### **NOVACOR**



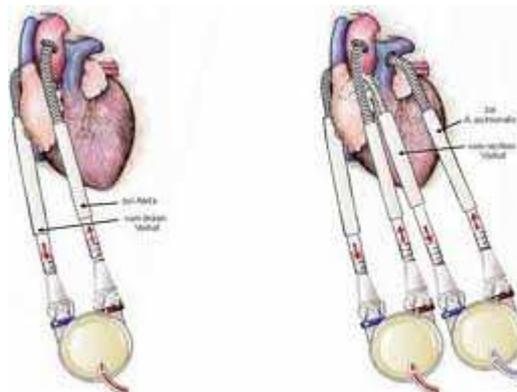
Il NOVACOR LVAD è prodotto da World Heart; fu sviluppato a Stanford ed utilizzato per la prima volta nell'uomo nel 1984 come Bridge al trapianto. Simile all'Heartmate poiché pulsatile intracorporeo, dotato di protesi biologiche pericardiche all'inflow ed all'outflow e di una driveline esterna, si distingue da questo poiché la sacca di raccolta è in poliuretano, a propulsione elettromeccanica, guidata da un sistema a soleniodo. E' un dispositivo impiantabile disegnato specificatamente per esseri umani e per uso a lungo termine. Tale dispositivo deriva il riempimento dall'apice del ventricolo sinistro e invia il sangue in aorta consentendo un supporto esclusivamente ventricolare sinistro. Viene posizionato in una tasca addominale pre-peritoneale sottofasciale ed è collegato tramite un cavo elettrico percutaneo al controller.

La pompa è di tipo volumetrico, di forma cilindrica e la funzione di pompaggio é svolta da due piatti paralleli di alluminio che vanno a comprimere una sacca di poliuretano contenente il sangue; i due piatti occupano posizioni opposte rispetto alla sacca al fine di fornirle una deformazione quanto

più possibile simmetrica; il sangue entra ed esce dalla sacca passando attraverso due valvole porcine trattate.

Si utilizza un solenoide per la conversione di energia elettrica in energia meccanica, da impiegare per effettuare il pompaggio. A tale scopo si dispongono le spire di un solenoide a contatto dei supporti dei piatti della pompa, di modo che, quando la corrente scorre nell' avvolgimento, le spire di questo si avvicinano (per effetto della forza su esse generata dal passaggio della corrente stessa), determinando l'avvicinamento dei due piatti e la conseguente compressione della sacca; pertanto quando nel solenoide scorre corrente elettrica il sangue viene espulso dalla sacca, mentre, quando nel solenoide viene interrotta la corrente, le spire riassumono la usuale interdistanza, rilasciando la sacca e permettendo così che essa possa riempirsi passivamente. Alimentando il solenoide con una corrente pulsata è possibile così realizzare un pompaggio pulsato del sangue. Un tipico solenoide da conversione ha una massa di 595 g e un volume di 140 ml. La parte impiantata del dispositivo include un microprocessore che effettua il controllo di tutte le funzioni dell' LVAD, compresa quella di immagazzinamento e di trasferimento dell'energia elettrica. Il controllo è reso possibile da trasduttori di deformazione (presenti sul solenoide) che forniscono continuamente al processore una misura della deformazione del solenoide e della posizione dei piatti della pompa. Il volume della pompa e la sua frequenza di cambiamento sono calcolate a partire dal segnale che trasduce la posizione dei piatti, e sono comparate con i rispettivi valori soglia (preventivamente programmati dall'esterno, mediante il trasformatore) al fine di monitorare e sincronizzare la sistole ventricolare e la eiezione della pompa. Sono possibili sia pompaggi asincroni, sia pompaggi sincroni triggerati dal segnale ECG, sia pompaggi con frequenza fissa (esattamente in analogia con quanto è possibile fare per il controllo della stimolazione cardiaca da parte di un pacemaker).

## MEDOS



Il sistema di assistenza meccanica MEDOS è nato come dispositivo paracorporeo trasportabile con la possibilità di supporto sia uni che biventricolare prevalentemente a breve o medio termine. Il

ventricolo artificiale è guidato da una forza pneumatica, può agire in maniera sincrona o asincrona rispetto all'ECG del paziente ed è disponibile in varie dimensioni tali da assicurare un adeguato sostegno circolatorio sia in età pediatrica che adulta. Il flusso unidirezionale del sangue è garantito dalla presenza di due valvole a livello dell'inlet e outlet. Il ventricolo è connesso al paziente mediante delle cannule della Jostra Medizintechnik. Il suo utilizzo è consigliato per un massimo di 30 giorni alla cui scadenza si consiglia di sostituire il ventricolo artificiale

### **BEST BEAT NEWCORTEC**



Il Best BEAT LVAD, prodotto dalla italiana Newcortec è un device a flusso pulsato intracorporeo a posizionamento addominale extraperitoneale per via transdiaframmatica con inflow in apice ventricolare sinistro ed outflow in aorta ascendente. Si tratta di una pompa a pistone con camera compressa da un piattello attivato da un rotore. La sua progettazione è il risultato di studi in vitro e su animale eseguiti presso il Centro di Chirurgia Sperimentale del CNR di Pisa. L'aspetto innovativo del dispositivo è la riduzione delle dimensioni rispetto a device analoghi (560 gr di peso, 10X5cm di dimensioni) e la possibilità di modulare le pressioni di riempimento del VAD nell'ottica di un eventuale tentativo di possibile svezzamento, come nel bridge to recovery.

## CAPITOLO 5.8.1.2 DISPOSITIVI A FLUSSO CONTINUO

### IMPELLA RECOVER 100

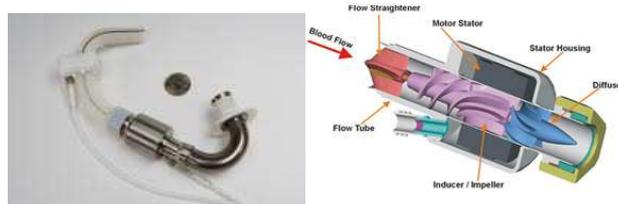


Si tratta di un VAD per supporto di breve durata che può essere sia mono che biventricolare .

La caratteristica innovativa di questo dispositivo è rappresentata dalle dimensioni estremamente contenute e dalla possibilità di impianto attraverso i vasi femorali, evitando così l'accesso chirurgico.

L'elemento tecnologico che ha consentito una tale miniaturizzazione è un motore del diametro di soli 6.4 mm che, mettendo in rotazione una piccola turbina, è in grado di produrre flussi dai 5 ai 6 L/min. Nel caso di impianto chirurgico, ad esempio per uno shock cardiogeno post-pericardiotomico, si utilizza il sistema Impella Recover LD, posizionato a cavallo della valvola aortica attraverso una piccola incisione dell'aorta ascendente: in questa maniera la parte aspirante e propulsiva del VAD svuoteranno il contenuto del ventricolo sinistro al di sopra della valvola aortica stessa. La pompa è costituita da una turbina alimentata da un motore elettrico, la cannula di afflusso viene posizionata in ventricolo sinistro tramite la valvola aortica e il sangue viene espulso in aorta ascendente attraverso l'area di efflusso. La driveline del sistema sarà quindi tunnellizzata al di fuori del torace che potrà essere completamente chiuso in attesa del recupero ventricolare, limitando il rischio di processi infettivi. Al momento della rimozione , si tratterà di sfilare il VAD dall'aorta e suturarne il punto di ingresso, ovviamente tramite un riaccesso sternotomico.

### DE BAKEY



Il VAD DeBakey e' prodotto e distribuito dalla Micromed. Si tratta di una pompa miniaturizzata strutturata in modo da poter garantire una portata ematica fino a 10l/min. Esso e' costituito da 4 componenti maggiori: la pompa, il sistema di acquisizione dati, il sistema di supporto domiciliare ed il controller. Il device consta di una pompa in titanio che e' in continuit  con una cannula di inflow anch'essa in titanio che normalmente si posiziona in ventricolo sinistro. Una cannula di outflow direziona il sangue in aorta ascendente. L'impeller   l'unica parte mobile del sistema ed   costituito da 6 lame con 8 magneti. L'impeller ruota con una velocit  tra 7500 e 12500 rpm generando un flusso ematico continuo anche superiore ai 10 l/min.

### INCOR



INCOR LVAD   prodotto da Berlin Heart. La via di inflow   ottenuta mediante cannulazione apicale del ventricolo sinistro, mentre l'outflow pu  essere posizionato in aorta ascendente o in aorta toracica discendente. L' Incor   alloggiato totalmente nel torace, al di sopra del diaframma e possiede una driveline che viene tunnellizzata all'esterno per emergere sul fianco destro del paziente. IL sistema poi comprende una unit  di controllo e due batterie che il paziente trasporta con se su una borsa a tracolla del peso di circa 2 Kg. L'aspetto pi  innovativo dell'Incor   rappresentato dal sistema propulsivo, contenuto all'interno di un piccolo box di titanio del peso di 200 grammi. La turbina dell'Incor, ruotando ad un massimo di 13000 giri riesce a produrre flussi sino a 5litri/minuto, ed   completamente sospesa all'interno di un campo magnetico e pertanto non   soggetta ad alcun tipo di attrito meccanico e pu  oscillare in senso assiale avvicinandosi rispettivamente al diffusore e al raddrizzatore di flusso che sono immobili. Di recente il produttore di Incor ha messo in atto una serie di implementazioni sul device che hanno riguardato il disegno delle lame del diffusore. Queste peculiarit  tecniche consentono di ipotizzare una potenziale durata "infinita" del VAD e lo rendono particolarmente attraente per la destination therapy. Altro aspetto innovativo di questo VAD   la possibilit  di ottenere in tempi brevissimi ampie variazioni della velocit  di rotazione permettendo in questo modo al sistema di adeguarsi correttamente alle oscillazioni del riempimento ventricolare sinistro in funzione dell'attivit  fisica svolta dal paziente.

