

# Parametri di funzione polmonare a riposo e variabili emodinamiche come fattori predittivi della tolleranza allo sforzo in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia\*

Serafim Nanas, MD; John Nanas, MD, PhD; Ourania Papazachou, MD; Christos Kassiotis, MD; Antonios Papamichalopoulos, MD; Joseph Milic-Emili, MD; Charis Roussos, MD, MSc, PhD, MRS, FCCP

**Scopo dello studio:** Scopo dello studio è stato quello di esaminare il ruolo della funzione polmonare a riposo e dei parametri emodinamici come fattori in grado di predire la tolleranza allo sforzo di pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia.

**Parametri misurati e risultati:** Cinquantun pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia sono stati sottoposti a valutazione della funzione polmonare a riposo, che ha incluso la misurazione della capacità inspiratoria (CI) e a test da sforzo cardiopolmonare al tappeto rotante limitato dai sintomi (CPET). Entro due giorni dall'esecuzione del CPET i pazienti sono stati sottoposti a cateterismo destro ed a ventricolografia radioisotopica. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro è risultata pari a  $31 \pm 12\%$  (media  $\pm$  DS) con un indice cardiaco pari a  $2,34 \pm 0,77$  L/min/m<sup>2</sup>. Rispetto ai valori predetti, sono state osservate percentuali di FEV<sub>1</sub> pari al  $92 \pm 14\%$ , di FVC pari al  $94 \pm 15\%$ , del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC pari all' $81 \pm 4\%$  e di CI pari all' $84 \pm 18\%$ . Il consumo massimale di ossigeno ( $\dot{V}O_2$  massimale) è risultato in media pari a  $17,9 \pm 5,4$  mL/kg/min. L'analisi della varianza ha dimostrato l'esistenza di differenze statisticamente significative tra le 3 classi funzionali di Weber per quanto riguarda i valori di pressione polmonare capillare di incuneamento (PCWP) e di CI. Più specificamente, tanto maggiore era il grado di compromissione della tolleranza allo sforzo, tanto più sono risultati ridotti i valori di CI ed elevati quelli di PCWP. In base ad una analisi multivariata della regressione mediante modalità "stepwise", che ha impiegato come variabile dipendente il valore di  $\dot{V}O_2$  massimale (litri al minuto) ed i parametri di funzione respiratoria come variabili indipendenti, l'unico fattore predittivo significativo è risultato essere la CI ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,0001$ ). In base ad un'ulteriore analisi multivariata, che ha incluso tutti i parametri di funzione polmonare a riposo e gli indici emodinamici, i due fattori predittivi sono risultati essere la CI e la PCWP ( $r^2 = 0,58$ ).

**Conclusioni:** In pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, il valore di CI risulta inversamente correlato a quello di PCWP ed è un potente fattore predittivo indipendente della capacità funzionale. (CHEST Edizione Italiana 2003; 2:41-48)

**Parole chiave:** tolleranza allo sforzo; insufficienza cardiaca; emodinamica; capacità inspiratoria; funzione polmonare; captazione massimale di ossigeno

**Abbreviazioni:** ANOVA=analisi della varianza; AT=soglia anaerobica; IC=indice cardiaco; CPET=test da sforzo cardiopolmonare; FEF<sub>25</sub>=flusso espiratorio forzato al 25% della FVC; FEF<sub>25-75</sub>=flusso massimale durante la fase intermedia dell'espirazione; FEF<sub>50</sub>=flusso espiratorio forzato al 50% della FVC; FEF<sub>75</sub>=flusso espiratorio forzato al 75% della FVC; CI=capacità inspiratoria; LVEF=frazione di eiezione del ventricolo sinistro; PAP=pressione arteriosa polmonare; PCWP=pressione polmonare capillare di incuneamento; PEF=picco del flusso espiratorio; RAP=pressione atriale destra; CPT=capacità polmonare totale;  $\dot{V}CO_2$ =eliminazione di anidride carbonica;  $\dot{V}E$ =ventilazione al minuto;  $\dot{V}O_2$ =captazione di ossigeno

\*Dal Pulmonary and Critical Care Medicine Department (Drs. S. Nanas, Papazachou, Kassiotis, Papamichalopoulos e Roussos), National and Kapodestrian University; Clinical Therapeutics Department (Dr. J. Nanas), National and Kapodestrian University; e Meakins-Christie Laboratories (Dr. Milic-Emili), McGill University, Montreal, Canada.

Lo studio è stato reso possibile grazie a finanziamenti del National and Kapodestrian University of Athens Special Account for Research Grants e della Thorax Foundation.

Manoscritto ricevuto il 7 gennaio 2002; revisione accettata il 17 settembre 2002.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Serafim Nanas, MD, National and Kapodestrian University, Pulmonary and Critical Care Medicine Department, Evgenidio Hospital, 20, Papadiamantopoulou str, Athens 115 28, Greece; e-mail: snanas@cc.uoa.gr

(CHEST 2003; 123:1386-1393)

La riduzione della tolleranza allo sforzo, che rappresenta una delle caratteristiche principali dell'insufficienza cardiaca congestizia, è scarsamente correlata ai parametri emodinamici a riposo.<sup>1</sup> Sebbene la presenza di dispnea e di affaticamento muscolare rappresentino importanti fattori limitanti, i precisi meccanismi fisiopatologici alla base della riduzione della tolleranza allo sforzo non sono stati completamente chiariti. Le alterazioni della funzione respiratoria associate all'insufficienza cardiaca congestizia includono modificazioni in senso sia restrittivo che ostruttivo,<sup>2-4</sup> a loro volta associate a riduzione della distensibilità polmonare<sup>5</sup> e della capacità di diffusione,<sup>6</sup> ad iperventilazione,<sup>7</sup> a squilibri ventilazione-perfusione,<sup>8</sup> ad iperreattività bronchiale<sup>9</sup> ed a indebolimento della muscolatura respiratoria.<sup>10</sup> L'associazione tra indici di funzione polmonare a riposo e tolleranza allo sforzo non è stata ancora studiata in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia senza concomitante broncopneumopatia cronica ostruttiva. Scopo dello studio è stato quello di valutare le relazioni tra parametri di funzione respiratoria ed indici emodinamici a riposo e tolleranza allo sforzo in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di grado da moderato a severo.

