

# *Il Cuore, oggi e domani 2019*

*XXII Corso Nazionale di Aggiornamento  
in Medicina Cardiovascolare*

## *ATTI*

*Editor  
Giovanni Gregorio*

*CENTRO CONGRESSI HOTEL ARISTON  
PAESTUM 3-4 OTTOBRE 2019*



## SOMMARIO

**007** • Presentazione

**009** • Indice per relatore

### 1. ARITMOLOGIA

**013** • La Sindrome di Brugada **GIUSEPPE MASCIA**

**020** • La TPSV come riconoscerla come trattarla **MICHELE SANTORO**

**032** • Quando non eseguire l'ablazione della Fibrillazione atriale  
**VALENTINO DUCCESCHI**

**033** • E' possibile prevenire la morte improvvisa cardiaca?  
**MAURIZIO SANTOMAURO**

**042** • Il punto sulla gestione della Sincope dubbi e certezze  
**FRANCESCO PIEMONTE**

### 2. CARDIOPATIA ISCHEMICA

**051** • La sindrome Tako-tsubo **RODOLFO CITRO**

**061** • La definizione universale dell'infarto miocardico acuto: implicazioni  
pratiche  
**CESARE BALDI**

**067** • l'infarto a coronarie senza ostruzioni coronariche significative (MINOCA)  
**BRUNO GOLIA**

### 3. SCOMPENSO CARDIACO

**075** • Scompenso Cardiaco, Frazione di eiezione ed altro  
**ANTONELLO D'ANDREA**

**084** • Una nuova frontiera nella terapia dello Scompenso Cardiaco: gli ARNI  
**DOMENICO GABRIELLI**

**089** • Lo Scompenso Cardiaco nell'Anziano e nel grande Anziano  
**ALESSANDRO BOCCANELLI**

**097** • Lo Scompenso Cardiaco nella donna **BEATRICE SCARDOVI**

#### **4. PREVENZIONE E TERAPIA CARDIOVASCOLARE**

**113 •** I NAO sono tutti uguali? Quale NAO per quale paziente  
**GEROLAMO SIBILIO**

**123 •** Antiaggreganti e SCA: presente e futuro, costi e benefici  
**PAOLO SILVESTRI**

**129 •** Ranolazina e terapia della cardiopatia ischemica cronica  
**BIAGIO LICCARDO**

**137 •** Il danno da mezzo contrasto: come riconoscerlo, come prevenirlo, come trattarlo  
**NICOLA RAGOSA**

**151 •** Gli stent sono tutti uguali? Quale stent per quale paziente  
**FORTUNATO SCOTTO DI UCCIO**

**153 •** Gli antipertensivi sono tutti uguali? Quale antipertensivo per quale paziente  
**PASQUALE PREDOTTI**

**158 •** I fattori di rischio sono tutti uguali ? **ENZO CAPUANO**

**163 •** Acido urico e rischio cardiovascolare **ROSAMARIA GROMPONE**

**167 •** Il Diabetico in Cardiologia **PASQUALE CALDAROLA**

#### **5. PROBLEMATICHE PROFESSIONALI ED ASSISTENZIALI**

**175 •** Momenti di cuore. Riflessioni su Società, Sanità e Cardiologia.  
**GIOVANNI GREGORIO**

**179 •** Il paziente fragile in Cardiologia **RAFFAELE ROTUNNO**

**187 •** Equità e sostenibilità in cardiologia **GIUSEPPE ROSATO**

**191 •** Perché la telecardiologia stenta a decollare ? **ANDREA CAMPANA**

**198 •** L'imaging cardiovascolare: tra presente e futuro, costi e benefici  
**PIO CASO**

**203 •** Aggiornamento, Formazione ed Educazione Continua in Medicina  
**GERARDO GALLO**

**212 •** Il Counseling infermieristico **ANTONIO ELIA**

**215 •** Il futuro dell'infermiere in Cardiologia **ENRICO GNARRA**

**218 •** E' vero che i cardiologi non amano i farmaci generici? **DOMENICO MICELI**

## **6. PERICARDITI – EMBOLIA POLMONARE**

**223 •** Epidemiologia e diagnosi delle pericarditi **OSVALDO SILVESTRI**

**231 •** Il punto sulla terapia delle pericarditi **GENNARO BELLIZZI**

**236 •** Il punto sulla gestione della Embolia Polmonare: dubbi e certezze  
**IOLANDA ENEA**



## PRESENTAZIONE

*“Il Cuore, Oggi e Domani” giunge quest’anno alla sua XXII edizione.*

*Nella presentazione delle prime edizioni del Corso, scrivevamo che il rinnovarsi di un incontro scientifico trova la sua ragione d’essere nella bontà dell’idea originaria, nella perseveranza e l’entusiasmo di chi lo organizza, nell’interesse, nelle capacità critiche e di comunicazione dei partecipanti. Caratteristiche che hanno segnato il cammino de “Il Cuore, Oggi e Domani”, facendone uno dei più grandi Eventi Formativi Nazionali, contraddistinto dall’ incontro appassionato di migliaia di partecipanti.*

*La vita di medici, cardiologi, infermieri e pazienti è dominata sempre più dal rapido evolversi delle conoscenze scientifiche, dal progredire dei mezzi di diagnosi e cura, dalle difficoltà derivanti dalla globalizzazione del mondo moderno. L’essere costantemente aggiornati e riuscire a coniugare gli aspetti umani della professione con quelli più specificatamente tecnici è la sfida entusiasmante che tutti noi siamo chiamati a vivere quotidianamente.*

*La centralità del paziente, del suo bisogno di conoscere gli interventi, le procedure ed i percorsi diagnostico-assistenziali, del come e perché si debbano praticare, obbliga il personale sanitario ad un approccio più disponibile al dialogo e più aperto al confronto.*

*Il programma di questo anno si muove nel solco della tradizione. I lavori si articolano infatti in Sessioni di Letture – sintesi su punti critici della medicina moderna -, Sessioni di Cardiodialoghi con relazioni e discussioni su temi di attualità, e Forum su argomenti di attualità, mantenendo sostanzialmente immodificata la architettura di aggiornamento, ancorato alle certezze ed ai problemi dell’oggi, ma anche proiettato sulle questioni che caratterizzeranno il domani.*

*Il Cuore, Oggi e Domani, infatti, è la messa a punto scientificamente rigorosa ma anche realisticamente pratica, delle conoscenze e dei traguardi raggiunti dalla Cardiologia, ponendosi, al tempo stesso, come una esplorazione corretta sulle questioni che domineranno il futuro. E’ per dirla con una metafora, un tuffo nelle certezze ed i dubbi dell’oggi, ma anche uno slancio verso il domani, così ricco di innovazioni, problemi e prospettive.*

*Il Cuore, Oggi e Domani non si sarebbe potuto realizzare senza il contributo determinante, da un lato, di relatori e moderatori competenti e di alto profilo che, con i loro interventi, hanno garantito un elevato livello scientifico e didattico, e, dall’altro lato, dei partecipanti che, con la loro attiva e critica presenza, hanno in maniera determinante contribuito al successo della iniziativa. Un grazie sentito va al personale della U.O. CARDIOLOGIA dell’Ospedale San Luca di Vallo della Lucania che con il suo impegno e sacrificio ha reso possibile il realizzarsi dell’Evento.*

Giovanni Gregorio





## INDICE PER RELATORE

BALDI	CESARE	Pag.	<b>61</b>
BELLIZZI	GENNARO	Pag.	<b>231</b>
BOCCANELLI	ALESSANDRO	Pag.	<b>89</b>
CALDAROLA	PASQUALE	Pag.	<b>167</b>
CAMPANA	ANDREA	Pag.	<b>191</b>
CAPUANO	VINCENZO	Pag.	<b>158</b>
CASO	PIO	Pag.	<b>198</b>
CITRO	RODOLFO	Pag.	<b>51</b>
D'ANDREA	ANTONELLO	Pag.	<b>75</b>
DUCCESCHI	VALENTINO	Pag.	<b>32</b>
ELIA	ANTONIO	Pag.	<b>215</b>
ENEA	IOLANDA	Pag.	<b>236</b>
GABRIELLI	DOMENICO	Pag.	<b>84</b>
GALLO	GERARDO	Pag.	<b>203</b>
GNARRA	ENERICO	Pag.	<b>215</b>
GOLIA	BRUNO	Pag.	<b>67</b>
GREGORIO	GIOVANNI	Pag.	<b>175</b>
GROMPONE	ROSAMARIA	Pag.	<b>163</b>
LICCARDO	BIAGIO	Pag.	<b>129</b>
MASCIA	GIUSEPPE	Pag.	<b>13</b>
MICELI	DOMENICO	Pag.	<b>218</b>
PIEMONTE	FRANCESCO	Pag.	<b>42</b>
PREDOTTI	PASQUALE	Pag.	<b>153</b>
RAGOSA	NICOLA	Pag.	<b>137</b>
ROSATO	GIUSEPPE	Pag.	<b>187</b>
ROTUNNO	RAFFAELE	Pag.	<b>179</b>
SANTOMAURO	MAURIZIO	Pag.	<b>33</b>
SANTORO	MICHELE	Pag.	<b>20</b>
SCARDOVI	BEATRICE	Pag.	<b>97</b>
SCOTTO DI UCCIO	FORTUNATO	Pag.	<b>151</b>
SIBILIO	GEROLAMO	Pag.	<b>113</b>
SILVESTRI	OSVALDO	Pag.	<b>223</b>
SILVESTRI	PAOLO	Pag.	<b>123</b>



## **1. ARITMOLOGIA**

- La Sindrome di Brugada  
**GIUSEPPE MASCIA**
- La TPSV come riconoscerlo come trattarlo  
**MICHELE SANTORO**
- Quando non eseguire l'ablazione della Fibrillazione atriale  
**VALENTINO DUCCESCHI**
- E' possibile prevenire la morte improvvisa cardiaca?  
**MAURIZIO SANTOMAURO**
- Il punto sulla gestione della Sincope dubbi e certezze  
**FRANCESCO PIEMONTE**



## LA SINDROME DI BRUGADA

Giuseppe Mascia

Unità di Cardiologia ed Elettrofisiologia

Azienda USL Toscana Centro, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

### La sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada è una condizione clinica associata ad una potenziale maggiore vulnerabilità nello sviluppo di tachicardie ventricolari polimorfe (TV) o fibrillazione ventricolare (FV) in soggetti senza apparenti alterazioni strutturali cardiache [1-4]. E' caratterizzata all'ECG dalla presenza di elevazione del punto J e del tratto ST. Ad oggi in letteratura sono descritti differenti pattern ECG [4]: 1) il Pattern ECG tipo 1 (pattern diagnostico, "coved-type") caratterizzato da soprasslivellamento dell'onda J maggiore o uguale ai 2 mm, dalla quale origina una larga onda a tenda che si continua insensibilmente con un'onda T negativa: ha spesso l'aspetto di una onda retta obliqua che lentamente si porta verso l'isoelettrica; 2) Pattern ECG di tipo 2 e tipo 3, (pattern non diagnostico, "saddle-back type") con soprasslivellamento dell'onda J di minor voltaggio rispetto al tipo 1 e con più breve tragitto discendente dell'ST, mentre l'onda T è prevalentemente positiva: per definizione il pattern tipo 2 ha un soprasslivellamento dell'onda J maggiore o uguale ad 1 mm, mentre il pattern tipo 3 ha un soprasslivellamento inferiore ad 1 mm [4-5] (Figura1).

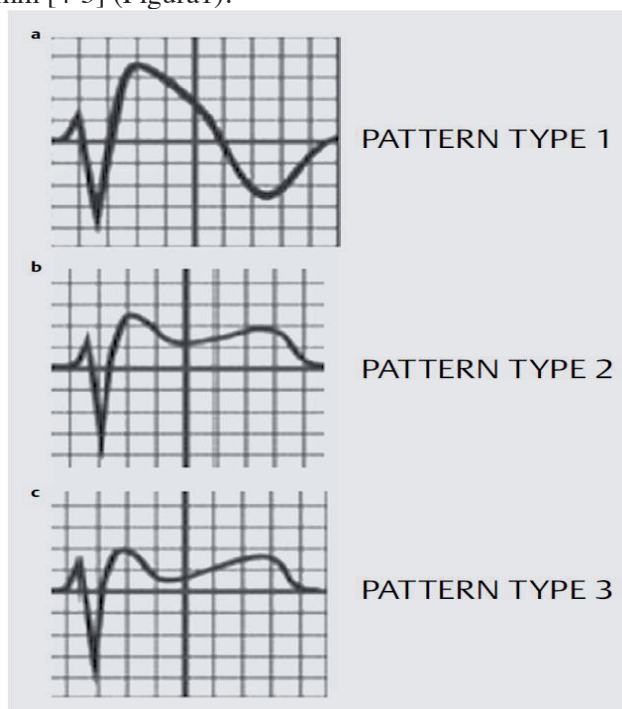
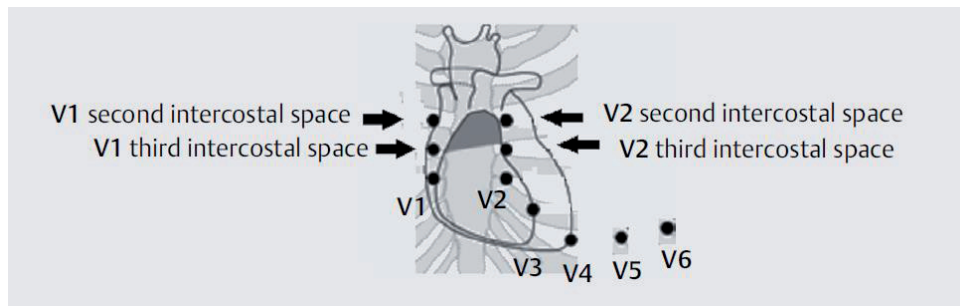


Figura 1 (Mascia G, et al *Int J Sports Med.* 2017 [5])

Nei casi in cui il tracciato convenzionale presenti invece segni sfumati o sospetti (come un onda positiva terminale di significato non chiaro, o un lieve soprasslivellamento onda J in V1-V2) estremamente utile risulta la registrazione di derivazioni precordiali aggiuntive (parimenti diagnostiche) ottenute ponendo gli elettrodi al secondo e terzo spazio intercostale. [4-5] (Figura 2).



**Figura 2 (Mascia G et al Int J Sports Med. 2017 [5])**

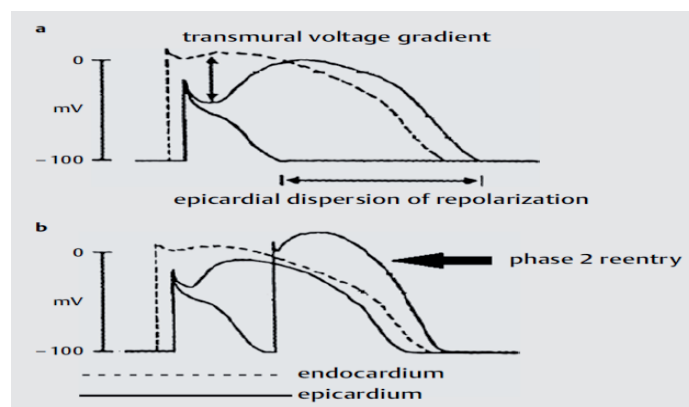
Allo stesso tempo, nei casi non diagnostici (pattern tipo 2 e tipo 3) di grande impatto resta la slentizzazione di un pattern “coved-type” tipo 1 mediante somministrazione di farmaci bloccanti il canale del sodio (aimalina, flecainide). Pertanto, nel sospetto di sindrome di Brugada, ed in assenza di documentato pattern ECG diagnostico tipo 1 (anche durante febbre, dopo pasto abbondante o durante le ore notturne in corso di registrazione Holter) è raccomandato a fini diagnostici il test farmacologico con farmaci bloccanti il canale del sodio [4-5].

Per la diagnosi definitiva resta tuttavia necessario non solo il pattern ECG tipo 1, ma anche una delle seguenti condizioni: FV documentata, TV polimorfa, storia familiare di morte improvvisa in età <45 anni, pattern ECG tipo 1 in membri della famiglia, indicibilità di TV allo studio elettrofisiologico endocavitario, presenza di sintomi (sincope, respiro agonico notturno)[4]. E’ da tenere presente infine che nella sindrome di Brugada è stata documentata maggiore incidenza di aritmie atriali (in particolare fibrillazione atriale) in aggiunta ad un mix di difetti di conduzione (anomalie dell’onda P, disfunzione del nodo del seno, prolungamento PR, potenziali tardivi) ed anomalie della ripolarizzazione (elevazione tratto ST, accentuazione onda J, QT corto/lungo, aritmie ventricolari) [6].

### **Genetica e meccanismi ionici/cellulari**

La sindrome di Brugada è ad oggi considerata secondaria ad un’alterazione del gene SCN5A che codifica la subunità alfa del canale del sodio; successivamente, altri geni codificanti per i canali ionici del sodio, potassio e calcio o per proteine associate ai suddetti canali ionici sono stati ritrovati essere associati/coinvolti [3,7]. Tuttavia solo circa il 30% dei soggetti con diagnosi clinica può essere geneticamente diagnosticata. Pertanto ad oggi il test genetico non ha impatto sulle decisioni cliniche e non risulta indicato in assenza di un pattern ECG diagnostico tipo 1. Ad oggi sono due le ipotesi che sostengono i meccanismi ionici e cellulari alla base della sindrome di Brugada: 1) l’ipotesi della ripolarizzazione e 2) l’ipotesi della depolarizzazione [8].

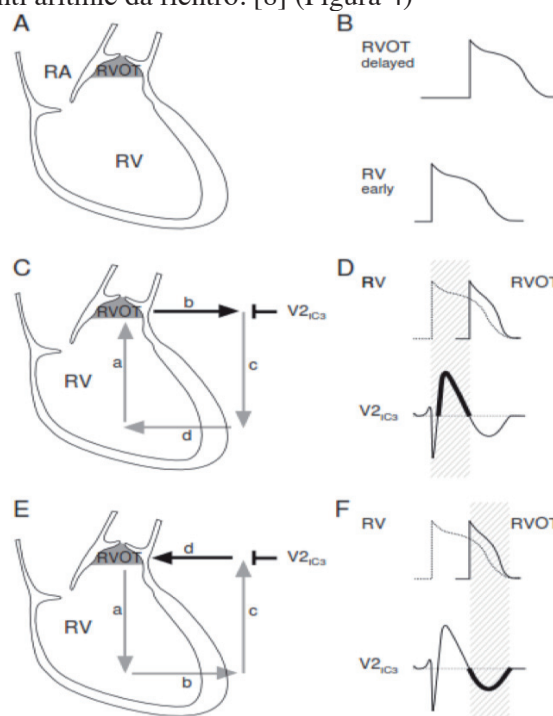
- 1) Il modello della ripolarizzazione parte dal presupposto che ci sia una disomogenea distribuzione dei canali ionici responsabili di  $I_{to}$  (cioè i canali ionici del potassio, transient outward current) tra lo strato epicardico e quello endocardico, con una maggiore espressione di  $I_{to}$  in epicardio rispetto all'endocardio tale da generare un gradiente di voltaggio transmurale. Di norma, durante la fase 1 del potenziale di azione (fase di ripolarizzazione precoce) esistono due correnti ioniche ripolarizzanti: il potassio tende a fuoriuscire ( $I_{to}$ ) ed il cloro ( $I_{cl}$ ) a penetrare nella cellula. Intanto la corrente sodica d'ingresso ( $I_{Na}$ ) normalmente si attenua progressivamente fino a scomparire; come conseguenza il potenziale transmembrana si porta a valori meno positivi (da +30 mV a 0 mV circa). Nei soggetti con fenomeno di Brugada, la ripolarizzazione procederebbe più in fretta che di norma durante la fase 1, con più rapida riduzione del potenziale d'azione [8]. Ciò sarebbe dovuto alla malfunzione del canale del sodio, con precoce inattivazione della corrente  $I_{Na}$  late; in particolare, venendo meno l'ingresso di cariche positive, la fuoriuscita di ioni potassio (corrente  $I_{to}$ ) non sarebbe più controbilanciata. Durante la fase 1 si verrebbe pertanto a creare una differenza di potenziale tra endocardio ed epicardio e questo fenomeno si esprimerebbe con la comparsa di onda J [8]. Il fatto che le modificazioni ECG siano presenti nelle derivazioni precordiali destre, sarebbe giustificabile da una più larga espressione di  $I_{to}$  nell'epicardio ventricolare destro rispetto a quello sinistro; si tratterebbe pertanto di un fenomeno locale che può essere registrato solo da elettrodi posti esattamente sulla zona interessata. Le differenze tra pattern 1 e pattern 2-3 sarebbero poi verosimilmente legate all'entità del gradiente che si genera tra endocardio ed epicardio. L'aritmia ventricolare che ne deriva infine, sarebbe dovuta non solo a causa del gradiente transmurale tra endocardio ed epicardio durante fase 1, ma anche tipicamente da un meccanismo di rientro in fase 2. Nello specifico in alcune regioni dell'epicardio infundibolare si avrebbe la perdita del plateau con accorciamento del potenziale d'azione, breve refrattarietà e facilitazione nel generare TV o FV [5,9] (Figura 3).



**Figura 3 (Mascia G et al Int J Sports Med. 2017 [5])**

Non è pertanto un caso che i farmaci che bloccano i canali del sodio (deprimono INa) possono potenzialmente accentuare il fenomeno di Brugada. Al contrario farmaci che deprimono sia INa sia Ito (cioè anche i canali del potassio) come la chinidina, non accentuano l'onda J e potenzialmente potrebbero in parte controbilanciare il disordine elettrico.

- 2) Secondo l'ipotesi della depolarizzazione invece, il pattern elettrocardiografico della sindrome di Brugada sarebbe conseguente ad un ritardo conduttivo del tratto di efflusso (RVOT) rispetto al resto del ventricolo destro [8]. La differenza temporale di attivazione delle due regioni del ventricolo genererebbe un gradiente con flusso di corrente per via extracellulare dall' RVOT al restante ventricolo destro creando un "circuitto a loop". A supporto di tale teoria ci sono le odierne osservazioni (sperimentali e cliniche) del riscontro a livello epicardico di potenziali di lunga durata da rallentamento della conduzione, così come il ritrovamento di potenziali tardivi [8]. L'infusione di flecainide inoltre, contestualmente alla slatentizzazione del pattern tipo 1, tipicamente aumenta l'area dell' RVOT dove si registrano i potenziali frammentati e rende più lenta la conduzione regionale di tale area. Tali ritardi di conduzione regionali possono poi potenzialmente generare blocchi funzionali facilitanti aritmie da rientro. [8] (Figura 4)



**Figura 4 (Meregalli PG et al Cardiovascular Research 2005 [8])**

**Stratificazione del rischio aritmico**

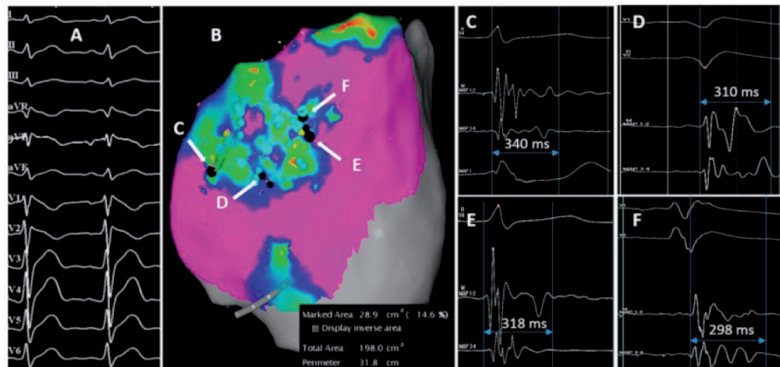
Numerosi studi riportano che la manifestazione clinica della sindrome (prevalentemente la sincope) rappresenta il fattore di rischio più importante per



morte cardiaca improvvisa [2-4]. Resta che tra i soggetti con sindrome di Brugada solo una minoranza sviluppa arresto cardiaco, con il picco di incidenza della sua comparsa che si manifesta intorno ai 45 anni. Tuttavia, la sincope nel soggetto con pattern ECG simil-Brugada, va adeguatamente valutata al fine di escludere la possibile origine vaso-vagale o quantomeno non-aritmica della stessa [10]. Per tal motivo un'anamnesi accurata può essere di notevole ausilio. Ad oggi inoltre, estremamente dibattuto risulta il ruolo dello studio elettrofisiologico endocavitario nella stratificazione del rischio aritmico [11-13]; attualmente i più recenti studi clinici non confermano la capacità di questa metodica di identificare correttamente i pazienti che necessitano di impianto di defibrillatore. Inoltre tale metodica mostra un elevato potere predittivo negativo, ma scarso potere predittivo positivo [13]. Resta che secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia, nel paziente sintomatico per arresto cardiaco resuscitato, il defibrillatore impiantabile (ICD) sarebbe indicato in classe I, così come nel paziente sintomatico per sincope/convulsioni/respiro agonico notturno, l'ICD resterebbe indicato in classe IIa [14]. Nel soggetto asintomatico invece, molti dubbi ad oggi persistono. In particolare, secondo alcuni autori, nel paziente asintomatico con ECG tipo 1 "spontaneo", l'indicazione a studio elettrofisiologico endocavitario dovrebbe essere considerata solo in classe IIa ( ed in caso di eventuale indicibilità di TV/FV, successivo potenziale impianto di ICD in classe IIb) [4]. Nel paziente asintomatico, ma con ECG tipo 1 "farmaco-indotto", discriminerebbe la storia anamnestica familiare: in presenza di storia familiare di morte improvvisa vi sarebbe indicazione a studio elettrofisiologico endocavitario in classe IIb (con in caso di indicibilità di TV/FV, successivo potenziale impianto di ICD in classe IIb); in pazienti asintomatici, senza nessuna delle sopracitate caratteristiche, e con assenza di storia familiare di morte improvvisa, sarebbe ad oggi utile monitoraggio [4].

### **Terapia e raccomandazioni**

Non esiste una terapia farmacologica che sia ad oggi dimostrata efficace nella protezione contro eventi aritmici; l'agente farmacologico con più spiccata attività Ito bloccante è la Chinidina. Ad oggi l'unico strumento terapeutico, in grado di garantire la massima protezione contro eventi aritmici maggiori è pertanto l'ICD [4]. Il mappaggio elettroanatomico epicardico nei pazienti affetti da Sindrome di Brugada ha evidenziato la presenza di potenziali tardivi e elettrogrammi frammentati e di lunga durata a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro. Recenti studi hanno riportato che l'ablazione transcateretere con radiofrequenza (RF) a livello di tali siti anatomici ha comportato la non inducibilità di TV/FV ed una normalizzazione del pattern ECG [15] (Figura 5).



**Figura 5 (Brugada J et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015 [15] )**

Tuttavia sulla base delle evidenze cliniche l’ablazione transcatetere può essere ad oggi una valida opzione terapeutica solo in soggetti affetti da sindrome di Brugada con frequenti appropriati shock dell’ICD e/o con storm aritmico. Per le raccomandazioni: nei soggetti con diagnosi si raccomanda in caso di febbre di eseguire un monitoraggio elettrocardiografico abbinato ad una adeguata terapia antipiretica così come di recarsi immediatamente in pronto soccorso in caso di sincope. Resta indicato un regolare follow-up clinico con rivalutazione periodica, ed evitare farmaci controindicati (lista aggiornata sul sito: [www.brugadadrug.org](http://www.brugadadrug.org)). La pratica di attività sportiva non è ad oggi controindicata sebbene attualmente non ci sono dati tali da proporre indicazioni precise e definitive in tal senso [5]. Le aritmie ventricolari maligne restano, come detto in precedenza, poco frequenti nei soggetti asintomatici [4] e tipicamente non sono correlate all’attività fisica [5]. Tuttavia, la slatentizzazione di un pattern tipo I durante o alla fine dello sforzo nei pazienti con pattern tipo II-III o l’incremento del sopraslivellamento nei pazienti con pattern I è stato considerato da alcuni autori un potenziale fattore prognostico negativo. [16]

## BIBLIOGRAFIA

- [1 ] Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391–1396.
- [2] Antzelevitch C. The Brugada Syndrome: Ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 268–272
- [3] Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada Syndrome: Report of the second consensus conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659–670
- [4] Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 28;72(9):1046-1059.

- [5] Mascia G, Arbelo E, Hernandez-Ojeda J, Solimene F, Brugada R, Brugada J. Brugada Syndrome and Exercise Practice: Current Knowledge, Shortcomings and Open Questions. *Int J Sports Med.* 2017 Jul;38(8):573-581.
- [6] Chen PS, Priori SG. The Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 25;51(12):1176-80.
- [7] Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15: 1389–1406.
- [8] Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res.* 2005 Aug 15;67(3):367-78.
- [9] Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada Syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660–1666.
- [10] Yokokawa M., Okamura H., Noda T et al. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients With Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010; 2; 186-192.
- [11] Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada Syndrome: Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–1347
- [12] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Electrophysiologic testing predicts events in Brugada Syndrome patients. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1595–159
- [13] Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (programmed electrical stimulation predictive value) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 37–45
- [14] Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* 2015;36, 2793–2867.
- [15] Brugada J., Pappone C., Berruezo A. et al. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1373-1381.
- [16] Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, et al. Diagnostic and prognostic value of augmented ST-segment elevation at exercise testing in patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2008;118 (Suppl. 2):S674)

## LA TACHICARDIA PAROSSISTICA SOPRAVENTRICOLARE : COME RICONOSCERLA E COME TRATTARLA

**Michele Santoro**

*U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania*

Le **tachicardie sopraventricolari** sono aritmie che nascono dalle camere superiori del cuore (atri) o dal punto di collegamento elettrico tra camere superiori ed inferiori (giunzione atrio-ventricolare), caratterizzate da una elevata frequenza cardiaca (maggiore di 100 battiti al minuto).

Molto spesso queste aritmie si manifestano in forma “parossistica” (cioè con inizio e fine improvvise separate da un lungo periodo di stabilità); più raramente hanno carattere iterativo (vanno e vengono continuamente) o incessante (sono quasi sempre presenti e ricompaiono immediatamente dopo una transitoria interruzione).

Nella maggior parte dei casi la **tachicardia sopraventricolare** è legata alla presenza di un “corto-circuito” elettrico del cuore (circuito di rientro) che, in presenza di condizioni favorevoli (ad esempio l’attività fisica, la digestione, ecc.) si attiva dando origine alla tachicardia. Più raramente, l’aritmia è invece dovuta alla attivazione molto rapida di un gruppo di cellule (focus) localizzate in un’area differente da quella da dove normalmente si genera l’attività elettrica del cuore (nodo del seno).

Classificazione delle aritmie sopraventricolari

Sono comprese in questo gruppo le seguenti aritmie:

1. **Tachicardia atriale:** può essere generata da presenza di un focus o di un circuito di rientro localizzato in una delle camere superiori del cuore (atrio destro o sinistro).

2. **Tachicardia da rientro nodale:** è legata alla presenza di un circuito di rientro localizzato in prossimità della giunzione atrio-ventricolare. Nei soggetti predisposti, le particolari caratteristiche elettriche dei tessuti che compongono la giunzione atrio-ventricolare fanno sì che questa sia composta di una o più “vie di conduzione” tra loro collegate. Il corto-circuito può essere attivato in differenti direzioni dando origine a diverse tachicardie (tachicardia da rientro nodale tipica o atipica).

3. **Tachicardia da rientro atrio-ventricolare (della sindrome di Wolff-Parkinson-White):** è legata alla presenza di un circuito di rientro costituito da un fascio muscolare che costituisce una via di conduzione atrio-ventricolare accessoria (via anomala) ed il normale sistema di conduzione atrio-ventricolare del cuore. Il corto-circuito può essere attivato in due direzioni dando origine alla tachicardia da rientro atrio-ventricolare ortodromico o antidromico. La tachicardia atriale si manifesta in soggetti di tutte le età, mentre le tachicardie da rientro nodale e quelle della sindrome di Wolff-Parkinson-White spesso compaiono già in età pediatrica o giovanile. Tra tutte, la forma più comune è la tachicardia da rientro nodale che si osserva soprattutto nelle donne.

Quali sono le cause delle tachicardie sopraventricolari?

