

Il metabolismo e la meccanica cardiaca



La struttura miocardica è costituita da un 50% di massa fibrillare e un 35% di massa mitocondriale strettamente dipendente da metabolismo aerobico.

Il contenuto di ATP miocardico è circa $5 \mu\text{mol}/\text{g}^{-1}$ di tessuto, sufficiente cioè ad un solo battito e viene continuamente rinnovato attraverso:

1

fosforilazione ossidativa
mitocondriale

2

fosforilazione a livello
del substrato

3

trasformazione
da fosfocreatina

La creatina controlla la sintesi mitocondriale di ATP nel processo di fosforilazione ossidativa ed è la fosfocreatina che controlla la contrazione delle miofibrille.

La fosfocreatina è il ponte tra energia e contrazione. L'ATP non è in grado di diffondere dal mitocondrio alle miofibrille direttamente. Ciò spiega come mai, **in condizioni di anossia, la forza di contrazione si riduce anche in presenza di livelli di ATP ancora alti.**

L'ATP per le pompe del Ca^{++} è indipendente dal sistema creatina-fosfocreatina.

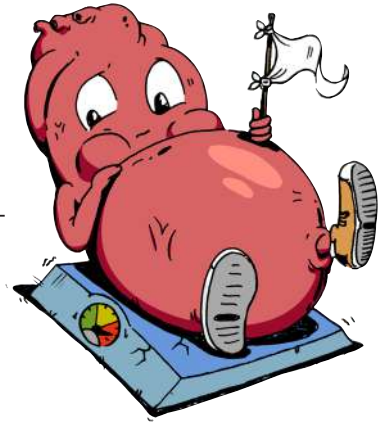
Il miocardio, contrariamente al muscolo scheletrico, non è in grado di sintetizzare la creatina che, pertanto, viene assunta dal sangue (produzione epatica e pancreatica).

In condizioni di anossia anche l'efficienza di disattivazione fibrillare (rilasciamento) si deteriora. L' O_2 è il **"lubrificante" dell'ingranaggio contrazione-rilasciamento.**

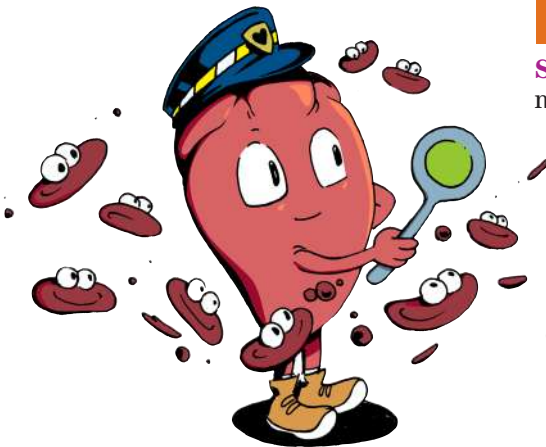
In condizioni di ischemia/ipossia acuta c'è un blocco del ciclo di Krebs con inibizione della β ossidazione e accumulo di acidi grassi. La ridotta formazione di acetil-CoA sopprime l'inibizione della fosfofruttochinasi con aumento della glicolisi e aumento di acido lattico. **L'accumulo di lattati nel cuore è sempre un fenomeno patologico**, crea acidosi locale ed incide sulla polarizzazione di membrana e sull'eccitabilità dei miociti.

L'anossia è pertanto una situazione che influenza sia la funzione sistolica che diastolica, perché rende più rigido il sistema per un deficit sia dell'attivazione sia della disattivazione dei ponti actina-miosina, con la conseguenza che il ventricolo si dilaterà, a parità di volume, a pressioni superiori (deficit diastolico), ma perderà anche in efficienza contrattile (deficit sistolico).

Questo è il motivo per il quale in caso di ischemia, pur in assenza di necrosi, si verifica immediatamente un'insufficienza diastolica associata o meno ad insufficienza sistolica. In questi casi la riperfusione (unitamente alla conservazione di una buona pressione di perfusione) e il recupero della diastole rappresentano il primo e fondamentale step di ogni intervento.