## MATERIALI E METODI

### Casistica

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei 51 pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia arruolati nello studio sono elencate nella Tabella 1. Al momento dello studio, tutti i pazienti erano stati considerati come clinicamente stabili dal loro medico curante. Sono stati esclusi pazienti con infarto miocardico nei 2 mesi precedenti, rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC < 75%, oppure affetti da altre malattie concomitanti non cardiache tali da costituire una limitazione della tolleranza allo sforzo. Altri criteri di esclusione sono stati la presenza di angina pectoris, di vertigini, di gravi aritmie oppure di segni elettrocardiografici di ischemia

**Tabella 1—Caratteristiche basali dei 51 pazienti inclusi nello studio\***

Caratteristiche	Dati
Età, anni	50 ± 11
Maschi/femmine	41/10
Altezza, cm	170 ± 7
Peso, kg	75 ± 13
Indice di massa corporea	26 ± 3,6
Classe funzionale New York Heart Association	
I	2
II	12
III	30
IV	7
Cardiopatologia sottostante	
Cardiopatologia ischemica	17
Cardiomiopatia dilatativa	29
Valvulopatie	2
Altro	3

\*I dati sono presentati come valori medi ± DS oppure No.

inducibile durante test ergometrico. La diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia è stata basata su una valutazione clinica approfondita associata a parametri di tipo strumentale, tra cui esami ematochimici, ecocardiografia, cateterismo destro, ventricolografia radioisotopica e coronarografia. È stata inoltre eseguita una biopsia endomiocardica quando clinicamente indicata. Il protocollo dello studio è stato verificato ed approvato dal Comitato Etico della nostra Istituzione ed è stato ottenuto da ciascun partecipante un consenso scritto.

I pazienti sono stati classificati in 3 gruppi in base alla classificazione di Weber.<sup>11</sup> Il gruppo A ha incluso 14 pazienti con captazione massima di ossigeno (V̇O<sub>2</sub>) maggiore di 20 mL/kg/min, il gruppo B 19 pazienti con V̇O<sub>2</sub> massima compresa tra 16 e 20 mL/kg/min, mentre i 18 pazienti del gruppo C avevano una V̇O<sub>2</sub> massima compresa tra 10 e 16 mL/kg/min.

È stato inoltre studiato un ulteriore gruppo di 12 pazienti (9 uomini e 3 donne di età media pari a 51 ± 9 anni (media ± DS)), selezionati come segue. Tra tutti i soggetti sottoposti a test da sforzo cardiopolmonare (CPET) e valutazione della funzione polmonare presso il nostro laboratorio in più di una occasione, abbiamo individuato i pazienti che presentavano una differenza significativa in termini di pressione polmonare capillare di incuneamento (PCWP) [PCWP elevata - PCWP bassa > 50% della PCWP elevata].

### Valutazione della funzione polmonare

Le misurazioni di FVC e FEV<sub>1</sub> sono state effettuate in posizione seduta mediante spirometro a circuito chiuso (Vmax modello 229; SensorMedics; Yorba Linda, CA), seguendo le raccomandazioni della American Thoracic Society,<sup>12</sup> dopo adeguato adattamento dei partecipanti allo studio con l'ambiente del laboratorio. Sono stati simultaneamente calcolati il picco del flusso espiratorio forzato (PEF), il flusso espiratorio forzato al 25% della FVC (FEF<sub>25</sub>), il flusso espiratorio forzato al 50% della FVC (FEF<sub>50</sub>), il flusso espiratorio forzato al 75% della FVC (FEF<sub>75</sub>) e il flusso massimo durante la fase intermedia dell'espirazione (FEF<sub>25-75</sub>).

**Valutazione della capacità inspiratoria:** La procedura per la misurazione della capacità inspiratoria (CI) è stata spiegata in dettaglio ad ogni soggetto. Ai pazienti è stato chiesto di respirare normalmente in posizione seduta in un boccaglio connesso ad un pneumotacografo calibrato. Una volta ottenuto un volume corrente stazionario e un dato volume polmonare di fine espirazione, i pazienti dovevano eseguire una inspirazione massima a partire dal loro volume polmonare di fine espirazione fino alla capacità polmonare totale (CPT), per poi riprendere una respirazione normale. Tale procedura è stata ripetuta 4 volte. Per poter accettare la misurazione, erano richieste almeno 3 manovre tecnicamente soddisfacenti, 2 delle quali non differissero di più del 5%. È stata quindi scelta la migliore CI. Tale approccio è stato in precedenza dimostrato come affidabile e riproducibile.<sup>13</sup>

### Parametri emodinamici

Entro 48 ore dalla CPET è stato effettuato un cateterismo destro, allo scopo di misurare la PCWP, la pressione atriale destra (RAP) e la pressione arteriosa polmonare (PAP). La frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) è stata misurata mediante ventricolografia radioisotopica. L'indice cardiaco (IC) è stato misurato a riposo mediante una tecnica non invasiva che prevede un singolo respiro di acetilene (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sup>14</sup> appena prima di iniziare la CPET.