La maggior parte delle **tachicardie sopraventricolari** non sono legate alla presenza di una malattia cardiaca. Fanno eccezione le tachicardie atriali che più spesso si manifestano in pazienti con una cardiopatia acquisita (ipertensione arteriosa, pregresso infarto, insufficienza cardiaca, malattia valvolare, ecc) o congenita.

Quali sono i sintomi delle tachicardie sopraventricolari?

I principali sintomi sono:

- **palpitazioni (sensazione di battito accelerato ed irregolare)**
- **debolezza o incapacità di eseguire la normale attività fisica**
- **affanno**
- **sensazione di “testa vuota”**
- **sensazione di mancamento**
- **svenimento**

In rari casi, i disturbi possono essere molto lievi o addirittura assenti e l'aritmia viene scoperta occasionalmente durante una visita medica eseguita per altri motivi. In presenza di sintomi o segni suggestivi della presenza di una tachicardia sopraventricolare è opportuno che il medico di famiglia invii il paziente a consulto presso un elettrofisiologo (un cardiologo che si occupa delle aritmie cardiache); nei casi di maggiore gravità è invece necessario un rapido accesso al Pronto Soccorso.

Quali sono le conseguenze delle tachicardie sopraventricolari?

Le **tachicardie sopraventricolari** sono in genere responsabili solo di un peggioramento della qualità della vita dovuto ai sintomi, all'assunzione dei farmaci o agli accessi in Pronto Soccorso per l'arresto dell'aritmia. Nei pazienti con una grave cardiopatia o in rari soggetti predisposti, una elevata frequenza cardiaca e una lunga durata dell'aritmia (forme iterative/incessanti) possono portare ad una riduzione della funzione di pompa del cuore (tachicardiomiopatia). Nei pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White, le particolari caratteristiche della via accessoria possono permettere il raggiungimento di frequenze cardiache molto elevate, soprattutto in caso di aritmie quali la fibrillazione o il flutter atriale. In queste circostanze è possibile che il paziente perda coscienza (svenimento) e/o che l'aritmia si trasformi in una fibrillazione ventricolare con arresto cardiaco e morte improvvisa in assenza di una rianimazione efficace (defibrillazione). Quest'ultimo evento è rarissimo (meno di 2 individui ogni 1000 affetti dalla sindrome di Wolff-Parkinson-White). Per queste ragioni, i pazienti, anche se asintomatici, con una via accessoria atrio-ventricolare diagnosticata all'elettrocardiogramma non dovrebbero svolgere attività sportiva agonistica e dovrebbero consultare un elettrofisiologo (un cardiologo che si occupa delle aritmie cardiache) per l'esecuzione di ulteriori indagini diagnostiche finalizzate alla stratificazione del rischio aritmico (studio elettrofisiologico).

La Diagnosi

La diagnosi delle **tachicardie sopraventricolari** avviene a seguito della registrazione dell'elettrocardiogramma eseguita generalmente in Pronto Soccorso durante i sintomi o, più raramente, in maniera occasionale. Per il completamento della diagnosi potrebbero essere indicate anche ulteriori indagini quali:

- ECG dinamico delle 24 ore sec. Holter
- Event recorder
- Ecocardiogramma
- Ecocardiogramma transesofageo
- Test Ergometrico
- Studio elettrofisiologico endocavitario

Il primo passo comunque è la diagnosi elettrocardiografica e, pertanto, le tabelle seguenti fanno l'identikit delle varie tachiaritmie sopraventricolari.

A

Tabella 11.1 TACHICARDIE SOPRAVENTRICOLARI				
	Morfologia di P e ÂP	Rapporto temporale fra P e QRS	Rapporto A-V	Manovre di stimolazione vagale
Tachicardia sinusale	P positiva in D1, D2. ÂP fra 0° e +90°	La P precede il QRS	1:1. Possibile blocco A-V di II grado	Riduzione graduale della frequenza
Tachicardia atriale	Qualunque morfologia di P differente da quella sinusale. A volte ÂP identico a quello sinusale. Spesso attivazione atriale eccentrica	La P precede il QRS ma a volte sembra seguirlo, se il P-R è lungo, e la P è più vicina al QRS precedente che a quello seguente	1:1. Il blocco di II grado è frequente	Blocco di alcuni impulsi nel nodo A-V. Riduzione temporanea della frequenza ventricolare
Tachicardia da rientro nodale (tipo comune)	P negativa nelle derivazioni inferiori, positiva in aVR e aVL. ÂP intorno a -90°. Attivazione atriale concentrica	P nascosta nel QRS o "attaccata" al QRS con brevissimo R-P	1:1, a parte rarissime eccezioni	Interruzione della tachicardia o nessun effetto
Tachicardia da rientro atrio-ventricolare	P diversa dalla P sinusale. Attivazione atriale "eccentrica", ma attivazione concentrica, identica a quella della tachicardia nodale, nelle vie accessorie posterosettali	La P segue il QRS con un intervallo >70 msec, in genere intorno a 100-150 msec	Necessariamente 1:1	Interruzione della tachicardia o nessun effetto
Tachicardia tipo Coumel	P negativa nelle derivazioni inferiori, sostanzialmente identica a quella della tachicardia nodale. Attivazione atriale concentrica	RP>PR. La P è più vicina al QRS successivo che al precedente	Necessariamente 1:1	Interruzione della tachicardia o nessun effetto
Tachicardia da rientro nodale (tipo non comune)	P negativa nelle derivazioni inferiori, positiva in aVR e aVL. ÂP intorno a -90°. Attivazione atriale concentrica	RP>PR. La P è più vicina al QRS successivo che al precedente	1:1	Interruzione della tachicardia o nessun effetto
Tachicardia giunzionale automatica	P negativa nelle derivazioni inferiori, come nella tachicardia nodale, se vi è retroconduzione. P sinusale in presenza di dissociazione A-V	La P segue il QRS se gli atri sono retroattivati, ma può anche coincidere con esso o, eccezionalmente, precederlo. Spesso dissociazione A-V	1:1 ma possibile blocco di II grado anterogrado o retrogrado. Spesso dissociazione A-V	Di solito inefficaci. Possibile blocco retrogrado
Flutter atriale	Onde a denti di sega nelle derivazioni inferiori (forme tipiche). Possibili anche altre morfologie (flutter atipico).	Può essere costante, ma è spesso variabile	Generalmente 2:1 o 4:1, più di rado 3:1. Spesso fenomeno di Wenckebach	Aumento del rapporto di conduzione A-V con pause che contengono diverse onde F non condotte
Fibrillazione atriale	P assenti, sostituite da piccole e irregolari onde F	—	Non valutabile	Riduzione della frequenza ventricolare. Comparsa di pause
Aritmia atriale caotica	Onde P di morfologia variabile (almeno 3 morfologie)	Variabile	Spesso blocco di II grado. PR variabile nei battiti condotti	Comparsa o accentuazione del blocco A-V

La tachicardia atriale (TA)<sup>1</sup> può essere dovuta sia a un meccanismo di rientro, che all'esaltazione dell' automatismo di un focus ectopico e può anche derivare da postpotenziali (attività triggerata), come tipicamente avviene nell'intossicazione digitalica. Esistono, quindi, diverse forme di tachicardia atriale, e la distinzione fra esse è spesso difficile o impossibile all' elettrocardiogramma. In linea di massima,

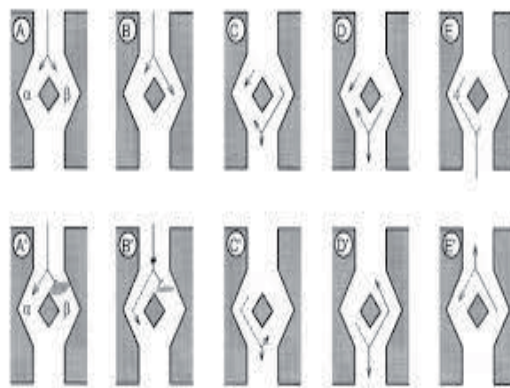
la TA da rientro viene scatenata da un impulso prematuro di origine atriale ed ha un  
B

	Conduzione intraventricolare	Modalità di innesco e interruzione	Regolarità degli intervalli	Frequenza cardiaca	Caratteri clinici
<b>Tachicardia sinusale</b>	Solitamente normale	Inizio e cessazione graduale. (Inizio e cessazione improvvisi nella forma da rientro)	Intervalli R-R regolari	In genere <160 nell'adulto	Associata a stimolazione adrenergica, bassa portata, shock
<b>Tachicardia atriale</b>	Solitamente normale	Innesco da parte di extrasistoli atriali. A volte inizio spontaneo, con possibile accelerazione durante i primi cicli (riscaldamento)	Possibile irregolarità spontanea o causata dalla stimolazione vagale (Blocco A-V di II grado)	Ampiamente variabile, in genere <200	Andamento parossistico o cronico
<b>Tachicardia da rientro nodale (tipo comune)</b>	Generalmente normale. L'aberranza è infrequente	Innesco e interruzione da parte di extrasistoli atriali, più raramente ventricolari	Intervalli R-R regolari	Fra 150 e 250 (In genere 180-200)	Parossistica
<b>Tachicardia da rientro atrio-ventricolare</b>	L'aberranza è frequente. A volte alternanza elettrica	Innesco e interruzione da parte di extrasistoli atriali o ventricolari	Intervalli R-R regolari. Possibile alternanza legata a duplice via nodale	Fra 150 e 250 (in genere 180-200)	Parossistica
<b>Tachicardia tipo Coumel</b>	Normale	Innesco per un aumento della frequenza sinusale. Interruzione spontanea. Possibile andamento incessante	Intervalli R-R regolari ma a volte irregolari negli episodi brevi	Fra 120 e 200	Andamento cronico
<b>Tachicardia da rientro nodale (tipo non comune)</b>	Solitamente normale	Innesco soprattutto da un'extrasistole ventricolare ma anche atriale	Intervalli R-R regolari	150-200	Andamento parossistico, spesso non sostenuta
<b>Tachicardia giunzionale automatica</b>	Normale	Insorgenza graduale	Intervalli R-R regolari, ma a volte variabili.	80-150. Possibili frequenze maggiori	Tipicamente andamento non parossistico. A volte cronica e persistente
<b>Flutter atriale</b>	Solitamente normale. L'aberranza coincide spesso con il passaggio da conduzione 4:1 a 2:1	Innesco da un'extrasistole atriale. Cessazione spontanea nelle forme parossistiche	Regolari se il rapporto di conduzione è costante. Spesso irregolari	150 nel flutter a conduzione 2:1	Parossistico, più di rado persistente o cronico
<b>Fibrillazione atriale</b>	Generalmente normale. L'aberranza è favorita dal fenomeno di Ashman	Innesco da un'extrasistole atriale. Cessazione spontanea nelle forme parossistiche	R-R irregolari (regolari in caso di blocco A-V completo)	Variabile	Spesso cronico, a volte parossistico
<b>Aritmia atriale caotica</b>	Generalmente normale	Non precisabile	R-R irregolari	In genere fra 120 e 180	frequentemente associata a cardiopatia o pneumopatia rilevante

andamento parossistico, mentre la tachicardia automatica (focale) non necessita di alcun impulso estraneo per iniziare e mostra a volte il fenomeno del “riscaldamento”, caratterizzato da un progressivo accorciamento dei cicli P-P durante la fase iniziale dell' aritmia. Poiché una tachicardia può avere origine in ogni zona degli atri, qualunque morfologia di P differente dalla P sinusale è compatibile con la diagnosi di TA. Un asse della P rivolto verso il basso (P positiva in D2, D3, aVF) durante tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV) depone fortemente per un'origine atriale dell' aritmia e permettere di escludere una tachicardia nodale o rientro A-V, con una sola eccezione, rappresentata dalla tachicardia AV dovuta a una via accessoria anteroseptale, nella quale l'asse della P è diretto in basso e a sinistra. Gli impulsi di origine atriale possono essere tutti condotti ai ventricoli, ma a volte alcuni di essi si bloccano nella giunzione A-V. Quest'ultima evenienza costituisce un punto molto importante ai fini della diagnosi differenziale tra le tachicar-

die sopraventricolari. Il riscontro di un blocco di II° (tipo Wenckebach o 2:1) suggerisce immediatamente la diagnosi di TA, specialmente se l'asse della P è diretto in basso. Il massaggio del seno carotideo può essere molto utile nella diagnosi di TA poiché in alcuni casi, che presentano in condizioni di base una conduzione A-V 1:1, la stimolazione vagale induce la comparsa di un transitorio blocco A-V di II° senza modificare il ciclo della tachicardia. Compiono cioè 2 o più onde P consecutive, non seguite da complessi QRS, segno che uno o più impulsi atriali si sono bloccati nel nodo A-V. Questo comportamento indica con sicurezza l'origine atriale della tachicardia, poiché le forme da rientro A-V non presentano mai 2 onde P consecutive, essendo sia l'atrio che il ventricolo parte del circuito.

La tachicardia da rientro nodale (TRN)<sup>1</sup> è un'aritmia in cui il circuito è contenuto interamente (o quasi) nel nodo A-V. Questa aritmia dipende dalla dissociazione longitudinale del nodo, nel quale sono presenti 2 diverse vie, denominate lenta e rapida o alfa e beta. Si distinguono 2 tipi di TRNAV, definiti rispettivamente comune e non comune. Nella forma comune la conduzione anterograda avviene attraverso la via lenta e quella retrograda attraverso la via rapida, mentre l'opposto accade nella forma non comune. Più del 95% dei casi di TRN corrispondono alla forma comune. Il rientro nodale si può realizzare perché le 2 vie oltre a possedere una diversa velocità di conduzione, hanno anche un differente periodo refrattario, che è più lungo per quella rapida. Perciò un impulso atriale prematuro può incontrare la via rapida in periodo refrattario e bloccarsi, mentre la via lenta è già fuori dal periodo refrattario e quindi è percorribile (figura 1 diagramma A').



**fig. 1.** Rappresentazione schematica del rientro nel NAV. Gli raffigurano il circuito di rientro nodale, comprendente le 2 vie alfa e beta. La conduzione nella via rapida (beta) è rappresentata da una linea tratteggiata. La serie superiore degli schemi (A-E) esprime la conduzione durante un battito sinusale, mentre la serie inferiore (A'-E') corrisponde allo scatenamento di un rientro nodale. La zona scura nella via beta (diagramma A' e B') indica la refrattarietà della via rapida.

L'impulso attraversa la via lenta (B') e raggiunge la via inferiore comune dirigendosi verso i ventricoli, ma può anche invadere in senso retrogrado la via rapida (C'). A causa del lungo tempo che l'impulso ha impiegato a percorrere la via lenta,



la via rapida è ora interamente attraversabile in senso retrogrado (D'): l' impulso può quindi raggiungere gli atri e contemporaneamente invadere di nuovo in senso anterogrado le via lenta, progredendo verso i ventricoli (E'). Giunto alla via inferiore comune, questo impulso potrà di nuovo risalire attraverso la via rapida e quindi ancora imboccare e quindi ancora imboccare la via lenta in senso anterogrado, e così via. Se questo meccanismo si mantiene, si instaura una tachicardia parossistica da rientro nodale.

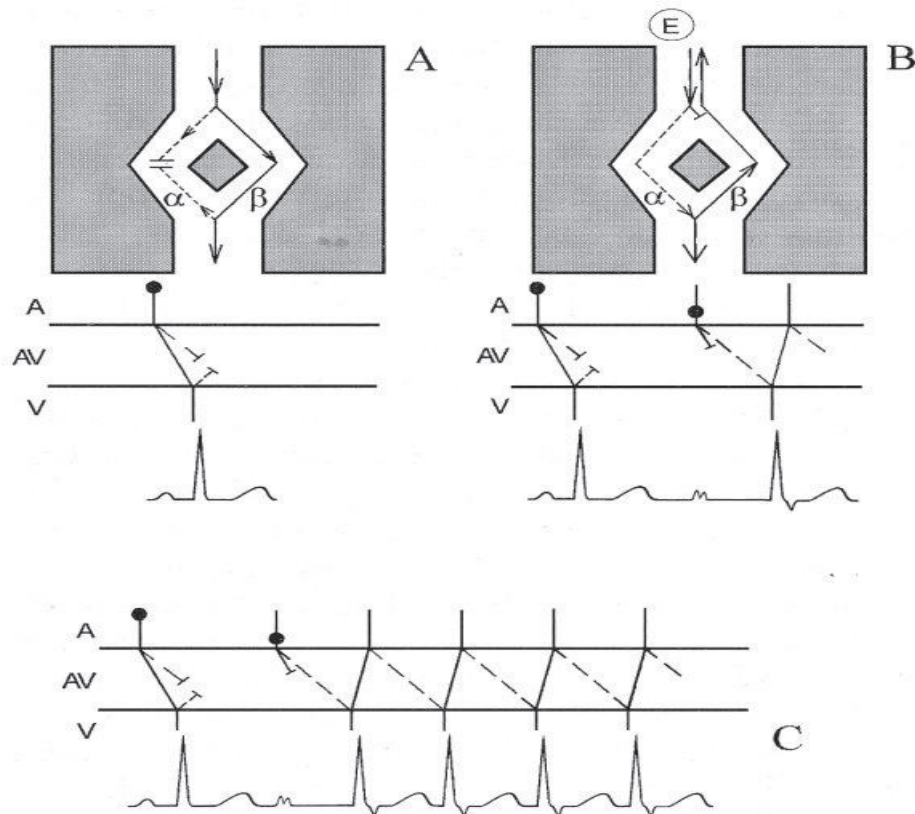


Figura 2. Gli schemi A e B rappresentano la conduzione dell'impulso nel circuito di rientro nodale durante un battito sinusale (A) e durante un'extrasistole atriale che da luogo a un rientro (B). In C è rappresentato l'innescio di una tachicardia da rientro nodale da parte di un'extrasistole atriale.

L'impulso atriale prematuro che scatena il rientro si associa ad un marcato allungamento dell' intervallo P-R (fig.2 schema C), a testimonianza che è stato condotto ai ventricoli attraverso la via lenta (fig. 2 schema B). La tachicardia da conduzione anterograda lungo la via lenta e retrograda lungo la via rapida, detta dagli Autori di lingua inglese *slow-fast*, vien definita di tipo comune (fig. 2 schema C). In diversi casi di TRNAV non è visibile alcuna onda P, perché l'attivazione atriale coincide con quella ventricolare. Quando l'onda P è manifesta, l'asse è diretto a circa  $-90^\circ$ , cosicché la P è negativa nelle derivazioni inferiori, positiva in aVR e aVL e isodifasica in D1. Nella derivazione V1 l'onda P è positiva e appunti-

ta e spesso appare al termine del QRS come un'onda r' che simula un BBDx. Questa attivazione è definita "concentrica", poiché la diffusione dell' impulso nei due atri è simultanea. In una TRNAV non è assolutamente possibile una P negativa in aVL: questo reperto è invece indicativo di attivazione atriale "eccentrica" e caratterizza la tachicardia atrio-ventricolare ortodromica legata a una via accessoria sinistra. Nella TRN di tipo comune la P segue immediatamente il complesso QRS o coincide con esso e solo raramente (2% dei casi) precede il QRS con un breve intervallo. Un intervallo R-P molto breve (minore di 70 msec, in base ai risultati degli studi elettrofisiologici) caratterizza la TRN e la differenzia dalla TRAV ortodromica, che si associa ad un intervallo R-P decisamente più lungo.

La Tachicardia da Rientro Atrioventricolare (TRAV)<sup>1</sup> è data da un circuito che comprende sia l'atrio che il ventricolo, i quali comunicano non solo attraverso la normale via di conduzione nodo-hissiana, ma anche tramite una via accessoria che connette direttamente la camera atriale a quella ventricolare (figura 3).

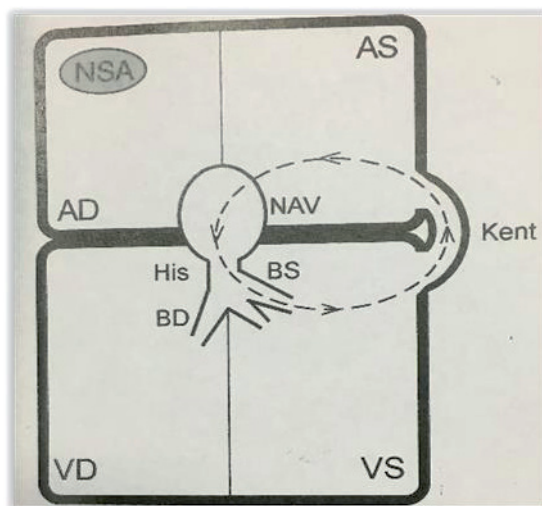


Figura 3. Circuito della tachicardia da rientro A-V ortodromica. AD e AS = atrio dx e sinistro; VD e VS = ventricolo dx e sin; NSA = nodo seno-atriale; NAV = nodo atrioventricolare; His = fascio di His; BD, BS = branca dx e sin.

Nella TRAV ortodromica l'impulso viaggia in senso anterogrado attraverso il NAV e il fascio di His, attiva i ventricoli e si trasmette agli atri tramite la via accessoria. Questo tipo di tachicardia va distinta dalla forma antidromica nella quale l'impulso raggiunge i ventricoli attraverso il fascio di Kent e torna agli atri tramite la via nodo-hissiana, che viene attraversata in senso retrogrado. La tachicardia reciprocante ortodromica si può manifestare sia in pazienti con via accessoria manifesta, che in soggettiva cui via accessoria è non manifesta o occulta.

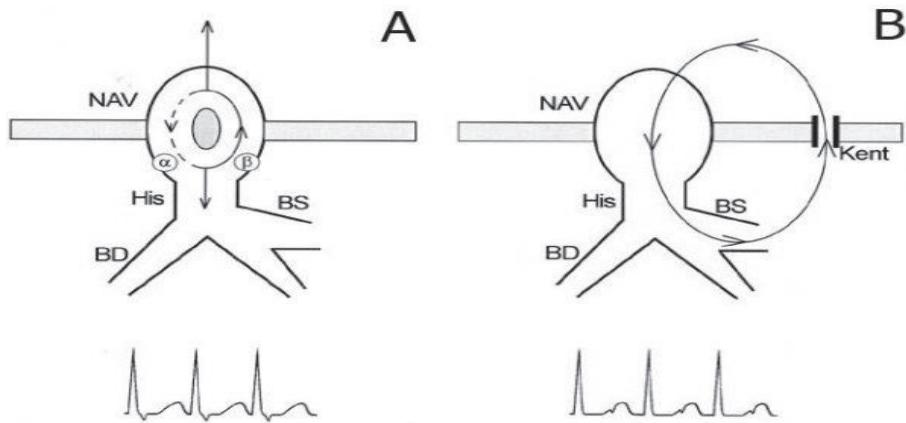


Figura 4. *Rappresentazione schematica della TRNAV (A) e da rientro A-V con circuito comprendente un fascio di Kent (B)*

Si definisce manifesta una via accessoria capace di condurre sia in senso anterogrado, che retrogrado e che si associa a un quadro evidente di preeccitazione (PR breve, onda delta, QRS allargato, alterazioni secondarie di ST-T) all' ECG registrato durante ritmo sinusale. La via accessoria non manifesta è anch'essa capace di condurre sia in senso anterogrado che retrogrado, ma non provoca un quadro evidente di preeccitazione all' ECG registrato in condizioni basali. La mancanza dei segni di preeccitazione si deve al fatto che l'impulso sinusale impiega un tempo minore ad attivare i ventricoli attraverso la via nodo-hissiana rispetto a quello necessario per raggiungere in ventricoli tramite la via accessoria. Ciò è particolarmente facile per le vie accessorie laterali sinistre, perché l'impulso che nasce dal nodo del seno attiva dapprima l'atrio dx, quindi si comunica al sinistro e finalmente raggiunge la via accessoria. In presenza di una via anomala destra, invece, l'impulso sinusale deve compiere un tragitto minore per giungere al fascio di Kent, per cui è più che la preeccitazione non sia manifesta. Se, nonostante la via accessoria sia in grado di condurre in senso anterogrado, la preeccitazione è assente in condizioni basali, può essere messa in evidenza mediante manovre o farmaci che rallentino la conduzione nel NAV, attraverso la elettrica atriale ad alta frequenza. Il carattere più importante della TRAV è l'intervallo R-P relativamente lungo, espressione del tempo necessario perché l'impulso che attiva i ventricoli raggiunga la via accessoria e l'attraversi prima che si verifichi l'attivazione atriale. In questa forma di tachicardia l'onda P non è mai del tutto nascosta nel QRS, ma in genere è ben separata da esso e coincide con la branca prossimale o l'apice della T (figura 4 B). Se si osserva che il numero delle onde P è maggiore o minore rispetto a quello dei QRS, una tachicardia da rientro può essere esclusa.

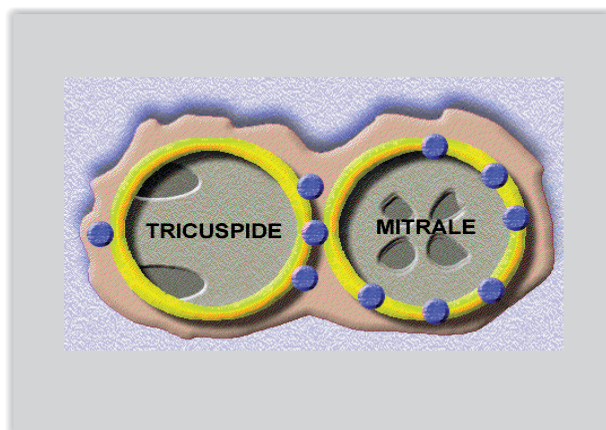


Figura 5. Possibili sedi delle vie accessorie  
 Segni guida per la ricerca dell'onda P nelle tachicardie sopraventricolari a QRS largo<sup>1</sup>

**A. Tachicardia sopraventricolare con morfologia d blocco di branca destra**

In questa condizione è possibile riscontrare uno dei seguenti segni (Figura 6):

- a) *La terza onda R in VI*, la derivazione V1 ha, nel blocco di branca destra, una morfologia rsR' con T negativa; l'onda P si può manifestare come una piccola incisura positiva nella branca prossimale dell'onda T. In qualche caso questa deflessione positiva è talmente pronunciata da simulare una "terza onda R" (figura 6).
- b) *Il segno del cammello in VI-V2*. E' caratterizzato da un'onda T negativa con apice bifido in V1-V2 (Figura 6), ed assume lo stesso significato dell'analogo segno che si osserva durante tachicardia a QRS stretto, indicando un'onda P decisamente staccata dal QRS, incompatibile con una tachicardia da rientro nodale di tipo comune.
- c) *Il segno della falce in aVL*. Questo aspetto si può osservare solo nella derivazione aVL (a volte anche in D1) in presenza di tachicardia da rientro A-V con blocco di branca dx. Quando aVL ha, in questa situazione, un aspetto rS con onda S larga e T positiva, l'onda P negativa, che è caratteristica della tachicardia ortodromica sostenuta da un fascio di Kent laterale sinistro, si manifesta come un'accentuata concavità in alto nella branca prossimale della T. La parte terminale dell'onda S si continua cioè con un'onda T la cui porzione iniziale è marcatamente arrotondata, essendo costituita in realtà da un'onda P negativa. Si viene così a disegnare una specie di falce (Figura 6). Il "segno della falce" dimostra non solo la presenza di una P separata dal QRS, ma in linea di massima indica una tachicardia ortodromica da fascio di Kent laterale sinistro, che è quasi l'unica condizione in cui, durante tachicardia, l'asse della P sia rivolto in alto e a destra, tanto da permettere la registrazione di onde P negative in aVL.

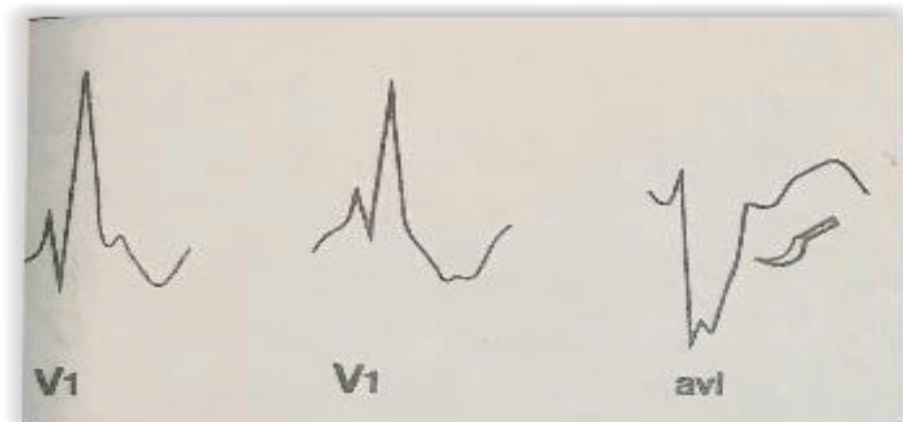


Figura 6. Segni guida nella tachicardia sopraventricolare con blocco di branca destra

### B. Tachicardia sopraventricolare con morfologia da blocco di branca sinistra

In questa condizione è possibile riscontrare uno dei 3 segni-guida seguenti:

- a) *La T appuntita in V1.* In presenza di blocco di branca sinistra la T nella derivazione V1 è positiva con apice arrotondato. La sovrapposizione di un'onda P può a volte rendere appuntito l'apice della T, conferendogli un aspetto caratteristico (Figura 7). Non è possibile descrivere in modo quantitativo la differenza tra la morfologia normale dell'onda T e quella appuntita, che indica la concomitante presenza di un'onda P. Perciò è bene considerare che è presente un segno guida solo quando la T è inequivocabilmente aguzza, in modo tanto evidente da non sollevare dubbi diagnostici (Figura 7).
- b) *Il segno del cammello in V1.* È caratterizzato da un'onda T bifida in V1 o in ogni altra derivazione con morfologia simile alla V1 nel blocco di branca sinistra, cioè con aspetto rS o QS e T positiva (Figura 7). Questo segno indica ancora una volta un'onda P ben discosta dal QRS, e suggerisce una tachicardia da rientro A-V o una tachicardia atriale, mentre tende ad escludere una forma da rientro nodale.
- c) *Il segno del cammello in V6.* Questo segno si può riscontrare, in presenza di blocco di branca sinistra, in ogni derivazione che abbia aspetto tipico da V6 (R monobasica con plateau o complesso a M e T negativa).

*È caratterizzato da una T bifida (Figura 7) e come il precedente, indica la presenza di un'onda P separata dal QRS.*

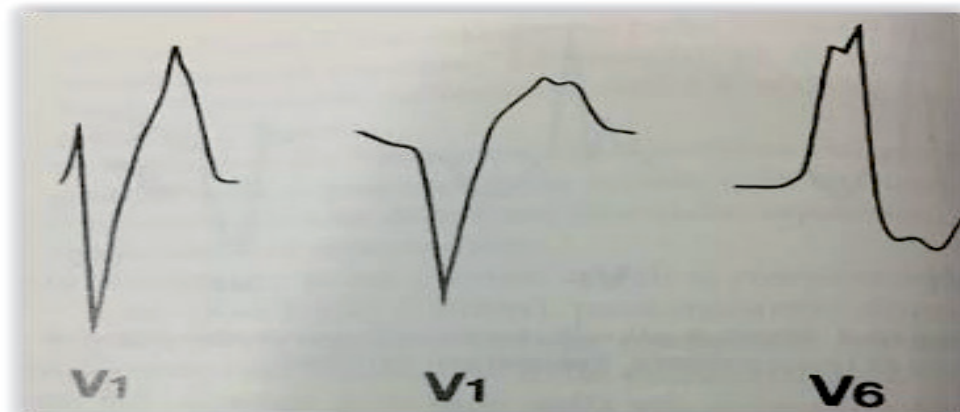


Figura 7. Segni guida nella tachicardia sopraventricolare con blocco di branca sinistra

## I Trattamenti

### Quali sono le cure per le Tachicardie sopraventricolari?

Il trattamento delle **tachicardie sopraventricolari** ha principalmente l'obiettivo di ridurre i sintomi legati all'aritmia. Nei casi associati a riduzione della funzione di pompa del cuore (tachicardiomiopatia) anche quello di migliorare la contrattilità cardiaca e, nei pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White, di ridurre il rischio (già estremamente basso) di morte improvvisa da arresto cardiaco. L'episodio acuto, se non termina spontaneamente, può essere interrotto durante un accesso in Pronto Soccorso attraverso delle manovre fisiche o somministrazione di farmaci per via endovenosa (prima scelta Adenosina). Per la prevenzione delle recidive aritmiche possono essere utilizzati farmaci antiaritmici somministrati per bocca o eseguita una procedura interventistica chiamata ablazione transcateretere.