La funzione del cuore



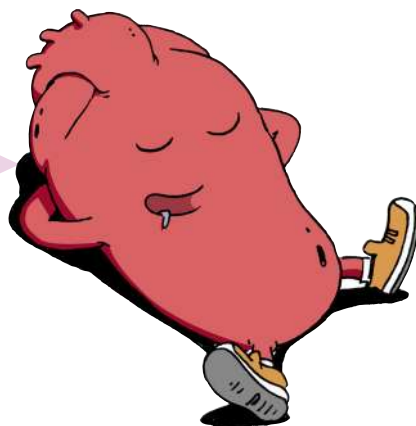
Qual è la funzione del cuore?

Spingere in periferia **sangue ossigenato** in maniera sufficiente a soddisfare le esigenze metaboliche di cellule, tessuti e organi. Nel soggetto sano aumenti o diminuzioni della gittata cardiaca (CO) riflettono più spesso degli shift nel consumo di O_2 piuttosto che dei cambiamenti nelle condizioni di carico ventricolare o una risposta terapeutica a manovre o farmaci. L'esatto meccanismo con cui la CO è vincolata al metabolismo è incerto.

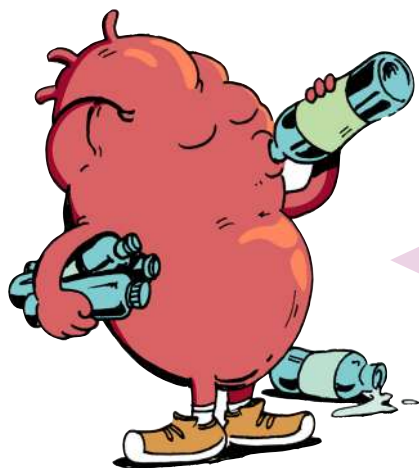
Come?

È una pompa idraulica

Si **rilassa**: si **detende** (ponti actina-miosina disattivati).



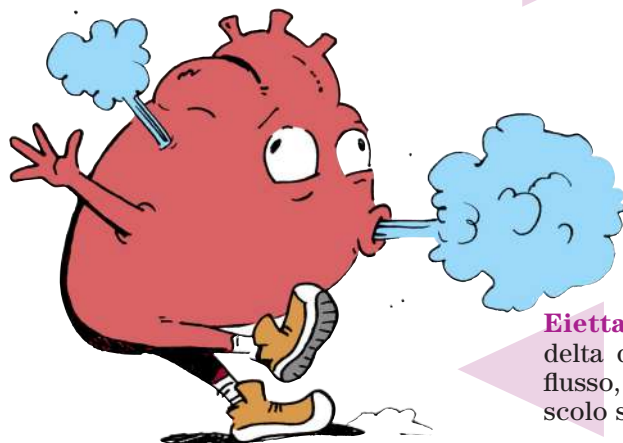
Si **riempie**: riceve sangue quando è completamente rilassato, a basse pressioni.



Pressurizza il sangue contenuto dentro le camere (maggior parte del lavoro compiuto), senza modificarne il volume.



Eietta quando il gioco di tensioni genera un delta di pressione adeguato a sviluppare un flusso, la valvola in efflusso si apre ed il muscolo si accorcia (**lavoro di accelerazione**).



N.B.

In condizioni normali il lavoro di accelerazione, ovvero l'energia spesa per la spinta del sangue in uscita, occupa appena l'1% dell'intero lavoro compiuto. In alcune patologie come la stenosi aortica, questa situazione si modifica radicalmente ed il lavoro di accelerazione, può arrivare ad assorbire anche il 50% dell'energia totale impiegata.

Gli aspetti metabolici

Le curve fin qui analizzate non rispecchiano soltanto gli aspetti “meccanici” dell’attività cardiaca, ma ci aiutano a capire anche le ricadute “metaboliche” in termini di consumo miocardico di ossigeno (MVO₂).

