

IL PAZIENTE IN SHOCK. VECCHI E NUOVI SUPPORTI DI CIRCOLO: IL RUOLO DEL CONTROPULSATORE AORTICO

G. Viola, N. Morici, A. Sacco, M. Stucchi, D. Brunelli, M. Cipriani,
A. Garascia, M. Bottiroli, M. Frigerio, F. Oliva

De Gasperis Cardio Center,
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Abstract

Lo Shock Cardiogeno (SC) è una condizione clinica gravata da una mortalità ancora elevata nonostante i progressi terapeutici di tipo farmacologico e invasivo. Peraltro, fatta eccezione per il ruolo prognostico favorevole della rivascolarizzazione coronarica nei pazienti con SC secondario a Infarto Miocardico Acuto (IMA), non esistono “reference standard” nel trattamento.

La corretta gestione del paziente in shock dipende dalla causa sottostante. Tuttavia, qualunque sia la condizione che, attraverso la disfunzione sistolica e/o diastolica ventricolare, porti al quadro di disossia, il ricorso tempestivo all’unloading ventricolare con conseguente miglioramento della perfusione periferica e decremento delle pressioni di riempimento, è uno strumento fondamentale per evitare il danno d’organo irreversibile. Le evidenze attuali hanno declassato il contropulsatore aortico (IABP) come efficace strumento di unloading nei pazienti in SC. Tuttavia, tale riscontro proviene da un unico trial, focalizzato su pazienti con sindrome coronarica acuta. Nel nostro centro l’IABP è utilizzato come un presidio terapeutico fondamentale in pazienti con insufficienza cardiaca acutamente decompensata e, in questo contesto, i nostri dati suggeriscono che l’IABP possa risultare un valido strumento di supporto meccanico al circolo di prima linea come “bridge to decision”, on top dell’utilizzo ragionato della terapia vasoattiva, migliorando l’outcome a 30 giorni in questo setting di pazienti.

Lo shock è definito come una condizione life threatening, un quadro di insufficienza cardiocircolatoria acuta associata ad inadeguato utilizzo dell’ossigeno da parte delle cellule dell’organismo¹.

Il risultato di questo processo è l’anossia cellulare dovuta alla perdita del-

la fisiologica indipendenza tra richiesta e consumo di ossigeno, associata ad incremento dei livelli di lattati sierici; ne deriva una sindrome caratterizzata da una grave e generalizzata riduzione della perfusione tissutale, che tende a produrre, se prolungata nel tempo, danno d'organo irreversibile².

Questa definizione è comune a tutti gli stati di shock (ipovolemico, settico, cardiogeno, anafilattico), sebbene i vari tipi differiscano fra di loro sia dal punto di vista fisiopatologico che evolutivo.

I segni e sintomi specifici comprendono sintomi di ipoperfusione periferica e/o del sistema nervoso centrale, tachicardia, tachipnea, ipotensione (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o una riduzione di 30 mmHg della pressione arteriosa rispetto al valore di base) e oligo/anuria con output urinario <0.5 mL/kg/h.

I dati di laboratorio che supportano la diagnosi comprendono: incremento dei livelli di lattati >2 mmol/L e riduzione della Svo₂ <60% associati ad un quadro respiratorio di ipocapnia³.

Tuttavia, nessuno di questi reperti da solo è diagnostico, e ciascuno di essi, compresi i segni obiettivi, viene valutato in base al proprio andamento in un contesto clinico complessivo.

Questa situazione può instaurarsi acutamente “de novo” o essere l'evoluzione di uno scompenso cardiaco cronico che frequentemente declina verso un progressivo deterioramento emodinamico condizionante l'ospedalizzazione con necessità di un trattamento intensivo.

In questo quadro di insufficienza cardiaca acuta con ridotta gittata e ipotensione, la terapia con farmaci inotropi e il supporto meccanico al circolo trovano il proprio razionale.

Secondo la classificazione dell'INTERagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS), il paziente in shock cardiogeno è per definizione in Classe I⁴.