**I farmaci antiaritmici** più comunemente usati sono Flecainide, il Propafenone, il Sotalolo, l'Amiodarone, il Dronedarone, il Verapamil ed i beta-bloccanti (Atenolo, Metoprololo, Bisoprololo, ecc). La scelta del farmaco ed il dosaggio potrà variare, su indicazione del medico, a seconda del tipo di tachicardia parossistica, delle caratteristiche del paziente e della risposta al trattamento. I principali effetti indesiderati sono rappresentati dalla nausea e dalla debolezza, alcuni farmaci possono anche causare danni alla tiroide, occhi e polmone (amiodarone); il rischio di peggioramento del quadro aritmico è presente anche se molto basso. Per questi motivi, il trattamento con farmaci antiaritmici deve essere seguito sotto periodico controllo del cardiologo di fiducia. L'efficacia nella prevenzione delle recidive di tachicardia sopraventricolare non è molto elevata.

### Ablazione Transcateretere

L'ablazione transcateretere ha l'obiettivo di rendere inattive le strutture responsabili della tachicardia sopraventricolare curando in maniera quindi definitiva il paziente affetto. La procedura di ablazione viene eseguita durante breve ricovero ospedalie-

ro, in anestesia locale e mediante speciali sonde introdotte attraverso le vene (generalmente a livello dell'inguine e del braccio e succlavia). In questo modo è possibile valutare le caratteristiche elettriche del cuore e provocare, attraverso degli impulsi elettrici, l'aritmia di cui il paziente è affetto identificandone con esattezza il meccanismo responsabile. Questa fase prende il nome di "studio elettrofisiologico". Successivamente, muovendo una delle sonde introdotte all'interno del cuore, viene ricercata e localizzata con precisione l'area responsabile dell'aritmia. Questa fase prende il nome di "mappaggio". Una volta identificata, l'area viene resa inattiva mediante la creazione di una piccola "cicatrice" provocata dal passaggio di una corrente che genera calore (radiofrequenza) trasmessa attraverso la sonda. Più raramente la "cicatrice" può essere creata attraverso il freddo (crioterapia) prodotto dal passaggio di uno speciale gas all'interno della sonda. Questa fase prende il nome di "ablazione transcatetere". Se necessario, durante la procedura potrebbero essere somministrati farmaci anticoagulanti o sedativi. Le complicanze sono molto rare e dipendono principalmente dalla localizzazione dell'area responsabile dell'aritmia. Le probabilità di cura sono molto elevate, soprattutto nel caso delle tachicardie da rientro nodale e nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, e nettamente superiori a quelle ottenibili con i farmaci antiaritmici. La necessità di ripetere la procedura di ablazione per insuccesso o recidiva dell'aritmia è infrequente. Questa procedura è indicata in soggetti di tutte le età, con aritmie ricorrenti e scadente qualità della vita. Essa dovrebbe anche essere eseguita quando l'aritmia provoca una riduzione della funzione di pompa del cuore (tachicardiomiopatia) o vi è un rischio per la vita del paziente (ad esempio in alcuni individui con sindrome di Wolff-Parkinson-White).

#### **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:**

Giuseppe Oreto: I disordini del ritmo cardiaco (diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie) Centro Scientifico Editore 1997.

## QUANDO NON ESEGUIRE L' ABLAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

**Valentino Ducceschi**

*U.O. Utic-Cardiologis, Ospedale Pellegrini, ASL Napoli I Centro.*

Le più recenti linee guida pubblicate congiuntamente dall' AHA, ACC, ESC ed EHRA riguardanti le indicazioni all' ablazione della fibrillazione atriale risalgono al 2017. Rispetto alle precedenti, si osserva una maggiore propensione al trattamento ablativo della fibrillazione atriale parossistica, addirittura da considerarsi una sorta di "first line therapy" in alcune tipologie di pazienti (atleti, determinate categorie professionali, sintomaticità del pz che la richiede). L' ablazione va anche considerata in prima istanza nei pazienti con scompenso cardiaco, perchè sembrerebbe migliorare la qualità della vita ed anche incidere positivamente sulla sopravvivenza a lungo termine. Non va considerata sicuramente un trattamento di prima scelta, né tantomeno un' indicazione di classe IIa l' ablazione della fibrillazione atriale persistente in pz asintomatici e la fibrillazione atriale persistente di lunga durata. Quest' ultima si associa nella maggior parte dei casi a d atriomegalia sx e/o dx e pertanto presuppone, oltre ad un rimodellamento "elettrico" sfavorevole degli atri, anche alterazioni strutturali che riguardano non solo le dimensioni ma anche la anatomia delle pareti, per lo sviluppo in esse di estese aree di fibrosi. L' obesità non è di per sé una controindicazione alla terapia ablativa, al pari della "sleep apnea syndrome", ma è ovvio che una significativa perdita di peso, così come la correzione delle apnee notturne, possono incidere favorevolmente sull' esito finale della procedura.

Non va considerata la terapia ablativa per quelle fibrillazioni atriali che riconoscono un' aben precisa causa extracardiaca correggibile, ad esempio le forme associate ad ipertiroidismo o altre endocrinopatie come il feocromocitoma, o più in generale le fibrillazioni atriali scatenate da gravi disturbi respiratori associati a variazioni della PaO<sub>2</sub> e della PaCO<sub>2</sub>, evidenti diselettrolitemie causate da vomito e/o diarrea incoercibili o da disendocrinopatie varie, etc. Anche le forme legate all' assunzione di particolari sostanze stupefacenti, alcol o farmaci stimolanti il sistema adrenergico vanno considerate come determinate da causa extracardiaca correggibile.

Infine, alle forme associate a patologie infiammatorie cardiache (miocardite o pericardite) o le fibrillazioni perioperatorie per intervento sul cuore (diselettrolitemie, irritazione pericardica) o extracardiaco (ad es. toracico o addominale, per avvenuto distress respiratorio o squilibrio idroelettrolitico e/o metabolico) non va proposta la terapia ablativa. Da ultimo, nei soggetti ablati le recidive che avvengono entro i tre mesi dalla procedura non vanno considerate, in quanto cadute nel "banking period" post-ablazione, ovvero lasso di tempo necessario per il rimodellamento elettrico degli atri.

2017HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary Hugh Calkins,



## E' POSSIBILE PREVENIRE LA MORTE IMPROVVISA CARDIACA ?

**Maurizio Santomauro MD, Mario Petretta MD, Carla Riganti MD,  
Francesco Elia MD, Riccardo Franco MD, Giovanni D'Angelo MD,  
Carmine Liguori, Emanuele Pilato MD, Gabriele Iannelli MD,  
Domenico Bonaduce MD**

*Dipartimento di Emergenze Cardiovascolari, Medicina Clinica e  
dell'Invecchiamento, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli*

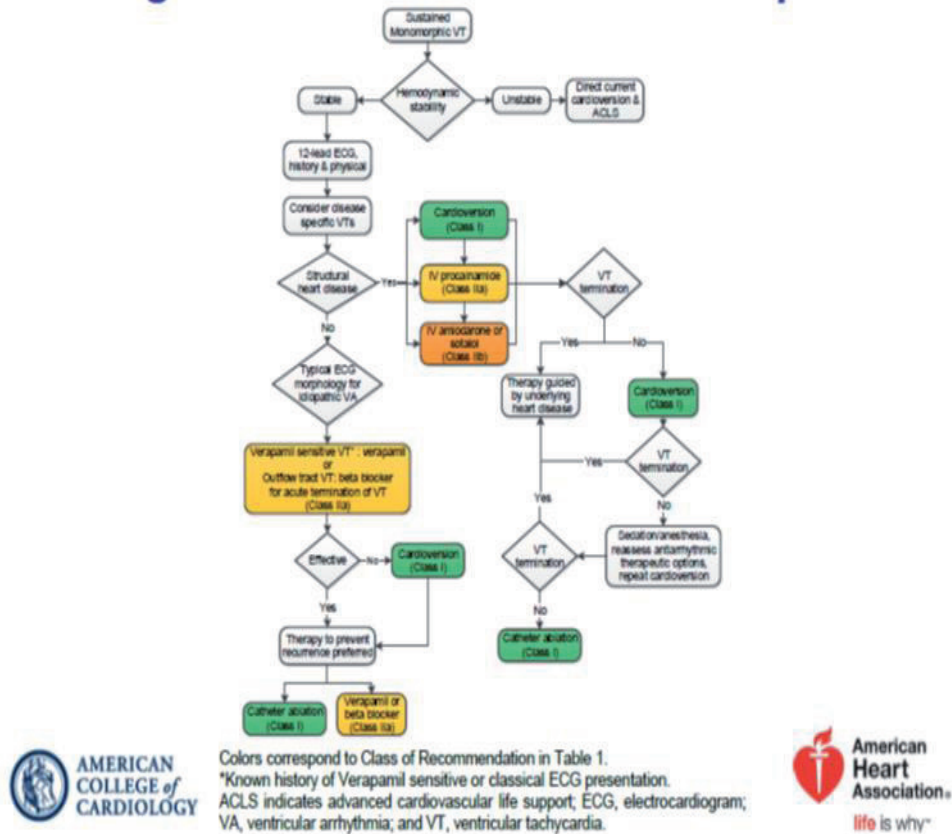
Per morte cardiaca improvvisa (MIC) si vuole indicare una morte naturale inattesa e inaspettata che si verifica per cause di origine cardiaca. Si tratta di una morte che avviene in maniera rapida entro un'ora dalla comparsa di sintomi acuti che, pur tuttavia, talvolta non si manifestano, rendendo difficile - se non impossibile - identificarne l'imminente insorgenza. Da un punto di vista fisiopatologico, si può affermare che la morte cardiaca improvvisa è subito preceduta dall'arresto cardiaco, ossia dalla cessazione della funzione cardiaca. All'arresto cardiaco segue immediatamente l'arresto circolatorio e la caduta della pressione sanguigna con conseguente perdita della coscienza dopo appena 10-15 secondi. Dopo qualche istante, la mancata perfusione dei centri respiratori porta ad arresto respiratorio e già dopo 4 minuti dall'arresto cardiaco le cellule del cervello iniziano a morire e si verificano danni neuronali irreversibili. Le cause della morte cardiaca improvvisa possono essere molteplici, ma tutte hanno origine cardiovascolare. Nella stragrande maggioranza dei casi (circa il 70-80%), la morte cardiaca improvvisa si verifica a causa di una fibrillazione ventricolare mentre nel 10-15% dei casi la MIC sopravviene a causa di asistolia. Più raramente, invece, la morte cardiaca improvvisa si verifica a causa della dissociazione elettro-meccanica, una condizione nella quale vi è attività elettrica ma viene a mancare l'azione meccanica (Fig 1).

### **Patologie associate alla morte cardiaca improvvisa**

**Cardiomiopatie:** si tratta di patologie derivanti da anomalie primitive del miocardio. Le cardiomiopatie che maggiormente si associano alla morte cardiaca improvvisa sono sostanzialmente tre: **Cardiomiopatia ipertrofica:** è caratterizzata da un'ipertrofia ventricolare, in particolare, del ventricolo sinistro; ha generalmente un andamento familiare e rappresenta la prima causa di morte negli atleti con età inferiore ai 35 anni. **Cardiomiopatia dilatativa:** si caratterizza per una progressiva dilatazione delle camere cardiache cui si associa un assottigliamento della parete con conseguente compromissione della funzionalità del cuore. **Cardiomiopatia-displasia aritmogena del ventricolo destro:** è caratterizzata dalla sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare. Interessa soprattutto il ventricolo destro, ma può coinvolgere anche quello sinistro. Generalmente, ha carattere familiare ed è causata da mutazioni localizzate su specifici geni e trasmessi in maniera autosomica dominante. Questo tipo di cardiomiopatia è responsabile di molte morti cardiache improvvise "indotte" dall'esercizio fisico. **Cardiopatie**

**aritmogene ereditarie:** si tratta di patologie cardiache nelle quali il cuore è morfologicamente

## Management of Sustained Monomorphic VT



**FIG 1:** Algoritmo di gestione delle Tachicardie Ventricolari sostenute monomorfe

normale, ma vi è la presenza di anomalie e difetti a livello di canali ionici cardiaci capaci di favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari maligne e, conseguentemente, di morte cardiaca improvvisa. **Malattie cardiache congenite:** si tratta di patologie presenti fin dalla nascita, alcuni esempi sono la stenosi aortica e la tetralogia di Fallot. **Patologie infiammatorie :** **le miocarditi.** **Patologie delle arterie coronarie,** anche note come coronaropatie (ad esempio, restringimento od ostruzione delle coronarie che, a loro volta, possono portare ad ischemia cardiaca o infarto miocardico e, infine, a morte cardiaca improvvisa). **Anomalie e patologie delle valvole cardiache.**

### **Fattori di Rischio**

Uno dei fattori di rischio più importanti per la morte cardiaca improvvisa è rappresentato dalla presenza di precedenti attacchi di cuore. Difatti, è stato stimato che circa il 75% delle persone decedute per morte cardiaca improvvisa avevano una storia di attacchi di cuore. Oltre a questo, ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da: Presenza di aritmie cardiache le cui cause non sono note; Presenza di tachicardia anche a riposo; Bassa frazione di eiezione ventricolare; Episodi di svenimento per cause sconosciute; Storia familiare di cardiopatie o di morte cardiaca improvvisa. Altri fattori che potrebbero contribuire ad aumentare il rischio d'insorgenza di morte cardiaca improvvisa sono: fumo; diabete; stress; iperlipidemia e ipercolesterolemia; abuso di alcool; alcuni tipi di farmaci. La morte cardiaca improvvisa è responsabile di circa 50.000 decessi all'anno in Italia. L'incidenza è di circa 1/1.000 individui all'anno ed aumenta a 8/1.000 soggetti all'anno aventi una storia di cardiopatie. È stato stimato, inoltre, che la morte cardiaca improvvisa è responsabile di circa il 70% di tutti i decessi dovuti a cause di origine cardiovascolare. La MIC si manifesta in predominanza nel sesso maschile in tutte le classi di età; tuttavia, può verificarsi anche nelle donne, a maggior ragione se vi è la presenza di un substrato cardiovascolare patologico. Allo stesso tempo, la morte cardiaca improvvisa può colpire anche i bambini, in particolar modo, entro i primi 6-12 mesi di età. In questi casi si parla più precisamente di sindrome della morte improvvisa infantile, anche nota con l'acronimo SIDS, Sudden Infant Death Syndrome. La morte cardiaca improvvisa è un evento che si può verificare anche negli sportivi, sia dilettanti e amatoriali che agonisti. In questi casi è riconducibile a cardiopatie/cardiomiopatie o anomalie cardiache silenti che non sono state diagnosticate. In verità, la morte cardiaca improvvisa non è un fenomeno diffuso fra gli atleti (bassa incidenza: non supera l'1-2% di tutte le morti cardiache improvvise); tuttavia, si tratta di un evento che fa scalpore perché si verifica solitamente in individui giovani (età inferiore ai 35 anni) e apparentemente sani che, anche in virtù del livello di attività fisica che svolgono, non dovrebbero avere alcun tipo di problema. Nonostante i dati epidemiologici attestino, attraverso la riduzione della mortalità cardiovascolare, gli importanti progressi compiuti in ambito di prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie cardiovascolari, la morte cardiaca improvvisa continua a costituire un problema importante sia nella pratica clinica sia nella gestione della salute pubblica. La complessità epidemiologica, l'eterogeneità dei substrati (sia strutturali sia genetici), la molteplicità di fattori fisiologici e ambientali che interagiscono nell'ambito della fisiopatologia della morte cardiaca improvvisa, fanno sì che la prevenzione di questo evento continui a rappresentare una delle principali sfide della cardiologia moderna. Le linee guida 2015 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sul trattamento delle aritmie ventricolari e la prevenzione della morte improvvisa forniscono le raccomandazioni cliniche più recenti basate sull'evoluzione delle conoscenze.

**Analisi delle cause di morte improvvisa inattesa** La malattia coronarica rimane la causa più frequente di morte cardiaca improvvisa in particolare nel soggetto adulto con età >35 anni. Nel soggetto giovane invece la morte improvvisa sottende spesso una patologia aritmogena con caratteristiche di familiarità. Una precisa co-

noscenza della patologia di base è pertanto indispensabile in termini di prevenzione per gli altri familiari potenzialmente a rischio. Il riscontro autoptico è il momento diagnostico fondamentale nei casi di morte improvvisa, in particolare se inattesa. Malgrado ciò, la frequenza dei riscontri diagnostici è in genere piuttosto bassa, con un'ampia variabilità fra le differenti nazioni. Le nuove linee guida ESC introducono una raccomandazione di classe I (livello di evidenza C) per l'esecuzione di un riscontro autoptico che risponda a specifici standard diagnostico-scientifici in tutti i

**Tabella 1.** Le principali novità delle linee guida ESC 2015.

Innovazione/modifica	Classe di raccomandazione/ livello di evidenza
Autopsia "molecolare" e screening genetico nei familiari di soggetto vittima di morte improvvisa	Classe I C Il riscontro diagnostico (autopsia completa e analisi del DNA), in particolare nel soggetto giovane, può consentire la diagnosi di malattie ereditarie che possono spiegare il 15-25% dei casi di morte improvvisa aritmica.
Criteri più larghi per diagnosi di QT lungo	Classe I C QTc $\geq$ 480 ms in ECG a 12 derivazioni o score di rischio $>$ 3 in soggetti asintomatici e senza storia familiare. QTc $\geq$ 460 ms se associato ad episodio sincopale inspiegato.
Ricontrollo della FEVS a 6-12 settimane dopo IMA con disfunzione VS	Classe I C Follow-up strutturato per tutti i pazienti con IMA e disfunzione VS.
Introduzione di nuove tecnologie	Classe IIa C – Defibrillatore sottocutaneo in alternativa al transvenoso in assenza di indicazioni concomitanti al pacing o alla resincronizzazione. Classe IIb C – Defibrillatore indossabile in condizioni di prevedibile "transitorietà" dell'aumentato rischio aritmico.
Upgrade dell'ablazione in TV monomorfe	Classe I B - Trattamento della TV monomorfa incessante o in presenza di tempesta aritmica in miocardio cicatriziale. Classe IIa B - Considerare intervento ablativo già a seguito di un singolo episodio di TV sostenuta.

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IMA, infarto miocardico acuto; TV, tachicardia ventricolare; VS, ventricolare sinistra.

soggetti vittima di morte improvvisa. Una novità è rappresentata dalla raccomandazione (in classe IIa) che l'esame autoptico debba comprendere la raccolta di campioni biologici per l'analisi del DNA. In particolare in relazione alla morte improvvisa giovanile, l'analisi del DNA costituisce la base imprescindibile per l'avvio dello screening familiare secondo specifici protocolli diagnostici. L'autopsia "molecolare" in aggiunta all'autopsia standard può consentire la diagnosi di canalopatie ereditarie che possono spiegare il 15-25% dei casi di morte improvvisa aritmica (Tab 1).

**La prevenzione.** Esiste un ruolo emergente della genetica nell'identificare il rischio di morte cardiaca improvvisa. In aggiunta allo specifico contributo nell'ambito di aritmie e malattie strutturali ereditarie, il substrato genetico può modulare il rischio di morte improvvisa anche nell'ambito delle cardiopatie acquisite complesse interagendo con un miocardio alterato o ischemico, o nel contesto di alterazioni elettrolitiche o esposizione a farmaci, come dimostrato dalla recente evidenza che quasi il 30% dei soggetti con QT lungo da farmaci è portatore di mutazioni-malattia per la sindrome del QT lungo. Numerosi altri fattori complicano la stratificazione del rischio di morte improvvisa in quelle fasce di popolazione già ad elevato rischio epidemiologico per la presenza di una cardiopatia strutturale associata o meno a scompenso cardiaco.

**La valutazione diagnostica.** In ambito di aritmie su base genetica, accanto all'approccio diagnostico per i familiari dei soggetti vittima di morte improvvisa inattesa (attualmente applicato solo nel 40% dei casi), gli estensori delle linee guida propongono una ridefinizione dei criteri diagnostici per la sindrome del QT lungo. In particolare, un valore di QTc  $\geq 480$  ms se confermato in più ECG a 12 derivazioni, o un valore  $>3$  punti dello score di rischio, sarebbe diagnostico in soggetti asintomatici e senza storia familiare, mentre un valore di QTc  $\geq 460$  ms viene considerato diagnostico se associato ad un episodio sincopale inspiegato. Questo può avere importanti implicazioni pratiche considerando l'alto livello di fallibilità dei software automatici di refertazione implementati nella quasi totalità degli elettrocardiografi. Non vengono esplicitate le motivazioni per cui le attuali linee guida si siano scostate dai criteri diagnostici più conservativi ( $>500$  ms nei soggetti asintomatici o 3.5 punti dello score diagnostico) espressi nel recente Expert Consensus Statement delle Società HRS, EHRA, APHRS. Sarà da valutare l'impatto di questo criterio diagnostico più liberale sul numero di sospetti diagnostici di sindrome del QT lungo, soprattutto per quanto riguarda lo screening ECG in giovani sportivi. Per la sindrome di Brugada e le altre forme di aritmie ereditarie si confermano invece i criteri del 2013. Alcune novità devono essere segnalate in merito alla valutazione strumentale del paziente aritmico con il cambio di classe/forza della raccomandazione di alcune metodiche diagnostiche. Fra queste, la ricerca di potenziali tardivi (espressione di anomalie della conduzione che possono facilitare tachiaritmie da rientro), tramite l'ECG signal-averaged, riceve nel nuovo documento una indicazione di classe I B (II B nel precedente documento) per la diagnosi differenziale di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Modifiche alla classe/forza delle raccomandazioni all'uso di alcune metodiche strumentali sono state introdotte anche per quanto attiene alla stratificazione prognostica. Lo studio elettrofisiologico

non viene raccomandato (classe III) nello screening dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (rispetto ad una precedente classe IIb), e – come sempre – nei pazienti con sindromi aritmiche ereditarie (QT lungo e corto, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica [CPVT]). Per la sindrome di Brugada la sua applicazione continua ad essere dibattuta e controversa

**La stratificazione del rischio.** La stratificazione del rischio rimane totalmente insoddisfacente sia nell'ambito della popolazione generale, che dei soggetti con cardiopatia strutturale. Sebbene la mancanza di nuovi dati derivanti da studi randomizzati controllati non modifichi l'impianto generale della stratificazione del rischio, in particolare in merito alla selezione dei pazienti candidati all'impianto di defibrillatore in prevenzione primaria, alcuni punti meritano di essere sottolineati. Il primo riguarda la definizione della tempistica per la valutazione della frazione di eiezione nel post-infarto recente. Accanto alla valutazione della frazione di eiezione in fase pre-dimissione, le linee guida introducono – con una raccomandazione di classe I – una rivalutazione della funzione ventricolare sinistra a 6-12 settimane dall'evento acuto o da procedure di rivascolarizzazione. Il secondo attiene al ruolo di altre metodiche strumentali per l'indicazione all'impianto del defibrillatore. Le linee guida essenzialmente non riconoscono alcuna utilità alla stratificazione non invasiva basata sulle misure derivate dall'elettrocardiografia (quali alternanza dell'onda T, variabilità della frequenza cardiaca, sensibilità barocettiva o turbolenza della frequenza cardiaca), in particolare nel contesto della cardiopatia ischemica. Mantiene invece la sua utilità clinica lo studio elettrofisiologico. Le linee guida non ne modificano l'attuale classe di raccomandazione (IIb), tuttavia propongono la necessità di valutare in studi randomizzati la fattibilità di una stratificazione invasiva mediante studio elettrofisiologico. Vale la pena di ricordare comunque che, accanto allo studio elettrofisiologico, anche la stratificazione non invasiva è ancora oggetto di ricerca attiva. Innanzitutto nei prossimi anni dovrà essere meglio definito il ruolo predittivo incrementale dell'imaging cardiaco verso la suscettibilità aritmica sia in relazione alla valutazione e quantificazione della fibrosi miocardica mediante risonanza magnetica cardiaca con studio della captazione tardiva del gadolinio, sia in relazione allo studio dell'innervazione cardiaca mediante I-123-metaiodobenzilguanidina (MIBG). Per quanto attiene agli altri indici non invasivi sono attualmente in corso studi in pazienti con frazione di eiezione moderatamente depressa (Efficacy of Implantable Defibrillator Therapy After a Myocardial Infarction, REFINE-ICD) o preservata (Risk Stratification in Patients with Preserved Ejection Fraction, PRESERVE-EF). In presenza di scompenso cardiaco sintomatico, l'impianto di defibrillatore viene raccomandato “in presenza di un'aspettativa di vita di almeno 1 anno in buone condizioni funzionali”. A parte alcune considerazioni in merito al ruolo dell'età che di per sé non deve precludere l'indicazione all'impianto, non offrono argomenti critici e suggerimenti pratici in relazione al peso delle comorbilità cardiache ed extracardiache e alla definizione/quantificazione dell'aspettativa di vita.

**Aspetti terapeutici.**La validità del trattamento ottimale della patologia di base e dei suoi fattori di rischio, come primo momento della prevenzione della morte improvvisa, viene sostenuto nel corso dell'intero documento in relazione alle diverse condizioni cliniche analizzate come indicazione di classe I. A questo si contrappone l'assenza di studi randomizzati che dimostrino l'efficacia dei farmaci antiaritmici (ad eccezione dei betabloccanti) nel trattamento di aritmie pericolose per la vita o nella prevenzione primaria della morte improvvisa. Per tale motivo le linee guida introducono fra le "raccomandazioni emergenti" l'uso della flecainide, in aggiunta ai betabloccanti, nei pazienti con CPVT (classe IIa, livello di evidenza C). Sempre nell'ambito della CPVT, vale la pena di segnalare anche dati recenti sul ruolo della denervazione cardiaca simpatica di sinistra. Le linee guida codificano gli aspetti innovativi della terapia con dispositivi e delle procedure interventistiche. Un primo aspetto innovativo riguarda la formulazione di raccomandazioni relative al defibrillatore sottocutaneo e al defibrillatore indossabile. Il **defibrillatore sottocutaneo**, le cui evidenze in tema di efficacia e sicurezza sono supportate da 9 studi clinici che includono 1200 pazienti, entra nelle linee guida – con una raccomandazione di classe IIa – come alternativa al defibrillatore transvenoso quando non vi siano indicazioni concomitanti al pacing o alla resincronizzazione, e con una raccomandazione di classe IIb in presenza di accesso venoso difficile, dopo un espianto settico o in previsione di una terapia a lungo termine nei soggetti giovani. Inoltre le recenti linee guida 2017 AHA/ACC/HRS per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa consigliano il defibrillatore sottocutaneo in tutti i pazienti che hanno bisogno di un defibrillatore impiantabile ma privi di accesso vascolare adeguato, oppure ad alto rischio di infezione, quando non vi è necessità di stimolazione antibradicardica, antitachicardica o di resincronizzazione cardiaca (indicazione di classe I). Una indicazione di classe IIb viene fornita anche per il **defibrillatore indossabile** per il quale l'evidenza non si fonda ancora su trial randomizzati, ma su una serie di casi clinici e registri. Le raccomandazioni ora codificate riguardano una serie di condizioni caratterizzate da una prevedibile "transitorietà" dell'aumentato rischio aritmico, fra le quali il tempo di recupero della funzione ventricolare sinistra nel post-infarto precoce o in corso di miocardite, o il tempo di attesa del trapianto o dell'impianto transvenoso. Un secondo aspetto riguarda il ruolo sempre più rilevante dell'**ablazione transcateretere** sia come trattamento definitivo di molte forme aritmiche sia come trattamento complementare in situazioni ad elevata instabilità elettrica. Le nuove linee guida innalzano il livello di evidenza della raccomandazione di classe I all'uso dell'ablazione transcateretere per il trattamento della tachicardia ventricolare monomorfa incessante o in presenza di tempesta aritmica nel contesto di miocardio cicatriziale. Inoltre, in relazione all'impatto di shock ripetuti sulla quantità e qualità della vita, in soggetti con cardiopatia ischemica e portatori di defibrillatore, le linee guida suggeriscono di considerare la possibilità di un intervento ablativo già a seguito di un singolo episodio di tachicardia ventricolare sostenuta con una raccomandazione di classe IIa. Infine, le linee guida dedicano un'ampia discussione al ruolo della terapia di **resincronizzazione** nella prevenzione primaria della morte improvvisa, alla relazione fra morfologia del QRS (blocco di branca sinistra/non blocco di branca sinistra) ed efficacia della risposta, e alle discrepanze esistenti con altri documenti in relazione alla durata del QRS. Il docu-

mento attuale configura una raccomandazione di classe I alla terapia di resincronizzazione cardiaca in presenza di frazione di eiezione  $\leq 35\%$ , blocco di branca sinistra e durata del QRS  $>120$  ms (livello di evidenza A per durata QRS  $>150$  ms, livello di evidenza B per durata QRS di 120-150 ms) per i pazienti in ritmo sinusale e classe NYHA avanzata (III/IV).

**Cosa prevedono le linee guida AHA/ACC/HRS 2017 sulla gestione del paziente con aritmie ventricolari per la prevenzione della morte improvvisa**

Per i pazienti con aumentato rischio di MIC, le linee guida consigliano di adottare un "approccio decisionale condiviso" in cui le decisioni sul trattamento si basano non solo sulle migliori evidenze disponibili, ma anche sugli obiettivi di salute, le preferenze e i valori del paziente. Per quanto riguarda la prevenzione della morte cardiaca improvvisa, è raccomandato (classe I) un trattamento con  $\beta$ -bloccanti, un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi, un ACE-inibitore, un bloccante recettoriale dell'angiotensina o un inibitore della neprilisina, nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione inferiore o uguale al 40% al fine di ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità complessiva. Nei pazienti con cardiopatia coronarica, sopravvissuti a un arresto cardiaco dovuto a tachicardia o fibrillazione ventricolare, viene raccomandato l'impianto di un defibrillatore (Classe I). Stessa raccomandazione vale per i pazienti con cardiopatia coronarica e sincope di origine indeterminata, con tachicardia ventricolare sostenuta, monomorfa, inducibile allo studio elettrofisiologico (Fig 1). Per quanto riguarda la prevenzione primaria in pazienti con cardiopatia coronarica, l'impianto di un ICD è raccomandato in classe I nei seguenti casi:

1. Pazienti con FE  $\leq 35\%$  ad almeno 40 giorni da un infarto miocardico e almeno 90 giorni dopo la procedura di rivascularizzazione, con una classe NYHA II o III, nonostante una terapia farmacologica adeguata.
2. Pazienti con FE  $\leq 30\%$  ad almeno 40 giorni da un infarto miocardico e almeno 90 giorni dopo la procedura di rivascularizzazione, con una classe NYHA I, nonostante una terapia farmacologica adeguata.
3. Pazienti con FE  $\leq 40\%$  con tachicardia ventricolare non sostenuta, dovuta a un precedente infarto miocardico e tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare inducibile allo studio elettrofisiologico.

Per i pazienti con miocardiopatia primitiva, non ischemica, l'impianto di un ICD è raccomandato in classe I in pazienti sopravvissuti a un arresto cardiaco, dovuto a tachicardia o fibrillazione ventricolare, o se hanno avuto una tachicardia ventricolare emodinamicamente instabile o una tachicardia ventricolare emodinamicamente stabile non dovuta a cause reversibili. Stessa raccomandazione vale per i pazienti con scompenso cardiaco (Classe NYHA II-III) e una FE  $\leq 35\%$ . Infine vengono fornite raccomandazioni per il trattamento di pazienti con specifiche patologie aritmiche, come la miocardiopatia aritmogena del ventricolo destro, la sindrome di Brugada e la cardiomiopatia ipertrofica. Tra le molte presentate indichiamo quanto raccomandato per due condizioni particolari, le sindromi del QT lungo e del QT corto. Nel primo caso viene proposto un trattamento con  $\beta$ -bloccanti in pazienti con un QTc a riposo  $>470$  msec. In pazienti ad alto rischio, in cui il trattamento con  $\beta$ -bloccanti sia inefficace o non tollerato, viene raccomandata un'intensificazione del trattamento con altri farmaci, una denervazione simpatica o l'impianto di un ICD.