## HEARTMATE II



HeartMate II LVAD, prodotto da Thoratec, e' un device intracorporeo a flusso assiale con sedi di inflow ed outflow identiche a quelle dell'Incor. La pompa a flusso assiale è un piccolo congegno consistente in una ventola a rotazione continua lungo un'asta centrale. Il sangue è attirato dalle lame ruotanti della ventola e spinto a 4 - 6 l/min con minima emolisi. Dal punto di vista tecnico il dispositivo si differenzia dall'Incor per la presenza di:

- uno snodo flessibile sulla cannula di inflow che grazie alla particolare elasticità dovrebbe muoversi in maniera solidale con la sistole cardiaca residua riducendo la formazione di flussi turbolenti.

Inoltre, esso dovrebbe garantire il corretto allineamento parallelo del maggior asse della cannula di inflow con il setto interventricolare anche in caso di ulteriore dilatazione ventricolare;

- una turbina bloccata in senso assiale poiché imperniata ai suoi estremi al diffusore ed al raddrizzatore di flusso per mezzo di cuscinetti ceramica-rubino e azionato magneticamente.

L'interfaccia rubino-ceramica viene continuamente irrigata da un film di sangue, minimizzando così l'attrito tra i due materiali e limitando la produzione di calore. Tale accorgimento permetterebbe di contenere da un lato l'emolisi, anche in virtù della particolare configurazione assunta dal flusso attraverso le lame del rotore e dall'altro limiterebbe i fenomeni di aggregazione piastrinica ( va segnalato che tale dispositivi necessitano nella pratica clinica di una anticoagulazione minore rispetto all'Incor)

## HEARTWARE



HeartWARE HVAD è prodotto dalla ditta HeartWare: si tratta di una pompa centrifuga a posizionamento intracorporeo, o meglio intra pericardico, in prossimità del cuore in virtù delle sue ridottissime dimensioni. Infatti la cannula di inflow in questo caso fa parte del device stesso garantendo una riduzione dello spazio occupato e riducendo di fatto lo spazio che intercorre tra la cavità ventricolare sinistra e il sistema propulsivo del VAD. Il rotore è sospeso all'interno della pompa mediante forze magnetiche ed idrodinamiche, e ruota a 2000-3000 rpm producendo flussi sino a 10 L/min.

## CAPITOLO 5.8.2

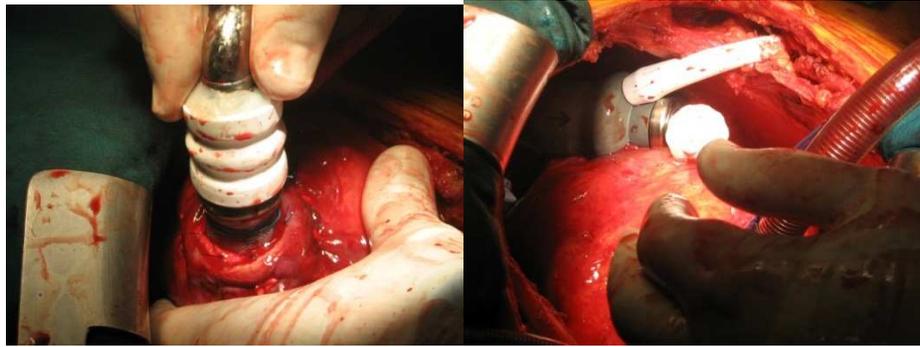
### LA NOSTRA TECNICA OPERATORIA

In questo paragrafo si affronta la tecnica chirurgica da noi adottata nell'impianto di un LVAD intracorporeo.

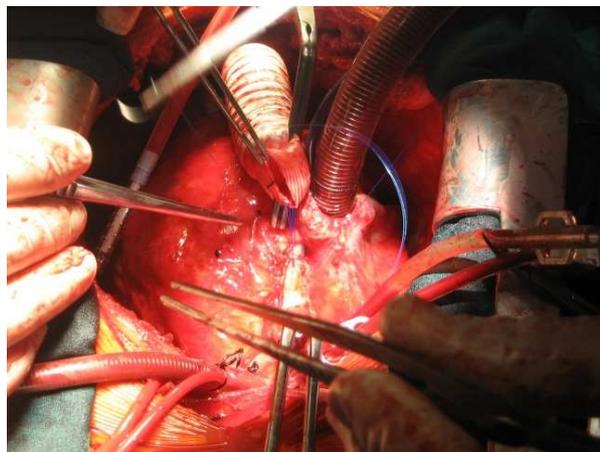
L'impianto di un sistema di assistenza meccanica cardiocircolatoria è eseguito in sala operatoria, in anestesia generale con un monitoraggio emodinamico invasivo (pressione arteriosa, atriale destra ed in alcuni casi polmonare mediante catetere di Swan Ganz).

L'accesso alle strutture interessate si ottiene, di norma, attraverso una sternotomia mediana longitudinale completa. Dopo l'esplorazione del mediastino e l'eparinizzazione sistemica, il paziente è connesso al circuito della circolazione extracorporea. Fino al 2004-2005, l'intervento veniva condotto in arresto cardioplegico con l'utilizzo della cardioplegia ematica fredda come soluzione di preservazione. Successivamente la procedura è sempre stata eseguita a cuore battente.

La temperatura corporea, salvo eccezioni, è mantenuta intorno ai 36-37 gradi centigradi (nasofaringea). L'alloggiamento del sistema dipende dal tipo di VAD e soprattutto dalle sue dimensioni. Nei device intracorporei di ultima generazione, è sufficiente una tasca intratoracica per l'alloggiamento della pompa. Spesso è necessaria l'apertura della pleura sinistra. L'apice del ventricolo sinistro, sede ideale per il posizionamento della cannula di inflow, è esposto tramite l'utilizzo di alcune garze posizionate a livello diaframmatico. Con strumenti appositi, si esegue la ventricolotomia sinistra e si procede all'ispezione del cavo ventricolare (per verificare la presenza di trombi). Si posizionano quindi dei punti transmurali ad U con pledget sul versante esterno del ventricolo che successivamente vengono applicati all'anello di sutura della cannula di inflow che quindi viene inserita nel ventricolo e solidarizzata ai margini di resezione con nodi multipli (Fig A). È questo un punto cruciale dell'intervento che può incidere profondamente sul futuro decorso del paziente. La cannula dovrà infatti trovarsi, almeno idealmente, al centro del ventricolo, il più equidistante possibile dalle pareti ventricolari. Il pericolo da evitare è che l'orifizio della cannula di inflow vada ad adagiarsi sulle pareti provocando un fenomeno di suzione sulla parete stessa. Tale evenienza porterebbe inevitabilmente ad una significativa riduzione del flusso, ed alla necessità di reintervenire chirurgicamente sul paziente.



**Fig. A:** La cannula di inflow è posizionata a livello dell'apice ventricolare sinistro. Successivamente la pompa è alloggiata in una tasca intratoracica.



**Fig. B:** In clampaggio aortico tangenziale, si esegue l'anastomosi tra la cannula di outflow e l'aorta ascendente



**Fig. C:** Corretto posizionamento intrapericardico del sistema di assistenza. Al termine dell'intervento, il device è separato dalla parete toracica tramite una membrana in goretex.

Si esegue così un primo spurgo dell'aria attraverso il device. Prese le dovute distanze, verificato il corretto alloggiamento della pompa (Fig. A), si procede all'anastomosi del condotto di outflow sulla convessità dell'aorta ascendente grazie all'utilizzo di un clamp aortico tangenziale (Fig. B e C). Connesse le cannule, si procede all'avvio graduale dell'assistenza meccanica ed al progressivo

svezzamento dalla circolazione extracorporea. Antagonizzato l'effetto dell'eparina con la protamina, si procede alla rimozione delle cannule per la CEC. L'emostasi, di solito prolungata, conclude la procedura che prevede successivamente l'impianto di 2 elettrodi epicardici temporanei sul ventricolo destro e 2 sull'atrio destro ed il posizionamento dei drenaggi toracici. L'uso di sostanze anti-aderenziali sotto forma di spray e di una membrana in goretex a copertura del device avviene routinariamente prima della chiusura sternale (Fig. C), al fine di ridurre la formazione di aderenze che notoriamente complicano la riapertura al momento del trapianto. L'intervento termina con la ricostruzione del sottocute e la sintesi cutanea. Strumento indispensabile per la valutazione intraoperatoria dell'impianto di un device è l'ecocardiografia transesofagea, la quale permette una perfetta visuale delle cavità cardiache e delle eventuali strutture artificiali al loro interno. Il doppler permette poi di valutare quantità e direzione del flusso, sia in prossimità della cannula di inflow che in corrispondenza dell'anastomosi dell'outflow sull'aorta. Il protocollo per la gestione della terapia anticoagulante e antiaggregante utilizzato presso il nostro centro è riassunto in tabella 8.

### CAPITOLO 5.8.3

#### GESTIONE POST-IMPIANTO [3,62, 68-70, 73-80]

La gestione postoperatoria a breve e a lungo termine dei pazienti sottoposti a impianto di supporto meccanico al circolo deve articolarsi in rapporto all'andamento clinico del paziente.