Tuttavia, nella pratica clinica esiste un'estrema variabilità del paziente “INTERMACS I” in termini di eziologia, fattori concomitanti e prognosi, e questo genera la necessità di un approccio terapeutico paziente-specifico.

Ad oggi, nonostante si disponga di multipli presidi farmacologici e meccanici quali il contropulsatore aortico, l'Impella, LVAD – BiVAD (Left - BiVentricular Assist Device) ed ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation), la mortalità intraospedaliera rimane estremamente elevata (circa il 60% dei pazienti) e al momento non si dispone di un “reference standard” associato a migliore sopravvivenza a breve e medio-termine. Lo sviluppo di sistemi di assistenza ventricolare sinistra posizionati per via percutanea ha offerto negli anni nuove possibilità terapeutiche ai pazienti in shock cardiogeno assistiti nei reparti di terapia intensiva cardiologica, benché sia tuttora attivo un intenso dibattito sull'uso appropriato di ogni dispositivo, la tempistica di impianto, le modalità di gestione e l'impatto sulla prognosi⁵.

Trial clinici randomizzati che mettano a confronto i diversi strumenti di assistenza ventricolare sono molto difficili da condurre e l'impiego dell'uno rispetto all'altro va tuttora definito caso per caso e valutato anche in base alle disponibilità del centro in cui il paziente si trova e al bagaglio di competenze del personale dedicato all'assistenza. Benché nessuno dei sistemi pVAD sia “ideale” per tutti i pazienti con shock cardiogeno, ciascun dispositivo dovrebbe comunque rispondere ad alcuni requisiti quali: facile impianto per via per-

cutanea, capacità di mantenere un flusso periferico tale da garantire la perfusione degli organi e la potenziale regressione delle alterazioni prodotte dalla bassa portata, possibilità di “scaricare” il lavoro del ventricolo sinistro, basso tasso di complicanze legate all’impianto e alla permanenza dell’assistenza.

Il contropulsatore aortico (IABP) è un dispositivo utilizzato dagli anni ‘60⁶, costituito da un pallone posizionato all’interno dell’aorta toracica discendente e caratterizzato da un ritmico gonfiaggio/sgonfiaggio sincronizzato con il ciclo cardiaco, che migliora la perfusione sistemica degli organi splanchnici, riducendo il postcarico in corrispondenza temporale della sistole ventricolare, sincrona alla fase di sgonfiaggio del pallone stesso, migliorando nel contempo la perfusione coronarica in diastole, sincrona al pallone gonfio.

Dalle evidenze scientifiche emerge un suo ruolo molto controverso nello shock cardiogeno.

Nell’Ottobre del 2012, Thiele et al., pubblicano sul New England Journal of Medicine i risultati dello IABP-SHOCK II trial⁷; si tratta di uno studio prospettico, multicentrico, open-label che ha randomizzato 600 pazienti con infarto miocardico acuto complicato da shock cardiogeno all’impianto di contropulsatore aortico (gruppo IABP, n=301) o al trattamento senza contropulsatore aortico (gruppo di controllo, n=299).

Non sono state rilevate differenze significative nei gruppi di studio rispetto alla mortalità a 30 giorni [endpoint primario: 39.7% nel gruppo IABP contro il 41.3% nel gruppo in terapia medica ottimale, Rischio Relativo (RR), 0.96, Intervallo di Concomitanza del 95% (CI), 0.79-1.17, P = 0.69] né il tempo intercorso fino alla stabilizzazione emodinamica, né il tempo di permanenza nell’unità di terapia intensiva, i livelli di lattati sierici, la dose e la durata delle terapie inotrope, la funzionalità renale e gli eventi avversi.