Per quanto riguarda la sindrome del QT corto, il riscontro di un intervallo QTc  $\leq 320$  msec in soggetti asintomatici richiede un monitoraggio periodico senza specifici trattamenti farmacologici. Valori di QTc particolarmente accorciati ( $\leq 300$  msec) si associano a un aumento del rischio di morte improvvisa, specialmente durante il sonno o il riposo. In pazienti con sindrome del QT corto che hanno avuto un arresto cardiaco o aritmie ventricolari sostenute, viene raccomandato l'impianto di un ICD.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2017 Oct 24.
- 2) Piccini JP, Sr, Allen LA, Kudenchuk PJ, et al. Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 2016;133(17):1715-27.
- 3) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
- 4) Benhorin J, Bodenheimer M, Brown M, et al. Improving clinical practice guidelines for practicing cardiologists. *Am J Cardiol* 2015;115:1773-6.
- 5) Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J* 2015 Dec 28 [Epub ahead of print].
- 6) Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification. *Circ Res* 2015;116:1907-918.
- 7) Scott PA, Rosengarten JA, Curzen NP, Morgan JM. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1019-27.
- 8) Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ Jr, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:141-9.
- 9) Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al.; MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:288-96.
- 10) Ferrero P, Iacovoni A, D'Elia E, Vaduganathan M, Gavazzi A, Senni M. Prognostic scores in heart failure – Critical appraisal and practical use. *Int J Cardiol* 2015;188:1-9.
- 11) De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: the role of left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* 2015;131:2185-93.

## IL PUNTO SULLA GESTIONE DELLA SINCOPE DUBBI E CERTEZZE

**F. Piemonte \*; M.F.M. Piemonte ^**

\* *U.O.C. Cardiologia-UTIC P.O. Frattamaggiore*

^ *Università L. Vanvitelli, Caserta*

La sincope è un sintomo frequente nella popolazione generale con una prevalenza di un primo episodio elevata nell'età compresa tra i 10 e i 30 anni (47 % nelle donne e 31 % negli uomini), con una sostanziale riduzione negli anni successivi e un drastico incremento negli over 70 anni. Solo una piccola parte degli episodi di sincope – particolarmente nei giovani – sono oggetto di accesso in PS: pur tuttavia si stima che, nella popolazione generale, l'incidenza degli accessi in PS per sincope si aggiri intorno all'1% degli accessi complessivi (range 0.9-1.7%).

La sincope riflessa costituisce la forma di più frequente riscontro in tutti i contesti clinici; la sincope cardiogena rappresenta la seconda causa più frequente e si evidenzia più frequentemente nelle strutture d'emergenza, prevalentemente nei soggetti anziani, e nelle strutture di tipo cardiologico.

Gli eventi non sincopali ma erroneamente diagnosticati come sincope alla valutazione iniziale in P.S. sono molto frequenti così come inaccettabilmente elevata risulta l'incidenza di sincope inspiegata in tutti i contesti clinici anche se in misura differente a seconda della organizzazione e della completezza della capacità diagnostica della struttura accettante.

Tutto ciò, associato alla relativa benignità globale della sincope, rende ragione della necessità di attuare, in fase di prima valutazione in PS, nuove strategie che consentano di ridurre i ricoveri impropri e nello stesso tempo di ridurre le mancate/errate diagnosi realizzando dei percorsi specifici vista anche la complessità multifattoriale che caratterizza spesso questi pazienti.

Nel 2018, a nove anni di distanza dalla pubblicazione dell'ultima versione, arriva un aggiornamento delle linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla Sincope che enfatizza – inter alia – questo aspetto diagnostico-organizzativo.

Resta invariata la definizione di sincope: *episodio di perdita di coscienza dovuto a transitoria e globale ipoperfusione cerebrale caratterizzato da rapida insorgenza, breve durata e ripresa spontanea completa.*

Durante la valutazione delle transitorie perdite di coscienza in Pronto Soccorso, che rispondano ai criteri della sincope, porsi preventivamente tre domande:

1. Esiste una causa grave che può essere identificata?
2. Qual è il rischio di un esito severo?
3. Il paziente deve essere ricoverato in ospedale?

L'iniziale valutazione clinica prevede un'attenta anamnesi rivolta ad evidenziare comorbidità, precedenti episodi sincopali, assunzioni di farmaci, precisa descrizione delle situazioni pre, durante e post evento (possibilmente con l'ausilio di testimoni dell'evento) e quanto altro utile per la diagnosi.

L'esame obiettivo, l'ECG, la misurazione della pressione arteriosa in clino ed ortostatismo rappresentano il primo step diagnostico, riservando altri esami in casi particolari quale:

- Monitoraggio immediato dell'ECG, se sospetto di aritmia;
- Ecocardiogramma, se cardiopatia nota o sospetta causa cardiovascolare;
- Massaggio del seno carotideo (CSM), in pazienti di età > 40 anni con ipotetico meccanismo riflesso;
- Head-up Tilt Test, in caso di sospetto di sincope da ipotensione ortostatica o riflessa;
- Esami ematochimici, se clinicamente indicati;
- SpO2 e/o emogasanalisi, quando si sospetta un'ipossia;
- Troponina e D-Dimero, in caso di sospetta SCA o Embolia Polmonare.

La definizione diagnostica, se è certa, porta al trattamento della patologia che ha comportato la sincope. In caso di diagnosi ancora non certa l'iter decisionale prevede una stratificazione del rischio del paziente che tenga conto della storia clinica, della presentazione, dell'esame obiettivo e dell'ECG all'ingresso identificando, per ciascuna categoria, fattori di alto o di basso rischio.

Per chiarezza espositiva e comodità tipografica, segue, nella pagina seguente, una tabella, modificata, delle linee guida ESC 2018 (Tabella I)..

Da questa iniziale stratificazione i pazienti vengono divisi in tre gruppi: a basso rischio, ad alto rischio e a rischio intermedio (non alto - non basso).

I pazienti con caratteristiche di basso rischio (per lo più sincope riflessa o situazionale ovvero sincope da ipotensione ortostatica), a questo punto, non necessitano di ulteriori indagini e possono essere dimessi previa rassicurazione circa la benignità della manifestazione sincopale. Solo in caso di sincopi recidivanti può essere utile inviarli, in elezione, in un ambulatorio dedicato.

I pazienti a rischio intermedio (che non hanno caratteristiche di alto o basso rischio) necessitano di un ulteriore periodo di osservazione in OBI (reparto di osservazione breve presso i Dipartimenti di Emergenza) ove venga effettuata la consulenza di un medico esperto in sincope ovvero essere indirizzati, con un percorso rapido e facilitato, presso le Unità di Sincope, laddove esistono. Il ricovero in ospedale, in questo gruppo di pazienti, sarà necessario solo in presenza di traumi significativi o nel caso di malattie associate che lo richiedano.

I pazienti che presentano caratteristiche di alto rischio, dopo la valutazione iniziale, devono sempre essere monitorati ed osservati in OBI e/o nella Syncope Unit con la possibilità di attuare, ad horas, tutte le strategie invasive e non invasive che si dovessero rendere necessarie. Sarà indicato il ricovero ospedaliero in caso di caratteristiche di alto rischio associato ad almeno una delle seguenti condizioni:

- Qualsiasi malattia coesistente potenzialmente grave che richieda il ricovero.
- Lesioni causate da sincope.
- Necessità di ulteriori valutazioni urgenti e di trattamento che per qualsiasi motivo non possano essere eseguiti secondo protocollo (cioè nella unità di osservazione o nella syncope unit) ad es. monitoraggio ECG continuo, ecocardiografia, stress test, studio elettrofisiologico, angiografia, malfunzionamento di un dispositivo, ecc..
- Necessità di trattamento della sincope.

**TABELLA 1**

<b>PRESENTAZIONE DELL'EVENTO SINCOPALE</b>	
<b>Basso rischio</b>	<b>Alto rischio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prodromo tipico della sincope riflessa (ad es. sensazione di testa leggera, sensazione di calore, sudorazione, nausea, vomito)</li> <li>• Dopo improvvisa e sgradevole vista, suono, odore ovvero in seguito a dolore.</li> <li>• In caso di prolungata stazione eretta o permanenza in luoghi caldi o affollati</li> <li>• Durante o dopo i pasti</li> <li>• Scatenata da tosse, defecazione, minzione</li> <li>• Per rotazione del capo o pressione del seno carotideo (es. Tumori, rasatura, colli stretti)</li> <li>• Passando dalla stazione supina a quella eretta</li> </ul>	<b>Maggiore</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparsa di dolore toracico, dispnea, dolore addominale, cefalea.</li> <li>• Sincope insorta durante esercizio o supino</li> <li>• Preceduta da improvvisa palpitazione</li> </ul> <b>Minore</b> (alto rischio solo se associati a malattia cardiaca strutturale o anomalie ECG) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prodromi assenti o di breve durata (&lt; 10 sec)</li> <li>• Familiarità per morte cardiaca improvvisa in età giovanile.</li> <li>• Sincope in posizione seduta</li> </ul>
<b>ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA</b>	
<b>Basso rischio</b>	<b>Alto rischio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Storia di sincopi ricorrenti che si presentano sempre con le caratteristiche di basso rischio</li> <li>• Assenza di malattie cardiache strutturali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia cardiaca strutturale o coronarica severa (scompenso cardiaco, bassa LVEF o pregresso infarto miocardico)</li> </ul>
<b>ESAME OBIETTIVO</b>	
<b>Basso rischio</b>	Esame nei limiti della norma
<b>Alto rischio</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipotensione arteriosa all'ingresso (PAS &lt; 90 mmHg) non spiegabile</li> <li>• Esplorazione rettale suggestiva per emorragia gastrointestinale</li> <li>• Persistente bradicardia (&lt; 40 b.p.m.) in stato di veglia e in assenza di esercizio fisico</li> <li>• Soffi sistolici di nuova diagnosi</li> </ul>	
<b>ECG</b>	
<b>Basso rischio</b>	ECG nei limiti
<b>Alto rischio</b>	
<b>Maggiore</b>	<b>Minore</b> (alto rischio solo in caso di storia suggestiva per sincope aritmica)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segni di ischemia acuta</li> <li>• BAV II° tipo Mobitz 2, BAV III°</li> <li>• FA lenta (&lt; 40 b.p.m.)</li> <li>• Persistente bradicardia sinusale (&lt; 40 b.p.m.) o blocco seno-atriale ripetuto o pause &gt;3 sec. in stato di veglia e in assenza di esercizio fisico</li> <li>• Blocco di branca, disturbi della conduzione intraventricolare, IVS, onde Q di necrosi o da cardiomiopatia.</li> <li>• TV sostenuta e non sostenuta</li> <li>• Malfunzionamento di device impiantato</li> <li>• Type 1 Brugada pattern</li> <li>• QTc &gt; 460 msec in 12 D suggestivo di LQTS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BAV II° tipo Mobitz 1 e BAV I° con PR marcatamente lungo</li> <li>• Bradicardia sinusale asintomatica (40-50 b.p.m.) o FA lenta (40-50 b.p.m.)</li> <li>• TPSV o FA parossistiche</li> <li>• Pre-eccitazione ventricolare</li> <li>• QTc corto (&lt;340 msec)</li> <li>• Atypical Brugada patterns</li> <li>• Onde T negative nelle precordiali destre, onde epsilon suggestive di displasia aritmogena del ventricolo destro</li> </ul>

Resta, tuttavia, un sostanziale disaccordo, tra gli esperti, circa il reale valore di questi score di rischio lasciando ancora intatto, nell'iter decisionale, il ruolo del giudizio clinico.

Sempre nell'ambito della diagnosi iniziale è stata sdoganata la pratica del massaggio del seno carotideo la cui utilità viene indicata nei pazienti over 40 anni con sincope di origine ancora non chiara ma compatibile con meccanismo riflesso. Non è sufficiente la sola evidenza di ipersensibilità del seno carotideo, caratterizzata da una pausa ventricolare di durata > 3 sec. e/o una caduta della PA sistolica > 50 mmHg. La diagnosi di sindrome del seno carotideo (CSS) richiede, invero, la riproduzione dei sintomi spontanei di sincope che si realizzano, generalmente, con un periodo di asistolia > 6 sec.

Nella logica di ridurre la percentuale di mancata diagnosi e di ridurre i ricoveri non necessari, è stata enfatizzata la necessità - nelle sincopi di sospetta origine aritmica - di un monitoraggio del ritmo di durata congrua. In altre parole vi è la necessità di utilizzare una metodica che, nell'arco della sua durata di registrazione, abbia una buona probabilità statistica di registrare un nuovo evento e questo in relazione alla frequenza degli episodi sincopali anamnestici. In particolare, dopo il monitoraggio continuo in reparto o in OBI e nel caso in cui la diagnosi sia ancora dubbia, si deciderà per l'Holter ECG 24/48 ore in caso di eventi a frequenza almeno settimanale, per l'applicazione di ELR (Loop recorder esterno) in caso di eventi a frequenza almeno mensile ed impianto di ILR (Loop recorder impiantabile) in caso di eventi ancora meno frequenti ovvero di primo evento. Il sospetto di sincope aritmica sarà confermato in caso di registrazione di un evento sincopale associato ad un'aritmia significativa (classe I B). In assenza di recidiva sincopale saranno considerati BAV II° Mobitz 2, BAV III°, pause ventricolari > 3 sec. (Eccetto giovani o in corso di FA), rapidi episodi di TPSV o TV (classe IIa C).

## BIBLIOGRAFIA

Michele Brignole, Angel Moya, Frederik J. de Lange, Jean-Claude Deharo, Perry M. Elliott, Alessandra Fanciulli, Artur Fedorowski, Raffaello Furlan, Rose Anne Kenny, Alfonso Martin, Vincent Probst, Matthew J. Reed, Ciara P. Rice, Richard Sutton, Andrea Ungar, and J. Gert van Dijk: 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* (2018) 39, 1883–1948

Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004; 14 (Suppl 1): i9-i17.

Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Life time cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1172–6.

Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000; 21: 935–40.

Casagrande I, Brignole M, Cencetti S, Cervellin G, Costantino G, Furlan R, Mossini G, Numeroso F, Pesenti Campagnoni M, Pinna Pargaglia P, Rafanelli M, Ungar A. Management of transient loss of consciousness of suspected syncopal cause, after the initial evaluation in the Emergency Department. *Emergency Care J* 2016;12:25–27.

Costantino G, Sun BC, Barbic F, Bossi I, Casazza G, Dipaola F, McDermott D, Quinn J, Reed MJ, Sheldon RS, Solbiati M, Thiruganasambandamoorthy V, Beach D, Bodemer N, Brignole M, Casagrande I, Del Rosso A, Duca P, Falavigna G, Grossman SA, Ippoliti R, Krahn AD, Montano N, Morillo CA, Olshansky B, Raj SR, Ruwald MH, Sarasin FP, Shen WK, Stiell I, Ungar A, Gert van Dijk J, van Dijk N, Wieling W, Furlan R. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J* 2016;37:1493–1498.

Sun BC, McCreath H, Liang LJ, Bohan S, Baugh C, Ragsdale L, Henderson SO, Clark C, Bastani A, Keeler E, An R, Mangione CM. Randomized clinical trial of an emergency department observation syncope protocol versus routine inpatient admission. *Ann Emerg Med* 2014;64:167–175.

Shen WK, Decker WW, Smars PA, Goyal DG, Walker AE, Hodge DO, Trusty JM, Brekke KM, Jahangir A, Brady PA, Munger TM, Gersh BJ, Hammill SC, Frye RL. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation* 2004;110:3636–3645.

Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donato P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the “method of symptoms”. *Am J Cardiol* 2002;89:599–601.

Wieling W, Krediet CT, Solari D, de Lange FJ, van Dijk N, Thijs RD, van Dijk JG, Brignole M, Jardine DL. At the heart of the arterial baroreflex: a physiological basis for a new classification of carotid sinus hypersensitivity. *J Intern Med* 2013;273:345–358.

Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donato P, Brignole M. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the ‘method of symptoms’. *Europace* 2014;16:928–934.

Brignole M, Ungar A, Casagrande I, Gulizia M, Lunati M, Ammirati F, Del Rosso A, Sasdelli M, Santini M, Maggi R, Vitale E, Morrione A, Francese GM, Vecchi MR, Giada F, Syncope Unit Project (SUP) investigators. Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. *Europace* 2010;12:109–118.

Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, Hanusa BH, Cecchetti A, Karpf M, Kapoor WN. The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 hours enough? *Arch Intern Med* 1990;150:1073–1078.

Rockx MA, Hoch JS, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD. Is ambulatory monitoring for “community-acquired” syncope economically attractive? A cost-effectiveness analysis of a randomized trial of external loop recorders versus Holter monitoring. *Am Heart J* 2005;150:1065.

Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, Roche F, Dauphinot V, Deharo JC, Jacon P, Lamaison D, Bathelemy JC, Isaaz K, Laurent G. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicentre prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:146–154.

Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, Taieb J, Galley D, Bru P, Maury P, Mabo P, Boveda S, Cellarier G, Anselme F, Kouakam C, Delarche N, Deharo JC, FRESH investigators. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:546–552.





## **2. CARDIOPATIA ISCHEMICA**

- La sindrome Tako-tsubo  
**RODOLFO CITRO**
- La definizione universale dell'infarto miocardico acuto:  
implicazioni pratiche  
**CESARE BALDI**
- l'infarto a coronarie senza ostruzioni coronariche significative (MINOCA)  
**BRUNO GOLIA**
- Antiaggreganti e SCA: presente e futuro, costi e benefici  
**PAOLO SILVESTRI**



## LA SINDROME TAKO-TSUBO

**Michele Bellino<sup>1</sup> Daniel Ferraro<sup>1</sup> Costantina Prota<sup>2</sup>, Angelo Silverio<sup>3</sup>,  
Rodolfo Citro<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,  
A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona. Salerno*

<sup>2</sup>*Ospedale Fate Bene Fratelli, Benevento*

<sup>3</sup>*Ospedale Villa dei Fiori, Acerra*

### **Indirizzo per la corrispondenza:**

dott. Rodolfo Citro, Largo Città d'Ippocrate  
Torre Cuore, stanza 807  
A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona.  
84131 Salerno Tel 089 673377 Cell. 3473570880  
E-mail: rodolfocitro@gmail.com

La “takotsubo” (TTS) è attualmente diventata una entità clinica ben definita, sempre più spesso diagnosticata nello spettro delle sindromi coronariche acute.

La diagnosi di TTS resta insidiosa per via dell'alta sovrapponibilità del quadro a quello dell'infarto miocardico acuto. Tuttavia, il continuo miglioramento dei criteri diagnostici ha consentito di migliorare le capacità diagnostiche consentendo un aumento dell'incidenza della sindrome stessa.

### **CRITERI DIAGNOSTICI**

I primi criteri diagnostici furono proposti nel 2003, successivamente adottati dalla Mayo Clinic, focalizzando l'attenzione sugli aspetti peculiari della sindrome: 1) l'estesa acinesia dei segmenti miocardici medio-apicali (*apical ballooning*) nonostante il riscontro di coronarie normali; 2) il successivo recupero contrattile del miocardio disfunzionante nelle 4-8 settimane successive all'esordio; 3) la spiccata prevalenza nel sesso femminile, specialmente nel post-menopausa; 4) l'insorgenza di solito successiva ad un evento scatenante definito “trigger”. Nel 2012 furono proposti, a cura del gruppo svedese, i criteri diagnostici di Gothenburg, rivisitati poi nel 2014 dal gruppo italiano del Takotsubo Italian Network (1), ponendo l'attenzione soprattutto sulla possibile coesistenza di coronaropatia non significativa e/o di lesioni “non-colpevoli” all'angiografia coronarica. Più recentemente, il gruppo di studio della TTS dell'Heart Failure Association - European Society of Cardiology (HFA-ESC) ha definito i propri criteri diagnostici, sviluppando un algoritmo da utilizzare nella diagnosi differenziale tra TTS e sindrome coronarica acuta (SCA). Nel caso in cui la diagnosi sia rimasta incerta, l'algoritmo diagnostico prevede di ricorrere all'utilizzo, nel follow-up, di metodiche di *imaging* quali ecocardiografia e risonanza magnetica con “*late gadolinium enhancement*” (LGE) per verificare il completo recupero della funzione miocardica e della morfologia ventricolare e quindi confermare la diagnosi in maniera definitiva. Inoltre, sono stati introdotti due sottotipi clinici: la TTS **primaria** e la TTS **secondaria**. La TTS primaria è in genere innescata da un trigger emotivo occorso in un contesto di relativo

benessere. Differentemente, la forma secondaria si configura solitamente in una vasta gamma di contesti clinici (sepsi, acidosi, polmonite, colecistite, pancreatite, crisi di asma etc.) e chirurgici (fratture ossee, decorso postoperatorio etc.) (trigger fisico). Nella forma primaria, i pazienti vengono sottoposti a coronarografia e trattati con terapia di supporto, aspirina e agenti anticoagulanti. Le forme secondarie, configurandosi in un complesso contesto clinico, si presentano in modo insidioso il che può condurre (1,2,3,4) ad una non immediata diagnosi e ad una gestione non corretta del paziente.

Gli aspetti innovativi da sottolineare, sulla base delle più recenti conoscenze derivanti dai nuovi criteri diagnostici del più grande registro internazionale Inter-TAK (tabella 1), sono i seguenti:

**Tab. 1 Criteri diagnostici InterTAK.**

<p><b>I pazienti affetti da TTS presentano insorgenza di disfunzione ventricolare sinistra transitoria<sup>a</sup> (ipocinesia, acinesia o discinesia) che si presenta con la classica forma <i>apical ballooning</i> o con anomalie della cinetica segmentaria coinvolgenti i segmenti medi e/o basali o di tipo focale. Il coinvolgimento del ventricolo destro può essere presente. Oltre alle anomalie nella cinetica segmentaria alla presentazione, possono esserci transizioni tra i diversi pattern. Tali anomalie della cinetica segmentaria solitamente si estendono oltre il territorio di distribuzione di un singolo vaso epicardico; tuttavia in rari casi la disfunzione miocardica corrisponde al territorio irrorato da una singola coronaria (TTS focale).</b></p>
<p><i>Un evento stressante di tipo emotivo, fisico o combinato può precedere l'insorgenza della TTS ma non è obbligatorio.</i></p>
<p><b>Disordini neurologici (ad es. emorragia subaracnoidea, ictus/TIA, crisi comiziali) così come un feocromocitoma possono scatenare l'insorgenza della sindrome.</b></p>
<p><i>Anomalie ECG di nuova insorgenza (soprasslivellamento o sottoslivellamento del tratto ST, inversione dell'onda T e/o prolungamento del QTc) sono presenti; tuttavia, esistono rari casi di TTS in assenza di anomalie ECG.</i></p>
<p><b>I livelli sierici dei biomarkers di danno cardiaco (troponina e creatin-chinasi) sono moderatamente aumentati nella maggior parte dei casi; l'innalzamento significativo dei livelli sierici di peptide natriuretico (BNP o NT-proBNP) è comune.</b></p>
<p><i>La presenza di una coronaropatia significativa non è criterio di esclusione per la diagnosi di TTS.</i></p>
<p><b>Non evidenza di miocardite infettiva<sup>b</sup>.</b></p>
<p><i>Le donne in età post-menopausale sono le più coinvolte.</i></p>

<sup>a</sup>Le anomalie della cinetica segmentaria possono persistere per un intervallo di tempo prolungato o addirittura il riscontro del recupero della contrattilità potrebbe non essere mai documentato; per esempio, in caso di morte prima dell'evidenza del recupero della cinetica.

<sup>b</sup>La risonanza magnetica cardiaca è raccomandata nella diagnosi differenziale con la miocardite infettiva e per confermare la TTS.

\*TTS = takotsubo syndrome; QTc = intervallo QT corretto; TIA = attacco ischemico transitorio; BNP = peptide natriuretico di tipo B.

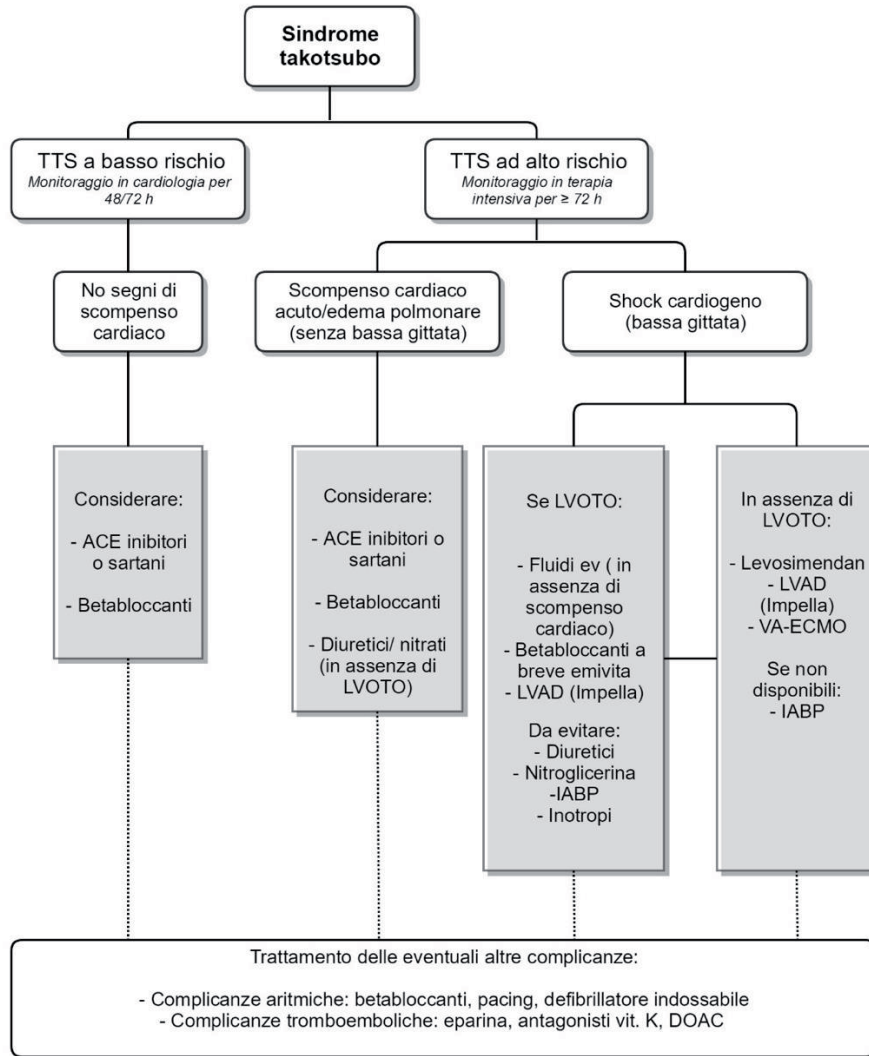
- Il feocromocitoma, inducendo una tempesta catecolaminergica, viene oggi inserito tra i criteri diagnostici come possibile causa di TTS (5).

- La prevalenza di una concomitante coronaropatia significativa è riportata in una percentuale dei casi di TTS maggiore rispetto al passato (10- 29%). Tuttavia, nella TTS le anomalie della cinetica regionale miocardica si estendono solitamente oltre il territorio di distribuzione di una singola coronaria, a differenza dell'infarto miocardico che rispetta la regionalità territoriale (6). Inoltre, la TTS può coesistere con la SCA (7), anzi l'infarto miocardico può esso stesso essere trigger ed innescare la TTS. La coronarografia resta uno strumento diagnostico fondamentale, non solo per la diagnosi, anche per escludere la presenza di: dissezione coronarica spontanea, spasmo coronarico, *myocardial bridge*, rottura/erosione di placche aterosclerotiche ed embolia coronarica, condizioni che insieme alla TTS, rientrano tra le cause di MINOCA (*Myocardial Infarction with NObstructive Coronary Arteries*).
- La disfunzione miocardica, anche se raramente, può anche essere limitata al territorio di pertinenza di una singola coronaria. (*Variante "focal"*)  
Un'altra novità è rappresentata dalla creazione dello score diagnostico "Inter-TAK" (tabella 2), in grado di orientare nella diagnosi differenziale tra TTS e SCA all'ammissione in ospedale. Lo score diagnostico "Inter-TAK" (tabella 2) tiene conto di 5 variabili anamnestiche e 2 caratteristiche elettrocardiografiche. Un Inter-TAK Score  $\leq 50$  punti suggerisce una probabilità medio-bassa di TTS (pazienti da sottoporre ad angiografia coronarica e ventricolografia), mentre un punteggio  $\geq 50$  indica un'alta probabilità (pazienti da sottoporre ad ecocardiografia transtoracica che, se conferma un pattern tipico per TTS, può orientare verso l'utilizzo di metodiche meno invasive, quali la coro-TC, per escludere una SCA).  
Nella diagnosi differenziale con la miocardite infettiva la risonanza magnetica cardiaca (RMC) permette, in quest'ultima, di dimostrare edema miocardico, flogosi e fibrosi (*distribuzione patchy*) grazie all'utilizzo del LGE. Nella TTS, invece, l'area di edema di solito corrisponde al territorio affetto da anomalie della cinetica segmentaria all'ecocardiografia.

**Tab. 2 Score diagnostico InterTAK**

<i>Criteri</i>	<i>Punteggio</i>
<b>Sesso femminile</b>	25
<b>Trigger emotivo</b>	24
<b>Trigger fisico</b>	13
<b>Assenza di sottoslivellamento del tratto ST</b>	12
<b>Patologie psichiatriche</b>	11
<b>Patologie neurologiche</b>	9
<b>Allungamento del QT corretto</b>	6
<b>Diagnosi (Valori cut-off [ Range 0-100])</b>	
<b><math>\geq 50</math></b>	<b><math>\leq 31</math></b>
<i>Takotsubo (specificità 95%)</i>	<i>Sindrome coronarica acuta (specificità 95%)</i>

**Fig. 1. Terapia della sindrome takotsubo a basso ed alto rischio**



TTS = takotsubo syndrome; LVOTO = ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro; LVAD = dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; VA-ECMO = ossigenazione extra-corporea a membrana veno-arterioso; IABP = contropulsatore aortico; DOAC = anticoagulanti orali diretti.