##### *Supporto emodinamico*

Nel primo postoperatorio, dopo lo svezzamento dalla circolazione extracorporea, il principale problema, assieme alla gestione del profilo emo-coagulativo, è controllare l'ipertensione polmonare e sostenere la funzione ventricolare destra (se non supportata meccanicamente), adeguando le condizioni di carico alle necessità di riempimento dell'assistenza sinistra impiegata. L'impostazione della terapia è simile a quella di supporto al ventricolo destro nel post-trapianto. La decisione di impianto di assistenza destra temporanea in caso di insufficienza acuta del ventricolo destro dovrebbe essere attuata nell'immediato post-impianto, al fine di aumentarne la probabilità di successo. Strumenti indispensabili sono il monitoraggio emodinamico (con catetere di Swan-Ganz, meglio se idoneo alla misurazione della frazione d'eiezione del ventricolo destro), la monitorizzazione cruenta della pressione arteriosa, la monitorizzazione della saturazione venosa mista in continuo, l'emogasanalisi e la misurazione della lattacidemia oltre naturalmente al monitoraggio della funzione del dispositivo di assistenza meccanica (portata ed altri parametri indicativi del funzionamento del device). Nel caso di una assistenza solo sinistra, va ricordato che, soprattutto nel post-operatorio (ma anche in seguito), un settaggio elevato del flusso del device (nel tentativo di aumentare la portata sistemica), può portare ad un più rapido riempimento ventricolare destro, e, l'aumento eccessivo del precarico destro, va inevitabilmente a sovraccaricare un ventricolo comunque debilitato sia dalla pregressa malattia, che dall'operazione cardiocirurgica. Un ventricolo destro sovraccaricato andrà incontro a dilatazione (da valutare e monitorare attentamente all'ecocardiogramma) e riduzione della gittata sistolica destra, con conseguente riduzione del precarico sinistro e, in definitiva, della portata sistemica. Il dispositivo, infatti, in assenza di un adeguato riempimento ventricolare sinistro, non avendo adeguato volume proporzionatamente all'elevata velocità impostata, può incorrere nel fenomeno di suzione. Alcuni device in commercio (e.g. INCOR) sono dotati di un software in grado di rilevare pressioni troppo negative all'interno del ventricolo sinistro, e quindi di diminuire/adequare la portata del device al fine di ridurre lo svuotamento del ventricolo.

In seguito, quando il paziente è mobilizzato, è necessario regolare il precarico (mantenendolo adeguato al riempimento del VAD, ma non tale da sovraccaricare il ventricolo destro) e ridurre il post-carico (con vasodilatatori per os), in maniera da ridurre la resistenza all'efflusso. Infatti,

mentre nei device pulsatili il volume di efflusso è fisso (ed è pari al volume del ventricolo artificiale) nei dispositivi a flusso continuo, la portata effettiva dipende sia dal numero delle rivoluzioni per minuto (rpm) della turbina/impeller, che dal postcarico, e quindi dall'ostacolo all'efflusso, seguendo una relazione direttamente proporzionale alle rpm e inversamente proporzionale alla pressione arteriosa media.

In generale, le aritmie anche maggiori (tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, perfino brevi periodi di asistolia) sono ben tollerate nei portatori di L-VAD / B-VAD. Tuttavia, mentre con dispositivi a flusso pulsatile (e.g. HeartMate I, Excor, Novacor) possono essere tollerate anche per ore con solo una modesta riduzione della portata, i pazienti con dispositivi a flusso continuo rimangono asintomatici per periodi più brevi (dai 5 ai 30 minuti, in relazione all'aritmia ed alla frequenza), che permettono comunque al clinico di intervenire senza eccessiva emergenza. I portatori di VAD possono essere defibrillati con comuni defibrillatori esterni, e la maggior parte degli ICD e pacemaker in uso sono compatibili con i principali tipi di VAD; questa compatibilità va comunque verificata caso per caso con le aziende produttrici.

Una riduzione temporanea della portata può anche verificarsi durante il passaggio dal clino all'ortostatismo, o durante la manovra di Valsalva. Nei pazienti con supporto meccanico al circolo (soprattutto a flusso continuo) sembra che i barocettori vascolari impieghino più tempo ad adeguare il tono arteriolare ai cambi di postura e di volemia. Altra situazione frequente è la breve riduzione della portata durante la flessione del torace sull'addome, soprattutto in relazione alla collocazione, alla lunghezza, e alla rigidità delle cannule di afflusso e di efflusso.

### ***Terapia farmacologia ottimizzata***

Usciti dal periodo critico delle cure intensive, e terminata la necessità di farmaci e.v. per il supporto emodinamico, la terapia del paziente passa completamente per os. Essa deve, al tempo stesso, essere il più semplice possibile e contemplare i farmaci indispensabili per le altre patologie di cui il paziente è affetto. Ci troveremo quindi di fronte a possibili interazioni farmacologiche con la terapia anticoagulante e antiaggregante (di cui se ne parlerà più dettagliatamente nel paragrafo specifico), ed è quindi indispensabile indagare attentamente metabolismo e clearance di tutti i farmaci assunti dal paziente.

- ***ACE-Inibitori/ARB***: da utilizzare per modulare la pressione arteriosa, soprattutto nei pazienti con L-VAD a flusso continuo, dove, per evitare ipotensione ortostatica, il target della pressione arteriosa media deve necessariamente rimanere stabile attorno ai 70 mmHg (valore che va comunque adeguato alla taglia ed alle necessità del paziente). È sconsigliata la somministrazione nelle prime ore del mattino, quando, a causa del flusso continuo, i barocettori del paziente non sono ancora

reattivi ai cambi di postura (con conseguenti episodi di ipotensione ortostatica). Nei pazienti con scarsa probabilità di recovery (e.g. eziologia post-ischemica e tempo in assistenza >12 mesi), valutare attentamente l'eventuale impatto sull'insufficienza renale, ed, eventualmente, sostituire con un Ca<sup>++</sup>-antagonista o altro vasodilatatore.

- Betabloccanti: trovano indicazione soprattutto come agenti bradicardizzanti (FC > 110-120 bpm), e antiaritmici. È consigliato titolarlo alla massima dose tollerata dal paziente solo quando è ragionevole attendersi un reverse remodelling tale da permettere l'espianto del device (*bridge to recovery*). Al contrario, alcuni centri ne sconsigliano l'utilizzo nei pazienti in cui non sia possibile attendersi un recovery o non ce ne sia indicazione come antiaritmico, a causa dell'impatto che questa categoria di farmaci ha generalmente sulla qualità di vita (astenia e attività sessuale in primis). In alternativa, qualora vi fosse un razionale, è possibile utilizzare la digitale o un altro agente bradicardizzante o antiaritmico.

- Diuretici: da utilizzare per raggiungere una adeguata volemia del paziente. Vanno dosati con cura evitando che stati di congestione periferica da ipovolemia, corretti con eccessive dosi di diuretico, si trasformano prontamente in stati di ipovolemia.

- Complessi vitaminici e integratori alimentari: lo stato nutrizionale di questi pazienti deve costituire una priorità. L'impianto di un supporto meccanico al circolo è gravato da un elevato costo biologico, e l'utilizzo di integratori alimentari multi-calorici e multi-proteici aiutano il paziente a recuperare più rapidamente una adeguata quantità di massa magra (45). I cibi ricchi di vitamina K influiscono sull'efficacia anticoagulante dei farmaci dicumarolici. Un adeguato controllo dell'assunzione di questa vitamina con la dieta, permette in molti casi di non avere fluttuazioni significative dei valori di INR.

### ***Controllo della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica***

L'ampia superficie di materiale non biologico e la presenza di protesi valvolari (quest'ultime presenti solo nei dispositivi a flusso pulsatile), rendono necessario l'impiego di terapia anticoagulante/antiaggregante nel breve e nel lungo periodo, allo scopo di prevenire il rischio di trombo-embolia. Esso, assieme alle infezioni, costituisce la maggior causa di morbidità a medio-lungo termine nei pazienti con una MCS. Per contro, la superficie di tessuti cruentata durante l'impianto del device e l'ampia attivazione dei mediatori dell'infiammazione (pro-scoagulanti), espone questi pazienti, almeno nei primi giorni, ad un elevato rischio di revisione chirurgica per sanguinamento (46), 5 volte maggiore che nei pazienti operati di cardiocirurgia maggiore (47). A lungo termine, invece, permane il rischio di emorragie intracraniche. Il mantenimento dell'equilibrio del sistema della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica è pertanto di

importanza fondamentale. Dal punto di vista terapeutico, sono necessari sia farmaci in grado di modulare l'emostasi primaria (aggregazione piastrinica), quali l'acido acetil-salicilico (ASA), il dipyridamolo e, in casi selezionati, il clopidogrel, sia molecole che agiscono sull'emostasi secondaria, come eparina (frazionata e non frazionata), argatroban e simili (solitamente utilizzati solo in caso di HIT) per la via intrinseca della coagulazione, e i classici dicumarolici per quella estrinseca (Vedi Fig. D).

Il protocollo impiegato c/o il nostro Centro è riassunto in Tabella 8. Per la monitorizzazione dell'emostasi (Fig. E) si dovrà ricorrere a indicatori classici, quali la normale conta piastrinica, gli indici emocoagulativi (come il PTT, l'INR, il fibrinogeno, l'antitrombina III e il D-Dimero), e strumenti più complessi (e costosi) quali l'aggregometria e il TEG (Tromboelastogramma). Tutti i risultati ottenuti vanno letti in una visione d'insieme che ci permette di valutare attentamente il rischio trombo-emorragico del paziente. L'aggregometria ci permette infatti di valutare, ed eventualmente adeguare, la funzione piastrinica, indipendentemente dal numero di piastrine (90.000 piastrine funzionanti possono essere più pericolose/utili di 400.000 piastrine che non degranulano), e dai farmaci antiplastrinici utilizzati al momento (potendo testare l'attività piastrinica settorializzata per le principali vie di aggregazione su cui agiscono i farmaci attualmente in nostro possesso). Il TEG, invece, fornisce informazioni indispensabili per monitorare il profilo emocoagulativo globale in presenza/assenza di farmaci che ne variano l'attività in diversi punti della cascata coagulativa.