- Area racchiusa dal P/V loop: **energia consumata per il lavoro meccanico.**
- Area racchiusa nel triangolo ESPVR-EDPVR-P/V loop: **energia per il metabolismo basale.**

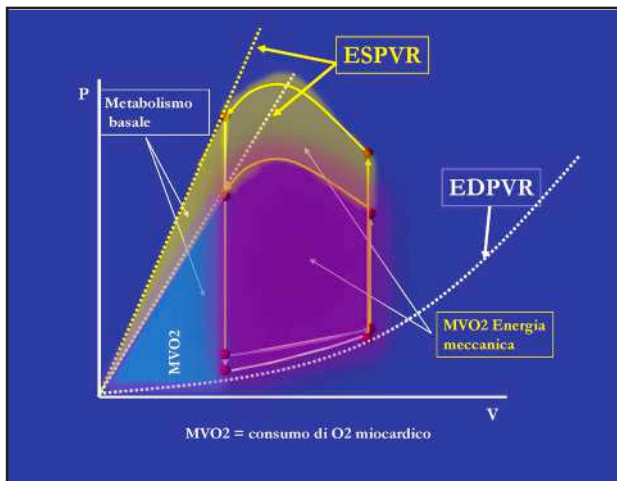
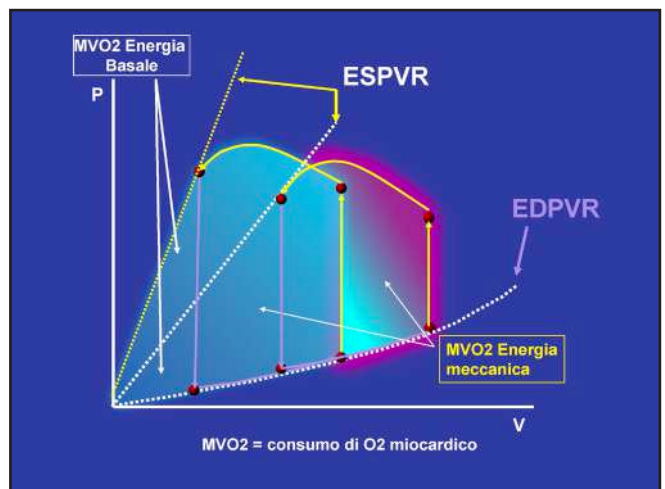


Figura 13 – Somministrazione di inotropo a ventricolo non dilatato e shift a sinistra della curva ESPVR. Risultato: aumento del consumo di O₂ miocardico sia meccanico che basale.

Figura 14 – Somministrazione di inotropo a ventricolo dilatato con insufficienza sistolica. Risultato: spostamento del PV loop a sinistra, su una zona di EDPVR più favorevole, riduzione del consumo globale di O₂, rendimento della macchina cuore migliorato.



Perfusione miocardica e rapporto di viabilità endocardica

Il flusso coronarico è il 4-5% dell'intera gittata cardiaca. L'estrazione di O_2 miocardica, già in condizioni basali, è massimale. In caso di aumento delle esigenze metaboliche, l'incremento dell'estrazione di ossigeno non è un meccanismo di compenso sfruttabile dal miocardio, l'unico sistema per incrementare il DO_2 miocardico è l'aumento del flusso. Quando non è possibile aumentare il flusso coronarico il cuore va in anaerobiosi (**discrepanza**).

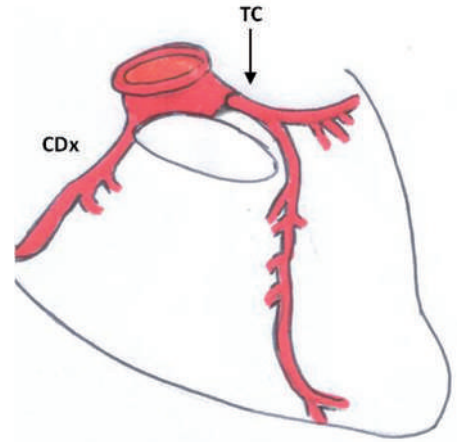


Figura 15 – Faccia cardiaca sternale: emergenza aortica di tronco comune (TC) e coronaria destra (CDx).

La carenza di O_2 determina in primis una perdita dell'efficienza e della velocità di rilasciamento (**effetto grippante**) con un'acuta perdita di compliance (**anche in assenza di necrosi!**). Si verifica in tempo reale un incremento vertiginoso, a parità di volume telediastolico, della pressione telediastolica. Anche la capacità eiettiva si deteriora, con la conseguente riduzione della pressione aortica e riduzione del flusso, a ciò si aggiunge un insufficiente svuotamento ventricolare con incremento del volume residuo e deterioramento ulteriore della fase diastolica. In assenza di altri fattori (farmacologici, alterazioni del ritmo) il ventricolo tenterà di conservare la portata cardiaca incrementando la frequenza delle sistoli e innescando un circolo vizioso autoaggravantesi (ridotta disponibilità di O_2 e aumento esponenziale del consumo di O_2). La pressione telediastolica ventricolare sinistra e la velocità di contrazione sono direttamente proporzionali alla richiesta di O_2 . È questo il motivo per il quale, soprattutto in presenza di patologie della coronaria sinistra, l'evento potenzialmente più drammatico è rappresentato da ipotensione associata a tachicardia.