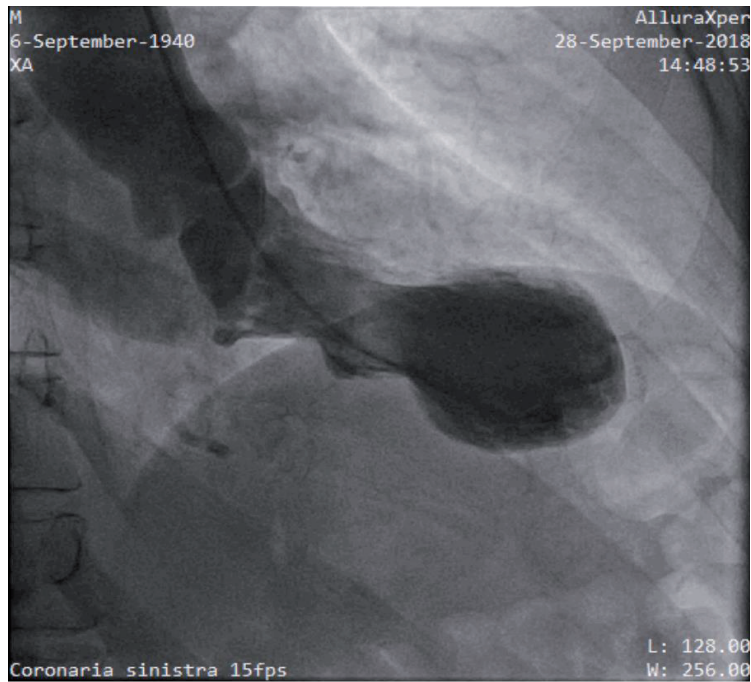
*Tratto da: Giornale Italiano di Cardiologia, Settembre 2019*

### STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

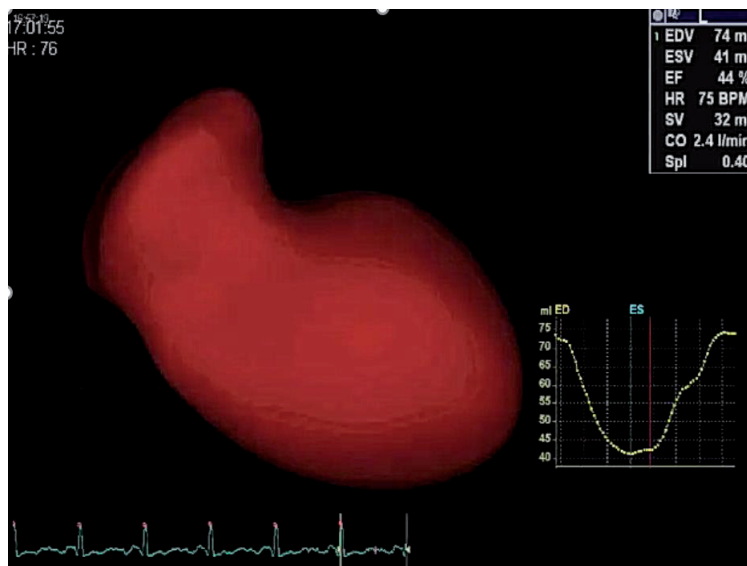
La mortalità intraospedaliera della TTS è tutt'altro che trascurabile (1-4.5%). Le complicanze cliniche maggiori in fase acuta sono rappresentate da: scompenso cardiaco/edema polmonare (12-45%), ostruzione dinamica reversibile del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOTO, 10-25%), shock cardiogeno (6-20%), arit-

mie ventricolari maggiori (TV/FV 4-9%), tamponamento cardiaco (<1%) e rottura di parete (<1%) (8).

**Fig. 2: Ventricolografia di TTS complicata da IM severa**



**Fig.3 Ricostruzione 3D di ventricolo sini (apical ballooning) in paziente con TTS**



Pertanto, in tutti i pazienti con diagnosi di TTS andrebbe stratificato il rischio mediante l'integrazione di parametri emodinamici, elettrocardiografici ed ecocardiografici.

### **GESTIONE CLINICA E TRATTAMENTO**

Ancora oggi non disponiamo di linee guida sul trattamento della TTS, ma solo di raccomandazioni derivate dall'esperienza di studi di singoli centri e da registri osservazionali (livello di evidenza C).

Poiché la TTS è inizialmente indistinguibile da una SCA, tutti i pazienti sospetti dovrebbero avere accesso alle unità ad intermedia o alta intensità di cura e dovrebbero essere trattati in maniera appropriata. In tale contesto non è inusuale che i pazienti ricevano un trattamento antitrombotico con duplice terapia antiaggregante (aspirina e antagonista del recettore P2Y12) ed eparina non frazionata o a basso peso molecolare. Tuttavia, stabilita la diagnosi, andrebbe proseguita la sola aspirina fino a 3 mesi dalla dimissione ospedaliera. Eventuali fattori di rischio andrebbero trattati indipendentemente. Nei casi di TTS secondaria, l'approccio terapeutico deve essere adattato ai diversi contesti clinici richiedendo particolari accorgimenti nella gestione di questi pazienti a seconda dei diversi scenari.

Un algoritmo di gestione per i pazienti affetti da TTS è stato recentemente presentato dal gruppo di studio del registro internazionale Inter-TAK, ponendo l'attenzione soprattutto sulla prevenzione e il trattamento delle eventuali complicanze possibili in fase acuta.

### **Congestione/edema polmonare**

L'insufficienza cardiaca acuta complicata da congestione/edema polmonare, dovuta a una severa compromissione della funzione ventricolare sinistra, è la complicanza più comune nella TTS. Ha una prevalenza del 12-45% e può essere associata a LVOTO e/o ad IM. Nel caso in cui fosse necessaria la ventilazione meccanica non invasiva bisognerebbe fare particolare attenzione alla condizione di TTS "bi-ventricolare", per il possibile sovraccarico del ventricolo destro (10).

L'LVOTO associato ad un rigurgito mitralico di grado moderato-severo, è stato riscontrato nel 10-25% dei casi di TTS. La somministrazione di catecolamine andrebbe evitata, poiché amplificando l'effetto adrenergico ed esaltando ulteriormente la contrattilità basale peggiora il grado di LVOTO. Nitrati e diuretici, riducendo il precarico e il postcarico, possono causare o peggiorare l'ostruzione intraventricolare e sono assolutamente controindicati in questo scenario.

La cauta somministrazione di liquidi associata all'utilizzo di betabloccanti a breve emivita per via endovenosa (specie esmololo), migliorando il riempimento cardiaco e riducendo l'ipercontrattilità dei segmenti basali, si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'LVOTO. L'utilizzo del contropulsatore aortico (IABP) può peggiorare l'ostruzione dinamica poiché riduce il post-carico e dunque deve essere evitato nei pazienti TTS con tale complicanza meccanica.

### **Shock cardiogeno**

Lo shock cardiogeno è una complicanza potenzialmente letale che si verifica nel 6-20% dei pazienti con TTS (8). È importante comprendere se la causa dell'ipoten-



sione e della riduzione della gittata cardiaca dipendano dall' LVOTO o dalla severa disfunzione ventricolare sinistra.

Le catecolamine come adrenalina, noradrenalina, dobutamina, dopamina, isoproterenolo o milrinone dovrebbero essere evitate. Il levosimendan, un calcio-sensibilizzante ad azione inotropica positiva non catecolaminergica, può essere considerato quale alternativa ai classici farmaci inotropi. Tuttavia, i dati riguardanti il suo utilizzo sono tutt'oggi limitati.

Il ricorso al supporto meccanico deve essere considerato sin da subito, tramite dispositivo di assistenza ventricolare sinistro temporaneo (L-VAD, Impella) o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) come *bridge-therapy* fino al recupero contrattile (11).

### **Complicanze aritmiche**

Le aritmie rappresentano una complicanza frequente durante la fase acuta della TTS avendo un'incidenza del 20-25%.

La maggior parte delle aritmie ventricolari si verificano entro 72 ore dall'esordio dei sintomi e per tale ragione è mandatorio eseguire un monitoraggio ECGgrafico continuo per i primi 3 giorni nei pazienti a più alto rischio. Essenziale inoltre è la correzione di eventuali squilibri elettrolitici e l'identificazione e la conseguente sospensione di farmaci potenzialmente in grado di allungare il QTc (antidepressivi, antibiotici). Nei pazienti con frequenza cardiaca conservata un beta-bloccante a breve durata d'azione può essere utile nel sopprimere le aritmie ventricolari. I farmaci antiaritmici efficacemente utilizzati nei pazienti TTS sono mexiletina, lidocaina e amiodarone. Tuttavia, gli agenti antiaritmici di classe III, come l'amiodarone o il sotalolo, devono essere generalmente evitati in quanto possono prolungare ulteriormente l'intervallo QTc.

L'impianto di defibrillatore per la prevenzione primaria o secondaria non è generalmente indicato; un defibrillatore esterno indossabile (life-vest) può essere considerato nei pazienti a più alto rischio.

L'insorgenza di fibrillazione atriale (FA) può essere trattata mediante controllo della frequenza cardiaca tramite betabloccante. Digossina, calcio antagonisti e agenti che prolungano il QT dovrebbero essere generalmente evitati. La terapia anticoagulante andrebbe adottata attenendosi alle linee guida per la FA. Nei pazienti con frequenza cardiaca alta ed instabilità emodinamica, la cardioversione elettrica andrebbe eseguita, preferibilmente previa esclusione della presenza di trombi intracardiaci mediante ecocardiografia transesofagea.

### **Complicanze tromboemboliche**

La TTS per via dell'iperattivazione simpatica può essere associata ad uno stato di ipercoagulabilità sistemica, per cui durante la fase acuta i pazienti sono potenzialmente a rischio di malattia tromboembolica sia arteriosa che venosa (12).

Nei pazienti con pattern apicale e disfunzione ventricolare sinistra importante con FE <35%, la formazione di trombi endocavitari ventricolari complicati da embolia sistemica è stata documentata nel 2-12% dei casi. In tali pazienti, la terapia anticoagulante profilattica con eparina o antagonisti della vitamina K può essere presa in considerazione, dopo aver escluso eventi emorragici come trigger della TTS,

sebbene manchino prove consistenti a supporto di tale trattamento preventivo. L'utilizzo di anticoagulanti orali è raccomandato fino a quando non sia stata documentata la risoluzione completa del trombo e il recupero della funzione ventricolare sinistra per un periodo massimo di 3 mesi.

### **Altre complicanze**

In circa il 40% dei pazienti con TTS sono stati documentati versamenti pericardici di lieve entità alla RMC. La rottura della parete libera del ventricolo sinistro o la perforazione del setto interventricolare, spesso preceduta dal persistente innalzamento del tratto ST, si verificano in meno dell'1% dei pazienti e sono per lo più fatali.

### **Sopravvivenza**

I dati sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con anamnesi di TTS confrontati con pazienti comparabili per età e sesso sono tuttora contrastanti

Il registro Inter-TAK ha recentemente dimostrato, confermando i dati del precedente registro SWEDEHEART, che la mortalità a lungo termine dei pazienti con anamnesi TTS era simile a quella dei controlli con pregressa SCA. Le possibili complicanze della fase acuta della TTS hanno dimostrato di incidere sia sulla mortalità intraospedaliera che su quella a lungo termine. Una recente analisi dall' InterTAK registry ha mostrato che pazienti più giovani, più frequentemente maschi, con un pattern di TTS tipico *apical ballooning* ed una FE <45% presentano un più alto tasso di incidenza di shock cardiogeno, e che tali pazienti vanno incontro ad un rischio di mortalità maggiore sia per la fase acuta che per il successivo follow-up a 5 anni (11). Tali dati sono stati confermati da uno studio del RETAKO Registry, che conferma il maggiore tasso di mortalità a breve e a lungo termine tra i pazienti con TTS complicata da shock cardiogeno. Degno di nota il risultato di una minore mortalità ad un anno per i pazienti con TTS e shock cardiogeno dimessi in terapia beta-bloccante, che sottolinea la necessità di un corretto management della sindrome sia durante l'acuzie che durante i follow-up.

Da evidenziare inoltre il risultato secondo cui una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$  è un parametro chiave per identificare i pazienti con TTS ad alto rischio non solo nella fase acuta ma anche nel follow-up a lungo termine. Tale dato conferma che, nonostante l'apparente recupero funzionale miocardico, i pazienti con TTS che presentano una grave disfunzione sistolica rimangono ad alto rischio durante il follow-up a lungo termine, mostrando un aumento della riospedalizzazione, dell'insufficienza cardiaca acuta e dei tassi di mortalità (13).

Dati recenti hanno mostrato che il decorso intraospedaliero dei pazienti affetti da TTS secondaria risulta peggiore rispetto a quello dei pazienti affetti da TTS scatenata da un trigger di tipo emotivo o in assenza di un trigger identificabile. Tali recenti evidenze sottolineano l'importanza di una classificazione della TTS che includa l'evento scatenante dato il suo importante significato prognostico.

### **Conclusioni**

In merito alla gestione terapeutica dei pazienti con TTS i punti fondamentali da tenere in considerazione sono:

-stratificare in maniera appropriata i pazienti in alto rischio e basso rischio;  
 -identificare rapidamente le complicanze che possono insorgere in fase acuta al fine di trattarle tempestivamente e correttamente;  
 -nei casi di TTS secondaria, adottare gli opportuni accorgimenti terapeutici a seconda dei diversi contesti clinici nei quali insorge.  
 Inoltre, superata la fase acuta, alla luce delle recenti evidenze è suggerito un attento e sistematico follow-up al fine di ridurre l'incidenza delle recidive, delle riospedalizzazioni e della mortalità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Parodi G, Citro R, Bellandi B, Provenza G, Marrani M, Bossone E. Revised clinical diagnostic criteria for Tako-tsubo syndrome: the Tako-tsubo Italian Network proposal. *Int J Cardiol* 2014;172:282-3.
2. Citro R, Giudice R, Mirra M, et al. Takotsubo syndrome soon after caesarean delivery: two case reports. *Int J Cardiol* 2012; 161:e48-9.
3. Citro R, Giudice R, Mirra M, et al. Is Tako-tsubo syndrome in the postpartum period a clinical entity different from peripartum cardiomyopathy? *J Cardiovasc Med* 2013;14:568-75.
4. Citro R, Patella MM, Bossone E, Maione A, Provenza G, Gregorio G. Near-drowning syndrome: a possible trigger of tako-tsubo cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med* 2008;9:501-5.
5. Diletti R, Dominici M, Patella MM, Citro R, Boschetti E. ST-elevation during surgery in a young male: who would bet on inverted takotsubo syndrome? *Int J Cardiol* 2012;162:e6-7.
6. Citro R, Rigo F, Ciampi Q, et al. Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:542-9.
7. Parodi G, Citro R, Bellandi B, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and coronary artery disease: a possible association. *Coron Artery Dis* 2013;24:527-33.
8. Citro R, Rigo F, D'Andrea A, et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:119-29.
9. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, et al. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:57-74.
10. Citro R, Bossone E, Parodi G, et al. Clinical profile and in-hospital outcome of Caucasian patients with takotsubo syndrome and right ventricular involvement. *Int J Cardiol* 2016;219:455-61.
11. Di Vece D, Citro R, Cammann VL, et al. Outcomes Associated With Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome: Results From the International Takotsubo Registry. *Circulation* 2018;139:413-15

12. Parodi G, Scudiero F, Citro R. Risk Stratification Using the CHA2DS2-VASc Score in Takotsubo Syndrome: Data From the Takotsubo Italian Network. *J Am Heart Assoc* 2017;6(9)
13. Citro R, Radano I, Parodi G, et al Long-term outcome in patients with Takotsubo syndrome presenting with severely reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):781-789.

## LA DEFINIZIONE UNIVERSALE DELL'INFARTO MIOCARDICO ACUTO: IMPLICAZIONI PRATICHE

**Luca Esposito§, Giuseppe Fierro§, Angela Iannicelli §, Federica Di Feo§,  
Maria Varone§, Donatella Ferraioli§, Michele Bellino§,  
Francesco Maria Cogliani§, Cesare Baldi\***

*§Cattedra di Cardiologia; Dipartimento Medico-Chirurgico di Cardiologia  
A.O.U. "S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" - SALERNO*

*\*Struttura Complessa di Cardiologia-Interventistica Emodinamica; Dipartimento  
Medico-Chirurgico di Cardiologia  
A.O.U. "S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" - SALERNO*

Nell'Agosto del 2018, la European Society of Cardiology (ESC), l'American College of Cardiology (ACC), la American Heart Association (AHA) e la World Health Federation (WHF) hanno pubblicato la tanto attesa Quarta Definizione Universale dell'Infarto Miocardico (IM), con l'obiettivo di chiarire le modalità di classificazione clinica dell'IM<sup>1</sup>. La prima edizione risale al 2000, con il documento ESC/ACC sulla ridefinizione dell'IM<sup>2</sup>. Il concetto fondamentale emerso da tale documento di consenso era che un danno miocardico, individuato tramite un innalzamento degli indici di citonecrosi, in un contesto di ischemia miocardica acuta, andava definito come un IM. Hanno fatto seguito due ulteriori edizioni, la Seconda Definizione Universale nel 2007<sup>3</sup>, in cui veniva introdotta una inedita classificazione dell'IM in cinque tipi, e la Terza Definizione del 2012<sup>4</sup>. Un quarto update era diventato necessario per una serie di ragioni, tra cui l'utilizzo sempre maggiori di troponine ad alta sensibilità<sup>5</sup>. L'utilizzo di questi nuovi parametri laboratoristici ha modificato il percorso di inquadramento diagnostico dell'IM, nonostante i criteri clinici non siano cambiati. D'altro canto, l'aumentata sensibilità delle troponine ha smascherato un gruppo eterogeneo di contesti clinici in cui esiste la possibilità che si verifichi un insulto miocardico in assenza di una ischemia acuta. La distinzione netta tra danno miocardico ed infarto miocardico rappresenta una delle novità introdotte e destinate a modificare l'inquadramento diagnostico-terapeutico del paziente con cardiopatia ischemica.

### Novità

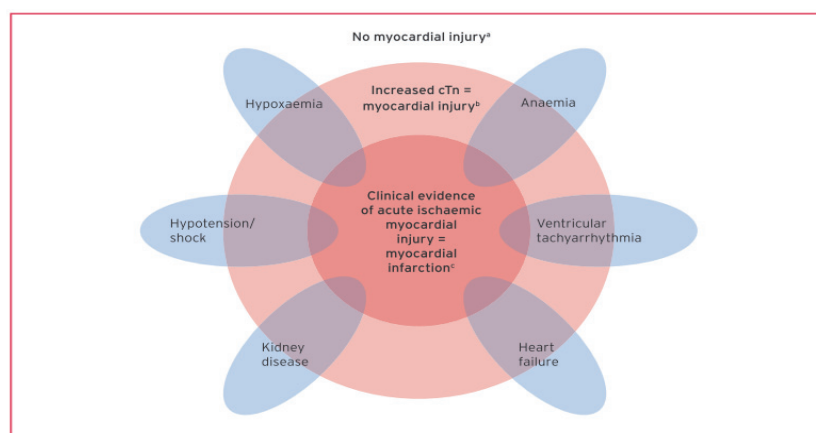
#### ➤ Infarto miocardico e danno miocardico (Figura 1)

Come precedentemente introdotto, per la prima volta vengono tracciati i confini tra il concetto di "danno miocardico" e quello di "infarto miocardico". Il primo viene identificato esclusivamente sulla base di un rilievo laboratoristico, ovvero come un rialzo del valore di troponina cardiaca (T, I o ad elevata sensibilità) al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento. Per soddisfare invece la definizione di IM è necessario che, in associazione al dato di laboratorio, ci sia un'evidenza clinico/strumentale di ischemia miocardica. Il rialzo del marker rap-

presenta dunque una condizione necessaria ma non sufficiente per la diagnosi di IM, oltre ad esistere anche come entità a sé stante.

Viene inoltre posta particolare attenzione alla diagnosi di IM in seguito a rialzo delle troponine in corso di tachiaritmie, pacing e disturbi della conduzione frequenza correlati. Questi contesti clinici richiedono una attenta interpretazione delle alterazioni del tratto ST-T, in quanto potrebbero essere correlate a fenomeni di “memoria elettrica”.

**Figura 1.** Rappresentazione dello spettro delle molteplici forme di danno miocardico che oscilla da una condizione di assenza di danno miocardico ad una di infarto miocardico e dei diversi contesti clinici in cui esso si realizza.



La distinzione tra infarto e danno miocardico viene applicata anche in caso di danno/infarto periprocedurale. Il documento di consenso dedica inoltre una sezione al danno/infarto miocardico associati a procedure chirurgiche non cardiache. L'infarto perioperatorio rappresenta infatti una delle principali complicanze chirurgiche e rappresenta un fattore prognostico negativo, associato ad un sostanziale aumento della mortalità a 30 giorni<sup>6,7</sup>. Il danno miocardico inoltre rappresenta una comune complicanza dopo chirurgia non cardiaca (Myocardial Injury after Non-cardiac Surgery: MINS) e, pur in assenza di manifestazioni ischemiche, è associato ad una mortalità a breve e lungo termine paragonabile a quella dell'IM perioperatorio<sup>8</sup>. Il documento di consenso raccomanda dunque un monitoraggio postoperatorio seriato delle troponine per i pazienti ad alto rischio.

- **Pattern di rialzo delle troponine: “rise and/or fall” oppure stabilmente elevate?**  
Viene proposto un modello per l'interpretazione del pattern di rialzo dei markers di miocardionecrosi. Nello specifico, valori di troponina stabilmente elevati configurano un quadro di danno miocardico cronico, possibile conseguenza di un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche tra cui l'insufficienza renale cronica o le malattie cardiache strutturali. Valori elevati con andamento “rise and/or fall” sono invece caratteristici o di un danno miocardico acuto (miocardite, scompenso cardiaco acu-

to, sepsi, traumi toracici ecc...) oppure, se associati a segni clinico/strumentali di ischemia, di un infarto miocardico acuto.

➤ **Ruolo delle tecniche di imaging**

Una sezione specifica del documento di consenso viene dedicata al ruolo delle tecniche di imaging nella caratterizzazione del danno miocardico e dell'IM. Viene posto in maniera particolare l'accento sul ruolo della RM cardiaca nella ricerca dell'eziologia del danno cardiaco. La risonanza infatti permette di evidenziare differenti pattern di late gadolinium enhancement, con la possibilità dunque di poter porre diagnosi differenziale tra forme ischemiche e non. L'Angio-TC coronarica invece, pur non consentendo da sola la diagnosi di IM, potrebbe essere di aiuto in alcune popolazioni selezionate, come in pazienti a rischio medio/basso con troponina normale all'esordio.

➤ **Criteri di definizione dell'IM pregresso o silente/misconosciuto**

Uno qualsiasi dei seguenti criteri deve essere soddisfatto per permettere la diagnosi di IM pregresso o silente/misconosciuto: onde Q patologiche con o senza sintomi in assenza di cause non ischemiche, evidenza all'imaging di perdita di miocardio vitale con pattern compatibile con eziologia ischemica, caratteristiche anatomopatologiche di pregresso IM.

➤ **Sezioni specifiche**

La quarta definizione introduce alcune rilevanti nuove sezioni: sindrome Takotsubo, MINOCA, danno/infarto miocardico nel paziente con insufficienza renale, nel paziente critico e in corso di fibrillazione atriale. ....

**Implicazioni pratiche**

Tenendo in considerazione il livello crescente dell'attività assistenziale, la progressiva diffusione di biomarkers ad elevata sensibilità ed il gran numero di condizioni mediche non ischemiche associate ad un aumento dei livelli di troponina, la necessità di definizioni scrupolose diventa cruciale. La vera sfida tuttavia consiste nel riuscire a traslare questi principi classificativi in un nuovo approccio alla pratica clinica quotidiana. A tal proposito vi sono una serie di concetti chiave che il clinico dovrebbe tenere presente nel momento in cui si trova ad inquadrare un infarto miocardico acuto oppure un rialzo di troponina su base non ischemica:

- Il messaggio centrale emerso dall'ultima definizione universale è che bisogna evitare l'errore di diagnosticare automaticamente un IM sulla sola base del rilievo laboratoristico. Esistono infatti numerosissime condizioni cliniche in grado di determinare un aumento dei livelli di troponina del tutto svincolato da un meccanismo ischemico: il clinico dovrebbe quindi inquadrare questa situazione come un danno miocardico non ischemico.
- La definizione di un IM di tipo 1 richiede necessariamente la documentazione angiografica di un trombo coronarico oppure di una rottura/erosione di placca. Al

contrario, il meccanismo che sottintende un IM di tipo 2 è rappresentato da uno squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno che non è connesso ad una rottura di placca, bensì secondario a numerose altre cause. Questa chiara distinzione, su base strettamente fisiopatologica, mostra precise implicazioni terapeutiche: nel contesto di un IM di tipo 2 infatti bisognerebbe concentrarsi in primo luogo sulla gestione della causa sottostante, piuttosto che su una terapia antitrombotica o sulla esecuzione di una coronarografia urgente.

- Nell'ambito dell'inquadramento classificativo, i termini "STEMI" o "NSTEMI" dovrebbero essere riferiti solo all'IM di tipo 1. A partire da ottobre 2017 infatti la Decima Revisione della Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati (ICD-10) ha distinto l'IM di tipo 2 dallo NSTEMI, motivo per cui la dizione "NSTEMI di tipo 2" non è più considerata corretta<sup>9</sup>.
- Un rialzo delle troponine nel periodo perioperatorio in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca (MINS) oppure in pazienti critici può essere ricondotto ad un IM di tipo 1, di tipo 2 oppure ad un danno miocardico non ischemico. Per precisare la diagnosi è necessario in primo luogo verificare la presenza di sintomi di ischemia e/o modifiche elettrocardiografiche.
- L'aumento dei livelli dei markers di citonecrosi nel contesto di una tachicardia (es. fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare) può configurare un quadro di IM di tipo 2 oppure di danno miocardico. Alcuni pazienti potrebbero sviluppare modifiche diffuse del tratto ST in grado di simulare alterazioni su base ischemica che tuttavia sono l'epifenomeno di alterazioni della ripolarizzazione definiti come fenomeni di "memoria elettrica". Vari studi in letteratura hanno dimostrato che spesso un rialzo delle troponine nel contesto di una tachicardia non è motivato da un sottostante meccanismo di tipo ischemico, motivo per cui l'esecuzione di test provocativi potrebbe garantire un inquadramento diagnostico più preciso<sup>10,11</sup>.
- Se possibile, l'utilizzo del termine MINOCA dovrebbe essere limitato nella documentazione clinica. Secondo la definizione universale infatti il termine MINOCA definisce un quadro di aumento dei livelli di troponina associato a sintomi e/o modifiche ECGgrafiche suggestive di ischemia acuta, ma in assenza di malattia coronarica critica. Tale definizione descrive dunque una condizione anatomica che non può esonerare il clinico dalla necessità di precisare il meccanismo fisiopatologico sottostante, la cui caratterizzazione guida le decisioni terapeutiche e stratifica la prognosi dei pazienti. Inoltre l'utilizzo eccessivo del termine MINOCA aumenta la possibilità che vengano etichettate come tali condizioni cliniche caratterizzate da un danno miocardico non ischemico, a sua volta secondario ad una vasta gamma di possibili cause.
- Nella parte finale del documento vengono analizzate le modifiche che la nuova definizione universale può apportare nell'ambito della ricerca clinica. Gli autori evidenziano come una definizione standardizzata possa rappresentare un beneficio in grado di semplificare le analisi comparative tra i risultati di differenti trial clinici e nella caratterizzazione degli eventi durante il follow-up.

### **Conclusioni**

La necessità di una quarta definizione universale riflette la complessità dell'argomento, peraltro in continua evoluzione in seguito alla diffusione di nuovi



parametri laboratoristici dotati di elevata sensibilità. Il fulcro principale del documento di consenso ruota intorno alla separazione tra IM e danno miocardico non ischemico, necessaria ai fini di un preciso inquadramento diagnostico del paziente. All'interno della classificazione dell'IM in cinque tipologie, la task force sottolinea l'importanza della distinzione tra IM di tipo 1 e di tipo 2, a causa delle profonde differenze eziologiche, fisiopatologiche e diagnostico-terapeutiche che caratterizzano i due quadri clinici. Nella sezione dedicata alle tecniche di imaging viene evidenziato il ruolo della RM cardiaca nella definizione dei differenti pattern di late gadolinium enhancement, con la possibilità che si verifichi in futuro un aumento delle richieste di tale indagine. La nuova categorizzazione proposta dal documento di consenso infine determinerà modifiche sostanziali dei codici diagnostici, con conseguenti novità in ambito gestionale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur Heart J* (2018) 00, 1–33
2. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513; *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–969
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–2538; *Circulation* 2007;116:2634–2653; *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173–2195
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567; *Circulation* 2012;126:2020–2035; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–1598.
5. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252–2257

6. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: A cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:523–528
7. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295–2304.
8. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szagary L, Marbot S, Lampart A, Espinola J, Kindler C, Hammerer A, Seeberger E, Strebel I, Wildi K, Twerenbold R, du Fay de Lavallaz J, Steiner L, Gurke L, Breidthardt T, Rentsch K, Buser A, Gualandro DM, Osswald S, Mueller C. Perioperative myocardial injury after non-cardiac surgery: Incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018;137:1221–1232.
9. McCarthy CP, Vaduganathan M, Singh A, et al. Type 2 myocardial infarction and the hospital readmission reduction program. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1166–70.
10. Berger M, Emir M, Brännler T, Rockmann F, Lehmann R. Non-coronary predictors of elevated high-sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) levels in an unselected emergency patient cohort. *Clin Cardiol* 2018;41:1055–61.
11. Smilowitz NR, Weiss MC, Mauricio R, et al. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. *Int J Cardiol* 2016;218:196–201.

## **L'INFARTO A CORONARIE SENZA OSTRUZIONI CORONARICHE SIGNIFICATIVE (MINOCA)**

**Bruno Golia**

*Clinica Mediterranea Napoli*

La gestione dell'infarto miocardico acuto (AMI) si è evoluta negli ultimi 50 anni. Queste innovazioni sono alla base delle moderne strategie di gestione dell'AMI che includono una diagnosi centrata su elevati valori di troponina associati a prove cliniche corroborative, uso precoce di angiografia coronarica e terapie di riperfusione.

DeWood *et al.* hanno dimostrato che, in pazienti che presentavano infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI), quasi il 90% aveva un'arteria coronarica occlusa, se l'angiografia era intrapresa entro 4 ore dall'esordio dei sintomi. Mentre nei pazienti con AMI senza elevazione ST (NSTEMI), solo il 26% aveva un'arteria coronarica occlusa, quando l'angiografia veniva eseguita entro 24 ore.

Sia gli studi di DeWood, che diversi registri AMI, sottolineano però che circa il 10% non ha una CAD significativa sull'angiografia coronarica.

I pazienti con aterosclerosi non ostruttiva differiscono per fisiopatologia e risultati da quelli con arterie coronariche angiograficamente normali. Questi e altri problemi hanno spinto i ricercatori clinici a coniare il termine infarto del miocardio con arterie coronariche non ostruttive (MINOCA).

### **Razionale per la diagnosi**

Come suggerisce il nome, la formulazione della diagnosi MINOCA richiede sia la documentazione clinica di un AMI, sia la dimostrazione di arterie coronarie non ostruttive (*Tabella 1*). Di conseguenza, la diagnosi viene fatta con l'angiografia coronarica e la combinazione di sintomi tipici con un biomarcatore cardiaco positivo. Pertanto, se non esiste una diagnosi alternativa clinicamente evidente, come miocardite o embolia polmonare, è applicabile la diagnosi di MINOCA.

### **Caratteristiche cliniche**

I pazienti con MINOCA sono generalmente più giovani di quelli con CAD ostruttiva con una leggera prevalenza nel sesso maschile.

### **Valutazione strumentale**

Gli esami cardini nella diagnostica dei MINOCA sono ECG, Ecocardiogramma, immunoenzimatica ed Angiografica coronarica, da eseguire in acuto. La risonanza magnetica cardiaca è lo strumento diagnostico chiave. Il potenziamento del gadolinio tardivo (LGE), quando presente, consente la localizzazione dell'area del danno miocardico e fornisce informazioni sui meccanismi. Ad esempio, un'area di LGE nel subendocardio suggerisce una causa ischemica di lesione, sebbene non identifichi la particolare causa di ischemia

(rottura della placca, vasospasmo, tromboembolia o dissezione), mentre una localizzazione subepicardica parla a favore della cardiomiopatia. In altri pazienti, un aspetto non ischemico della LGE può suggerire una diagnosi di miocardite o di un disturbo infiltrativo.

**Tabella 1: Criteri diagnostici per infarto del miocardio con arterie coronarie non ostruttive**

*La diagnosi di MINOCA viene fatta immediatamente dopo l'angiografia coronarica in un paziente che presenta caratteristiche coerenti con un infarto miocardico acuto, come dettagliato dai seguenti criteri:*

Criteri AMI.

(a) Biomarcatore cardiaco positivo (preferibilmente troponina cardiaca) definito come aumento e / o diminuzione dei livelli seriali, con almeno un valore superiore al limite di riferimento superiore del 99 ° percentile.

(b) evidenze cliniche corroborative di infarto evidenziate da almeno una delle seguenti:

Sintomi di ischemia

Nuovi o presunti cambiamenti significativi ST-T nuovi o nuovi LBBB

*La diagnosi di MINOCA viene fatta immediatamente dopo l'angiografia coronarica in un paziente che presenta caratteristiche coerenti con un infarto miocardico acuto, come dettagliato dai seguenti criteri:*

1. Criteri AMI.

2.

- (a) Biomarcatore cardiaco positivo (preferibilmente troponina cardiaca) definito come aumento e / o diminuzione dei livelli seriali, con almeno un valore superiore al limite di riferimento superiore del 99 ° percentile.