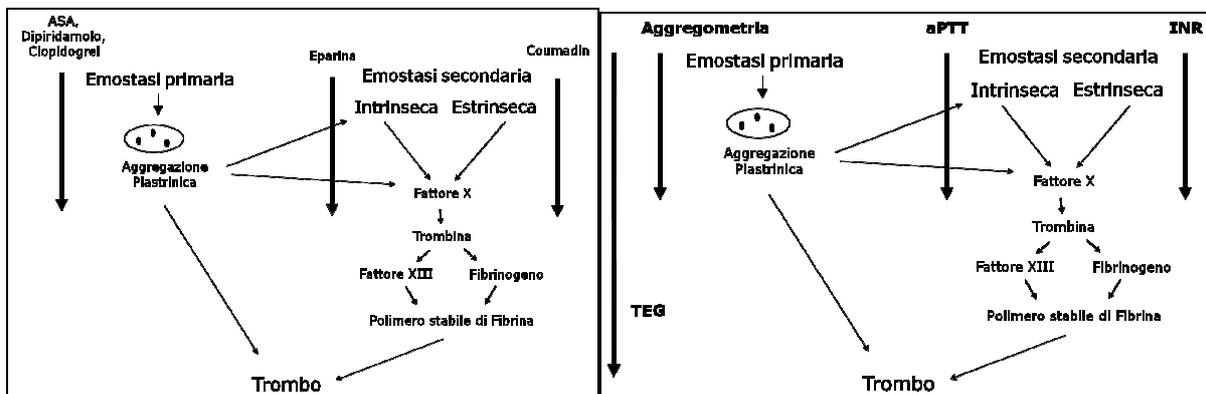


Fig. D

Fig. E

### ***Profilassi delle infezioni***

La profilassi antibiotica nel periodo perioperatorio viene attuata con cefuroxime 1gr/24h, vancomicina 500mgx3/24h (modificabile in base alla funzionalità renale ed alla vancocinemia) e sterilizzazione intestinale selettiva (colimicina-gentamicina-amfotericina B) fino all'estubazione. La terapia antimicrobica mirata addizionale viene somministrata solo per infezioni documentate. Il monitoraggio microbiologico comprende:

- tamponi colturali dei tramiti delle cannule o del cavo transcutaneo di alimentazione (ogni 24 ore durante la prima settimana, successivamente settimanalmente o più di rado, e in rapporto all'aspetto della cute e del sottocute e/o alla presenza di febbre) e dei tubi di drenaggio toracici (ogni 24 ore fino a rimozione);
- urinocoltura ed esame colturale dell'escreato ogni 3 giorni durante la fase intensiva; successivamente in rapporto all'andamento clinico, radiologico e di laboratorio;
- sostituzione ed esame colturale delle linee di monitoraggio cruenta ogni 7 giorni; coltura delle linee di infusione alla loro rimozione.

L'analisi dei dati del registro INTERMACS ha evidenziato le infezioni come prima causa di morte a lungo termine (>1 mese) nei pazienti impiantati con L-VAD impiantati tra il Giugno 2006 e Luglio 2009 (20% dei decessi).

Per questo motivo una particolare cura va posta per limitare il traumatismo esercitato sulla cute circostante dalle cannule di afflusso e di efflusso nei sistemi paracorporei, e dal cavo di alimentazione transcutaneo nella maggior parte dei sistemi impiantabili. Nella nostra esperienza, proprio le infezioni del tramite cutaneo del cavo di alimentazione, risultano essere la maggiore complicanza a lungo termine, soprattutto ora che l'avanzare della tecnologia dei materiali e l'aumentare dell'esperienza ha permesso di ridurre gli eventi tromboembolici. In alcuni centri, quando la terapia antibiotica non risulta più essere efficace nel controllare l'infezione del tramite cutaneo, prospettandosi un quadro clinico di mediastinite, viene eseguita una toilette chirurgica del mediastino con apposizione dell'omento nel mediastino anteriore e successivi lavaggi intratoracici con betadine diluito. Qualora possibile, l'unica alternativa rimane il trapianto cardiaco urgente. Per questo motivo le strategie preventive devono ricoprire un ruolo di primaria importanza. Un primo accorgimento, attuato da alcuni centri, consiste nel prolungare il tragitto del cavo nel sottocute facendogli percorrere una ulteriore ansa nella parete addominale. Dopo l'impianto è invece di cruciale importanza eseguire medicazioni nel modo più sterile possibile e meno traumatizzante per la cute, coprendo il tramite cutaneo con garze sterili, ma cercando di ridurre al minimo la quantità di cerotto a contatto con il cavo e con la cute. Il cavo, dovrà poi essere mantenuto il più fermo possibile in prossimità della medicazione, in modo da evitare traumatismi e decubiti, facilmente aggredibili dai patogeni della normale flora batterica cutanea.

### ***Gestione domiciliare***

La preparazione alla gestione domiciliare del portatore di LVAD inizia quando il paziente è emodinamicamente stabile in sola terapia orale e mobilizzato in corsia. La preparazione prevede:

- Riabilitazione motoria progressiva;

- Informazione del paziente e dei suoi familiari relativamente a:
  - uso del caricabatteria e sostituzione delle batterie;
  - connessione del VAD all'alimentazione di rete (quando prevista);
  - uso della consolle domiciliare (uguale o diversa rispetto a quella in uso in Ospedale a seconda del sistema impiegato);
  - registrazione quotidiana dei parametri del VAD e dei principali parametri vitali;
  - riconoscimento, gestione, e modalità di segnalazione di eventuali allarmi;
  - medicazione del tramite cutaneo del cavo di alimentazione;
  - assunzione della terapia;
- rete di reperibilità 24 ore su 24 del personale ospedaliero specializzato;
- verifica a domicilio del paziente dell'idoneità dell'impianto elettrico e del luogo previsto per la collocazione della consolle e del caricabatteria;
- preparazione graduale del paziente e dei familiari alla dimissione dall'Ospedale, attraverso uscite dapprima brevi nei dintorni dell'Ospedale, poi più lunghe con passeggiate fuori dall'Ospedale e con soggiorno diurno presso la propria abitazione.

Quando il paziente è a domicilio, vengono programmati controlli bisettimanali, settimanali o quindicinali presso l'Ospedale, tenendo conto delle condizioni cliniche, dell'autonomia gestionale, del periodo trascorso dall'impianto e della distanza del domicilio del paziente dal Centro. Tali controlli sono finalizzati all'aggiustamento della terapia anticoagulante/antiaggregante, alla verifica dell'andamento dei parametri emodinamici e del compenso, alla sorveglianza della comparsa di eventuali infezioni o altre complicanze, e alla verifica dello stato del tramite del cavo di alimentazione. L'Ospedale di riferimento deve essere in grado di far fronte alle eventuali complicanze (per lo più neurologiche, infettive, o legate a sanguinamento) con servizi diagnostici e personale specializzato sempre disponibili.

Al domicilio, e in assenza di controindicazioni specifiche, il paziente portatore di VAD potrà tornare a condurre una vita assolutamente normale, con la sola esclusione degli sport da contatto (e.g. calcio, boxe), e della possibilità di immergersi in acqua (al momento questo è possibile solo con il modello Jarvik 2000, dotato di innesto retro auricolare del cavo di alimentazione VAD, e di una apposita prolunga del cavo per permettere al paziente di allontanarsi di qualche metro dal punto in cui è posizionato il controller con le batterie. In questo caso, il paziente può quindi immergere il proprio corpo in acqua ad esclusione della testa).

Il paziente, qualora in condizioni cliniche adeguate, potrà anche tornare al lavoro e condurre una vita di relazione normale, compresa l'attività sessuale.

## CAPITOLO 5.8.4

### ANALISI STATISTICA E RISULTATI

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il software di statistica SPSS 13.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Le variabili continue sono state espresse come media  $\pm$  deviazione standard e sono state correlate con il *t* test a due code. Le variabili categoriche sono state analizzate con il test  $\chi^2$  o il test di Fisher, quando appropriato. Un valore  $P < 0.05$  è stato considerato significativo. Le analisi di sopravvivenza sono state calcolate usando la tecnica attuariale di Kaplan-Meier. Le correlazioni tra sottogruppi sono state realizzate mediante log-rank test.

### RISULTATI

I risultati intraoperatori sono riassunti in tabella 2. Settantasei VAD sono stati utilizzati (vedi tabella 2) dal 2002 al 2011; in 27 pazienti è stato utilizzato un Heart Mate II, in 18 pazienti un De Bakey, in 10 un Incor. Altri sistemi sono stati impiantati in un minor numero di pazienti. In 6 pazienti è stato utilizzato un device a breve termine (Impella). In 63 pazienti è stato utilizzato un sistema a flusso continuo ed in 13 un flusso pulsato. La sede di impianto è stata intratoracica in 64 pazienti, addominale in 9 ed extracorporea in 3 pazienti. In 6 casi, l'impianto del VAD è stato associato ad un'altra procedura cardiocirurgica: 2 suture della valvola aortica, 1 sostituzione valvolare aortica con protesi biologica, 1 plastica della valvola tricuspide, 1 chiusura dell'auricola sinistra ed 1 chiusura di un forame ovale pervio. In 29 casi l'intervento è stato eseguito in arresto cardioplegico mediante l'utilizzo di cardioplegia ematica fredda come soluzione di preservazione. Dal 2004-2005 la procedura viene eseguita in circolazione extracorporea a cuore battente. In tre pazienti è stato necessario l'impianto di un contropulsatore aortico per instabilità emodinamica peri-procedurale. Il trattamento medico dei pazienti in VAD prevedeva l'utilizzo di eparina endovena, integrata appena possibile da Coumadin ed aspirina. In alcuni pazienti è stata utilizzata una doppia antiaggregazione mediante l'uso di ticlopidina o plavix. Frequentemente, ai farmaci suddetti si associa un trattamento con Persantin e Trental.

L'equilibrio della coagulazione è precario nell'immediato periodo postoperatorio. Nella nostra esperienza, 7 pazienti (9,2%) hanno affrontato una ri-sternotomia per sanguinamento profuso. In due casi abbiamo assistito ad un arresto improvviso della pompa; in entrambi i casi era stato utilizzato un De Bakey. In un caso è stato necessario provvedere al supporto circolatorio mediante l'instaurazione di un ECMO veno-arterioso femoro-femorale.