Questo lavoro presenta criticità metodologiche che rendono discutibili i risultati, tuttavia anche più recenti metanalisi e studi di registro sono inconcludenti nel dimostrare il ruolo dello IABP in corso di infarto complicato da shock cardiogeno^{8,9}. Come conseguenza di questi studi, le Linee Guida ESC del 2016 hanno declassato il contropulsatore aortico in III Classe con livello di evidenza A per il trattamento “routinario” dello shock cardiogeno in corso di infarto miocardico¹⁰. Tuttavia, i dati del “mondo reale” rivelano che ad oggi lo IABP rimane il dispositivo di supporto temporaneo al circolo di prima linea in questi pazienti, in considerazione dell’ampia disponibilità e facilità di impianto. Peraltro il risultato negativo o indifferente dell’impiego dello IABP nello shock cardiogeno in corso di IMA emerso dallo studio IABP-SHOCK II non può essere generalizzato ad altre condizioni di shock cardiogeno non correlato a sindrome coronarica acuta.

Sulla scorta di questi presupposti, abbiamo deciso di condurre uno studio monocentrico per valutare l’associazione tra utilizzo del contropulsatore aortico e sopravvivenza a 30 giorni in pazienti con CS non correlato ad IMA.

Materiali e metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di pazienti afferenti all’Unità Cardiologica di Cure Intensive dell’ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca’ Granda di Milano nell’intervallo temporale tra Settembre 2014 e Dicembre 2016.

La diagnosi di shock cardiogeno si è basata sui criteri delle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia: valori di PAS <90 mmHg o PAM <60 mmHg, segni di incrementata pressione venosa centrale (>12 mmHg), obnubilamento del sensorio, cute fredda e sudata, saturazione venosa mista <60%, lattati arteriosi >2 mmol/l, oliguria <0.5 ml/Kg/h, danno d'organo epato-renale.

Sono stati raccolti dati demografici della popolazione in esame, fattori di rischio cardiovascolari, dati di anamnesi patologica remota.

Abbiamo analizzato e confrontato parametri emodinamici, ecocardiografici e laboratoristici, nonché il supporto farmacologico in corso immediatamente prima del posizionamento dello IABP, dopo 12, 24, 48 ore e subito dopo la rimozione del dispositivo.

Analisi statistica

Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando le usuali tecniche descrittive: i dati categorici sono stati rappresentati mediante tabelle di frequenza (numero e percentuale), mentre per le variabili continue è stato riportato il valore medio e mediano (con corrispondenti appropriati indici di dispersione: deviazione standard e range interquartile), dopo avere verificato la loro distribuzione, valutata mediante applicazione del test di Shapiro-Wilk.

I dati degli esami di laboratorio ed emogasanalitici, la diuresi oraria, i dati di cateterismo destro e la posologia dei principali farmaci utilizzati, essendo dati quantitativi, sono stati tutti analizzati con ANOVA a misure ripetute intra paziente, seguita da test post-hoc secondo Bonferroni, o con test di Friedman seguito da test post-hoc secondo Conover, nel caso in cui l'ANOVA non sia stata considerata applicabile.

In considerazione della dimensione campionaria ridotta, con conseguente ridotto numero di eventi, non sono state applicate tecniche di statistica inferenziale per valutare potenziali associazioni tra le covariate in esame e l'outcome clinico. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il software STATA/SE 14.1 (StataCorpLP, College Station, TX). Un valore di $p \leq 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Attraverso il ricorso retrospettivo a dati amministrativi, sono stati sottoposti a screening 325 pazienti, con diagnosi presuntiva di shock cardiogeno nell'intervallo di tempo considerato. Dopo eliminazione di soggetti senza uso di IABP o con posizionamento di tale device in setting diversi dall'insufficienza cardiaca acutamente decompensata, si è ottenuto un campione finale di 30 soggetti, di età media di 56.8 ± 10.9 anni (fig. 1).

Le principali eziologie sono rappresentate da cardiomiopatia dilatativa ipocinetica primitiva (48%), cardiopatia post-ischemica (21%) e cardiomiopatia ipertrofica ad evoluzione dilatativa (13%), come illustrato nella figura 1.

L'analisi dei parametri emodinamici quali pressione arteriosa media, frequenza cardiaca, pressione venosa centrale e diuresi oraria mostrano un trend in netto miglioramento, confrontando i valori pre-posizionamento del IABP, a 12h, 24h, 48h e alla rimozione del device (tab. I).