- (b) evidenze cliniche corroborative di infarto evidenziate da almeno una delle seguenti:

- Sintomi di ischemia

- Nuovi o presunti cambiamenti significativi ST-T nuovi o nuovi LBBB

- Sviluppo di onde Q patologiche

- Prove di imaging di nuova perdita di miocardio vitale o nuovo RWMA

- Trombo intracoronarico evidente sull'angiografia o all'autopsia

3. Arterie coronarie non ostruttive su angiografia:

- Definita come assenza di CAD ostruttiva sull'angiografia (cioè nessuna stenosi dell'arteria coronarica  $\geq 50\%$ ), in qualsiasi potenziale arteria correlata all'infarto.

- Ciò include entrambi i pazienti con: o arterie coronarie normali (nessuna stenosi  $> 30\%$ )

- o lieve ateromatosi coronarica (stenosi  $> 30\%$  ma  $< 50\%$ ).

L'imaging per l'edema miocardico e la funzione contrattile può anche aiutare a localizzare l'area della lesione, anche se con una visione meno meccanicistica.

L'imaging intracoronarico al momento del cateterismo cardiaco con ultrasuoni intravascolari (IVUS) o tomografia a coerenza ottica (OCT) può essere utile per identificare l'interruzione della placca aterosclerotica e l'erosione della placca, nonché la dissezione coronarica o la trombosi, che potrebbero non essere state apprezzate durante l'angiografia. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere il potenziale beneficio dell'applicazione di routine di imaging intracoronarico al momento della cateterizzazione coronarica in pazienti con MINOCA. L'angiografia con TC coronarica è un'altra possibilità per ottenere ulteriori informazioni sull'aterosclerosi sottostante dopo l'angiogramma acuto, ma non identifica la rottura o l'erosione della placca.

## **Diagnosi differenziale eziologica**

### **Rottura della placca**

La rottura della placca aterosclerotica è una causa frequente di MINOCA. Due studi indipendenti sull'ecografia intravascolare hanno identificato la rottura o l'ulcerazione della placca nel 40% dei pazienti con MINOCA. L'imaging intracoronarico a risoluzione più elevata (ad es. Tomografia a coerenza ottica) mostrerebbe probabilmente una prevalenza ancora più elevata di placca danneggiata, ma questa tecnica non è stata regolarmente applicata in studi controllati all'interno della popolazione MINOCA. Anche l'erosione della placca è stata segnalata nel MINOCA ed è caratterizzata da trombo sovrapposto alla placca con un cappuccio fibroso intatto o senza un cappuccio fibroso.

La mionecrosi nel MINOCA con rottura della placca è mediata da trombosi, tromboembolia, vasospasmo sovrapposto o una combinazione di questi processi. Una teoria che è stata proposta come spiegazione per MINOCA, in presenza di infarto miocardico verificato, è la trombolisi spontanea o l'autolisi di una trombosi coronarica. Si ritiene che la trombolisi spontanea sia un meccanismo protettivo endogeno contro la formazione di trombi anche in presenza di una placca coronarica rotta. In effetti, l'imaging CMR può mostrare ampie aree di edema miocardico con o senza piccole aree di necrosi tra i pazienti con MINOCA e rottura della placca, suggerendo che il flusso è stato compromesso transitoriamente in un vaso più grande. In altri casi di MINOCA con interruzione della placca, l'imaging CMR mostra un'area di LGE più piccola e ben definita, sottesa da una immagine più piccola, suggerendo che l'embolizzazione dei detriti aterotrombotici dal sito di interruzione è il meccanismo più probabile della mionecrosi.

La trombosi e / o la tromboembolia svolgono quasi sicuramente un ruolo importante nella patogenesi del MINOCA con rottura della placca. Pertanto, si raccomanda la terapia antiplastrinica doppia per 1 anno, seguita dalla terapia antiplastrinica singola a vita per i pazienti con sospetta o confermata rottura della placca e MINOCA. Poiché l'interruzione si verifica su uno sfondo di CAD non ostruttiva, si raccomanda anche la terapia con statine anche se si riscontra solo un lieve grado di aterosclerosi.

La prognosi dei pazienti con interruzione della placca come causa del MINOCA non è stata studiata rispetto ad altri sottotipi di MINOCA. Tuttavia, la scoperta della rottura della placca è stata associata a importanti eventi cardiaci avversi. Complessivamente, il rischio di infarto miocardico ricorrente o decesso nei pazienti MINOCA è del 2% fino a 12 mesi.

### **Spasmo dell'arteria coronaria**

Lo spasmo dell'arteria coronarica merita un'attenta valutazione in quelli con MINOCA. Riflette un'iper-reattività del muscolo liscio vascolare a sostanze vasospastiche endogene (come nell'angina vasospastica) ma può anche verificarsi nel contesto di agenti vasospastici esogeni (ad esempio cocaina o metamfetamine). Test di spasmo provocatorio hanno dimostrato uno spasmo inducibile nel 27% dei pazienti con MINOCA, suggerendo che si tratta di un meccanismo patogenetico comune e importante. Da considerare in questi pazienti nitrati e in particolare i bloccanti dei canali del calcio.

Lo spasmo microvascolare è anche una potenziale causa di MINOCA poiché sono state rilevate elevate troponine mediante saggi ultrasensibili a seguito di test provocatori dello spasmo, nonostante l'assenza di inducibile spasmo dei grandi vasi.

### **Tromboembolia coronarica**

La trombosi può essere un meccanismo che contribuisce all'AMI nel contesto della rottura della placca o dello spasmo dell'arteria coronarica, oppure può essere la causa dell'MI in assenza di questi fattori. La trombosi coronarica può derivare da disturbi trombotici ereditari o acquisiti e possono verificarsi emboli coronarici da trombi arteriosi coronarici o sistemici. Disturbi ereditari della trombofilia includono trombofilia di Leiden fattore V, carenza di proteine S e C. Studi di screening della trombofilia in pazienti con MINOCA hanno riportato una prevalenza del 14% di questi disturbi ereditari. Anche i disturbi da trombofilia acquisiti devono essere considerati come la sindrome antifosfolipidica e i disturbi mieloproliferativi, sebbene questi non siano stati sistematicamente studiati nel MINOCA.

Gli emboli coronarici possono verificarsi nel contesto dei suddetti disturbi della trombofilia o di altri stati ipercoagulabili predisponenti come la fibrillazione atriale e la cardiopatia valvolare.

Gli emboli possono derivare da fonti non trombotiche comprendenti anche vegetazioni valvolari, emboli settici, tumori cardiaci (ad es. Mixoma e fibroelastoma papillare), valvole calcificate ed emboli d'aria iatrogeni.

### **Dissezione coronarica**

La dissezione coronarica spontanea in genere provoca un'AMI attraverso l'ostruzione luminale, sebbene ciò non sia sempre evidente sull'angiografia coronarica, portando a una diagnosi di MINOCA. Ematoma intramurale delle arterie coronarie si presenta allo stesso modo. L'imaging intracoronarico è fondamentale nel formulare questa diagnosi. La condizione è più comune tra le donne. Le ragioni dell'insorgenza della dissezione coronarica non sono ancora

chiare ma la displasia fibromuscolare è presente in altri letti vascolari nella maggior parte dei casi quando viene eseguito lo screening. Sono stati anche implicati cambiamenti nella composizione intima-media dovuti a ormoni, gravidanza e parto.

### **Cardiomiopatia di Takotsubo**

La cardiomiopatia di Takotsubo si presenta spesso come una sindrome coronarica acuta con alterazioni del segmento ST. La presentazione clinica è caratterizzata da insufficienza cardiaca acuta e reversibile associata a stordimento miocardico, in assenza di CAD occlusivo. La prognosi è generalmente buona, sebbene diversi studi abbiano dimostrato significative complicazioni nella fase acuta e sono necessari ulteriori studi con follow-up a lungo termine. I criteri diagnostici riveduti della clinica di Mayo includono: (1) Ipocinesi transitoria, acinesia o discinesia dei segmenti medi del ventricolo sinistro con o senza coinvolgimento apicale; le anomalie del movimento della parete regionale si estendono oltre una singola distribuzione vascolare epicardica; un trigger stressante è spesso, ma non sempre presente. (2) L'assenza di CAD ostruttiva o evidenza angiografica di rottura acuta della placca (sebbene sia noto che in alcuni casi la CAD ostruttiva può precedere l'evento Takotsubo). (3) Nuove anomalie elettrocardiografiche (elevazione del segmento ST e / o inversione dell'onda T) o elevazione modesta della troponina cardiaca. (4) L'assenza di feocromocitoma e miocardite. Gli aumenti della troponina sono relativamente più bassi nella cardiomiopatia da takotsubo, rispetto all'AMI. La cardiomiopatia di Takotsubo di solito, ma non esclusivamente, colpisce le donne in postmenopausa. La risonanza magnetica cardiaca eseguita subito dopo il ricovero in ospedale aiuta in molti casi a stabilire la diagnosi sulla base di un tipico schema di edema.

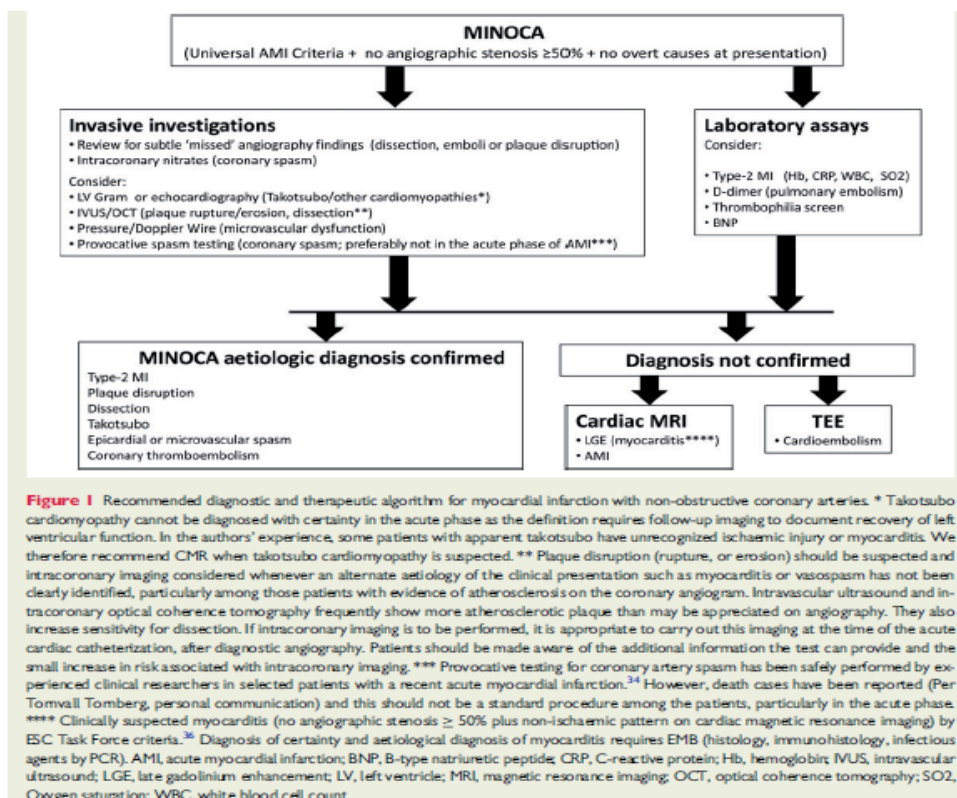
### **Altre forme di infarto miocardico acuto di tipo 2**

L'AMI di tipo 2 è definita come necrosi delle cellule del miocardio dovuta a mancata corrispondenza tra domanda e offerta. Le condizioni alla base dell'AMI di tipo 2 comprendono anemia, tachi-bradiaritmia, insufficienza respiratoria, ipotensione, shock, ipertensione grave con o senza ipertrofia ventricolare sinistra, grave malattia della valvola aortica, insufficienza cardiaca, cardiomiopatia ed effetti dannosi delle tossine (ad es. Sepsi) e agenti farmacologici (ad esempio catecolamine). È che nei pazienti con CAD non ostruttivo, dovrebbe essere presente una profonda discrepanza tra domanda e offerta per considerare l'AMI di tipo 2. Dal punto di vista terapeutico, Al momento non sono disponibili studi clinici per il trattamento dell'AMI di tipo 2 e la popolazione di pazienti è molto eterogenea

### **Conclusioni**

L'infarto del miocardio con arterie coronarie non ostruttive è un'entità eterogenea con una prevalenza dell'1–13% di tutti i pazienti con diagnosi clinica di AMI. Esistono diverse potenziali eziologie che dovrebbero essere chiarite da un algoritmo diagnostico comunemente concordato, e dopo proposto. Il trattamento razionale deriva da una diagnosi eziologica, poiché la terapia che può essere

appropriata per una causa (ad es. Anticoagulanti per tromboembolia o calcio-antagonisti per vasospasmo) non sarà appropriata per tutti i pazienti con MINOCA. Nei pazienti MINOCA senza un'etiologia evidente dopo la valutazione iniziale inclusa l'ecocardiografia, raccomandiamo un esame di routine con imaging CMR. Sono necessari studi clinici multicentrici di strategie diagnostiche e terapeutiche. Questi risultati avranno un grande impatto sul trattamento e sulla prognosi di questi pazienti.





### **3. SCOMPENSO CARDIACO**

- Scompenso Cardiaco, Frazione di eiezione ed altro  
**ANTONELLO D'ANDREA**
- Una nuova frontiera nella terapia dello Scompenso Cardiaco: gli ARNI  
**DOMENICO GABRIELLI**
- Lo Scompenso Cardiaco nell'Anziano e nel grande Anziano  
**ALESSANDRO BOCCANELLI**
  - Lo Scompenso Cardiaco nella donna  
**BEATRICE SCARDOVI**



## SCOMPENSO CARDIACO, FRAZIONE DI EIEZIONE ED ALTRO.

**Antonello D'Andrea, Alberto Forni, Ercole Tagliamonte, Raffaella Scarafile,  
Lucia Riegler, Simona Sperlongano, Juri Radmilovic, Andrea D'Amato.**  
*UOC Cardiologia – UTIC- Emodinamica – PO Umberto I°  
Nocera Inferiore (ASL Salerno).*

*“Il medico deve generalizzare la malattia  
e individualizzare il paziente.”  
Christoph Wilhelm Hufeland - 1762*

### SCOMPENSO CARDIACO: DEFINIZIONE E TIPI

In base alla definizione delle attuali linee guida, lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica complessa dovuta ad una compromissione strutturale o funzionale del riempimento ventricolare o dell'eiezione del sangue. Le manifestazioni principali dello SC sono la dispnea e l'astenia, che possono limitare la tolleranza allo sforzo, e la ritenzione di liquidi, che può portare a congestione polmonare e/o congestione splancnica e/o edemi periferici. Va detto che non esiste un singolo test utilizzabile per la diagnosi di SC, che ancora oggi è basata sulla raccolta dei sintomi riferiti dal paziente e sull'esame obiettivo. Sintomi e segni, tuttavia, sono aspecifici e possono essere dovuti ad altre condizioni patologiche, come nel caso della dispnea da sforzo nei pazienti con malattie broncopolmonari croniche.

La sindrome clinica dello SC può essere causata da malattie del miocardio, del pericardio, dell'endocardio, delle valvole, dei grossi vasi e anche da anomalie metaboliche. Pertanto SC non è sinonimo di cardiomiopatia o di disfunzione del ventricolo sinistro (VS), anche se lo SC può essere associato ad un ampio spettro di anomalie della funzione del VS, sistoliche e diastoliche, che sono spesso responsabili dei sintomi accusati dal paziente.

In base ai valori di frazione di eiezione (FE) si usa distinguere lo SC in una forma con FE ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*) e una con FE conservata (*heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF*) ma la distinzione fra queste due forme ancora oggi non è chiara né condivisa da tutti. Le ultime linee guida europee fissano un valore cut-off di FE per distinguere i pazienti in una “terra di mezzo”, quella dei pazienti con FE compresa fra il 40% e il 50%, con disfunzione sistolica intermedia (*HFmrEF, mid-range*) che non hanno una chiara caratterizzazione

Per quanto riguarda *che cosa* valutare con l'ecocardiografia, l'accento va posto sui due aspetti fondamentali che caratterizzano, dal punto di vista fisiopatologico, lo SC: la compromissione dell'eiezione del sangue e quella del riempimento ventricolare. Pertanto, nell'approccio al paziente con SC, l'ecocardiografista deve innanzitutto valutare se vi sia un disturbo dell'eiezione, cioè una riduzione del sangue espulso nella circolazione sistemica, e/o del riempimento ventricolare, cioè un aumento della pressione di riempimento (ovvero della pressione atriale sinistra). Nello SC, inoltre, può essere presente una congestione del circolo polmonare e sistemico. Il passo successivo, pertanto, è la valutazione delle sezioni destre del cuo-

re per avere informazioni sulla pressione arteriosa polmonare (PAP), sulla funzione del ventricolo destro (VD) e sulla pressione atriale destra (PAD).

Occorre distinguere da una parte la *funzione di pompa*, che è la capacità del VS di espellere il sangue in aorta, e, dall'altra, la *funzione miocardica*, che è la capacità del miocardio ventricolare di contrarsi. Le due funzioni sono ovviamente legate fra di loro, poiché è la contrazione del miocardio ventricolare che genera l'espulsione del sangue, ma nell'uso clinico esse non sono intercambiabili perché solo i parametri che esprimono la funzione di pompa sono comunemente usati, nella maggior parte dei Centri, per la gestione clinica dei pazienti.

### **PRINCIPALI PARAMETRI DA VALUTARE**

La funzione di pompa può essere espressa attraverso vari parametri. In genere, nella pratica clinica, si tende ad utilizzare prevalentemente la FE. Altri parametri sono la gettata sistolica (*stroke volume*, SV) e la portata cardiaca (PC), che vanno indicizzati per la superficie corporea in modo da ottenere, rispettivamente, lo SV index (v.n. >34 ml/m<sup>2</sup>) e l'indice cardiaco (v.n. >2.5 l/min/m<sup>2</sup>).

Per quanto riguarda la FE, questo parametro, quando è utilizzato da solo, può talvolta confondere piuttosto che chiarire il quadro funzionale del paziente. La FE, infatti, dipende sia dallo SV in modo diretto sia dal volume telediastolico (VTD) del VS in modo inverso ( $FE = SV/VTD$ ): questa diversa dipendenza della FE dai due fattori che la determinano fa capire come sia possibile osservare una FE ridotta associata ad uno SV normale (se il VTD è aumentato) e, d'altra parte, anche una FE normale associata ad uno SV ridotto (se il VTD è ridotto). Ne consegue che la valutazione della FE nello SC non può essere isolata ma va sempre unita a quella del VTD e dello SV.

Un ulteriore esempio che consente di comprendere la differenza fra FE e SV è quello di un paziente con insufficienza mitralica, che è di comune riscontro nello SC. Poiché la FE viene calcolata dalla differenza dei volumi ventricolari, essa si limita a rappresentare la variazione di volume che si verifica durante la sistole ventricolare ma non chiarisce in quale direzione il sangue viene espulso. In presenza di una significativa insufficienza mitralica, una quota rilevante della variazione di volume ventricolare rigurgita in atrio sinistro e solo una percentuale viene espulsa in aorta. La FE, pertanto, tenderà a sovrastimare la reale funzione di pompa anterograda.

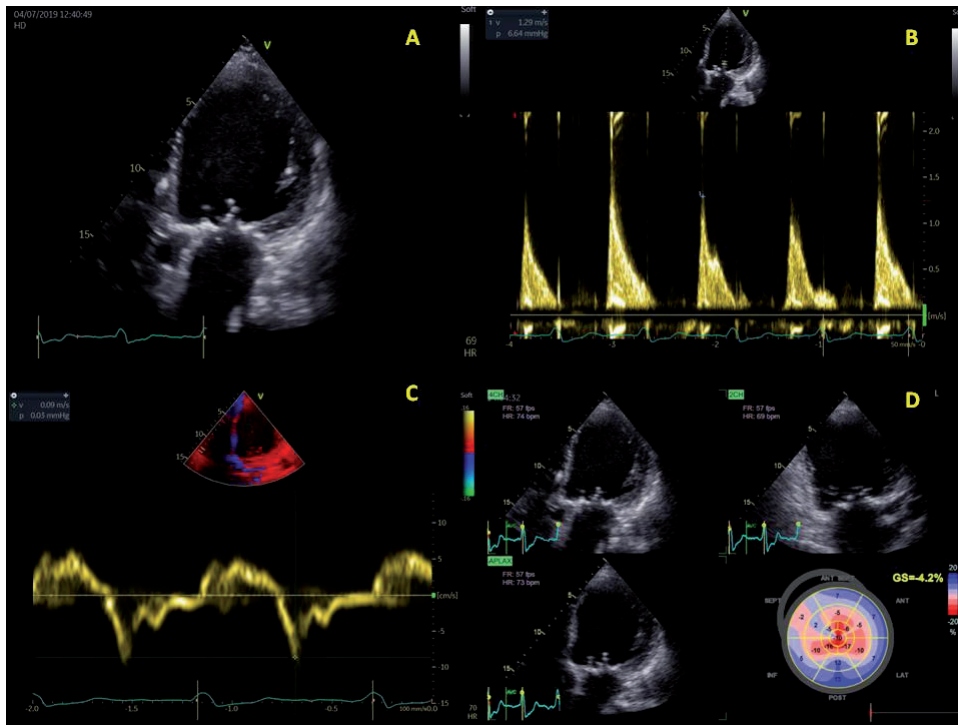
Quanto sopra descritto, ed in particolare il fatto che una ridotta FE non corrisponde necessariamente ad un ridotto SV, fa comprendere perché, nei pazienti con SC, la FE a riposo non correla con i sintomi, con la capacità di esercizio e con il consumo miocardico di ossigeno. In aggiunta va considerato, come si è già detto, che può esservi SC anche con una FE normale (HFpEF).

Il metodo ecocardiografico ottimale da usare per il calcolo dei volumi e della FE del VS oggi dovrebbe essere l'ecocardiografia tridimensionale (3D). Questa metodica, tuttavia, non è ancora a disposizione di tutti. Come alternativa va utilizzata l'ecocardiografia bidimensionale (2D) con l'approccio biplanare basato sulla regola di Simpson o, se i bordi endocardici sono mal riconoscibili, sul metodo area-lunghezza. Altre modalità di calcolo dei volumi e della FE del VS vanno scoraggiate, in particolare le formule basate sulla tecnica M-mode, in quanto non tengono

conto della geometria complessiva del VS. Per quanto riguarda lo SV anterogrado, il metodo da utilizzare per il calcolo è quello eco-Doppler, validato anche in modelli animali. Utilizzando l'ecocardiografia è stato osservato che, nei pazienti con SC e VS dilatato, lo SV anterogrado è in genere preservato fino a che la FE non si riduce al di sotto del 20%: a questo punto gli adattamenti dimensionali e strutturali del VS non riescono più a sostenere, a riposo, un'adeguata espulsione del sangue. La valutazione dello SV anterogrado, pertanto, consente di identificare, fra i pazienti con SC e FE ridotta, quelli che hanno anche una PC ridotta e dunque un maggiore livello di gravità. Analogamente, fra i pazienti con SC e insufficienza mitralica significativa, la valutazione dello SV anterogrado permette di stabilire se la PC è ridotta. Tali informazioni sono rilevanti non solo dal punto di vista fisiopatologico ma anche clinico, terapeutico e per predisporre adeguate strategie di follow-up (ad esempio, controlli ravvicinati). Oltre alla FE, allo SV anterogrado e alla PC, l'ecocardiografia consente la valutazione di molti altri parametri di funzione sistolica, che tuttavia sono meno utilizzati nella pratica clinica. In effetti, nei pazienti che hanno già evidenza di una ridotta funzione di pompa in base alla FE e alla PC, tali parametri non aggiungono informazioni sostanziali. Il loro ruolo, invece, potrebbe essere più rilevante in due casi:

- quando non è possibile calcolare la FE e la PC, ad esempio a causa di un'inadeguata qualità delle immagini ecocardiografiche e se non è possibile utilizzare mezzi di contrasto per migliorare la visualizzazione dei bordi endocardici;
- quando la funzione sistolica risulti normale utilizzando i parametri convenzionali sopra descritti (FE e SV anterogrado).

Nel primo caso sono utili soprattutto i metodi basati sulla tecnica Doppler, che è relativamente indipendente dalla qualità delle immagini ecocardiografiche: fra questi, vanno considerati il  $dp/dt$  (calcolabile in presenza di insufficienza mitralica), la velocità sistolica di picco ( $s'$ ) dell'anello mitralico, l'indice di Tei (quest'ultimo, più propriamente, è un indice di funzione globale del VS). Nel secondo caso è utile soprattutto l'ecocardiografia speckle tracking ed in particolare l'analisi della funzione sistolica longitudinale del VS. Il parametro generalmente utilizzato è il cosiddetto "global longitudinal strain" (GLS): tale parametro esplora la funzione miocardica più che quella di pompa ma è più sensibile della FE nel riconoscere la presenza di una disfunzione sistolica precoce. Nello SC di origine ischemica un altro modo per valutare la funzione sistolica è l'indice di cinesi parietale (*wall motion score index*, WMSI). Va precisato che i parametri comunemente utilizzati per la valutazione della funzione sistolica del VS in condizioni cliniche sono, in genere, dipendenti dal carico. Essi, dunque, non consentono di valutare direttamente la contrattilità miocardica. Un modo per superare questo ostacolo potrebbe essere la valutazione separata delle condizioni di carico (pre e postcarico) ma ciò non è facile utilizzando l'ecocardiografia.



**Figura 1:** paziente con cardiomiopia dilatativa primitiva, quadro clinico di SC, VS dilatato (A), con moderata disfunzione diastolica, aumento del rapporto E/e' (B-C), e severa compromissione della deformazione regionale (GLS ridotto) (D).

### Valutazione della geometria ventricolare

La forma della cavità del VS può fornire un'informazione orientativa sulla gravità dello SC. Infatti, la transizione da una forma ellissoidale (o "a proiettile") ad una geometria più sferica si associa in genere ad una progressione della disfunzione sistolica del VS. Tale valutazione può essere effettuata visivamente o quantitativamente calcolando l'indice di sfericità ventricolare. L'indice di sfericità, tuttavia, non è in grado di descrivere le anomalie regionali di forma, ad esempio quelle dovute ad un aneurisma apicale che precedono la dilatazione globale del VS. Per tale ragione nella cardiopatia ischemica post-infartuale è utile la valutazione del cosiddetto "apical conicity index".

### Insufficienza mitralica funzionale

Questa valutazione rientra, a tutti gli effetti, nell'ambito dello studio della funzione sistolica del VS. L'insufficienza mitralica funzionale, infatti, è il risultato non di una patologia valvolare ma della sottostante disfunzione sistolica del ventricolo, che può generare il rigurgito mitralico attraverso vari meccanismi.

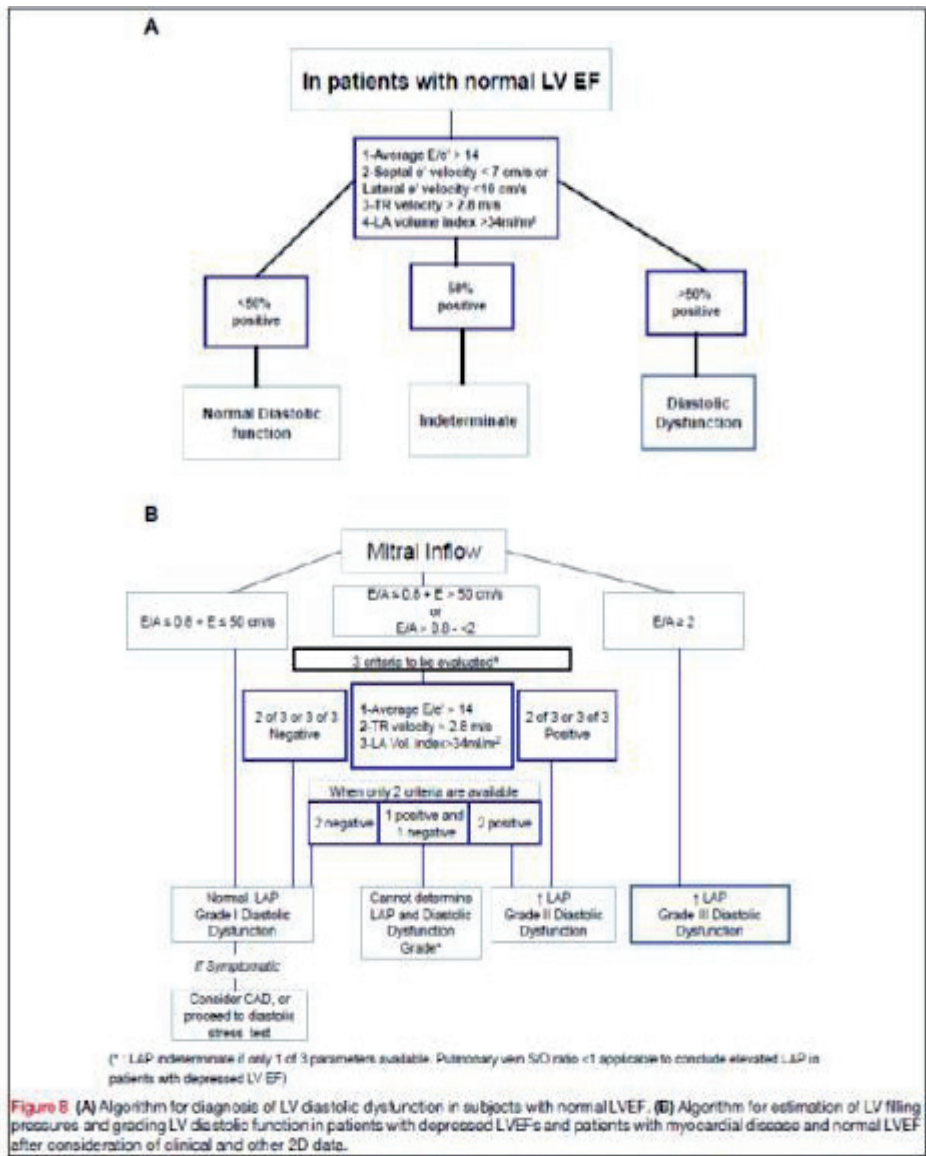
L'eziologia può essere sia la cardiomiopia dilatativa sia la cardiopatia ischemica sia la cardiomiopia ipertrofica (nelle forme ostruttive).

**Tabella 1.** Vantaggi e limiti principali della frazione di eiezione.

<p><b>Vantaggi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Parametro universalmente noto.</li><li>• Espressa in unità percentuali facilmente comprensibili.</li><li>• Stimabile visivamente e rapidamente, anche al letto del malato.</li><li>• Utilizzabile per decisioni cliniche (ampia letteratura e linee guida).</li><li>• Significato prognostico in varie cardiopatie.</li></ul> <p><b>Limiti intrinseci</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ampio range di valori normali.</li><li>• Dipende da carico (pre e post), frequenza cardiaca e dissincronia di contrazione.</li><li>• Dipende dal volume telediastolico (può essere ridotta con <i>stroke volume</i> normale, può essere normale con ridotto <i>stroke volume</i>).</li><li>• Sovrastima la funzione di pompa in presenza di insufficienza mitralica o shunt interventricolare.</li><li>• Non valuta direttamente la contrazione miocardica (può essere normale con ridotta frazione di accorciamento centroparietale o accorciamento miocardico circonferenziale o longitudinale).</li><li>• Può associarsi a diversi profili emodinamici sia a riposo sia durante esercizio fisico.</li><li>• Non correla con i sintomi dello scompenso cardiaco.</li><li>• Non fornisce informazioni sul substrato sottostante la disfunzione ventricolare.</li><li>• Non fornisce informazioni sulla funzione sistolica regionale.</li></ul> <p><b>Limiti estrinseci</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Accuratezza e riproducibilità dipendono dalla tecnica utilizzata per il calcolo.</li><li>• Le valutazioni non sono intercambiabili utilizzando tecniche e metodi diversi.</li><li>• Limite inferiore di normalità diverso in base a tecnica e metodo usato.</li><li>• Valutazione visiva poco riproducibile</li></ul>
--

*Da Mele D. et al. G. Ital Cardiol 2012;13(12):793-808*

La gravità dell'insufficienza mitralica funzionale è stabilita, in genere, utilizzando l'area dell'orificio funzionale rigurgitante, calcolata mediante il metodo PISA. Va ricordato che il valore cut-off che discrimina la presenza di un'insufficienza funzionale severa è minore di quello usato nelle insufficienze organiche. Nel caso dell'insufficienza mitralica funzionale di origine ischemica tale valore è 0.20 cm<sup>2</sup>. Altri parametri utilizzabili per la stima dell'insufficienza mitralica funzionale nello SC sono il volume rigurgitante e la dimensione della vena contracta (con valori rispettivamente >30 ml e >0.4 cm nel caso di un'insufficienza funzionale severa), oltre alla profondità e larghezza della coaptazione, indici potenzialmente utili per la selezione del paziente per un'eventuale correzione percutanea dell'insufficienza.