La mortalità ospedaliera è stata nel complesso del 26,3%. Le cause di morte sono conseguenza di una severa insufficienza cardiaca (4 pazienti), ictus emorragico (4 pazienti), insufficienza

multiorgano (4 pazienti), insufficienza respiratoria (4 pazienti), shock settico (2 pazienti), emorragia esofagea ed intratoracica (1 paziente rispettivamente).

L'impatto sugli organi splancnici dei sistemi di assistenza meccanica non è irrisorio tanto che la creatinina media alla dimissione risultava 1,56 mg/dl e la bilirubina totale di 3,93 mg/dl. Le complicanze intraospedaliere sono riassunte in tabella 3. In 10 pazienti l'impianto del VAD è stato seguito da trapianto cardiaco durante lo stesso ricovero. La degenza media intraospedaliera è stata di 53,6 giorni.

Al Follow-Up, 8 pazienti hanno ricevuto un secondo VAD per arresto della pompa (3 pazienti), per malfunzionamento/infezione (4 pazienti), o per insufficienza cardiaca post trapianto dopo un tempo medio di supporto di 444,2 giorni. In aggiunta ai 10 pazienti trapiantati in VAD durante lo stesso ricovero, altri 20 pazienti sono stati sottoposti a trapianto ortotopico con successo.

Tra le complicanze più frequenti dei VAD durante il follow-up si annoverano le infezioni del tramite cutaneo del cavo di alimentazione, i disturbi cerebrovascolari (vedi tabella 4).

Nella nostra esperienza, il tempo totale di assistenza cardiocircolatoria è stato di 241,3 giorni (mediana 141 giorni, range 1-1689).

## CAPITOLO 5.8.5

### VAD COME BRIDGE AL TRAPIANTO

L'impianto di VAD come bridge al trapianto cardiaco rappresenta il cardine della nostra esperienza, con 64 pazienti (56 maschi, età media 45,3 anni) trattati negli ultimi dieci anni per cardiomiopatia dilatativa (38 pazienti), ischemica (24 pazienti), miocardite (2 pazienti).

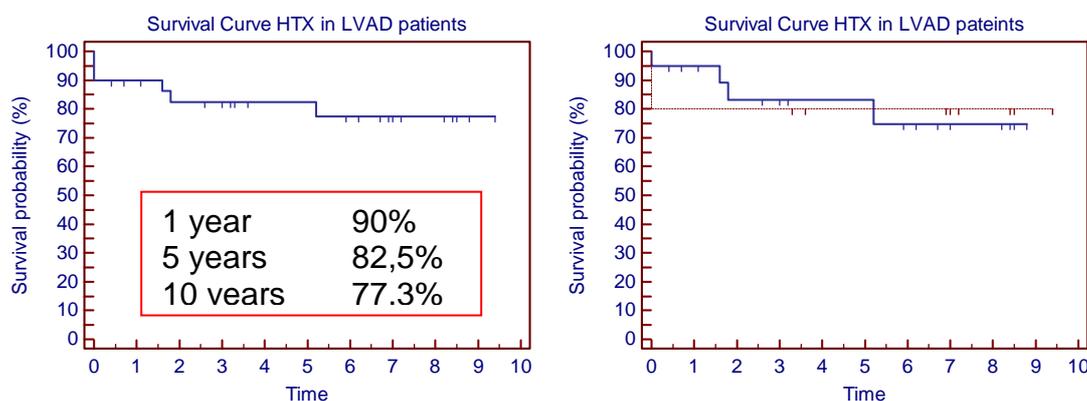
Dieci pazienti sono stati trapiantati durante lo stesso ricovero del VAD ed altri 20 durante il FU. Le pompe utilizzate sono state il De Bakey (9 pazienti), Incor e Novacor (entrambe 5 pazienti), Heart Mate II (4 pazienti), Impella (3 pazienti), Medos (2 pazienti), Best Beat e TCI HM (1 paziente entrambi). Il tempo di supporto mediano pre-trapianto è stato di 176,5 giorni (intervallo 2-835). I valori medi di creatininemia e bilirubinemia totale pre-trapianto erano di  $1,3 \pm 0,9$  e  $1,64 \pm 2,4$  mg/dl. Altre caratteristiche preoperatorie sono riportate in tabella 5.

L'età media dei donatori (23 maschi e 7 femmine) era di  $41,8 \pm 12,5$  anni. Le cause di morte erano emorragia cerebrale in 20 pazienti e politrauma in 10 pazienti.

Al momento del trapianto, abbiamo proceduto all'isolamento dei vasi femorali in 18 pazienti.

Nonostante ciò il sito di cannulazione preferenzialmente utilizzato per la circolazione extracorporea è stato aortobicavale in 26 pazienti. I tempi di clampaggio e circolazione extracorporea sono stati di  $115,9 \pm 33,9$  e  $209,4 \pm 50,5$  minuti. Il tempo di ischemia totale è stato di  $196,4 \pm 60,8$  minuti.

Il tempo di degenza media in terapia intensiva post trapianto è stato di  $9,2 \pm 4,7$  giorni. In due casi è stato utilizzato un contropulsatore aortico per il divezzamento dalla circolazione extracorporea. In un caso è stato impiantato un VAD subito dopo il trapianto per un'insufficienza cardiaca acuta dell'organo impiantato. Tre sono stati i decessi ospedalieri (insufficienza multiorgano in due pazienti ed insufficienza del graft in un altro). Tre pazienti sono deceduti al follow-up (rigetto umorale in due pazienti e shock settico in un caso). Un paziente è stato ritrapiantato dopo 8 anni. Tutti i risultati postoperatori e le complicanze al follow-up sono riassunte in tabella 6. Di seguito riportiamo le curve di sopravvivenza dei pazienti in VAD trapiantati e quella relativa ai due gruppi (VAD-trapianto stesso ricovero vs. VAD-trapianto in ricoveri diversi)

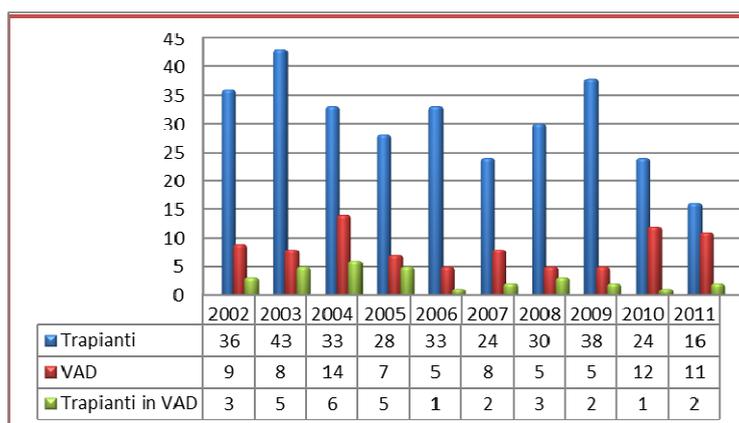


## CAPITOLO 5.8.6

### BRIDGE AL TRAPIANTO: ANALISI DI DUE EPOCHE DIVERSE (2002-06 VS. 2007-11)

Abbiamo analizzato quindi la nostra esperienza nel bridge al trapianto cardiaco dividendo l'ultimo decennio in due quinquenni (200-2006 vs. 2007-2011) nel tentativo di valutare le eventuali differenze nel tempo in termini di caratteristiche cliniche preoperatorie dei pazienti, tecnica chirurgica, risultati perioperatori ed al follow-up e di verificare se, a causa della riduzione del numero di donazioni d'organo e di conseguenza del numero di trapianti, i VAD impiantati come bridge al trapianto si stiano in realtà comportando come terapia definitiva (destination therapy). Nel periodo 2002-2006 sono stati eseguiti nel nostro centro 173 trapianti di cuore (media 34,6/anno) mentre nel 2007-2011 ne sono stati eseguiti 151 (media 30,2/anno) con una riduzione complessiva del 12,8%. Il numero di VAD impiantati è rimasto stabile: nel 2002-2006 e' stato di 43 (33 bridge al trapianto) contro i 41 del 2007-2011 (31 bridge al trapianto). Il rapporto tra numero di trapianti in VAD e numero totale di trapianti eseguiti è stato 12,7% nel 2002-06 contro il 5,3% nel periodo 2007-11 (Fig. F).

**Fig. F:** Analisi annuale dell'attività cardiocirurgica nel campo VAD e trapianti



Tutti i dati relativi al confronto tra le due epoche in studio sono riportati nella tabella 7. I pazienti operati nel periodo 2002-06 presentavano delle condizioni cliniche precedenti l'impianto del VAD più precarie, basti pensare che 12 pazienti giungevano all'intervento in ventilazione meccanica assistita e contropulsazione aortica (contro i 3 intubati e 10 contropulsati nel periodo 2007-2011) e che un quadro di disfunzione renale (creatinina > 1,5) ed epatica (bilirubina >2mg/dl) era presente in 8 ed 11 pazienti rispettivamente (contro i 4 e 4 del 2007-11). Dal punto di vista tecnico, si è assistito nel corso degli anni ad un sempre maggiore utilizzo dei sistemi a flusso continuo con un quasi abbandono del flusso pulsato, ed alla preferenza di pompe sempre più piccole ad impianto intratoracico piuttosto che addominale o addirittura paracorporeo. Nello specifico, dal 2002 al 2006 sono stati impiantati 12 De Bakey, 8 Novacor, 6 Incor, 3 Medos, 3 Impella Recover 100, 1 TCI