### CPET

Ciascun paziente è stato sottoposto a CPET incrementale e limitato dai sintomi su tappeto rotante (Marquette Electronics 2000; Marquette Electronics; Milwaukee, WI) nello stesso giorno nel quale sono stati effettuati le prove di funzionalità respiratoria. Prima di iniziare la CPET, è stata ottenuta una accurata anamnesi relativa alla tolleranza allo sforzo. Il protocollo ergometrico (Bruce modificato oppure Naughton modifi-

cato) è stato scelto in base alla classe funzionale della New York Heart Association, allo scopo di ottenere una durata della prova compresa tra 5 e 15 min. Tutti i parametri sono stati misurati per 2 min a riposo, durante tutta la durata dell'esercizio e nei primi 5 minuti della fase di recupero. La saturazione in ossigeno dell'emoglobina a livello periferico è stata monitorata mediante ossimetria pulsata. Frequenza e ritmo cardiaci sono stati tenuti sotto controllo mediante ECG a 12 derivazioni (MAX 1 system; Marquette Electronics), mentre la PA sistemica è stata misurata ogni 2 min mediante sfigmomanometro a mercurio convenzionale. I pazienti sono stati incoraggiati a proseguire lo sforzo fino all'esaurimento muscolare oppure alla comparsa di affaticamento intollerabile delle gambe o dispnea.

Per lo studio degli scambi respiratori il paziente doveva respirare attraverso una valvola a bassa resistenza con il naso chiuso da una pinza.  $\dot{V}O_2$ , emissione di anidride carbonica ( $\dot{V}CO_2$ ) e ventilazione minuto ( $\dot{V}E$ ) sono stati misurati respiro-per-respiro mediante un'apposita apparecchiatura  $\dot{V}max$  229, dedicata a studi polmonari e metabolici (SensorMedics). La frequenza respiratoria è stata registrata durante tutto il test ergometrico ed il successivo periodo di recupero. Il rapporto tra  $\dot{V}E$  e ventilazione volontaria massimale è stato impiegato come parametro di valutazione della riserva respiratoria. Il sistema è stato calibrato con una miscela di gas a concentrazione nota prima di ciascuna prova. Tali misurazioni sono state ottenute in posizione eretta prima dell'inizio della prova, durante lo sforzo e nei primi 5 min del periodo di recupero, facendo sedere il paziente su una sedia. Il  $\dot{V}O_2$  basale è stato calcolato come il valore medio di tutte le misurazioni effettuate nei 2 min precedenti l'inizio della prova ergometrica.

Il valori di  $\dot{V}O_2$  massimale,  $\dot{V}CO_2$  e  $\dot{V}E$  sono stati calcolati come media di tutte le misurazioni effettuate nei 20 s precedenti la fine dello sforzo. La soglia anaerobica (AT) è stata determinata mediante la tecnica della pendenza di  $V_{15}$  confermando i dati ottenuti mediante un grafico nel quale gli equivalenti respiratori di ossigeno ( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ) e di anidride carbonica ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) sono stati messi simultaneamente in relazione con il tempo. La risposta ventilatoria è stata calcolata come la pendenza della relazione tra  $\dot{V}E$  e  $\dot{V}CO_2$  dall'inizio dello sforzo al raggiungimento di AT. Questo è stato ottenuto tramite analisi della regressione lineare mediante il metodo dei minimi quadrati. Allo scopo di valutare la cinetica del consumo di ossigeno durante la fase di recupero, la pendenza di primo grado del  $\dot{V}O_2$  durante il primo minuto di recupero (pendenza  $\dot{V}O_2/t$ )<sup>16</sup> è stata calcolata mediante regressione lineare, impiegando un apposito pacchetto di programmi statistici. È stato inoltre misurato il tempo necessario alla caduta del  $\dot{V}O_2$  fino al 50% del valore di picco.

#### Analisi statistica

I risultati sono presentati come valori medi  $\pm$  DS se non diversamente indicato. Le correlazioni sono state verificate mediante

coefficiente di correlazione di Pearson. Per valutare la significatività statistica delle differenze osservate tra i diversi gruppi di Weber è stata impiegata l'analisi della varianza (ANOVA) seguita da test post hoc di Bonferroni. Allo scopo di valutare l'indipendenza dell'associazione tra parametri di funzione respiratoria, variabili emodinamiche e cinetica dell'ossigeno, è stata impiegata un'analisi multivariata della regressione lineare, seguita da analisi della regressione "stepwise". Le relative equazioni sono state calcolate mediante lo stesso metodo. Come limite di significatività statistica è stato scelto un valore di  $p < 0,05$ . La significatività delle differenze tra le medie nel sottogruppo di 12 pazienti è stata valutata mediante test del  $t$  di Student per valori appaiati.

## RISULTATI

Le diverse variabili emodinamiche a riposo nella casistica globale e nei 3 gruppi suddivisi in base alle classi di Weber sono illustrate in Tabella 2. Tra tutti i parametri emodinamici presi in considerazione, soltanto la PCWP è risultata significativamente diversa tra il gruppo A ed il gruppo C ( $p = 0,01$ ), mentre le differenze di PAP hanno solo rasentato la significatività statistica ( $p = 0,057$ ).

Nella Tabella 3 sono presentati i diversi parametri di funzione polmonare a riposo nella casistica globale e nei 3 gruppi in base alle classi di Weber. Per quanto riguarda la CI (percentuale predetta) sono state osservate differenze significative ( $p < 0,05$ ) tra gruppo A e gruppo B, e tra gruppo A e gruppo C. Inoltre è stata rilevata una tendenza di FVC (percentuale predetta) alla riduzione, per quanto statisticamente non significativa ( $p = 0,066$ ). Una marcata riduzione della  $FEF_{75}$  (percentuale predetta) è stata osservata nella casistica globale, senza alcuna differenza significativa tra i 3 gruppi suddivisi in base alle classi di Weber. Gli indici relativi alla CPET sono illustrati nella Tabella 4. Sono state osservate differenze significative tra i 3 gruppi per tutti i parametri considerati. In tutti i gruppi, il  $\dot{V}O_2$  massimale è risultato inferiore all'80% dei valori predetti.