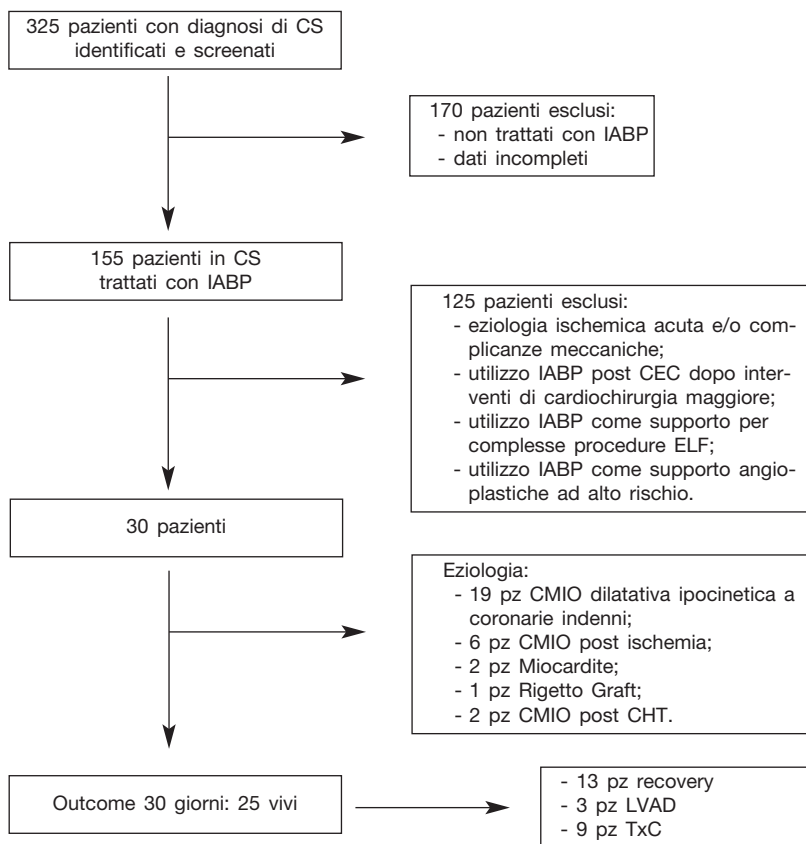


Fig. 1. CS = Cardiogenic Shock; IABP = Intra-Aortic Ballon Pump; CEC = Circolazione Extra Corporea; CMIO = Cardiomiopatia; LVAD = Left Ventricular Assist Device.

Tabella I - Parametri emodinamici pre 12h - 24h - 48h post IABP.

Parametri emodinamici	Pre IABP media±DP	12h IABP media±DP	24h IABP media±DP	48h IABP media±DP	Post IABP media±DP	p value
Pressione arteriosa media (mmHg)	62.3±8.1	71.6±9.7	72.9±10.1	73.5±11.8	82.7±7.5	<0.001
Frequenza cardiaca (bpm)	107.2±19.5	93±14.4	88.2±12.1	91.1±14.9	90.7±8.2	<0.001
Pressione venosa centrale (mmHg)	10.6±4.6	6.9±4.9	5.4±3.9	5.3±4	3.5±3.5	<0.001
Diuresi oraria (cc/h)	27.7±17.9	148.6±65.1	170.7±65.9	141.3±56.2	182.6±41.6	<0.001
Temperatura (°C)	36.7±0.6	36.8±0.8	36.8±0.7	36.7±0.6	36.7±0.7	0.687

I dati di laboratorio sono presentati nella tabella II; tra questi, a 48 ore dal posizionamento dello IABP, si osserva una riduzione dei livelli sierici di lattati (4.0 ± 2.2 vs 1.1 ± 0.4 , p trend <0.001) e l'incremento della saturazione venosa di O_2 (SvO_2 , misurata da catetere polmonare o, come sua proxy, da catetere venoso centrale) (44.1 ± 7.9 vs 63.9 ± 7.5 p trend <0.001).