Heart Mate mentre nel periodo 2007-2011 abbiamo utilizzato 22 Heart Mate II, 4 De Bakey, 3 Incor, 1 Best Beat New Cortech e 1 HeartWare. Nel periodo 2002-06, gli interventi erano eseguiti prevalentemente in arresto cardioplegico (cardioplegia ematica fredda, ripetuta ogni 20 minuti) con 20 casi su 33 mentre nel periodo successivo l'intervento è stato condotto prevalentemente a cuore battente (6 arresti cardioplegici su 31). La durata degli interventi è diminuita così come il tempo di clampaggio quando eseguito (rispettivamente 110,3 vs 91,8 e 48,7 vs 40,3 minuti). La mortalità ospedaliera è passata dal 25,8% (8 pazienti su 33) al 9,7% (3/31). La degenza media ospedaliera è rimasta sostanzialmente sovrapponibile (58,3 vs. 57,5 giorni). Il trapianto cardiaco in pazienti portatori di un sistema meccanico di supporto è stato eseguito durante lo stesso ricovero in 8 (2002-06) ed in 2 (2007-11) pazienti,  $P=0,08$ . Nel complesso sono stati trapiantati 22 (2002-06) vs. 8 (2007-11) pazienti. La durata totale di assistenza pre trapianto è passata da 195,8 a 309,3 giorni,  $P=0,19$ . In altri termini, negli ultimi 5 anni, i pazienti in VAD attendono un cuore idoneo per un tempo quasi doppio di quello dei pazienti trattati nel quinquennio precedente. Questo fa sì che solo 1 paziente del periodo 2002-06 sia ancora in VAD contro i 17 del periodo 2007-11,  $P=0,001$ . I risultati ottenuti nei pazienti trapiantati in VAD sono molto soddisfacenti con una mortalità ospedaliera del 13,6% (2002-06) e dello 0% (2007-11). La sopravvivenza al follow-up dei pazienti trapiantati in VAD è 90, 82,5 e 77,3% a 1, 5 e 10 anni.

## CAPITOLO 5.8.7

### TABELLE

**Tabella 1. Profilo clinico dei pazienti (pre- VAD)**

<b>Variabili</b>	
Numerototale di pazienti	76
Sesso (M/F)	66(86,8)/10(13,2)
Eta' media $\pm$ DS (anni)	51 $\pm$ 12,4
Cardiomiopatiadilatativa	42 (55,3)
Cardiomiopatiaischemica	31 (40,8)
Miocardite	3 (3,9)
Inotropi e.v.	60 (78,9)
Ipertensione polmonare	34 (44,7)
IABP	30 (39,5)
Ventilazione meccanica assistita	20 (26,3)
ECMO	1 (1,3)
Precedente intervento cardiocirurgico	4 (5,3)
Frazione d'eiezione	19,7 $\pm$ 4,4
Creatinina	1,19 $\pm$ 0,5
Creatinina > 1,2	27 (35,5)
Creatinina > 2	4 (5,3)
Bilirubina Totale	1,39 $\pm$ 1,1
Bilirubina Tot > 1	38 (50)
Bilirubina Tot > 2	12 (15,8)

**Tabella 2. Dati intraoperatori**

<b>Variabili</b>	
<b>VAD utilizzati</b>	
Heart Mate II	27
De Bakey	18
Incor	10
Novacor	8
Impella	6
Medos	3
HeartWare	2
Best Beat New Cortech	1
TCI Heart Mate	1
<b>Sede di impianto</b>	
Toracica	64
Addominale	9
Extracorporea	3
<b>Tipo di Flusso</b>	
Pulsatile	13
Continuo assiale	61
Continuo centrifugo	2
<b>Sito di cannulazione per CEC</b>	
Aorto-atriale	69
Aorto-bicavale	4
Femoro-femorale	3
Temperatura (gradi centigradi)	34,4 ± 3,8
Arresto Cardioplegico (sol. ematica fredda)	29
Tempo di CEC	98 ± 35,4
Tempo di clampaggio	46,5 ± 14,9
<b>Procedure associate</b>	
Sutura valvola aortica	2
SVAoBio	1
Plastica della valvola tricuspide	1
Chiusura PFO	1
Chiusura auricola sx	1

**Tabella 3. Risultati perioperatori**

<b>Variabili</b>	
<b>Intraospedalieri</b>	
Riaperture per sanguinamento	7
IABP	3
Arresto del device	2
ECMO	1
Impianto di un secondo VAD	1
Insufficienza renale acuta	6
Dialisi temporanea	4
Ictus ischemico	2
Disfunzione epatica	8
Febbre prolungata	11
Polmonite	4
Infezione tramite cutaneo del cavo	3
Infezione della ferita sternale	1
Allarme per bassi flussi	2
Emolisi significativa	2
Squilibriopsichiatrico	3
Stenosi tracheale	1
Degenza ospedaliera	53,6 ± 41,1
Mortalità ospedaliera	20
Creatinina alla dimissione	1,56 ± 1,73
Bilirubina Totale alla dimissione	3,93 ± 9,5

**Tabella 4. Risultati al FU**

<b>Variabili</b>	
<b>Follow-Up</b>	
Arresto del device	4
Impianto di un secondo VAD	8
Tempo tra VAD2 e VAD1	444,2 ± 516,4
Ictus ischemico	2
Ictus emorragico	1
Ricovero per scoagulazione inadeguata	3
Sepsi	1
Polmonite	2
Infezione tramite cutaneo del cavo	5
Allarme per bassi flussi	6
Mortalità	12
Trapianto cardiaco	20
Tempo totale di Supporto VAD (giorni)	241,3 ± 299,9
Creatinina all'ultimo controllo	1,9 ± 1,7
Bilirubina Tot. All'ultimo controllo	3,3 ± 6,3

**Tabella 5. Caratteristiche preoperatorie dei pazienti in VAD trapiantati**

<b>Variabili</b>	
<b>Numero di pazienti</b>	30
Ventilazione meccanica	11 (36,7)
IABP	11(36,7)
Disfunzione renale	7 (23,3%)
Disfunzione epatica	11 (36,7)
Frazione d'eiezione	20,6 ± 4,6
Ipertensione polmonare	15 (50%)

**Tabella 6. Risultati postoperatori e Complicanze al FU dei pazienti in VAD trapiantati**

---

<b>Variabili</b>	
<b>Intraospedalieri</b>	
Degenza in terapia intensiva (giorni)	9,2 ± 4,7
Degenza ospedaliera post trapianto (giorni)	34,1 ± 1,4
Arresto del device	2 (6,6)
VAD post HTX	1 (3,3)
Riapertura per sanguinamento	3 (10)
Stroke	1 (3,3)
<b>Disfunzione renale</b>	
Creatinina >1,5 mg/dl	8 (26,7)
Creatinina > 2 mg/dl	3 (10)
Dialisi	1 (3,3)
<b>Disfunzione epatica</b>	
Bilirubina > 3 mg/dl	5 (16,7)
<b>Complicanze al FU</b>	
Re-trapianto	1 (3,7)
Reintervento per pericardite	1 (3,7)
Vasculopatia del graft	3 (11,1)
Disfunzione lieve moderata del graft	4 (14,8)
Impianto di Pace Maker	2 (7,4)
Episodi di rigetto	11 (40,7)
Stroke	1 (3,7)
Tumore	1 (3,7)
<b>Disfunzione renale</b>	
Creatinina > 2mg/dl	6 (22,2)
Dialisi	2 (7,4)
<b>Disfunzione epatica</b>	
Bilirubina > 2mg/dl	5 (18,5)
Ultima Frazione d'eiezione	56,9 ± 10,7

---

**Tabella 7. Analisi univariata relativa ai due periodi dello studio**

<b>Variabili</b>	<b>2002-2006 (33)</b>	<b>2007-2011 (31)</b>	<b>P</b>
SessoMaschile	27	29	0.25
Eta' media $\pm$ DS (anni)	47.5 $\pm$ 12.4	50.1 $\pm$ 10.2	0.36
<b>Patologia di base</b>			
CMIO dilatativa	18	20	0.45
CMIO ischemica	13	11	0.8
Miocardite	2	0	0.23
Ventilazione meccanica	12	3	0.01
Contropulsazione aortica	12	10	0.67
Creatinina > 1,5mg/dl	8	4	0.23
Bilirubina tot > 2mg/dl	11	4	0.07
Reintervento	0	3	0.1
Arrestocardioplegico	20	6	0.001
Tempo di CEC (min.)	110,3 $\pm$ 34	91,8 $\pm$ 37,3	0.82
Tempo di clampaggio aortico (min.)	48,7 $\pm$ 15,9	40,3 $\pm$ 10,7	0.91
Riapertura per sanguinamento	1	4	0.18
Tempo di degenza ospedaliera post VAD	58,3 $\pm$ 35,1	57,5 $\pm$ 47	0.93
Mortalità ospedaliera	8	3	0.18
VAD-Trapianto nello stesso ricovero	8	2	0.08
Trapianti in VAD	22	8	0.001
Tempo di supporto VAD pre trapianto (gironi)	195,8 $\pm$ 227,6	309,3 $\pm$ 128	0.19
Tempo di degenza ospedaliera post trapianto (giorni)	28,6 $\pm$ 19,2	40,4 $\pm$ 17,6	0,27
Mortalità ospedaliera dopo il trapianto	3	0	0.23
Mortalità al FU dopo il trapianto	2	1	0.31
Sopravvivenza post trapianto (anni)	6,6 $\pm$ 2,1	2,1 $\pm$ 1,2	0.12
Durata totale del supporto VAD (giorni)	225,5 $\pm$ 329,5	311,6 $\pm$ 253,9	0.24
Mortalità al FU (compresa quella post trapianto)	7	4	0.3
Necessità di un secondo supporto VAD	4	4	1.0
Pazienti in VAD in attesa di trapianto	1	17	0.0001

**Tab. 8 : Protocollo per il controllo della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica nei portatori di assistenza meccanica ventricolare.**

Esami di laboratorio:

- AP-INR, aPTT, conta piastrinica, fibrinogeno, antitrombina III plasmatica e serica, D-dimeri, alfa-2-antiplasmina, Ca ionizzato, tromboelastogramma (TEG) su sangue nativo e modificato con eparinasi, aggregometria piastrinica.
- o nel preoperatorio,
- o dopo la somministrazione di protamina,
- o all'arrivo in rianimazione,
- o tutti i giorni fino a stabilizzazione della terapia anticoagulante orale,
- o successivamente ogni 3-7-15 giorni,
- o in ogni momento quando necessari.