Le correlazioni significative tra  $\dot{V}O_2$  massimale ed i diversi parametri di funzione polmonare oppure di tipo emodinamico sono elencati nella Tabella 5. In una analisi multivariata della regressione mediante

**Tabella 2—Parametri emodinamici a riposo stratificati in base alla classe di Weber in 51 pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia\***

Parametri	Tutti i pazienti (n = 51)	Classe A di Weber (n = 14)	Classe B di Weber (n = 19)	Classe C di Weber (n = 18)
LVEF, %	31,3 $\pm$ 12,4	35,4 $\pm$ 14,2	33,9 $\pm$ 11,8	26,3 $\pm$ 10,2
IC, L/min/m <sup>2</sup>	2,34 $\pm$ 0,77	2,17 $\pm$ 0,71	2,28 $\pm$ 0,77	2,50 $\pm$ 0,83
RAP, mmHg	5,4 $\pm$ 3,7	4,4 $\pm$ 3,3	4,7 $\pm$ 3,8	6,8 $\pm$ 3,7
PCWP, mmHg	15,1 $\pm$ 9,3	10,1 $\pm$ 5,9	14,4 $\pm$ 8,8	19,8 $\pm$ 10,1†
PAP, mmHg	24,9 $\pm$ 12,0	19 $\pm$ 6,8	25,3 $\pm$ 12,2	29,1 $\pm$ 13,4‡
Frequenza cardiaca, battiti/min	90 $\pm$ 22	89 $\pm$ 19	91 $\pm$ 23	89 $\pm$ 24
PA, mm Hg				
Sistolica	120 $\pm$ 19	124 $\pm$ 20	125 $\pm$ 18	112 $\pm$ 19
Diastolica	77 $\pm$ 12	77 $\pm$ 13	81 $\pm$ 12	73 $\pm$ 11

\*I dati sono presentati come valori medi  $\pm$  DS.

†Differenze statisticamente significative tra gruppo A e gruppo C ( $p < 0,01$ ).

‡ANOVA,  $p = 0,057$ .

**Tabella 3—Parametri di funzione polmonare a riposo in base alla classe di Weber\***

Parametri	Tutti i pazienti (n = 51)	Classe A di Weber (n = 14)	Classe B di Weber (n = 19)	Classe C di Weber (n = 18)
FEV <sub>1</sub> , % predetto	92 ± 14	98 ± 17	92 ± 10	89 ± 13
FVC, % predetto	94 ± 15	101 ± 18	93 ± 10	89 ± 14†
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	81 ± 4	80 ± 3	81 ± 4	81 ± 5
CI, % predetto	84 ± 18	96 ± 21	80 ± 15†	79 ± 16†
PEF, % predetto	97 ± 23	99 ± 20	97 ± 12	97 ± 33
FEF <sub>25</sub> , % predetto	95 ± 21	98 ± 21	93 ± 14	94 ± 28
FEF <sub>50</sub> , % predetto	98 ± 25	97 ± 27	103 ± 25	93 ± 22
FEF <sub>75</sub> , % predetto	65 ± 26	65 ± 13	66 ± 30	65 ± 31
FEF <sub>25-75</sub> , % predetto	90 ± 22	91 ± 19	93 ± 24	87 ± 23

\*I dati sono presentati come valori medi ± DS.

†Differenze statisticamente significative tra gruppo A e gruppo B o gruppo C (p < 0,01).

‡ANOVA, p = 0,066.

modello “stepwise”, abbiamo usato come variabile dipendente il  $\dot{V}O_2$  massimale (litri al minuto) ed i parametri di funzione polmonare a riposo risultati significativamente correlati al  $\dot{V}O_2$  massimale (ossia CI, FEV<sub>1</sub>, FVC, PEF, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>, FEF<sub>25-75</sub>) come variabili indipendenti. L'unico fattore predittivo indipendente è risultato essere la CI (litri), in base alla equazione seguente:

$$\dot{V}O_2 \text{ massimale} = 0,09 + 0,49 \text{ CI} \pm 0,2 \text{ (ES)},$$

con R pari a 0,71 e R<sup>2</sup> pari a 0,5 (statistica F = 49,5).

La Figura 1 mostra la correlazione tra  $\dot{V}O_2$  massimale e CI nei nostri 51 pazienti. In un'analisi successiva, sono stati impiegati come variabili indipendenti tutti i parametri di funzione polmonare a riposo e di tipo emodinamico elencati in Tabella 5. In questa ulteriore analisi della regressione, gli unici fattori predittivi sono risultati la CI (litri) e la PCWP (mmHg), in base all'equazione:

$$\dot{V}O_2 \text{ massimale} = 0,41 + 0,44 \text{ CI} - 0,014 \text{ PCWP} \pm 0,23 \text{ (ES)},$$

con coefficienti di correlazione (R) e di determinazione (R<sup>2</sup>) pari rispettivamente a 0,76 e a 0,58 (statistica F = 28,8).

Le correlazioni significative tra CI ed i diversi parametri di funzione polmonare a riposo oppure di tipo emodinamico sono elencati nella Tabella 6. In una analisi multivariata della regressione mediante modello “stepwise”, nella quale abbiamo usato come variabile dipendente la CI (litri) e come variabili indipendenti i diversi parametri emodinamici, l'unico fattore predittivo è risultato essere la PCWP. La correlazione tra CI e PCWP è mostrata in Figura 2.

Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di età tra i 51 pazienti del gruppo principale ed i 12 pazienti del gruppo aggiuntivo. Per quanto riguarda quest'ultimo gruppo, nei pazienti con PCWP bassa (12,8 ± 5,4 mm Hg), la CI è risultata pari a 2,53 ± 0,60 L oppure all'89 ± 13% dei valori predetti, mentre in quelli con PCWP elevata (24,5 ± 7,3 mm Hg) si sono osservati valori relativamente più bassi di CI (2,27 ± 0,46 L, pari all'80 ± 15% dei valori predetti) [Figura 3]. Le differenze di PCWP e CI sono risultate statistica-

**Tabella 4—Parametri relativi alla CPET stratificati in base alla classe di Weber\***

Parametri	Tutti i pazienti (n = 51)	Classe A di Weber (n = 14)	Classe B di Weber (n = 19)	Classe C di Weber (n = 18)
$\dot{V}O_2$ massimale, mL/kg/min	17,9 ± 4	25,1 ± 3,5	17,7 ± 1,6§	12,5 ± 1,2§¶
$\dot{V}O_2$ massimale, L/min	1,3 ± 0,52	2,0 ± 0,4	1,3 ± 0,3§	0,9 ± 0,1§¶
$\dot{V}O_2$ massimale, % predetto	55 ± 18	75 ± 18	55 ± 11§	40 ± 6§¶
AT, mL/kg/min	13,5 ± 4,3	17,8 ± 3,7	13,1 ± 2,1§	10,0 ± 2,3§
Pendenza $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	31,5 ± 7,9	27,1 ± 3,0	30,5 ± 4,1	36,1 ± 11,0‡
Pendenza $\dot{V}E/\dot{V}O_2$	27,7 ± 10,1	22,5 ± 4,1	27,8 ± 8,1	31,7 ± 13,3†
Frequenza cardiaca massimale, battiti/min	139 ± 26	151 ± 21	142 ± 22	127 ± 28†
Pendenza $\dot{V}O_2/t$ , mL/min/min	0,57 ± 0,25	0,82 ± 0,15	0,59 ± 0,24‡	0,35 ± 0,14§¶
T <sub>1/2</sub> di $\dot{V}O_2$ , min	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,5	1,6 ± 0,3†

\*I dati sono presentati come valori medi ± DS. T<sub>1/2</sub> = tempo necessario per la caduta del 50%; pendenza  $\dot{V}O_2/t$  = pendenza di primo grado di  $\dot{V}O_2$  nel primo minuto di recupero.

†p < 0,05, gruppo A vs. gruppo B vs. gruppo C (classi di Weber).

‡p < 0,01, gruppo A vs. gruppo B vs. gruppo C (classi di Weber).

§p < 0,001, gruppo A vs. gruppo B vs. gruppo C (classi di Weber).

¶p < 0,01, gruppo B vs. gruppo C (classi di Weber).

¶¶p < 0,001, gruppo B vs. gruppo C (classi di Weber).

**Tabella 5—Correlazioni significative tra  $\dot{V}O_2$  massimale e diversi parametri cardiorespiratori a riposo**

Parametri	$\dot{V}O_2$ massimale, L/min	
	r	Valore di p
LVEF, %	0,44	0,002
PCWP, mmHg	-0,43	0,002
PAP, mmHg	-0,36	0,01
FVC, L	0,62	0,0001
FEV <sub>1</sub> , L	0,62	0,0001
CI, L	0,71	0,0001
PEF, L/min	0,34	0,015
FEF <sub>25</sub> , L/min	0,32	0,026
FEF <sub>50</sub> , L/min	0,39	0,005
FEF <sub>75</sub> , L/min	0,38	0,006
FEF <sub>25-75</sub>	0,47	0,001

mente significative in 2 occasioni quando valutate in base al test di *t* per valori appaiati ( $t = 6,6$ ,  $p < 0,001$  e  $t = 2,9$ ,  $p < 0,015$ , rispettivamente). Le variazioni di PCWP e CI sono risultate rispettivamente pari a  $13,3 \pm 5,7$  mmHg ed a  $-0,26 \pm 0,31$  L, con una correlazione significativa tra questi due parametri ( $r = -0,6$ ,  $p = 0,04$ ). Inoltre, è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa tra CI e  $\dot{V}O_2$  massimale ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,018$ ), analogamente a quanto osservato nel gruppo dei 52 pazienti.

#### DISCUSSIONE

Il risultato principale di questo studio è stata l'osservazione che nei pazienti affetti da insufficienza

cardiaca congestizia, tra i diversi parametri di funzione polmonare a riposo e le variabili emodinamiche misurate, gli unici fattori predittivi del  $\dot{V}O_2$  massimale statisticamente significativi in base ad un'analisi multivariata della regressione mediante modalità "stepwise" sono la CI e la PCWP. La riduzione di CI osservata nel nostro studio è risultata correlata alla gravità della sindrome clinica. Inoltre, le variazioni di CI sono risultate correlate alle variazioni di PCWP. La possibilità che la presenza di BPCO potesse rappresentare un fattore confondente nella popolazione studiata è stata esclusa dalla scelta dei criteri di arruolamento ( $FEV_1/FVC < 75\%$ ).

La presenza di una riduzione della CI indica un aumento della capacità funzionale residua e/o una riduzione della CPT. Nell'insufficienza cardiaca congestizia è stata documentata un'alterazione della funzionalità polmonare di tipo restrittivo,<sup>2-4,17,18</sup> che è stata principalmente attribuita alla presenza di edema polmonare alveolare ed interstiziale subclinico.<sup>19</sup> L'importanza dell'aumento del contenuto polmonare di acqua nel contesto dell'insufficienza cardiaca congestizia è inoltre supportata dal riscontro di un miglioramento della funzione polmonare e della tolleranza allo sforzo che si osserva dopo procedura di ultrafiltrazione<sup>20</sup> ed al contrario dal suo peggioramento dopo infusione di liquidi.<sup>18</sup> Il principale meccanismo fisiopatologico che porta all'accumulo di liquidi a livello polmonare è dato dall'aumento della pressione venosa polmonare, espresso da elevati valori della PCWP a riposo. Tale ipotesi è confermata dal fatto che nel nostro studio i valori di