Il catetere polmonare

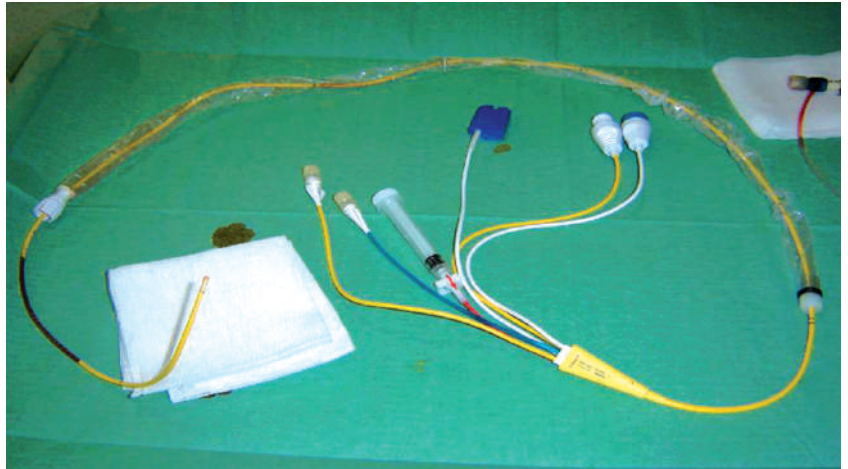


Figura 49 – Catetere di Swan-Ganz munito di serpentina per la misurazione automatica della CO.

Nel paziente di terapia intensiva le indicazioni sono molteplici, anche se, per alcune categorie di malati critici, non c'è unanimità circa l'effettivo impatto sulla mortalità. Nessun sistema di monitoraggio *per se* è in grado di modificare l'outcome dei pazienti, mentre reca in sé possibili complicanze derivate dal posizionamento dello stesso. È solo l'utilizzo che se ne fa che è in grado di invertire la bilancia rischio-beneficio a favore di quest'ultimo.

Una precoce ottimizzazione dell'emodinamica, ovvero dell'apporto di O_2 (DO_2), è in grado di migliorare l'outcome nei pazienti ad alto rischio. I dati riportati in letteratura dimostrano che l'impiego del catetere di Swan-Ganz risulta efficace quando usato precocemente (entro le 12 ore per i post-operatori ed entro le 24 ore nei pazienti di terapia intensiva) con lo scopo di ottimizzare il rapporto **DO_2/CI con $PAOP < 18$ mmHg**, ricorrendo ad un trattamento aggressivo in prima istanza con fluidi e se necessario con inotropi. Qualunque tentativo effettuato tardivamente, quando il debito d'ossigeno è irreversibile e si è già verificato danno d'organo e morte cellulare, è futile.

A tal proposito, sebbene esistano ancora alcune controversie circa i goals da raggiungere, con quali terapie (fluidoterapia, inotropi, inodilatatori) e sui tempi d'attuazione, esiste, come più volte enunciato, una

forte evidenza che una politica di **“Early goal directed therapy”** incida favorevolmente sulla mortalità e morbilità in vari gruppi di pazienti, soprattutto se gli obiettivi terapeutici vengono raggiunti durante la fase di stabilizzazione cardiovascolare.

Secondo una recente review ESC 2024, l'uso del catetere polmonare nello shock cardiogeno è stato associato ad un miglior outcome in termini di sopravvivenza e il suo utilizzo è auspicabile almeno in questo gruppo di pazienti.

Indicazioni al cateterismo polmonare

Pertanto le condizioni che possono avvantaggiarsi del cateterismo polmonare sono:

1

Instabilità emodinamica non rapidamente corretta con l'utilizzo di sistemi di monitoraggio meno invasivi. Nel paziente critico i segni clinici sono molto spesso inaffidabili, e possono condurre di frequente a diagnosi e terapie errate.