Preoperatorio:

- Valutazione assetto emocoagulativo;
- Sospensione anticoagulante orale 24-48 h prima;
- Se in terapia con eparina, sospensione della terapia all'arrivo in camera operatoria;
- Correzione dell'eventuale deficit di antitrombina III plasmatica,
- Dipiridamolo 20-40 mg/h iniziando, quando possibile, 12 ore prima dell'impianto;

Intraoperatorio:

- Dipiridamolo 20-40 mg/h
- Acido Tranexamico 15-30 mg/Kg pre-CEC;
- Antitrombina III 1000-2000 UI ad inizio CEC;
- Eparinizzazione in CEC con eparina non frazionata 300 UI/Kg e mantenimento di TCA > 460 sec;

- Neutralizzazione completa dell'eparina post-CEC con protamina secondo metodo di Bull;
- Acido Tranexamico 10-20 mg/Kg dopo la somministrazione di protamina e secondo i livelli di alfa-2-antiplasmina;
- Correzione deficit fattori emocoagulativi e controllo eparina residua o di rebound;

#### Postoperatorio:

- Dipiridamolo 20-40 mg/h
- Acido Tranexamico 3-10 mg/Kg secondo livelli di alfa-2-antiplasmina e iperfibrinolisi al TEG;
- Mantenimento livelli antitrombina III plasmatica > 80-100%
- Eparina basse dosi (100-300 UI/h) 12-36 h postop. secondo sanguinamento e TEG;

#### OBIETTIVO:

a) TPI (dal TEG) = 6-15

b) API (AT III pl. – AT III ser). = 25-45

- Pentossifillina 200 mg x 4/die ev se fibrinogenia > 400-600 mg/dl;
- Aspirina 100 mg/die dalla 3<sup>a</sup> giornata e se conta piastrinica > 100.000/mm<sup>3</sup>

#### Terapia di mantenimento e transizione ev?os:

- Dipiridamolo x os 400 mg x 2/die mantenendo l'infusione continua ancora per 24-48 h.
- Aspirina 100 mg/die
- Pentossifillina 400-800 mg x 2/die
- Dicumarolo per mantenere INR = 2.0-3.0;
- Enoxaparina 2000-8000 UI/ die sc:

#### OBIETTIVO:

a) TPI (dal TEG) = 6-15

b) API (AT III pl. – AT III ser). = 12-25

Ticlopidina 125-250 mg/die o clopidogrel 75 mg/die se trombocitosi, iperaggregabilità piastrinica, MA (dal TEG) > 70.

Legenda:

TPI (thrombodynamicpotentialindex): valuta lo stato emocoagulativo globale.

- normocoagulabilità ( TPI = 6-15 )
- ipocoagulabilità ( TPI < 6 )
- ipercoagulabilità (TPI > 15 )

API (AntithrombinPotential Index): valuta l'entità e l'efficienza della terapia antitrombinica. Valori normali: 35-45.

MA (Maximum amplitude): valuta la durezza del trombo che è dipendente dal numero e dalla funzione piastrinica e la sua interazione con la fibrina. Valori normali: 55-73.

CEC: Circolazione extracorporea

TCA: Tempo di coagulazione attivata

## CAPITOLO 5.8.8

### DISCUSSIONE

Nei capitoli precedenti è stata ampiamente illustrata la dimensione del problema scompenso cardiaco, e di come i progressi della terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT – Cardiac Resynchronization Therapy) uniti alla terapia medica ottimale (OMT – optimal medical therapy) abbiano notevolmente migliorato la prognosi e la qualità di vita nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Tuttavia circa il 4-5% di questi pazienti, nonostante OMT e CRT giunge a condizioni di scompenso cardiaco avanzato, e circa l' 1,5-2% presenta quadri di scompenso cardiaco refrattario. I pazienti con scompenso cardiaco avanzato hanno una mortalità del 35% a 1 anno e del 69% a 5 anni [81]. Quelli con scompenso cardiaco refrattario presentano una mortalità a 1 anno del 50-75% e a 2 anni superiore al 90% [82]. Sebbene terapie di palliazione emodinamica con inotropi domiciliari abbiamo dimostrato di essere in grado di ottenere un miglioramento della qualità di vita, esse non sono state in grado di migliorare la sopravvivenza, ma tendono, anzi, a peggiorarla [83]. È a questo punto che, in assenza di controindicazioni, è necessario pensare a sostituire o assistere la funzione di pompa del cuore, o con un trapianto o con l'impianto di un supporto meccanico.

Il trapianto di cuore rimane il trattamento “gold standard” per l'insufficienza cardiaca avanzata refrattaria alla terapia medica ed elettrica ma il progressivo aumento della prevalenza dei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata e refrattaria, ha portato a cercare alternative, anche temporanee al trapianto di cuore, e quindi ad un utilizzo più esteso di terapie chirurgiche non convenzionali quali l'impianto di un supporto meccanico al circolo.

I sistemi di assistenza meccanica al circolo possono essere utilizzati come trattamento ponte al trapianto (“bridge to transplant” o BTT) in pazienti in lista d'attesa, prima che le condizioni cliniche del paziente siano troppo scadenti per affrontare il trapianto stesso, o in pazienti non eleggibili a trapianto cardiaco per controindicazioni legate all'età del paziente, o alle sue condizioni cliniche (e.g. elevate resistenze polmonari). In questi pazienti non candidabili a trapianto, la terapia con assistenza ventricolare può essere considerata definitiva (“destination therapy” o DT) nel caso in cui la controindicazione al trapianto rimanga permanente; l'evidenza del vantaggio di tale strategia terapeutica deriva dall'analisi dei dati provenienti dallo studio REMATCH [84]. La sopravvivenza dei pazienti randomizzati alla terapia inotropica cronica veniva confrontata con quella dei pazienti con caratteristiche equivalenti sottoposti all'impianto del device Thoratec Heart Mate. A 6 e 12 mesi la sopravvivenza era del 39% e del 24% nel gruppo in terapia medica mentre nei pazienti destinati all'impianto di un Thoratec la sopravvivenza era del 60% e del 49%. Dallo stesso studio emerge che la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cronico senza necessità di terapia inotropica cronica era del 67% e del 40% a 6 e 12 mesi: tali dati riguardavano una fetta di pazienti con una età

media di 68 anni in IV classe NYHA. Da questi dati deriva la giustificazione razionale all'impiego della destination therapy nei pazienti in età avanzata, quindi non altrimenti candidabili al trapianto, e dipendenti dalla terapia inotropica, consentendo di ottenere un buon guadagno in termini di sopravvivenza. L'impianto di un VAD può diventare invece un ponte alla candidatura a TxC ("bridge to candidacy" o BTC) quando, dopo l'impianto, si assiste al miglioramento delle condizioni cliniche che lo avevano precedentemente controindicato. In una minoranza di pazienti si può assistere ad un recupero funzionale del ventricolo sinistro, con miglioramento della frazione d'eiezione, e riduzione dei diametri del ventricolo sinistro, delle pressioni di riempimento e delle resistenze vascolari polmonari. In questi casi diventa possibile espiantare il VAD lasciando che il cuore nativo torni a svolgere autonomamente la sua funzione; si parla di ponte al "weaning" o al "recovery" del ventricolo sinistro ("bridge to recovery" o BTR) e la condizione clinica più frequente è rappresentata dalle miocarditi acute.

Dopo l'applicazione di un VAD temporaneo, sono stati osservati notevoli miglioramenti del regime emodinamico ed una significativa riduzione dell'attivazione adrenergica e dell'elevazione dei peptidi natriuretici cardiaci nel plasma. Modificazioni istomorfologiche favorevoli sono state descritte dopo il decaricamento (unloading) ventricolare con i sistemi di assistenza meccanica. La riduzione del carico ventricolare è risultata associata ad un decremento del volume dei cardiomiociti del 20-30% e ad una riduzione della fibrosi miocardica. Sono stati anche descritti effetti di riduzione del processo di apoptosi. In cardiociti umani isolati, è stato osservato un miglioramento della contrazione e del rilasciamento dopo la riduzione di carico con i dispositivi di supporto circolatorio. Notevoli sono i riflessi positivi che l'applicazione dei VAD ha portato alle nostre conoscenze di fisiologia e fisiopatologia cardiovascolare. La tecnologia legata allo studio e allo sviluppo dei VAD ci sta insegnando molto in relazione alla biologia del miocardio ed al ruolo che il sovraccarico di pressione e il sovraccarico di volume svolgono nello sviluppo e nella progressione della disfunzione miocardica e dell'insufficienza cardiaca. Tuttavia, a tutt'oggi non vi è ancora accordo circa quale dispositivo possa rappresentare la soluzione ottimale nella maggior parte dei pazienti candidati all'applicazione di un VAD. In prospettiva, notevoli sono le potenzialità rivestite dall'introduzione di nuovi dispositivi miniaturizzati.

Nonostante i buoni risultati ottenuti, non bisogna dimenticare le complicanze correlate all'impiego di un device mono o bi ventricolare, che sono di vario genere ed essenzialmente dovute all'utilizzo dei sistemi stessi. In primo luogo le problematiche più significative sono quelle relative alla trombogenicità dei materiali da cui dipende l'alta incidenza di complicanze emorragiche e tromboemboliche; dai sanguinamenti che rappresentano una delle evenienze più terribili della fase

immediatamente postimpianto perchè favoriti dalla necessità di utilizzare un elevato grado di scoagulazione. Altro elemento di rischio è rappresentato dalle infezioni la cui sede più frequente e pericolosa per l'insorgenza e la disseminazione della stessa è rappresentata dal passaggio transcutaneo delle cannule.

E' dunque possibile prevedere un sempre più largo utilizzo di questi dispositivi in un prossimo futuro, nel quale anche l'applicazione clinica dei cuori totalmente artificiali probabilmente risentirà favorevolmente degli studi clinici e delle sperimentazioni attualmente in corso.