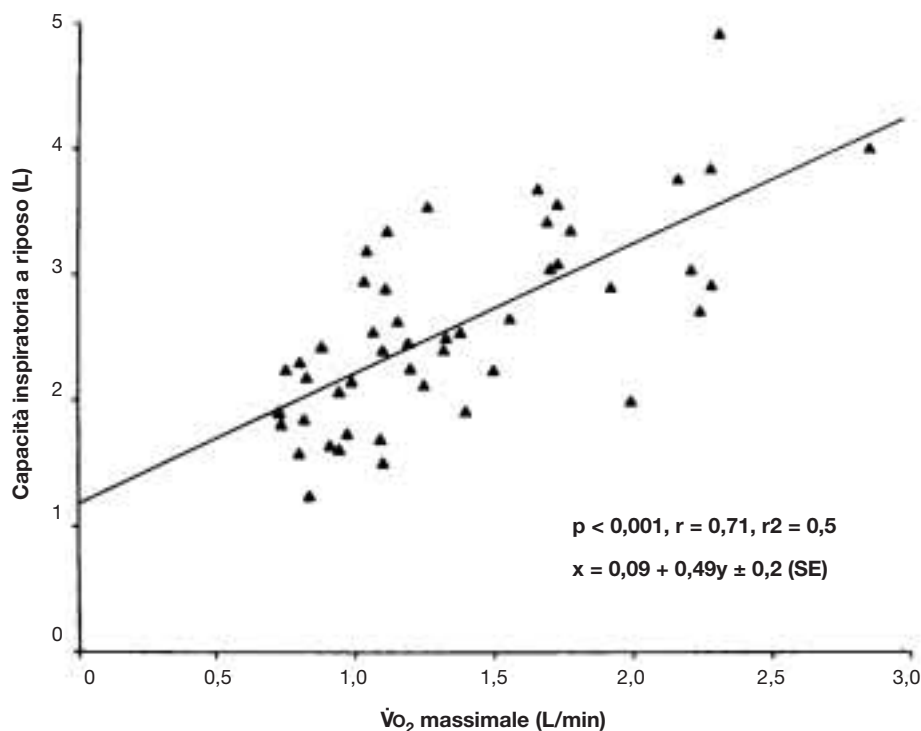


FIGURA 1. Relazione tra  $\dot{V}O_2$  massimale e CI in 51 pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabella 6—Correlazioni significative tra CI a riposo e diversi parametri cardiorespiratori a riposo**

Parametri	CI, L	
	r	Valore di p
LVEF, %	0,26	NS
PCWP, mmHg	-0,34	0,016
PAP, mmHg	-0,28	0,052
FVC, L	0,92	0,0001
FEV <sub>1</sub> , L	0,88	0,0001
CI, L	0,57	0,0001
PEF, L/min	0,52	0,0001
FEF <sub>25</sub> , L/min	0,57	0,0001
FEF <sub>50</sub> , L/min	0,36	0,01
FEF <sub>75</sub> , L/min	0,36	0,01
FEF <sub>25-75</sub>	0,55	0,0001

PCWP siano risultati inversamente correlati a quelli di CI e di  $\dot{V}O_2$  massimale, come pure dalla correlazione significativa tra variazioni di PCWP e di CI nel gruppo aggiuntivo di 12 pazienti. In precedenza altri studi hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione inversa tra PCWP e FVC oppure CPT.<sup>2</sup> Altre cause di riduzione della CPT nell'insufficienza cardiaca congestizia sono la cardiomegalia,<sup>21</sup> l'aumento del volume ematico centrale,<sup>19</sup> la fibrosi secondaria alla congestione cronica (con irrigidimento del parenchima polmonare), nonché la possibile presenza di versamenti pleurici.<sup>22</sup> Tutti questi meccanismi che inducono un quadro polmonare di tipo restrittivo comportano una riduzione della distensi-

bilità polmonare,<sup>5</sup> un aumento del lavoro respiratorio ed un progressivo indebolimento della muscolatura respiratoria.<sup>10</sup> Un aumento relativo della capacità funzionale residua potrebbe essere spiegato da una iperinflazione dinamica dei polmoni con intrappolamento di gas per limitazione del flusso espiratorio<sup>23</sup> e per chiusura delle piccole vie aeree, come evidenziato dall'aumento del volume di chiusura<sup>24,25</sup> che è stato riportato nell'insufficienza cardiaca acuta e nelle cardiopatie valvolari. Sebbene i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva siano stati esclusi da questo studio, abbiamo osservato una marcata riduzione del flusso espiratorio forzato a bassi volumi polmonari (FEF<sub>75</sub>) nella nostra popolazione di pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia (Tabella 3). Tale riduzione della riserva espiratoria potrebbe essere alla base di una limitazione del volume corrente associata ad iperinflazione dinamica.

#### Funzione polmonare a riposo e $\dot{V}O_2$ massimale

Abbiamo osservato una modesta riduzione dei diversi parametri di funzione polmonare a riposo (FEV<sub>1</sub>, FVC ed altri parametri di flusso espiratorio), mentre il valore di FEF<sub>75</sub> è risultato marcatamente depresso. Tali risultati sono sovrapponibili a quelli di altri studi precedenti che hanno incluso pazienti in condizioni funzionali analoghe.<sup>26,27</sup>

D'altro canto, nel nostro studio non abbiamo confermato le correlazioni significative tra  $\dot{V}O_2$  massimale e FEV<sub>1</sub>/FVC oppure FEF<sub>25-75</sub> (percentuale