- Shock cardiogeno
- IMA
- IMA destro
- Shock distributivo
- Shock ostruttivo
- Shock misti o quadri emodinamici complessi e refrattari alle terapie di primo livello.
- Iperensione polmonare (primaria e secondaria), embolia polmonare.
- Edema polmonare acuto che non risponde alle terapie di primo livello.

2

Shock severo soprattutto se in presenza di ARDS (livello 2 di raccomandazione) anche in associazione a monitoraggio volumetrico.

3

In caso di MOF: la metanalisi precedentemente citata non ha evidenziato differenze nella mortalità tra il gruppo con PAC e il gruppo di controllo. La causa è probabilmente da ascrivere al ritardo con cui è stato impiegato il monitoraggio invasivo. È infatti essenziale che il trattamento più adeguato sia iniziato prima dell'insorgenza di un danno cellulare irreversibile.

4

Insufficienza renale acuta nel paziente critico specie se associata ad epatopatia e cirrosi (importante per la diagnosi e la gestione della sindrome epato-renale ed epato-polmonare), non dimenticando l'utilizzo complementare o sostitutivo del monitoraggio volumetrico nei casi di ipertensione addominale.

5

Gestione della fluidoterapia nel paziente con severa insufficienza cardiaca cronica (CHF) in associazione allo studio volumetrico e degli indici dinamici, quando utilizzabili.

6

Gestione del trauma toracico e trauma addominale complessi.

Interpretazione delle curve

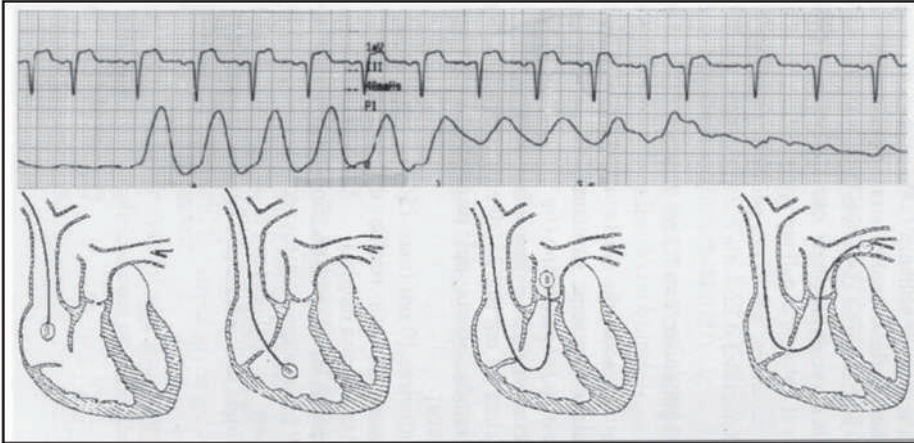


Figura 64 – Curve pressorie durante avanzamento del catetere di Swan-Ganz.

- Pressione Venosa Centrale, PVC:** presenta tre deflessioni positive *a*, *c*, *v*. È importante collocare esattamente le varie componenti rispetto all'ECG. La *a* (sistole atriale) si colloca subito dopo la P dell'ECG, la *c* (chiusura della tricuspide) alla giunzione ST e la *v* (riempimento atriale) subito dopo la T. Le deflessioni negative sono 2 *x* e *y* e rappresentano rispettivamente il rilasciamento e lo svuotamento atriale. Una *a* cannone (onda "a" grande, che si genera quando l'atrio si contrae contro valvola tricuspide chiusa generando una grande pressione) si evidenzia nei disturbi del ritmo per sistole atriale contro tricuspide chiusa. *x* e *y* eccessivamente ripide si osservano nella pericardite costrittiva. La PVC media si calcola stimando il valore all'apice e alla base della curva *a* calcolandone la media, oppure tracciando una linea orientativamente a metà curva (circa all'altezza della *c*).

Relazioni PVC ed ECG di superficie



Figura 65 – PVC e relazione con tracciato elettrocardiografico.