Il 96% dei pazienti era in terapia con adrenalina pre-posizionamento di IABP e alla rimozione del device abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa del suo utilizzo e del suo dosaggio medio in terapia (p trend <0.003).

La mediana del tempo di supporto al circolo mediante IABP è stata di 8 giorni (IQR 5- 20); il tempo più lungo di mantenimento in sede dello IABP è stato di 34 giorni.

Nel 96% dei pazienti, lo IABP è stato posizionato con tecnica sheathless; in un paziente il device è stato posizionato per via ascellare con tecnica chirurgica per la presenza di pregresso by-pass aorto bisiliaco.

La sopravvivenza a 30 giorni è stata dell'83%: 3 pazienti sono stati sottoposti ad impianto di LVAD e 9 a trapianto cardiaco.

Per quanto riguarda l'endpoint di sicurezza dello IABP, non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i valori di piastrine (232.4 ± 68.6 vs 218.3 ± 95.9) ed emoglobina (11.8 ± 2.3 vs 12.0 ± 2.1) pre e post-posizionamento, con un tasso totale di complicanze $<4\%$.

Tabella II - Dati di laboratorio pre 12h - 24h - 48h post IABP.

Parametri laboratoristici	Pre IABP	12h IABP	24h IABP	48h IABP	Post IABP	p trend
Emoglobina (g/dl)	11.8 ± 2.3		11.9 ± 2.2	11.8 ± 2.3	12.0 ± 2.1	0.136
Leucociti (/mm ³)	10.7 ± 3.3		11.4 ± 3.5	11.9 ± 6.1	11.6 ± 3.3	0.631
Piastrine (/mm ³)	232.4 ± 68.6		219.3 ± 69.2	197.7 ± 72.3	218.3 ± 95.9	0.013
Creatinina (mg/dl)	1.1 ± 0.3		1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.210
Urea (mg/dl)	56 ± 33.7		48 ± 21.1	43.6 ± 19.2	47.2 ± 13.1	0.297
Bilirubina (mg/dl)	1.9 ± 2.0		1.9 ± 2.1	1.6 ± 2.1	1.1 ± 0.7	0.413
AST (U/L)	43 (24-150)		131 (26-245)	33 (24-110)	60 (25-78)	0.482
INR	1.8 ± 0.6		1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.6	1.3 ± 0.3	0.438
PCR (mg/dl)	6.6 (2.1-9.5)		7.1 (3.1-15.8)	4.9 (4-15)	5.7 (2.6-9)	0.088
SvO_2 (%)	44.1 ± 7.9	64.5 ± 10.8	66.5 ± 8.3	63.9 ± 7.5	63.4 ± 4.6	<0.001
Lattati (mmol/L)	4.0 ± 2.2	2.3 ± 2.0	1.4 ± 0.6	1.5 ± 1.2	1.1 ± 0.4	<0.001
pH	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	0.826
BNP (pg/ml)	7.097 (6.368-10.133)		5.357 (1.033-10.345)	3.532 (652-9.209)	2.335 (2.187-6.156)	0.187

Conclusioni

Alla luce di quanto descritto in letteratura in materia di shock cardiogeno, la maggior parte degli studi arruola una popolazione eterogenea con un'elevatissima percentuale di cardiopatia ischemica acuta come eziologia del quadro di shock, proponendo outcome ancora insoddisfacenti in questo ambito.

Dall'analisi dei nostri dati si evince che una gestione integrata e precoce del paziente con insufficienza cardiaca acuta, attraverso un percorso terapeutico farmacologico e di supporto meccanico del circolo a step progressivi, può risultare una scelta vincente, considerata la percentuale di sopravvivenza ottenuta a 30 giorni (83%).

Nonostante i risultati negativi dei trial ed il suo ruolo declassato nelle attuali Linee Guida, lo IABP può essere considerato un valido aiuto, in una categoria selezionata di pazienti, come bridge to recovery, come step intermedio verso eventuali forme più avanzate ed invasive di assistenza ventricolare fino al trapianto cardiaco¹¹.