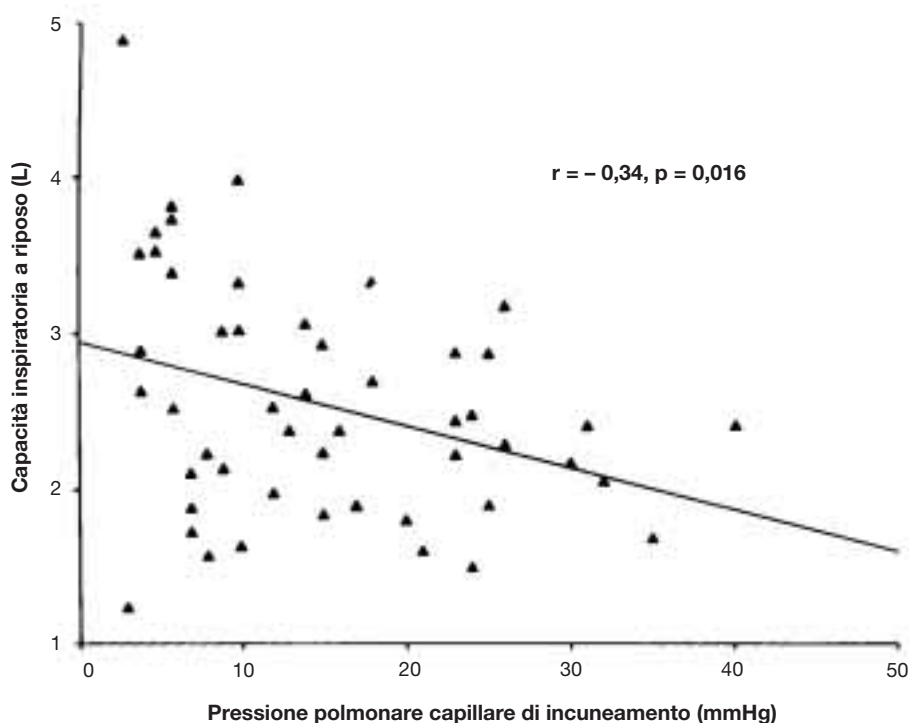


FIGURA 2. Scattergramma della relazione tra PCWP e CI in 51 pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,016$ ).

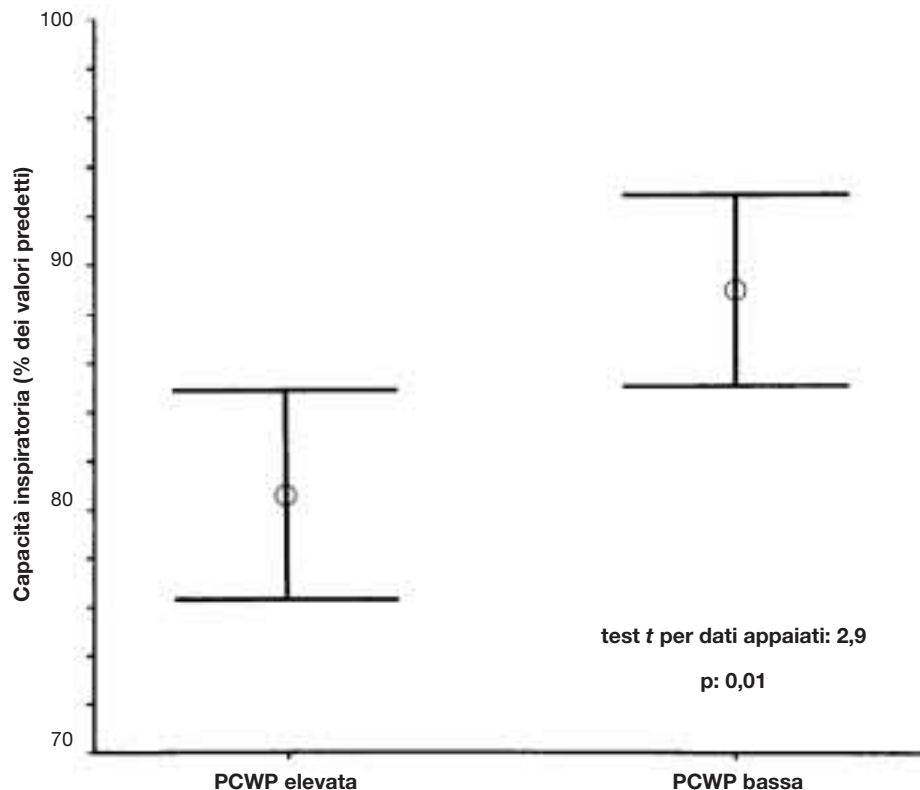


FIGURA 3. Capacità inspiratoria (percentuale rispetto ai valori predetti  $\pm$  ES) prima e dopo riduzione delle PCWP in un sottogruppo di 12 pazienti (test *t* per dati appaiati = 2,9; *p* = 0,01).

dei valori predetti) riportate da altri.<sup>27</sup> Tale discrepanza può essere almeno in parte spiegata dai criteri di selezione, che hanno previsto l'arruolamento di pazienti con  $FEV_1/FVC > 75\%$ , restringendo così l'ambito di  $FEV_1$ .

Non ci risulta che il ruolo della CI come fattore predittivo del  $\dot{V}O_2$  massimale sia stato indagato in precedenza in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica. In questo studio, la CI è risultata essere l'unico fattore predittivo indipendente del  $\dot{V}O_2$  massimale tra tutti i parametri di funzione respiratoria inclusi nell'analisi "stepwise" della regressione lineare.

#### *Emodinamica a riposo e $\dot{V}O_2$ massimale*

Il ruolo dei parametri emodinamici a riposo come fattori predittivi del  $\dot{V}O_2$  massimale è controverso. Molti studi non hanno rilevato alcuna correlazione significativa tra  $\dot{V}O_2$  massimale oppure durata dell'esercizio e diversi parametri emodinamici di funzione sinistra a riposo, inclusi IC, LVEF, resistenze vascolari sistemiche ed indice di gittata cardiaca.<sup>1,28-32</sup> Nel nostro studio, non si sono osservate differenze significative in termini di IC tra i diversi gruppi di Weber (ANOVA), sebbene tale parametro fosse mediamente maggiore nel gruppo C rispetto ai gruppi A e B. Tale dato è stato osservato in studi precedenti<sup>28-32</sup>; tuttavia, il fatto che anche la PCWP sia risultata

significativamente maggiore nel gruppo C potrebbe spiegare tale differenza in termini di IC, dal momento che il gruppo C lavora in una porzione diversa della curva di Frank-Starling.