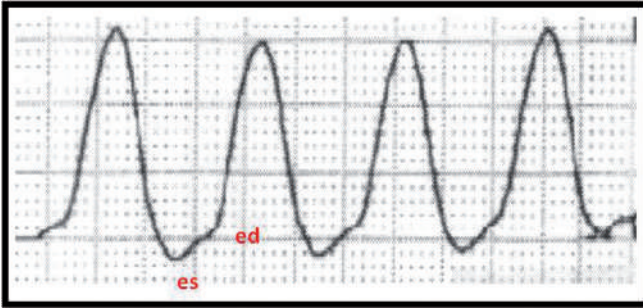


Figura 66 – Curva ventricolare destra. *Legenda: es: pressione al volume telesistolico (post-rilasciamento), ed: pressione al volume telediastolico (post-riempimento – REDVP).* La pendenza della traccia è espressione di compliance ventricolare.

- Pressione Arteriosa Polmonare (PAP):** La pressione sistolica polmonare deve essere uguale alla pressione sistolica registrata nel ventricolo destro (se c'è marcata differenza la diagnosi è suggestiva per stenosi polmonare). Si distingue dalla curva ventricolare destra per una pressione diastolica più alta. Il picco pressorio si localizza in corrispondenza della T dell'ECG e la telediastole in corrispondenza del termine del QRS. La pressione diastolica polmonare non è molto dissimile nel paziente normale dalla pressione di incuneamento (PAOP), generalmente inferiore di circa 1-3 mmHg. In caso di ipossia severa, ARDS, fibrosi polmonare, la diastolica può superare la PAOP anche di 5 mmHg. La correlazione inoltre tende a perdersi con la tachicardia. Non è invece possibile che la PAOP superi la diastolica polmonare, in questo caso si tratta di erroneo posizionamento del catetere (zona 1 – 2 di West).

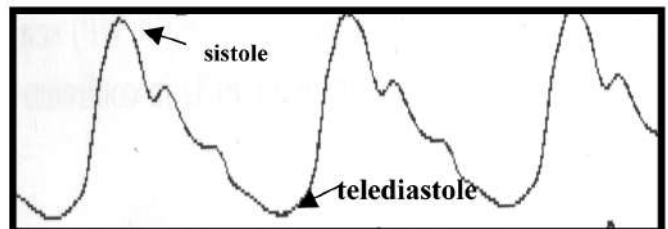
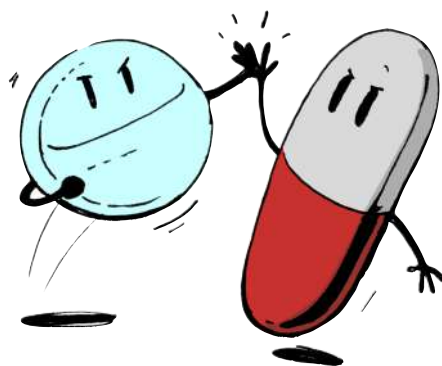


Figura 67 – Curva polmonare (vedi testo per le spiegazioni).

I farmaci



Gli inotropi

L'uso di inotropi è indicato per ripristinare la gittata cardiaca in presenza di ipoperfusione a dispetto della correzione della volemia, dell'Hb e dell'ossigenazione. In altre parole è indicato iniziare una terapia con inotropi solo quando si ravvede un deficit della contrattilità assoluta o relativa alle esigenze metaboliche del paziente: **insufficienza sistolica**.

Inotropi e farmaci vasoattivi pur rappresentando il trattamento principale dello shock, in quanto capaci di sostenere la funzione cardiaca e la perfusione d'organo, sono farmaci di classe IIb. Gli inotropi, infatti, vengono somministrati in oltre il 90% dei pazienti con CS soprattutto nelle eziologie non ischemiche, ma, pur essendo indispensabili per l'iniziale stabilizzazione, sono gravati da importanti effetti collaterali e associati ad incremento della mortalità.

È necessario distinguere gli inotropi in farmaci di primo livello o prima linea e farmaci di secondo livello o seconda linea. È fondamentale inoltre **distinguere tra inotropo puro e inodilatatore**. La scelta dell'inotropo appropriato va effettuata sulla base dell'identikit ventricolare e del quadro clinico.