La sua azione può essere vista come quella di un mezzo in grado di ridurre il postcarico ed al tempo stesso migliorare la perfusione coronarica senza aumentare il consumo di ossigeno cardiaco né esporre al rischio di aritmie ipercinetiche, come potrebbe causare l'utilizzo di farmaci inotropi ad alto dosaggio. Questa osservazione, in accordo alla nostra pratica clinica, è quanto si evince dal trend in netto miglioramento dei parametri a tempo zero confrontati con quelli a 48h e a rimozione del IABP in termini di stabilizzazione dell'emodinamica. Il miglioramento emodinamico è pressoché immediato, con modifiche statisticamente significative per quanto riguarda la pressione arteriosa media, la frequenza cardiaca, la pressione venosa centrale e la diuresi oraria (p trend <0.001).

D'altro canto, l'utilizzo di tecnologie più invasive e costose (ossigenazione extracorporea a membrana, Impella, assistenza ventricolare sinistra) ad oggi non è supportato da dati in letteratura che le renda superiori come primo step, in termini di efficacia e sicurezza, alla contropulsazione aortica¹².

Analizzando il trend dei parametri di laboratorio, si osserva come la nostra popolazione, alla valutazione iniziale, mostri assenza di danno d'organo renale, pur in presenza di contrazione della diuresi, e lieve danno d'organo epatico pre-posizionamento dello IABP, con successivo miglioramento del trend dei valori di urea, creatinina, diuresi e bilirubina a 48h e a rimozione del device.

Questo dato supporta l'idea che un riconoscimento precoce dell'ipoperfusione periferica ed un timing ottimale del supporto meccanico al circolo possa prevenire la disfunzione multiorgano irreversibile che rende inevitabilmente infausta la prognosi in questo setting di pazienti.

Infine, dal punto di vista del profilo di sicurezza, l'analisi dei dati mostra che in un centro ad alto volume con un'elevata expertise professionale, le complicanze associate all'utilizzo del IABP sono limitate (<4%), rendendo tale dispositivo semplice da posizionare (anche al letto del malato senza necessità di scopia) e con un tasso di complicanze locali e trombotiche sistemiche molto basso. Può inoltre, essere mantenuto in sede per periodi prolungati senza rischi significativi; i nuovi palloni, inoltre, non hanno la necessità assoluta dell'utilizzo di eparina non frazionata in infusione, rendendo meno significati-

vo il rischio emorragico. Il limite principale di questo studio è la ridotta numerosità campionaria e l'assenza di un gruppo di confronto.

L'ipotesi dell'effetto positivo dell'utilizzo dello IABP come supporto meccanico al circolo nelle cardiomiopatie dilatative ipocinetiche non ischemiche richiede un più ampio gruppo di pazienti per essere avvalorata. Sarebbe inoltre opportuno che questo strumento venisse testato in studi clinici di confronto, preferibilmente randomizzato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Vincent JL, De Backer D.* Circulatory shock. *N Eng J Med* 2013; 369:1726-34
- 2) *Ammirati E, Oliva F, Frigerio M.* Circulatory shock. *N Engl J Med* 2014; 370:582
- 3) *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2016; 18:891-975
- 4) *Dutt DP, Pinney SP.* Clinical variability within the INTERMACS 1 profile: implications for treatment options. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29:244-249
- 5) *Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, et al.* on behalf of the American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126:2648-67
- 6) *Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL, Jr.* Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968; 203:113-118
- 7) *Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al.* Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382:1638-45
- 8) *Van Nunen LX et al.* Usefulness of Intra-aortic Balloon Pump Counterpulsation. *Am J Cardiol* 2016; 117:469-76
- 9) *Ahmad Y et al.* Intra-aortic Balloon Pump Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175:931-9
- 10) *Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.* Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:267-315
- 11) *Werdan K, Gielen S, Ebelt H, Hochman JS.* Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2014; 35:156-67
- 12) *Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, et al.* Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009; 30:2102-08