In letteratura sono state riportate correlazioni molto diverse tra tolleranza allo sforzo e parametri emodinamici di funzione destra, inclusi PCWP, PAP, RAP e resistenze polmonari vascolari, risultate elevate in alcuni studi,<sup>28,31</sup> modeste<sup>29,32</sup> oppure del tutto assenti<sup>30</sup> in altri. Nel nostro studio abbiamo osservato un certo grado di correlazione tra  $\dot{V}O_2$  massimale e PCWP, PAP oppure LVEF. Per quanto i nostri pazienti fossero clinicamente stabili, abbiamo rilevato un'ampia variabilità dei valori di PCWP (ambito compreso tra 3 e 40 mmHg).

Tale dato è in accordo con i risultati di altri studi condotti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia.<sup>28,31</sup> Inoltre, sebbene identificata come fattore predittivo indipendente del  $\dot{V}O_2$  massimale in base all'analisi "stepwise" della regressione lineare, la PCWP è risultata inferiore alla CI, contribuendo soltanto per l'8% alla varianza globale del  $\dot{V}O_2$  massimale.

#### *Implicazioni cliniche e limitazioni dello studio*

L'osservazione che una manovra semplice, sicura e non invasiva quale la misurazione della CI sia in grado di predire la tolleranza allo sforzo meglio di

altri parametri cardiorespiratori a riposo può essere molto utile nella pratica clinica, ad esempio in quelle circostanze in cui la CPET è non disponibile oppure controindicata. Dal momento che le nostre valutazioni della funzione polmonare sono state limitate alle condizioni basali di riposo, non abbiamo dati sulle variazioni di CI indotte dallo sforzo massimale, che potrebbero fornire ulteriori informazioni sul ruolo della CI nella riduzione della tolleranza all'esercizio nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia. Ulteriori dati sul ruolo della CI nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca congestizia possono essere ottenuti mediante misurazione dei diversi parametri emodinamici e della CI prima e dopo diuresi in pazienti con PCWP elevata.

### CONCLUSIONI

In conclusione, tra i diversi parametri cardiorespiratori a riposo presi in esame, la CI è risultata significativamente ridotta nell'insufficienza cardiaca congestizia di grado moderato oppure grave. In base all'analisi multivariata della regressione "stepwise", gli unici fattori predittivi della tolleranza allo sforzo risultati statisticamente significativi sono stati la riduzione della CI e l'aumento della PCWP.

### BIBLIOGRAFIA

- Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-39
- Ries AL, Gregoratos G, Friedman PJ, et al. Pulmonary function tests in the detection of left heart failure: correlation with pulmonary artery wedge pressure. *Respiration* 1986; 49:241-250
- Guazzi M, Agostoni P, Matturri M, et al. Pulmonary function, cardiac function, and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. *Am Heart J* 1999; 138:460-467
- Ravenscraft SA, Gross CR, Kubo SH, et al. Pulmonary function after successful heart transplantation. *Chest* 1993; 103:54-58
- Evans SA, Watson L, Cowley AJ, et al. Static lung compliance in chronic heart failure: relation with dyspnoea and exercise capacity. *Thorax* 1995; 50:245-248
- Puri S, Baker BL, Dutka DP, et al. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure: its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation* 1995; 91:2769-2774
- Clark AL, Volterrani M, Swan JW, et al. The increased ventilatory response to exercise in chronic heart failure: relation to pulmonary pathology. *Heart* 1997; 77:138-146
- Clark AL, Volterrani M, Swan JW, et al. Ventilation-perfusion matching in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1995; 48:259-270
- Cabanes LR, Weber SN, Matran R, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med* 1989; 320:1317-1322
- Mancini DM, Henson D, LaManca J, et al. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 86:909-918
- Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, et al. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1982; 65:1213-1223
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1995 update. *Am Rev Respir Dis* 1995; 152:1107-1136
- Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, et al. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1395-1399
- Elkayam U, Wilson AF, Morrison J, et al. Non-invasive measurement of cardiac output by a single constant expiratory technique. *Thorax* 1984; 39:107-113
- Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; 60:2020-2027
- Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, et al. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100:503-508
- Faggiano P, Lombardi C, Sorgato A, et al. Pulmonary function tests in patients with congestive heart failure: effects of medical therapy. *Cardiology* 1993; 83:30-35
- Puri S, Dutka DP, Baker L, et al. Acute saline infusion reduces alveolar-capillary membrane conductance and increases airflow obstruction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99:1190-1196
- Hauge A, Bo G, Waaler BA. Interrelations between pulmonary liquid volumes and lung compliance. *J Appl Physiol* 1975; 38:608-614
- Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:424-431
- Agostoni PG, Cattadori G, Guazzi M, et al. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in patients with heart failure. *Am Heart J* 2000; 140:E24
- Chua TP, Coats AJS. The lungs in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16:882-887
- Duguet A, Tantucci C, Lozquez O, et al. Expiratory flow limitation as a determinant of orthopnea in acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:690-700
- Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med* 1983; 143:429-433
- Collins JV, Clark TJH, Brown DJ. Airway function in healthy subjects and patients with left heart failure. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49:217-228
- Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, et al. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:641-648
- Dimopoulou I, Tsintzas O, Daganou M, et al. Contribution of lung function to exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Respiration* 1999; 66:144-149
- Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, et al. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55:1037-1042
- Metra M, Livio DC, Panina G, et al. Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992; 70:622-628
- Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, et al. Hemodynamic exercise testing: a valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation* 1996; 94:3176-3183
- Roul G, Moulichon ME, Bareiss P, et al. Prognostic factors of chronic heart failure in NYHA class II or III: value of invasive exercise haemodynamic data. *Eur Heart J* 1995; 16:1387-1398
- Franciosa JA, Baker BJ, Seth L. Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am Heart J* 1985; 110:807-813