Basi fisiopatologiche

Gli ormoni sono molecole di trasporto di un segnale intercellulare. I segnali extracellulari possono essere:

- Endocrini: ormoni.
- Paracrini: neurotrasmettitori.
- Autocrini: fattori di crescita.

Recettori

- Specificità di legame.
- Specificità di effetto.

Gli ormoni possono essere classificati in:

- Lipofili, piccoli, che utilizzano recettori intracellulari (citoplasmatici o nucleari).
- Idrofili, che utilizzano recettori di superficie.
- Lipofili per recettori di membrana.

Non tutti utilizzano secondi messaggeri, ma recettori canale o con proprietà enzimatiche. Gli ormoni che utilizzano come secondo messaggero l'AMPC sono le catecolamine (recettori β), il glucagone, l'ACTH, l'ADH, il TSH, la serotonina, l'istamina, la PGE1.

Gli ormoni che non utilizzano l'AMPC come secondo messaggero sono l'angiotensina, le catecolamine (recettori α), l'insulina.

Tabella 14 – Inotropi che agiscono per mezzo di recettori

Farmaco	Recettore	Effetto
Adrenalina	α - β	Inotropo + Cronotropo + Dromotropo+ Automaticità \uparrow Note: il bolo e l'ivc determinano una prevalenza dell'effetto α (vasocostrizione)
Noradrenalina	α (β)	Inotropo + vasocostrittore
Dopamina	$\beta \rightarrow \alpha$	Inotropo + Cronotropo + Dromotropo + Automaticità \uparrow > dose > effetto α
Dobutamina	β	Inotropo + Cronotropo + Dromotropo + Automaticità \uparrow Dilatazione arteriolare, inibizione della vasocostrizione ipossica

Per azione recettoriale la dobutamina ha un effetto vasodilatatore polmonare. Tuttavia da alcuni studi sarebbe emerso che nei soggetti beta bloccati cronicamente tale effetto non sia scontato, anzi sarebbe segnalato un effetto di vasocostrizione paradossa. Pertanto, sebbene i pareri non siano univoci, in caso di beta blocco potrebbe essere utile ricorrere in prima battuta a farmaci inodilatatori di secondo livello che non utilizzano i recettori.

La **dopamina** pare associata ad un outcome peggiore a breve e lungo termine se paragonata ad altri farmaci vasopressori e inotropi, pertanto, con i dati in possesso al momento attuale, **le linee guida ESC ne sconsigliano l'uso**.

La **noradrenalina** è un vasocostrittore di prima linea negli shock maldistributivi, presenta un più basso rischio aritmogeno rispetto alle altre catecolamine; le linee guida ESC e AHA/ACC al momento la raccomandano come **farmaco di prima scelta** per il trattamento dell'ipotensione nello shock cardiogeno su base ischemica (vedi anche sezione "vasocostrittori").

L'**adrenalina** somministrata a basse dosi ha un prevalente effetto β . Essa è in grado di migliorare il flusso coronarico allungando il tempo diastolico relativo e stimolando i miociti a rilasciare sostanze ad effetto vasodilatatore locale, provoca incremento della pressione arteriosa e venosa polmonare per l'aumento del flusso polmonare e per un effetto vasocostrittore diretto. Pur non esistendo una dose massima, dosi di 0,3-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o maggiori vengono considerate "alte dosi". **Alte dosi** di adrenalina per un tempo **prolungato sono in grado di causare danno della parete arteriolare, necrosi a banda del miocardio e apoptosi miocitica**. L'adrenalina è fortemente aritmogena, è in grado di incrementare i livelli di lattati rendendoli inutili ai fini del monitoraggio e della prognosi. L'uso di adrenalina è stato più spesso associato, rispetto alla noradrenalina, ad una più alta incidenza di shock refrattario, pertanto l'adrenalina **non è indicata come farmaco di primo livello nello shock cardiogeno dell'adulto**.

Le Catecolamine sono gli inotropi più usati nello shock cardiogeno, la stimolazione dei recettori $\beta_{1,2}$ e α ne conferisce il profilo principale, da inotropo puro a vasocostrittore puro (vedi tabella). Gli effetti sulla funzionalità ventricolare cambiano a seconda del profilo del farmaco, un profilo di prevalente vasocostrittore in uno shock cardiogeno esiterà in uno spostamento in alto a destra della Ea e in basso