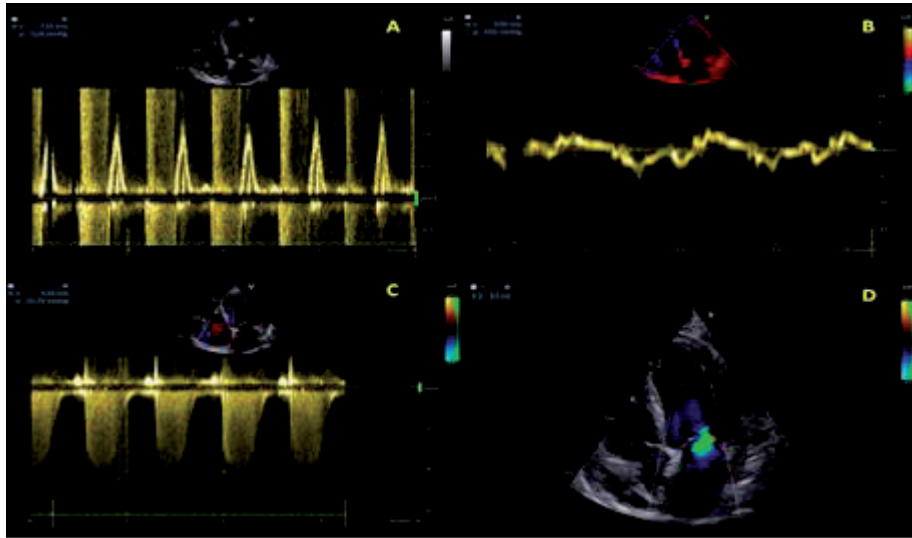


Algoritmo diagnostico della disfunzione diastolica in base alle linee guida 2106.

### Disfunzione diastolica

In base alle raccomandazioni congiunte della Società Europea e Americana di Ecocardiografia, l'approccio ecocardiografico iniziale per la stima della pressione di riempimento dipende dalla FE del VS. Se la FE è ridotta, la valutazione iniziale è basata sul Doppler transmitralico ed in particolare sulla misura del tempo di decelerazione dell'onda E (deceleration time, DT); se la FE è conservata, occorre combinare il Doppler transmitralico e tissutale per il calcolo del parametro E/e'.





**Figura 2:** *paziente ischemico con SC, VS non dilatato ma con severa disfunzione diastolica, aumento del rapporto E/e' (A-B), ipertensione polmonare (C), ed insufficienza mitralica funzionale moderata (D).*

Utilizzando questo approccio è possibile, in una gran parte dei casi, distinguere i pazienti con e senza aumento della pressione di riempimento. In alcuni pazienti, tuttavia, i risultati possono essere borderline e non consentire una netta categorizzazione. In questi casi occorre ricorrere ad altri parametri per chiarire il quadro emodinamico. Fra i vari indici aggiuntivi che sono stati proposti nel corso degli anni, alcuni hanno mostrato maggiore fattibilità nelle condizioni cliniche, come la valutazione della PAP sistolica (PAPs), la differenza fra la durata dell'onda Ar del flusso venoso polmonare e dell'onda A transmitralica (Ar-A) e il rapporto fra il picco dell'onda sistolica e diastolica (S/D) del flusso venoso polmonare. Un ulteriore segno Doppler che può essere di utilità pratica è l'onda mesodiastolica del flussotransmitralico (la cosiddetta onda L). Una considerazione a parte va riservata alle dimensioni dell'atrio sinistro. Va precisato che il modo migliore per valutare tali dimensioni è il calcolo del volume atriale effettuato con l'approccio 3D o, se ciò non è possibile, con l'approccio 2D dalle sezioni apicali. Nei pazienti con FE ridotta, una moderata dilatazione dell'atrio sinistro legata alla cardiopatia di base si verifica comunemente, anche quando le pressioni di riempimento del VS sono normali: in questi pazienti, pertanto, il volume atriale non dovrebbe essere usato per stabilire, come discriminatore finale, il grado di disfunzione diastolica

## CONCLUSIONI

La FE rappresenta il parametro più impiegato in cardiologia per la valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro. Gran parte del successo di questo parametro è da ricondurre al significato prognostico dimostrato nei pazienti con infarto miocardico e scompenso cardiaco cronico. Inoltre, va anche considerata la rela-

tiva facilità con cui la FE può essere predetta sulla base di semplici elementi strumentali oppure può essere stimata, anche attraverso la sola valutazione visiva, utilizzando le metodiche di Imaging cardiaco ed in particolare l'ecocardiografia, tecnica attualmente sempre più diffusa e accessibile grazie anche all'avvento di ecocardiografi portatili e miniaturizzati. Oltre ai vantaggi ora citati, che hanno favorito l'ampia utilizzazione clinica della FE, questo parametro ha però anche vari limiti, alcuni intrinseci, connessi cioè alla definizione stessa della FE, e altri estrinseci, legati alle tecniche di Imaging cardiaco utilizzate per il calcolo. La valutazione ecocardiografica completa del paziente con SC dovrebbe sempre includere parametri morfologici e funzionali che vadano ad integrare l'approccio iniziale basato esclusivamente sulla FE.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Stress echo 2020: the international stress echo study in ischemic and non-ischemic heart disease. Picano E, Ciampi Q, Citro R, **D'Andrea A**, Scali MC, Cortigiani L, Olivotto I, Mori F, Galderisi M, Costantino MF, Pratali L, Di Salvo G, Bossone E, Ferrara F, Gargani L, Rigo F, Gaibazzi N, Limongelli G, Pacileo G, Andreassi MG, Pinamonti B, Massa L, Torres MA, Miglioranza MH, Daros CB, de Castro E Silva Pretto JL, Beleslin B, Djordjevic-Dikic A, Varga A, Palinkas A, Agoston G, Gregori D, Trambaiolo P, Severino S, Arystan A, Paterni M, Carpeggiani C, Colonna P. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017 Jan 18;15(1):3. doi: 10.1186/s12947-016-0092-1.
- 2) Role of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy in functional mitral regurgitation. Spartera M, Galderisi M, Mele D, Cameli M, **D'Andrea A**, Rossi A, Mondillo S, Novo G, Esposito R, D'Ascenzi F, Montisci R, Gallina S, Margonato A, Agricola E; Echocardiographic Study Group of the Italian Society of Cardiology (SIC). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 May;17(5):471-80.
- 3) Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. Citro R, Rigo F, **D'Andrea A**, Ciampi Q, Parodi G, Provenza G, Piccolo R, Mirra M, Zito C, Giudice R, Patella MM, Antonini-Canterin F, Bossone E, Piscione F, Salerno-Uriarte J; Tako-Tsubo Italian Network Investigators. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Feb;7(2):119-29. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.09.020.
- 4) The prognostic impact of dynamic ventricular dyssynchrony in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and narrow QRS. **D'Andrea A**, Mele D, Nistri S, Riegler L, Galderisi M, Agricola E, Losi MA, Ballo P, Mondillo S, Badano LP; Working Group Nucleus on Echocardiography of Italian Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb;14(2):183-9.

- 5) Accuracy and feasibility of a simplified approach to assess the regurgitant orifice area in patients with mitral regurgitation. Ascione L, De Michele M, Accadia M, Rumolo S, Damiano L, Guarini P, **D'Andrea A**, Tuccillo B. Int J Cardiovasc Imaging. 2004 Apr;20(2):95-100.
- 6) Speckle tracking analysis in intensive care unit: A toy or a tool? **D'Andrea A**, Radmilovic J, Mele D, D'Ascenzi F, Agricola E, Carbone A, Lo Iudice F, Novo G, Ancona F, Righini FM, Mondillo S, Bossone E, Galderisi M; Working Group on Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Echocardiography. 2018 Apr;35(4):506-519.
- 6) Incremental value of thoracic ultrasound in intensive care units: Indications, uses, and applications. Liccardo B, Martone F, Trambaiolo P, Severino S, Cibinel GA, **D'Andrea A**. World J Radiol. 2016 May 28;8(5):460-71.
- 7) [Is echocardiography still helpful in cardiac resynchronization therapy?]. Mele D, Bertini M, **D'Andrea A**, Fiorencis A, Malagù M, Casadei F, De Marco E, Galderisi M, Nistri S; nome del Gruppo di Studio di Ecocardiografia della Società Italiana di Cardiologia. G Ital Cardiol (Rome). 2015 Jun;16(6):344-60

## **UNA NUOVA FRONTIERA NELLA TERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO: GLI ARNI**

**Massimiliano Tullio, Ettore Savini, Domenico Gabrielli**

*Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Civile di Fermo – ASUR AV 4*

L'insufficienza cardiaca rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbidità nei Paesi Occidentali con una prevalenza pari a circa il 2% della popolazione generale ed è in continuo aumento per l'invecchiamento della popolazione e il miglior trattamento delle patologie croniche (1).

L'insufficienza cardiaca cronica è una malattia con una fisiopatologia complessa dove l'attivazione del sistema neuroendocrino gioca un ruolo significativo.

L'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) ha un ruolo compensatorio nel tentativo di supportare la gittata cardiaca e di aumentare la vasocostrizione periferica con lo scopo di mantenere l'omeostasi circolatoria.

Tuttavia, l'attivazione prolungata di questi due sistemi perde rapidamente il suo iniziale ruolo compensatorio assumendo una valenza prognostica negativa e contribuendo alla progressione dello scompenso.

Il terzo sistema ad entrare in gioco è quello dei Peptidi Natriuretici (PN) il quale ha una valenza positiva andando a contrastare gli effetti cardiovascolari e renali legati all'attivazione del RAAS e del SNS. I peptidi natriuretici (ANP, BNP e CNP) legandosi ai recettori di tipo A (PNR-A) e B (PNR-B) attivano la guanilato ciclasi con produzione di cGMP che media la maggior parte degli effetti biologici cardiaci e renali come la vasodilatazione, la diuresi e la natriuresi, l'inibizione della produzione di renina, la riduzione del tono simpatico.

I peptidi natriuretici vengono eliminati dalla circolazione tramite due meccanismi: il legame al recettore di tipo C (PNR-C) e internalizzazione del complesso o inattivazione per degradazione enzimatica da parte della NEP (neprilisina).

La NEP idrolizza, inoltre, altri peptidi vasoattivi come la sostanza P e la bradichinina -che hanno un'azione vasodilatatrice- l'endotelina 1 e l'angiotensina I e II ad azione vasocostrittrice.

L'approccio terapeutico raccomandato dalle Linee Guida ESC 2012 (2) e AHA/ACC del 2013(3) era basato sulla demodulazione di questi due sistemi attraverso una triplice terapia con ACE-inibitori o sartani, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e beta-bloccanti.

Nell'ultimo decennio si è arrivati allo sviluppo di una classe farmacologica, gli ARNI (inibitori della neprilesina/bloccanti recettoriali dell'angiotensina II), che agiscono potenziando il sistema dei peptidi natriuretici attraverso l'inibizione della NEP e bloccando selettivamente il recettore AT1 dell'angiotensina II da parte degli ARB.

Il capostipite della classe degli ARNI è il Sacubitril/Valsartan (4) , conosciuto commercialmente come Entresto.

Il sacubitril/valsartan è assunto per via orale BID, indipendentemente dal cibo. La dose iniziale raccomandata è una compressa da 49 mg/51 mg due volte al giorno; la

dose può essere raddoppiata ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento della dose ottimale di una compressa da 97 mg/103 mg due volte al giorno.

E' un farmaco in genere ben tollerato : le reazioni avverse più comuni sono l'ipotensione, l'iperkaliemia, l'insufficienza renale e angioedema.

Sebbene l'ipotensione sintomatica sia stata il più comune degli eventi avversi riportati con sacubitril/valsartan nei trial PARADIGM-HF (5) e PARAMOUNT (Prospective Comparison of ARNI with ARB on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)(6), questo non ha limitato l'uso del farmaco e non ha causato una maggiore sospensione del sacubitril/valsartan rispetto al gruppo di controllo.

Il sacubitril/valsartan necessita di un adeguamento posologico nei pazienti con insufficienza renale ed epatica di grado moderato, mentre è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica. E' controindicato in gravidanza per gli effetti teratogeni del Valsartan e nei pazienti con storia pregressa di angioedema o con angioedema idiopatico o ereditario.

Sacubitril/valsartan è stato testato nel PARADIGM-HF (Prospective comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor [ARNI] with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure), uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco, di confronto tra sacubitril/valsartan ed enalapril, condotto su 8442 pazienti di tutto il mondo con insufficienza cardiaca cronica a frazione di eiezione ridotta.(4).

Dopo un follow-up mediano di 27 mesi, lo studio è stato interrotto precocemente al raggiungimento di un beneficio altamente significativo sia sull'endpoint composito primario sia sulla mortalità cardiovascolare : sacubitril/valsartan ha ridotto del 20% il rischio relativo di morte CV od ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto ad enalapril (HR 0,8; IC95% 0.73-0.87;p<0,0001). Anche il rischio relativo di morte per qualsiasi causa, endpoint secondario dello studio, è stato ridotto del 16% (HR 0,84; IC95% 0.76-0.93;p<0,001) (5).

La maggiore efficacia di sacubitril/valsartan versus enalapril si è mantenuta in tutti i sottogruppi esaminati suddivisi per età, sesso, peso, razza, classe NYHA, frazione di eiezione, funzionalità renale, diabete mellito, fibrillazione atriale, ipertensione, trattamenti concomitanti con farmaci cardiovascolari ( Beta-Bloccante, ACE-I, digitale, ICD/CRT), pregressa ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

La dimostrata efficacia di sacubitril/valsartan tanto nei pazienti più instabili quanto in quelli più stabili, che comunque rappresentano una categoria di pazienti a elevato rischio di eventi CV maggiori, suggerisce di utilizzare sacubitril/valsartan già in una fase precoce della malattia.

A seguito dei risultati dello studio PARADIGM-HF, le Linee Guida ESC 2016 hanno incluso sacubitril/valsartan nell'algoritmo del trattamento dell'insufficienza cardiaca, con un livello di raccomandazione IB in sostituzione dell'ACE-inibitore/sartano per ridurre ulteriormente il rischio di morte e di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con frazione di eiezione ridotta (FEVs  $\leq$  35%) che nonostante terapia ottimale con inibitori del RAAS, beta-bloccanti ed antagonisti dell'aldosterone rimangono sintomatici.

Il livello di raccomandazione diventa IA nei pazienti con insufficienza cardiaca, frazione di eiezione ridotta e aritmie ventricolari per la significativa riduzione del rischio di morte improvvisa (7).

L'inibizione della NEP, infatti, oltre alle già dichiarata azione vasodilatatrice e diuretica, ridurrebbe lo stress della parete ventricolare, migliorerebbe la funzione ventricolare, eserciterebbe un effetto antiaterosclerotico e antitrombotico con aumento della perfusione regionale miocardica e riducendo la fibrosi miocardica modificerebbe il substrato aritmogeno causa di aritmie ventricolari fatali.

L'efficacia e la tollerabilità del sacubitril /valsartan sono state ulteriormente valutate in due trial: il PIONEER-HF e il TRANSITION.

Il PIONEER-HF (8,9), uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco aveva indagato l'introduzione della terapia con sacubitril/valsartan in pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione ( $\leq 40\%$ , HFrEF) e aveva evidenziato una maggiore riduzione dei livelli di NT-proBNP a 8 settimane rispetto alla terapia con enalapril (variazione percentuale,  $-46,7\%$  vs.  $-25,3\%$ ; rapporto della variazione sacubitril/valsartan vs enalapril, 0,71; IC 95% da 0,63 a 0,81;  $P < 0,001$ ). In un'ulteriore analisi il follow-up è stato esteso di altre 4 settimane, includendo quindi 832 pazienti (pari al 94% di quelli arruolati dal PIONEER-HF), tutti in trattamento con sacubitril/valsartan: 415 pazienti sono stati quindi switchati da enalapril e 417 hanno proseguito la terapia. Il braccio che prevedeva il passaggio da enalapril a sacubitril/valsartan ha registrato una diminuzione della concentrazione dell'NT-proBNP più consistente rispetto al braccio che proseguiva il trattamento con sacubitril/valsartan (variazione percentuale,  $-35,8\%$  (IC 95% da  $-30,6$  a  $-40,7$ ) vs  $-18,5\%$  (IC 95% da  $-11,8$  a  $-24,7$ ,  $P < 0,001$ ). Tra i pazienti originariamente randomizzati a enalapril, 67 erano stati ospedalizzati durante la fase di doppio cieco (nelle prime 8 settimane) e 23 durante la fase open label (dall'8° alla 12° settimana). Tra i pazienti randomizzati a sacubitril/valsartan, si sono invece registrate 41 ospedalizzazioni nella fase di doppio cieco e 28 in quella di open label. Nei pazienti con HFrEF ospedalizzati per scompenso cardiaco e in trattamento con enalapril, il passaggio a sacubitril/valsartan post-dimissione ha dunque comportato una significativa riduzione dei valori di NT-proBNP.

Il TRANSITION (10) è uno studio randomizzato, di fase IV, multicentrico, in aperto, a gruppi paralleli, che ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della nuova combinazione in 1.002 pazienti con HFrEF, dopo che sono stati stabilizzati a seguito di un episodio di insufficienza cardiaca acuta. I pazienti sono stati randomizzati ad iniziare la terapia pre-dimissione o post-dimissione.

Sono stati raggruppati in base al loro status di trattamento pre-ammissione: quelli che stavano ricevendo un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB), o quelli senza esperienza precedente con un ACEI / ARB. Dopo lo screening e la randomizzazione alla combinazione, lo studio comprendeva un periodo di trattamento di 10 settimane seguito da una fase di follow-up di 16 settimane.

Gli endpoint primario e secondario sono stati: il numero di pazienti che raggiungevano la dose target di 200 mg due volte al giorno alla settimana 10 (indipendentemente dalla precedente interruzione o riduzione della dose) e il numero di pazienti

che mantengono 100 mg o 200 mg per almeno due settimane dopo la randomizzazione.

Il protocollo dello studio ha tenuto conto delle esigenze della pratica clinica e ha consentito ai ricercatori di selezionare la dose iniziale appropriata e gli aggiustamenti. A 10 settimane, oltre l'86% dei pazienti ha ricevuto la combinazione per 2 settimane o più senza interruzione e circa la metà dei pazienti nello studio ha raggiunto l'endpoint primario. Il numero di soggetti che hanno raggiunto l'endpoint primario e secondario era simile in entrambi i bracci di trattamento. Anche l'incidenza di eventi avversi e le interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi è stata simile sia nel contesto ospedaliero che in quello ambulatoriale.

A seguire riportiamo i dati della nostra esperienza clinica iniziale con sacubitril/valsartan.

Dalla popolazione dei pazienti afferenti all'ambulatorio dello Scompenso Cardiaco dell'U.O.C. di Cardiologia dell'Ospedale "Murri" di Fermo dal Novembre 2016 al Dicembre 2017 (14 mesi), in uno studio retrospettivo, abbiamo estratto i dati di pazienti con scompenso cardiaco cronico a funzione sistolica ridotta (HFrEF), sintomatici, in classe NYHA II-III, trattati con sacubitril/valsartan.

Di questi pazienti abbiamo valutato alcuni parametri prima dell'inizio della terapia e a quattro settimane di terapia dopo adeguata titolazione del farmaco secondo le condizioni cliniche dei pazienti. L'end-point primario era il decesso per insufficienza cardiaca acuta e la ri-ospedalizzazione.

I parametri valutati sono stati: la Frazione di Eiezione del ventricolo sinistro, la classe NYHA, l'NT-Pro BNP, l'Insufficienza Mitralica (Vena Contracta:VC), la potassiemia, la sodiemia, il Volume del Filtrato Glomerulare, il peso corporeo e la pressione arteriosa sistolica, correlandoli con la ri-ospedalizzazione e la morte per cause cardiache.

Nel periodo in esame nessun paziente ha sospeso il trattamento per insorgenza di effetti collaterali; in 4 pazienti è stato necessario ridurre il dosaggio per comparsa di ipotensione sintomatica.

Non abbiamo registrato casi di ri-ospedalizzazione o decessi e dai dati emersi abbiamo assistito ad un netto miglioramento di tutti i parametri analizzati, in particolare modo della FEVS e dei sintomi riferiti.

L'esiguità del campione analizzato (21 pazienti) non ha consentito il raggiungimento della significatività statistica dei risultati.

Conclusioni.

Dunque il sacubitril/valsartan costituisce una nuova frontiera nella terapia dello scompenso cardiaco, rappresentando il passaggio da un trattamento basato su blocchi neuro-ormonali ad un più evoluto approccio di modulazione degli stessi orientato a riequilibrare in maniera completa la sindrome neuro-ormonale che costituisce il substrato fisiopatologico dell'insufficienza cardiaca.

I risultati ottenuti nei trial con l'impiego del sacubitril/valsartan nei pazienti con ridotta frazione di eiezione, sia in termini prognostici che in termini di miglioramento della qualità della vita, sono estremamente promettenti e rendono auspicabile un impiego di tale trattamento su larga scala con una possibile estensione delle indicazioni di tale farmaco, se supportati dagli studi in divenire .

## BIBLIOGRAFIA

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137–1146.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14 (8): 803-695
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
4. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibitor for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fails* 2014; 2(6): 663-70.
5. Bonaventura A, Wohlford GF, Vecchié A, Van Tassel BW, Abbate A. In-Hospital Initiation of Sacubitril/Valsartan: A New PARADIGM for Acute Decompensated Heart Failure? *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019 Jul;74(1):1-3.
6. Jhund PS et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail.* (2014)
7. 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). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
8. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation* 2019;139:2285-8.
9. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al., on behalf of the PIONEER-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-48.
10. Domingo Pascual-Figal, Rolf Wachter, Michele Senni, Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Fail.* 2018 Apr; 5(2): 327–336.
11. E. Savini, M. Fioretti, M. Benvenuto, A. Marziali, D. Gabrielli: “ Il Sacubitril/Valsartan nei pazienti con scompenso cardiaco cronico a funzione sistolica ridotta: studio monocentrico”. *Minerva Cardio Angiologica* Giugno 2018; Vol 66 - Suppl. 1 al N.; C38



## **LO SCOMPENSO CARDIACO NELL'ANZIANO E NEL GRANDE ANZIANO**

**Alessandro Boccanelli**  
*Casa di cura Quisisana-Roma*

Negli ultimi decenni stiamo assistendo a un progressivo aumento dell'incidenza e della prevalenza di scompenso cardiaco (SC), dovuto sia al miglioramento delle terapie e delle tecnologie in uso per contrastare gli incidenti cardiovascolari acuti, sia al progressivo invecchiamento della popolazione. Lo SC colpisce l'1-2% della popolazione generale nei paesi sviluppati, con una prevalenza che sale al 10% tra le persone di età pari o superiore a 65 anni e l'età media alla diagnosi è di 76 anni. L'insufficienza cardiaca è la causa più comune di ricovero in ospedale tra gli anziani e una causa comune di riammissione in ospedale con conseguente onere finanziario. La popolazione di età superiore ai 65 anni è in aumento esponenziale, e in particolare le persone molto anziane (oltre 85 anni), pertanto l'insufficienza cardiaca è considerata la più importante sindrome cardiogeriatrica ed è giustamente definita come la pandemia del terzo millennio. Nonostante ciò, i dati in letteratura su soggetti anziani con insufficienza cardiaca sono piuttosto scarsi, dato che, generalmente, non sono inclusi nei grandi studi clinici, per la presenza di fattori di confondimento, come comorbidità e polifarmacoterapia.

Gli obiettivi del trattamento nei pazienti con scompenso cardiaco sono quelli di migliorare lo stato clinico, la capacità funzionale e la qualità della vita, prevenire il ricovero in ospedale e ridurre la mortalità. Negli ultimi trent'anni si sono registrati progressi sostanziali nella gestione dello SC con farmaci e dispositivi, in particolare nel sottogruppo di pazienti con ridotta frazione di eiezione (HF<sub>r</sub>EF). Tuttavia, la morbilità e la mortalità restano elevate e vi è una forte necessità di nuove terapie efficaci e sicure nel migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita nei pazienti con scompenso cardiaco. Per i pazienti con frazione di eiezione conservata (HF<sub>p</sub>EF) e per quelli con frazione di eiezione mediamente ridotta (HF<sub>mr</sub>EF) la situazione è ancora peggiore, perché attualmente nessun trattamento ha dimostrato di essere efficace nel ridurre la mortalità e la morbilità.

### **LA TERAPIA DELLO SC NELL'ANZIANO**

L'applicabilità dei farmaci per lo SC agli anziani e in particolare ai grandi anziani è un problema rilevante, poiché gli studi che si sono dimostrati positivi nel migliorare i risultati nello SC includevano pazienti più giovani e con minori comorbidità. I dati amministrativi mostrano che l'età media dei pazienti dimessi dopo un episodio di SC è prossima agli 80 anni, mentre l'età media dei pazienti con SC arruolati negli studi clinici è di circa 65 anni. Pertanto, possono sorgere alcuni dubbi sulla riproducibilità nel mondo reale dei risultati ottenuti nella sperimentazione clinica. Se guardiamo ai recenti progressi nel trattamento dello SC, dovrebbero essere affrontate tre principali novità: gli ARNI, il trattamento della carenza di ferro e i leganti del potassio per il trattamento dell'iperkaliemia. Le evidenze recenti su questi trattamenti e la potenziale applicabilità agli anziani sono descritte di seguito.

### **Quello che è noto nella terapia dello SC**

La mortalità, la morbosità e il tasso di ricoveri per SC rappresentano un problema mondiale di salute pubblica. In particolare, la riammissione ospedaliera a breve termine per SC si verifica entro 6 mesi e la malattia comporta un impegno economico significativo sulle risorse sanitarie.

Numerosi farmaci tradizionali si sono dimostrati efficaci nel migliorare gli esiti a lungo termine dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Oltre all' aumento della sopravvivenza, obiettivi primari sono rappresentati dalla prevenzione dei ricoveri e dal miglioramento della capacità funzionale e della qualità della vita. Nei pazienti con HFrEF l'algoritmo della terapia dettato dalle linee guida ha solidi dati di letteratura. I beta-bloccanti e gli ACEi hanno un effetto complementare con particolare efficacia nei pazienti con anamnesi di infarto miocardico e disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Lo studio CHARM ha mostrato l'effetto favorevole di Candesartan nei pazienti con riduzione della FE di entità media (HFmrEF; frazione di eiezione 40–49%) in misura simile a quella dell'HFrEF. Tuttavia, questi risultati devono essere valutati con prudenza a causa dell'assenza di interazione statistica tra la gamma della frazione di eiezione e il trattamento con candesartan.

Le meta-analisi di Kotecha et al. dimostrano una mancanza di beneficio dei beta-bloccanti sull'ospedalizzazione per SC nei pazienti con HFrEF e fibrillazione atriale (FA); tuttavia, le Linee guida ESC non formulano una raccomandazione terapeutica separata in questa categoria di pazienti. Nei pazienti con HFrEF e FA la digossina potrebbe essere utile per controllare la frequenza cardiaca, ma la sua utilità è riservata alle situazioni in cui non ci sono altre opzioni terapeutiche.

### **L'area "limbo" dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata: esiste qualche terapia efficace?**

Negli ultimi anni la percentuale di pazienti con diagnosi di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF) è aumentata, parallelamente all'aumento dell'attesa di vita. Tuttavia, la diagnosi di HFpEF è difficile a causa di sintomi atipici, comorbilità e difficoltà nell'interpretazione della disfunzione diastolica mediante imaging (come ad es. durante la fibrillazione atriale). Mentre le conoscenze della terapia con HFrEF sono migliorate, sono stati fatti pochi o nessun progresso per i pazienti con insufficienza cardiaca e FE superiore al 40% e vi è un consenso generale sulla mancanza di dati a supporto di qualsiasi trattamento specifico per questa condizione. In particolare, i farmaci tradizionali usati nello SC non riescono a dimostrare una riduzione della morbidità e della mortalità nell'HFpEF. I risultati della revisione sistematica e della meta-analisi di Zheng et al mostrano una riduzione della mortalità per tutte le cause e cardiovascolare con terapia con beta-bloccanti (rispettivamente 22% e 25%) rispetto al placebo nei pazienti con HFpEF. Al contrario, farmaci come ACEi, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, (ARB) e antagonisti recettoriali dell'aldosterone (MRA) non sono associati a una riduzione degli eventi cardiovascolari durante il periodo di follow-up. In numerosi studi, le terapie mirate al sistema renina-angiotensina non sono riuscite a ottenere un effetto benefico sull'HFpEF in termini di riduzione della mortalità. Nei pazienti con ritmo sinusale sono state trovate alcune evidenze nella riduzione dei ricoveri ospe-

dalieri per nebivololo, digossina, spironolattone e candesartan. ., Il fallimento più frequente degli studi clinici randomizzati in HFpEF è dovuto all'eterogeneità della popolazione arruolata. Soprattutto nelle persone anziane, i pazienti con HFpEF riconoscono eziologie diverse, cardiovascolari (FA, ipertensione arteriosa, malattia coronarica) e non cardiovascolari (diabete, obesità, anemia, malattia renale cronica, malattia polmonare ostruttiva cronica) che influiscono in modo significativo sulla qualità della vita e sui risultati in questa eterogenea popolazione.

### **La sicurezza dei farmaci tradizionali nello SC**

Nei pazienti affetti da HFrEF, si dovrebbe prestare particolare attenzione alle controindicazioni dei farmaci. Ad esempio, l'uso di ACEi in pazienti con insufficienza renale preesistente (livelli sierici di creatinina [SCr] $>$  1,4 mg / dl) è stato collegato a un rischio cinque volte maggiore di sviluppare iperkaliemia rispetto a quelli con normale funzionalità renale. Inoltre, lo spironolattone è stato associato a una maggiore prevalenza di insufficienza renale e iperkaliemia, rispetto ai dati derivati da studi clinici quando somministrato in pazienti di età  $>$  70 anni. Allo stesso modo, elevati livelli plasmatici di digossina si associano a tossicità clinica nella popolazione anziana con scompenso cardiaco, malattie renali croniche e basso peso corporeo. Pertanto, le linee guida raccomandano di evitare nei pazienti con SCr  $>$  2,5 mg / dl o iperkaliemia  $>$  5,0 mmol / L, ACEi, MRA e digossina. Dato che l'età è un parametro critico nella terapia dello SC, l'evidenza suggerisce che nella popolazione anziana può essere importante monitorare attentamente la funzionalità e le variazioni di funzionalità renali ed epatiche, l'andamento del peso corporeo, gli elettroliti e la polifarmacoterapia per ridurre i rischi correlati al danno iatrogeno. In questo complesso scenario l'età, le comorbilità, la presenza di depressione, il numero di farmaci, lo stato socio-economico e il supporto sociale sono i motivi principali della scarsa aderenza alla terapia. In questo contesto, l'uso di associazioni precostituite di farmaci può migliorare l'aderenza alla terapia e gli esiti .

### **L'applicabilità di nuovi farmaci per l'insufficienza cardiaca agli anziani**

Nuovi farmaci emergenti (ad es. ARNI, leganti di potassio e trattamenti per la carenza di ferro) potrebbero avere un ruolo importante nella gestione dei pazienti anziani con scompenso cardiaco migliorando gli esiti in termini di sopravvivenza e qualità di vita.