## CAPITOLO 5.8.9

### CONCLUSIONI

I sistemi meccanici di assistenza cardiocircolatoria stanno modificando la storia clinica dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato. Nella nostra esperienza, l'utilizzo dei VAD ha consentito di ottenere risultati significativi particolarmente nel bridge al trapianto cardiaco e di trasformare pazienti ineleggibili al trapianto in potenziali candidati grazie alla capacità di ridurre le pressioni polmonari. La presenza sul mercato di differenti device rappresenta un vantaggio per il chirurgo che ha l'opportunità di scegliere quello più adeguato al singolo caso.

Il miglioramento negli anni delle tecnologie, la maggiore affidabilità delle pompe e soprattutto l'ottimizzazione progressiva della selezione dei pazienti, della gestione chirurgica e medica peri-operatoria ci ha consentito di ottenere risultati soddisfacenti, paragonabili a quelli dei più importanti centri internazionali. Tale progresso, però, associato al minor numero di organi disponibili per trapianto, è coinciso con una riduzione dei trapianti nei pazienti con assistenza ventricolare. La conseguenza prevedibile per i prossimi anni è che i VAD impiantati come bridge al trapianto si trasformino in terapie definitiva (destination therapy), esponendo, in alcuni casi, i pazienti alle complicanze associate, talvolta severamente invalidanti come quelle cerebrali. Ciononostante, la sopravvivenza dei pazienti in VAD che raggiungono l'obiettivo del trapianto risulta essere molto soddisfacente.

In conclusione, sebbene i risultati dei VAD siano confortanti, l'obiettivo del nostro centro rimane quello di migliorarli ulteriormente lavorando sia sulla standardizzazione dei criteri di selezione, sul timing operatorio, sul perfezionamento della tecnica chirurgica e sulla gestione peri-operatoria ed al follow-up. Il progresso della tecnologia e la radicale diffusione sul territorio della cultura della donazione e del trapianto d'organo contribuiranno di sicuro all'ottimizzazione futura dei risultati clinici.

**CAPITOLO 6**  
**BIBLIOGRAFIA**

- 1) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
- 2) Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
- 3) Manuale di terapia cardiovascolare, Il pensiero scientifico editore, 2010, terza edizione
- 4) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 1115–1140.
- 5) Poole-Wilson PA. History, Definition and Classification of Heart Failure. *Heart Failure* 1 New York: Churchill Livingstone; 1997. p269–277.
- 6) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154–e235.
- 7) Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12:10–38.
- 8) NICE. Chronic Heart Failure. National Clinical Guidelines for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: NICE. 2005;5:1–163.
- 9) Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 384–416.
- 10) Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097–1105.
- 11) Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004;55:373–394.

- 12) Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from 'diastolic heart failure' or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215–218.
- 13) Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:153–156.
- 14) De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:275–283.
- 15) Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:240–248.
- 16) How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990–1003.
- 17) Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357–382.
- 18) AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90:644–645.
- 19) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441–1446.
- 20) Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999;20:421–428.
- 21) Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829–1835.
- 22) Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29–34.
- 23) Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
- 24) Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228–236.

- 25) Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
- 26) Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
- 27) Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:137–145.
- 28) Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733–1739.
- 29) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–1130.
- 30) Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007;9: 776–786.
- 31) Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
- 32) Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093.
- 33) McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.
- 34) Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
- 35) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-

- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.
- 36) Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, Prentice C, Ford I, Trainer A, Poole-Wilson PA. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157–164.
- 37) Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:501–508.
- 38) Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–1331.
- 39) Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:47G–58G.
- 40) Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997–1003.
- 41) Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000;356:2112–2113.
- 42) Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, Movsesian MA, Bristow MR. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. *Chest* 1995;108: 1524–1532.
- 43) Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001;81:141–149.
- 44) Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883–1891.

- 45) Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248–1258.
- 46) Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006;8:105–110.
- 47) Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453–1458.
- 48) Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F. Amiodarone versus implantable cardioverter–defibrillator:—randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707–1712.
- 49) Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.
- 50) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
- 51) Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569–1575.
- 52) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882–1890.
- 53) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.

- 54) Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter–defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–2488.
- 55) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
- 56) Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D’Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068–3072.
- 57) Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114:1202–1213.
- 58) 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;355:251–259.
- 59) Shanmugan G, Le´gare´ JF. Revascularization for ischemic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:148–152.
- 60) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230–268.
- 61) Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, McCarthy PM, Thomas JD, Asher CR. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;9:1356–1363.
- 62) Goldstein DJ, Oz MC. Cardiac Assist devices. Futura Publishing company, INC, 2000.
- 63) Hirsch DJ, Cooper JR, Jr. Cardiac failure and left ventricular assist devices. *Anesthesiology Clin N Am* 2003;21:625–638
- 64) US Department of Health and Human Service. 2002 Annual Report.
- 65) Francis GS, Greenberg BH, Hsu DT et al. ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on Management of Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:424-453.

- 66) Kirklin JK, Naftel DC and Stevenson LW *et al.*, INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report, *J Heart Lung Transplant* 2008, 27:1065–1072.
- 67) Stevenson LW, Pagani FD, Young JB *et al.* INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current practice. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-41.
- 68) Slaughter MS. Long-Term Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Support and End-Organ Function: Prospects for Destination Therapy. *J Card Surg* 2010;25:490-494.
- 69) Slaughter MS, Meyer AL and Birk EJ. Destination therapy with left ventricular assist devices: patient selection and outcomes. *Curr Opin Cardiol.* 2011 May;26(3):232-6.
- 70) Lund LH, Matthews J, and Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J of Heart Fail* (2010) 12, 434–443
- 71) Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L, Torre-Amione G, O'Hara ML, Chambers S. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Sep;25(9):1043-56.
- 72) Beyersdorf F, Schlensak C, Berchtold-Herz M, and Trummer G. Regression of “fixed” pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates after unloading with ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:747-9
- 73) Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, *et al*: Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation* 2001;103:231-7.
- 74) Frazer OH, Rose EA, Oz MC, *et al*: Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1186-95.
- 75) El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, *et al*: Predictors of survival in patients bridged to transplantation with the Thoratec VAD device: a single-center retrospective study on more than 100 patients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:964-968.
- 76) Reinhartz O, Farrar DJ, Hershon JH, *et al.*: Importance of preoperative liver function as a predictor of survival in patients supported with thoratec ventricular assist device as a bridge to transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:633-40
- 77) Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, *et al*: Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation* 1995;92:169-73.
- 78) Rao V, Oz M, Flannery MA, *et Al.* Revised screening scale to predict survival after insertion of a left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 2003, 125: 855-62

- 79) Craig ML. Management of Right Ventricular Failure in the Era of Ventricular Assist Device Therapy. *Curr Heart Fail Rep* (2011) 8:65–71.
- 80) Topilsky Y, Oh JK, Shah DK et al. Echocardiographic Predictors of Adverse Outcomes After Continuous Left Ventricular Assist Device Implantation. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:211–22
- 81) Zannad F, Briancon S, Juilliere Y et al. and the EPICAL Investigators. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:734–42.
- 82) O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1999 Jul;138(1 Pt 1):78-86.
- 83) Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J*. 1999;138:247-53.
- 84) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al, for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.

## **CAPITOLO 7**

### **RINGRAZIAMENTI**

Vorrei concludere questa tesi ringraziando le persone a me più care, quelle che mi hanno dato fiducia, che mi hanno sostenuto, aiutato ed apprezzato, compreso chi, purtroppo, non è più tra noi. Un evento indimenticabile ha recentemente rallegrato la mia vita, la nascita di mio figlio, il piccolo Enrico. La sua venuta al mondo mi ha svelato il vero significato della vita, portando gioia e felicità, facendomi rendere conto delle vere priorità.

Grazie alla mia famiglia ed in particolare a mia moglie, per il suo amore; durante questi tre anni mi ha appoggiato e sostenuto senza remore ed ha sopportato con pazienza i tanti giorni passati al computer.

Grazie a mia madre per il sostegno continuo, l'affetto e la spinta a ricercare sempre il meglio.

Grazie al Prof. Gabriele Iannelli, che mi ha introdotto nel mondo della cardiocirurgia, mi ha fatto da relatore alla laurea in medicina e chirurgia, e dopo 5 anni di specializzazione trascorsi in un altro centro, è stato disponibile a farmi da tutor per il dottorato di ricerca.

Grazie al Dr Luigi Martinelli, il mio attuale primario, ed a tutto lo staff della S.C. Cardiocirurgia dell'Ospedale Niguarda di Milano, da cui ho potuto imparare e con cui ho approfondito le tematiche oggetto di questa tesi.

Grazie alla Dr.ssa Frigerio, direttore del Dipartimento cardio-toraco-vascolare dell'Ospedale Niguarda di Milano nonché primario della S.C. Cardiologia II (Insufficienza cardiaca e trapianto di cuore) ed a tutto il suo staff per la disponibilità e grande esperienza nella gestione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, da cui ho potuto trarre importanti insegnamenti.

Grazie al Dr Alessandro Verde per il fondamentale contributo alla stesura della tesi.

Un grazie di cuore va a tutti i colleghi con i quali ho trascorso tre anni molto importanti per la mia formazione.

Grazie al Dr Paino e Dr Milazzo ed a tutti i cardioanestesisti per la vostra comprensione, gentilezza e simpatia. Con voi ho potuto approfondire temi che hanno arricchito il mio bagaglio culturale.

Grazie a tutto il personale del reparto di Cardiocirurgia, del Complesso Operatorio e della Terapia intensiva nonché alle segretarie e alle archiviste, per l'intensa e sincera collaborazione sviluppatasi in questi anni, per il vostro affetto e l'infinita disponibilità'.

Grazie, infine, a tutti i pazienti che ho incontrato durante questo cammino di preparazione. Ognuno di voi ha contribuito in maniera determinante alla mia formazione personale e professionale.