L'applicabilità dei nuovi farmaci per lo SC agli anziani e in particolare ai grandi anziani è un problema rilevante, perché gli studi che si sono dimostrati efficaci nel migliorare i risultati includevano pazienti più giovani e meno comorbidi. I dati amministrativi mostrano che l'età media dei pazienti dimessi dopo un episodio di SC è prossima agli 80 anni , mentre l'età media dei pazienti con SC arruolati negli studi clinici è di circa 65 anni. Pertanto, possono sorgere alcuni dubbi sulla riproducibilità nel mondo reale dei risultati ottenuti nella sperimentazione clinica .

### **GLI ARNI**

Sacubitril / valsartan è un farmaco con raccomandazione di prima classe ed è la combinazione di un bloccante del recettore dell'angiotensina (valsartan) con un inibitore della neprilisina (sacubitril), un enzima che degrada i peptidi natriuretici . È

noto che il blocco selettivo del recettore AT1 riduce la vasocostrizione, la ritenzione di sodio e acqua e l'ipertrofia miocardica, mentre l'inibizione della neprilina potenzia la via NP che esercita effetti fisiologici aumentando la diuresi, la natriuresi, il rilassamento miocardico e inibendo la secrezione di renina e aldosterone .

Jhund e coll. hanno analizzato l'efficacia e la sicurezza di sacubitril / valsartan in base all'età . Il risultato più importante è stato che il beneficio di sacubitril / valsartan rispetto all'enalapril era coerente tra le categorie di età studiate con una certa incertezza sugli esiti fatali nei pazienti più anziani a causa del numero modesto di pazienti di età pari o superiore a 85 anni (n = 121). Tuttavia, anche in pazienti molto anziani l'effetto di LCZ696 sull'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e sulla qualità della vita sembrava qualitativamente e quantitativamente simile al suo effetto nei pazienti più giovani.

L'ipotensione sintomatica era più spesso presente nel gruppo sacubitril / valsartan (in quelli di età  $\geq 75$  anni, colpiva il 18% nel gruppo sacubitril / valsartan rispetto al 12% nel gruppo enalapril), sebbene non vi fosse alcun aumento del tasso di sospensione. I pazienti anziani, in particolare se ipotensi e con insufficienza renale, devono essere trattati con basse dosi iniziali con lento aumento della titolazione (ad es. ogni tre-quattro settimane) monitorando attentamente la funzionalità renale, il potassio e la pressione arteriosa. In questo contesto il monitoraggio dell'equilibrio dei fluidi è fondamentale e spesso sono necessari aggiustamenti della dose di diuretici per prevenire ipotensione sintomatica e peggioramento della funzionalità renale. Qualche preoccupazione sull'uso di sacubitril / valsartan negli anziani è emersa dall'osservazione che l'inibizione della neprilina potrebbe portare all'accumulo di amiloide nel cervello, causando quindi demenza. Cannone e coll. ha riscontrato che l'incidenza di eventi avversi correlati alla demenza nei pazienti trattati con sacubitril / valsartan era simile a quella nei pazienti trattati con enalapril in PARADIGM-HF e nei pazienti arruolati in altri studi recenti . Tuttavia, l'effetto di sacubitril / valsartan sulla funzione cognitiva è attualmente in fase di valutazione nello studio PERSPECTIVE in corso (NCT02884206). Inoltre, guardando agli studi in corso, c'è un'alta aspettativa per i risultati dello studio Paragon-HF (NCT01920711) che dirà se il sacubitril / valsartan rispetto al solo valsartan è in grado di migliorare la prognosi dell'HFpEF, che ha un'alta prevalenza negli anziani.

#### LEGANTI DEL POTASSIO: PATIROMER E SILICATO DI ZIRCONIO

L'iperkaliemia è un disturbo elettrolitico comune nei pazienti con scompenso cardiaco, in particolare nei pazienti anziani con malattia renale cronica . Inoltre, l'iperkaliemia è un importante fattore limitante per iniziare o titolare ACE-inibitori, ARB, sacubitril / valsartan o MRA. I dati del registro pilota dell'ESC HF mostrano che l'iperpotassiemia è una ragione frequente per la scarsa attuazione dei trattamenti raccomandati per lo SC. Pertanto, sono necessari agenti per controllare in modo affidabile la concentrazione plasmatica di potassio pur mantenendo l'uso di inibitori RAAS o MRA. Ora, ci sono due nuovi leganti del potassio, calcio patiromer e silicato di zirconio (ZS-9), che agiscono aumentando la eliminazione di potassio attraverso il tratto gastrointestinale.

I leganti del potassio hanno recentemente ricevuto l'approvazione sia dalla FDA che dall'EMA e saranno un farmaco importante per consentire l'implementazione

delle linee guida raccomandate per i trattamenti (e un'adeguata titolazione) per i pazienti anziani con insufficienza renale e alti livelli di potassio.

#### SOMMINISTRAZIONE DI FERRO IV PER IL TRATTAMENTO DELLA CARENZA DI FERRO

La carenza di ferro è una comorbidità importante nei pazienti con SC ed è un predittore indipendente di esiti e un importante causa di ridotta tolleranza all'esercizio, anche in assenza di anemia. Studi osservazionali hanno riportato un'alta prevalenza di carenza di ferro nello SC (fino al 50-70% e in quasi la metà di questi pazienti non associata ad anemia). Nei pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco cronico, negli anziani e nei pazienti con SC avanzato, i tassi sono ancora più elevati.

Nelle linee guida ESC 2016 per la diagnosi e il trattamento dello SC, si raccomanda la misurazione sistematica dei parametri del ferro (ferritina sierica e TSAT) in tutti i pazienti con sospetto di SC, nonché nelle visite di follow-up dei pazienti con SC.

Le evidenze disponibili non supportano un ruolo per il ferro orale nei pazienti con SC e carenza marziale. Rispetto alla via orale, il ferro iv consente il ripristino dei depositi. Inoltre, il ferro iv può essere somministrato in dosi maggiori, correggendo il deficit più rapidamente. Nello SC cronico il ferrocarrbossimaltoso (FCM) è la formulazione iv più studiata.

Sulla base delle evidenze della letteratura, le linee guida ESC per la gestione dello SC raccomandano l'uso di FCM per via endovenosa in pazienti sintomatici con HFrEF e carenza di ferro (ferritina sierica  $<100 \mu\text{g} / \text{L}$ , o ferritina tra  $100-299 \mu\text{g} / \text{L}$  e saturazione di transferrina  $<20\%$ ) per alleviare i sintomi dell'HF e migliorare la capacità di esercizio e la qualità della vita (Classe IIa). Questi benefici sono di grande importanza per i pazienti con scompenso cardiaco e in particolare nella prospettiva dei pazienti anziani, per i quali la qualità della vita e la tolleranza all'esercizio fisico sono risultati molto importanti.

#### Terapia di resincronizzazione

La terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT) ha dimostrato di essere in grado di ridurre la morte cardiaca improvvisa e la mortalità per tutte le cause in pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione. I pazienti anziani sono generalmente sottorappresentati negli studi clinici che valutano l'efficacia della CRT e, principalmente del defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD). La presenza simultanea di fattori di confondimento quali comorbidità, polifarmacia, cambiamenti nello stato cognitivo, fragilità e altri, sono la causa più importante per l'esclusione di soggetti in età avanzata da RCT sull'impianto ICD o CRT. Le attuali linee guida non suggeriscono alcun limite di età superiore per ICD e CRT, ma raccomandano di evitare il loro uso in pazienti anziani fragili con un'aspettativa di vita inferiore a 1 anno. I dati della letteratura mostrano che la CRT ha pari dignità sia negli anziani che nei giovani, nel promuovere efficaci miglioramenti funzionali e morfologici, suggerendo anche che, nei pazienti più anziani, la CRT-D può avere un valore pratico scarso rispetto alla CRT-P data la bassa incidenza di morte aritmica. Tuttavia, è necessario sviluppare studi clinici randomizzati che tengano conto degli aspetti

del paziente anziano in relazione alla CRT, come lo stato funzionale, cognitivo e nutrizionale.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jan;8(1):30-41.

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). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.

Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine? *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7):1297-300.

Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, et al. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail*. 2004;10(4):297-303.

Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2235-2243.

Otto CM. Heartbeat: Is there any effective therapy for heart failure with preserved ejection fraction? *Heart* 2018;104(5):361-362.

Zheng SL, Chan FT, Nabebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:407-15.

Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014 18-25;64(20):2071-82.

Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.

Van Spall HG, Toren A, Kiss A et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA*. 2007; 297: 1233-1240.

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004

Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. Eur Heart J. 2015 Oct 7;36(38):2576-84

Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017 Jan;19(1):129-137.

Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015 Jan 15;372(3):211-21.

Anker SD, Kosiborod M, Zannad F et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2015 Oct;17(10):1050-6.

Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J. 2010 Aug;31(15):1872-80.

Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. Eur J Heart Fail. 2014 Sep;16(9):984-91.

Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006 Dec 19;48(12):2485-9.

Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015 Mar 14;36(11):657-68.

van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. Circulation 2017;136:1374–83.

Antonio N, Lourenco C, Teixeira R, Saraiva F, Coelho L, Ventura M, Cristovao J, et al. Cardiac resynchronization therapy is effective even in elderly patients with comorbidities. J Interv Card Electrophysiol 2010; 27:61–68.

Bleeker GB, SchaliJ MJ, Molhoek SG, et al. A comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients <70 versus ≥70 years of age. Am J Cardiol 2005;96:420-2.

BristowMR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350:2140–21



## LO SCOMPENSO CARDIACO NELLA DONNA : UNA REALTA' SOTTOVALUTATA

**Angela Beatrice Scardovi**  
Responsabile *Scompensio Cardiaco* UOC Cardiologia  
Ospedale S. Spirito- Roma

*Per la corrispondenza:*

Dr. Angela Beatrice Scardovi UOC Cardiologia  
Ospedale S. Spirito Lungotevere in Sassia 3, 00100 Roma  
e-mail: [ab.scardovi@libero.it](mailto:ab.scardovi@libero.it)

parole chiave : scompenso cardiaco, differenze di genere, malattie cardiovascolari, fenotipo, epidemiologia, rischio.

Per lungo tempo è stata opinione comune che le malattie cardiovascolari ( MCV ) , e in particolare lo scompenso cardiaco (SC) fossero un problema tipicamente maschile o, comunque, che interessassero le donne nelle stesse modalità e da curare quindi come gli uomini. Oggi sappiamo che sono necessari studi finalizzati a comprendere meglio le specificità delle MCV nelle donne e trattamenti più mirati per migliorare l'assistenza e la prognosi. Infatti le donne sono colpite da SC con intensità e gravità talora superiori all'uomo . Eppure spesso la diagnosi arriva in ritardo : i sintomi di insufficienza cardiaca nelle donne possono essere non specifici e spesso possono essere scambiati per problemi respiratori o di poca rilevanza. Una scarsa conoscenza della prevalenza dell' insufficienza cardiaca nelle donne può contribuire alla mancata diagnosi, poiché i medici non sempre pensano allo SC come prima opzione quando si effettua una diagnosi differenziale e, anche quando lo fanno, alle pazienti spesso non vengono offerte terapie avanzate nelle fasi iniziali della malattia quando l'impatto prognostico è maggiore ( 1 ). L'epidemiologia delle cardiopatie non è identica tra i due sessi: diversità a livello molecolare e cellulare sono alla base delle differenti risposte del sistema circolatorio agli agenti patogeni e ai fattori di rischio (2). Gli steroidi sessuali e i loro recettori sono i determinanti fondamentali delle differenze di genere nel sistema cardiovascolare. La funzionalità degli estrogeni di origine ovarica o surrenalica e dei loro recettori è essenziale per il mantenimento di una normale funzionalità dell'endotelio vasale. Le alterazioni del profilo lipidico che contribuiscono allo sviluppo dell'aterosclerosi sono regolate dagli steroidi sessuali, che modulano il metabolismo epatico delle lipoproteine. Gli ormoni sessuali sembrano influire anche sulla struttura e sulla funzione miocardica: nel modello animale gli estrogeni esogeni migliorano la funzione cardiaca mentre gli androgeni la deprimono, e il cuore femminile presenta una contrattilità maggiore di quello maschile. La pre-

senza di estrogeni inoltre sembra ritardare la deposizione di collagene nella matrice extracellulare. Con l'invecchiamento la massa miocardica è maggiormente conservata nelle donne rispetto all'uomo, per effetti specifici antiapoptotici dei recettori estrogenici e/o una diversa espressione miocardica di enzimi glicolitici e mitocondriali. Anche la coagulazione e l'emostasi sono diverse tra i due sessi nell'età adulta ( 2 ).

L'epidemiologia e il fenotipo della malattia cardiovascolare nella donna riflettono le numerose diversità che qualificano i due generi in parte legate a problemi naturali in parte dovute ad una minore considerazione che la donna riceve sia nell'ambito della ricerca che nell'assistenza.

Nei grandi studi clinici sui quali sono state costruite le Linee Guida sono stati esaminati prevalentemente popolazioni di sesso maschile con età media intorno ai 60 anni.

In particolare le donne, specie se anziane e con età superiore a quella richiesta per l'indicazione a trapianto cardiaco, sono in minoranza nelle casistiche dei grandi studi che si sono occupati di SC.

STUDIO	% DONNE	NUMERO DI DONNE	FRAZIONE DI DISEZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO	TRATTAMENTO VALUTATO
CHARM -Overall	22	2.400	QUALSIASI	Candesartan
CHARM- Preserved	40	1.212	≥ 40%	Candesartan
CIBIS II	19	515	≤ 25%	Bisoprololo
COMPELLION	22	492	≤ 25%	Resincronizzazione Cardiaca
COOPERLUCUS	20	459	≤ 25%	Carvedilolo
DIG	22	1.519	≤ 45%	Digossina
ELITE-II	21	966	≤ 40%	Losartan, Captopril
MERIT-HF	23	898	≤ 40%	Metoprololo succinato
MIRACLE	22	145	≤ 25%	Resincronizzazione Cardiaca
RALES	27	446	≤ 25%	Spironolattone
SAVE	17	390	≤ 40%	Captopril
SOLVD prevention	12	548	≤ 25%	Enalapril
SOLVD treatment	20	2.568	≤ 25%	Enalapril
VHAFT I	0	0	≤ 45%	Iraladina- l'ascorbide dinitrato
VHAFT II	0	0	≤ 45%	Enalapril
VHAFT III	0	0	≤ 45%	Felodipina
SHIFT	24	1.574	≤ 25%	Ivabradina
PARADIGM - HF	21	1.772	≤ 25%	Sacubitril - Valsartan

**Fig 1 Percentuale di donne arruolate nei grandi studi clinici sullo scompenso cardiaco**

Nei vari trial la percentuale di donne arruolate arriva al massimo al 40%, attestandosi molto spesso su numeri inferiori al 20%, il che significa che la maggior parte della medicina basata sull'evidenza è costruita sul genere maschile ( Fig.1 ). Che si tratti di una palese ingiustizia è dimostrato dal fatto che solo in Italia muoiono circa 120.000 donne l'anno per MCV e che nel mondo reale circa la metà dei pazienti affetti da SC sono di sesso femminile (3).

In Europa le MCV rappresentano la prima causa di morte nelle donne con una percentuale significativamente superiore a quella raggiunta nella popolazione maschile (45% verso il 38%).

Tale percentuale è maggiore rispetto a quella dovuta ai tumori, che è pari al 24%, e la sopravvivenza delle donne con insufficienza cardiaca è peggiore se confrontata a quella del cancro della mammella e del colon, anche se migliore rispetto al cancro del polmone e dell'ovaio (1).

Nelle donne con SC, inoltre, assistiamo e assisteremo a un graduale cambiamento dell'epidemiologia (invecchiamento della popolazione, cambiamenti nello stile di vita, utilizzo di chemioterapici cardi tossici, ecc).

Lo SC è responsabile del 35% dei decessi per malattie cardiovascolari nelle donne in tutte le classi d'età. Inoltre la prevalenza della malattia è maggiore nelle donne ultra 79enni rispetto agli uomini nella stessa fascia di età; l'incidenza di SC con funzione sistolica conservata è doppia rispetto alla popolazione maschile, con tutte le ambiguità e le incertezze clinico-terapeutiche che questo comporta (1).

Dal punto di vista delle comorbilità che si accompagnano allo SC, anche con valore eziologico, nelle donne troviamo l'ipertensione arteriosa, il distiroidismo, la depressione, la fibrillazione atriale. Negli uomini, invece, prevalgono la malattia aterosclerotica sia coronarica che periferica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'insufficienza renale, delineando diversi profili internistici tra i due sessi (4, 5).

La fibrillazione atriale è molto frequente nelle donne specialmente in quelle anziane. La prevalenza aumenta moltissimo con l'età, in particolare dopo i 75 aa, e comporta nella donna anziana un rischio trombo-embolico più elevato rispetto agli uomini coetanei.

Se poi è associata a più fattori di rischio annulla il vantaggio in termini di mortalità esistente rispetto all'uomo (6).

Il collegamento tra fibrillazione atriale e SC è noto.

La fibrillazione atriale può causare tachicardiomiopatia e quindi SC, può slatentizzare una situazione di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica oppure può instabilizzare improvvisamente una condizione clinica di scompenso già nota ma in fase di stabilità attraverso il meccanismo della perdita del contributo atriale alla portata cardiaca e della frequenza cardiaca elevata (6).

Profonde differenze esistono nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca tra donne e uomini ( Fig 2 ) .

	Donne	Uomini
Eziologia prevalente	Ipertensiva	Ischemica
Rimodellamento	Concentrico	Eccentrico
Funzione sistolica	Preservata	Ridotta
Sintomi	Congestione, classe NYHA avanzata	
Qualità di vita	Più compromessa	Meno sintomi psicologici
Terapia farmacologica	Minor prescrizione di farmaci raccomandati	
Procedure invasive	Minor utilizzo di terapia elettrica	
Prognosi	Minor mortalità, più ricoveri	Mortalità più elevata

**Fig 2 . Confronto tra uomini e donne con scompenso cardiaco delle principali caratteristiche fenotipiche.**

Le donne hanno una frazione di eiezione ( FE ) del ventricolo sinistro più alta, una maggiore quota d'ipertrofia , una maggiore compromissione della funzione e perdita della riserva diastolica, un aumento della rigidità delle grandi arterie. Differente e' poi il tipo di rimodellamento cardiaco negli stati di sovraccarico sistolico . La donna ha un cuore piu' piccolo fin dalla nascita con dei miociti caratterizzati da un volume basale inferiore rispetto a quello degli uomini che aumenta maggiormente, ritardando la progressione verso la dilatazione ; inoltre sono meno soggette a fenomeni di fibrosi, apoptosi e necrosi dei miociti.

Diversa , in linea generale, e' la modalita' maschile e quella femminile di rimodellamento del cuore scompensato: il modello dilatativo – ipocinetico e' piu' tipico del maschio, mentre la modalita' femminile prevalente si caratterizza per una camera ventricolare piccola o conservata, con maggiore quota d'ipertrofia e aumento delle pressioni di riempimento.

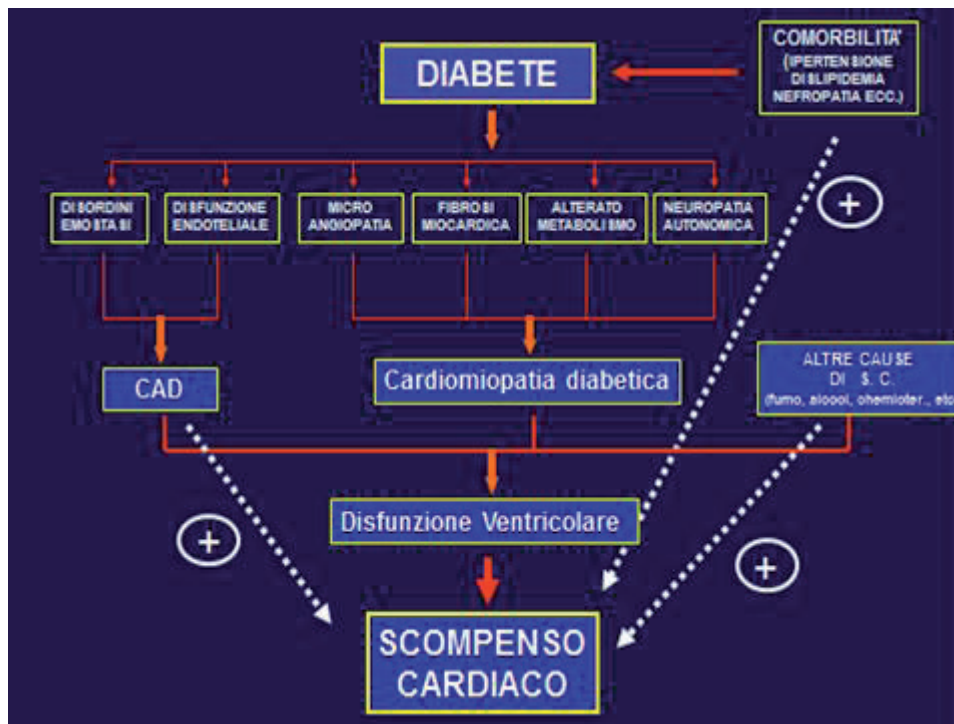
Le donne sviluppano lo SC piu' tardi nel corso della vita , con una migliore FE del ventricolo sinistro e piu' frequentemente con funzione sistolica conservata (2,3, 5 ) .

I fattori di rischio per lo SC sono simili nei due sessi, ma i rischi relativi sono differenti.

Per quanto riguarda la malattia coronarica come causa di SC e' senza dubbio meno frequente nelle donne che negli uomini ma e' un importante fattore di rischio (2,3, 5 ). Infatti le donne con cardiopatia ischemica hanno più probabilità di sviluppare scompenso rispetto a quelle affette solamente da ipertensione arteriosa e la cardiomiopatia ad eziologia ischemica ha senza dubbio una prognosi peggiore rispetto alla non -ischemica.

La donna obesa e' a maggior rischio del maschio di andare incontro a SC , specie se l'obesita' e' concomitante ad una sindrome metabolica. Inoltre le donne in sovrappeso hanno il 50% in più di rischio di scompenso rispetto alle normopeso (2,3,5 ).

Il diabete mellito e' il più forte fattore predittivo di SC dopo la menopausa in soggetti coronaropatici e l' incidenza di disfunzione ventricolare in giovani donne diabetiche e' doppia rispetto ai maschi. Per il genere femminile rappresenta il fattore di rischio più importante aumentando di 2-4 volte la probabilita' di sviluppare la malattia e annullando il beneficio dovuto al ruolo protettivo degli estrogeni (2,3,5 ). Il diabete mellito e' sicuramente correlato allo SC non solo attraverso lo sviluppo di aterosclerosi coronarica, ma soprattutto favorendo lo sviluppo di cardiomiopatia diabetica non dipendente dall'ischemia, ma dovuta ad una serie di insulti che vanno da quello microvascolare a quello dell'aumento della fibrosi miocardica. Questi meccanismi favoriscono l'instaurarsi di una disfunzione sisto / diastolica del ventricolo sinistro indipendente dalla coronaropatia . In genere le donne piu' colpite sono quelle che hanno una piu' lunga storia di diabete, che causa una disfunzione prevalentemente diastolica del ventricolo sinistro e una prognosi peggiore rispetto alle donne non diabetiche (1,2,3,5). ( FIG3 )



**Fig. 3 Dal diabete mellito allo scompenso cardiaco**

Dallo studio Framingham (7) è emerso anche che l'ipertensione arteriosa è responsabile del 59% dello SC nelle donne contro il 39% degli uomini. Inoltre più donne che uomini con scompenso avrebbero malattie valvolari e la cardiomiopatia dilatativa primitiva è meno frequente nel sesso femminile (7).

Le problematiche cardiologiche correlate alla gravidanza non sono rare e diventeranno più frequenti con l'incremento dell'età materna alla gestazione, una tendenza molto comune nei paesi industrializzati e particolarmente in Italia. Fattori di rischio come il diabete e l'ipertensione, la preeclampsia e l'eclampsia, rappresentano minacce rilevanti per gli esiti della gravidanza nonché per la salute della madre dopo il parto, aumentando il rischio di eventi cardiovascolari precoci nel follow-up. Un esempio, seppure piuttosto raro in Europa, è la miocardiopatia peripartum che può insorgere verso la fine della gravidanza o nei primi mesi dopo il parto (8). L'esordio può essere subdolo e i sintomi confusi con quelli di una normale gravidanza a termine o tipici del puerperio (astenia, dispnea, edemi declivi) oppure drammatico con shock cardiogeno (8,9). In questi casi una diagnosi tempestiva ed un trattamento adeguato sono di fondamentale importanza per condizionare positivamente la prognosi.

Di completo appannaggio del genere femminile e' lo SC secondario a trattamento chemioterapico cardiotoxic per cancro della mammella con antracicline e trastuzumab il cui rischio e' dose-dipendente ed aumenta esponenzialmente se i due tipi di trattamento sono combinati. Il miglioramento della prognosi delle pazienti affette da cancro della mammella e la lunga aspettativa di vita delle donne in genere, sono destinati ad ampliare la platea delle pazienti a rischio di sviluppare manifestazioni cliniche conseguenti alla cardiotoxicità dei trattamenti antitumorali, in particolare degli anticorpi monoclonali diretti contro i recettori HER2. Queste situazioni rappresentano nuove sfide per il cardiologo, che deve affrontarle con un approccio multidisciplinare con i ginecologi e gli oncologi (10).

Anche la cardiomiopatia " Tako- tsubo " e' di appannaggio quasi esclusivamente femminile considerando che colpisce nel 90% dei casi donne di eta' > 50 anni . Sappiamo che e' una sindrome che simula l'infarto del miocardio caratterizzandosi per una discinesia transitoria dell'apice ventricolare sinistro, alterazioni elettrocardiografiche ed enzimatiche simili a quelle dell'infarto ma in assenza di coronaropatia . Verosimilmente e' provocata da uno spasmo coronarico indotto da aumentato rilascio di catecolamine . Poiche' all'incirca il 90% dei soggetti colpiti da questa forma di cardiomiopatia sono donne e generalmente di eta' superiore a 50 anni , si suppone che la malattia sia secondaria a una disfunzione endoteliale secondaria a ridotti livelli di estrogeni durante la menopausa. Infatti gli ormoni sessuali femminili influenzano positivamente l' asse neuro-simpatico e la vasoreattività coronarica. I meccanismi responsabili di questa sindrome in realta' non sono completamente conosciuti, ma potrebbero almeno in parte essere riconducibili ad un aumento della vasoreattività coronarica dovuta a carenza di ormoni sessuali femminili, che causerebbe una disfunzione dell'asse neuro – simpatico (11).

Il collegamento tra estrogeni e scompenso cardiaco e' ormai ben noto : gli estrogeni avrebbero un ruolo protettivo sul miocardio e sull'endotelio, riducendo massa, fibrosi e livelli di renina , rallentando lo sviluppo di ipertrofia e favorendo la vasodilatazione, effetti opposti a quelli degli androgeni (2).

A questo punto e' lecito porsi la domanda se la terapia sostitutiva con estrogeni, fallita nell'ambito prevenzione della cardiopatia ischemica, possa avere un ruolo nel migliorare la prognosi delle donne con SC. Da una analisi retrospettiva condotta su donne con disfunzione ventricolare sinistra in terapia con beta – bloccanti, sembrava che quelle trattate con estrogeni morissero meno, ma questo dato e' stato smentito da studi piu' ampi quali HERS e WHI (12,13 ) che non hanno evidenziato alcuna differenza nel numero di ricoveri per scompenso tra trattamento ormonale e placebo. Quindi alla domanda se la terapia ormonale sostitutiva possa migliorare la prognosi

dopo lo sviluppo di SC allo stato attuale non sappiamo rispondere : verosimilmente la risposta e' negativa.

La sopravvivenza delle donne con SC e' maggiore rispetto agli uomini se osserviamo le curve a 10 anni ( 14 ) e questo e' dovuto anche al fatto che nel genere femminile l'incidenza di eziologia ischemica e' minore . Se pero' analizziamo il sottogruppo delle donne con cardiopatia ischemica, l'attesa di vita diventa simile a quella degli uomini. Queste osservazioni sono confermate dallo studio MAGGIC (15 ) che ha messo a confronto 28 052 uomini vs 13 897 donne. Le donne presentavano una classe funzionale più avanzata (NYHA III-IV 45.7 vs 41.6%) e una maggior prevalenza di fibrillazione atriale, ipertensione e diabete . Gli uomini ,invece , avevano una mortalità a 3 anni superiore del 23% rispetto alle donne.

Da uno studio svedese (16) emerge che se negli uomini la prognosi e' migliorata nel tempo , lo stesso non e' avvenuto nelle donne. Questo potrebbe essere dovuto al minore utilizzo nel genere femminile delle terapie “ evidence- based “sia farmacologiche che non-farmacologiche .

E' necessario poi rivedere nel genere femminile, soprattutto nella fascia d'eta' piu' avanzata , il diverso significato che assumono i principali parametri di stratificazione del rischio elaborati su popolazioni di uomini, di eta' idonea al trapianto cardiaco e con disfunzione del ventricolo sinistro di tipo dilatativo – ipocinetico. Ad esempio un BNP > 500 pg/ml ha una migliore accuratezza nel predire il decesso nelle donne mentre a parità di VO2 di picco , rilevato al test cardio-polmonare, le donne hanno una sopravvivenza migliore rispetto agli uomini ( 17 ). Quindi svariati marcatori di rischio hanno un significato diverso nelle donne.

Scardovi et al (18 ) hanno rivalutato il significato prognostico della risposta ventilatoria all'esercizio derivabile al test cardiopolmonare all'interno di una popolazione di donne anziane affette da scompenso da disfunzione sistolica / diastolica del ventricolo sinistro e seguite in ambulatorio dedicato ospedaliero.

Dallo studio si evince che i disturbi ventilatori durante esercizio hanno un'incidenza maggiore nelle donne anziane rispetto agli uomini piu' giovani e che conservano un forte impatto prognostico in questo tipo di popolazione . La valutazione del rischio mediante test cardiopolmonare ha quindi un ruolo di primo piano in questi soggetti (18 ) .

Per quanto riguarda la terapia Lenzen (19 ) conclude che un minor numero di donne vengono esaminate dal punto di vista della funzione ventricolare sinistra e che meno spesso vengono trattate con terapie “ evidence- based “. Quando trattate vengono applicati su di loro degli schemi derivati da popolazioni differenti : uomini piu' giovani con funzione sistolica depressa e rimodellamento ventricolare di tipo dilatativo – ipocinetico. La causa potrebbe risiedere nel fatto che mancano studi ampi, prospettici, randomizzati nel-



le donne con SC e di Linee Guida sesso-specifiche. Tutte le informazioni sul genere femminile derivano da studi retrospettivi o da analisi post hoc di trial importanti dove le donne sono sottorappresentate e che includono solo pazienti con ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro. In ogni caso l'attuale raccomandazione è di trattare donne con scompenso come gli uomini.

In realtà nelle cardiologie italiane le donne con scompenso acuto vengono sottoposte meno spesso ad accertamenti invasivi quali il cateterismo destro e la coronarografia e sono meno spesso portatrici di dispositivi elettrici con un fattore di 1 a 4 rispetto agli uomini. Fra i pazienti con SC cronico nell'IN-HF Outcome (4) si rilevano tassi simili di prescrizione di terapia betabloccante, ma maggior frequenza di utilizzo nel sesso femminile di digitale, nonostante sia associata nelle coorti dello studio DIG ad un eccesso di mortalità nelle donne ma non negli uomini.

Se poi spostiamo l'attenzione su terapie più avanzate quali la terapia di resincronizzazione ventricolare (CRT), vediamo che la situazione è ancora più sconcertante: la percentuale di donne sottoposte ad impianto, nei vari trial e registri mondiali, non va oltre il 30% e in Italia si attesta intorno al 20% (20-23). Questo nonostante che sia dimostrato in letteratura che la terapia elettrica è molto più efficace nelle donne che negli uomini. In particolare nel sottostudio del MADIT – CRT (22) le donne, in I-II classe funzionale NYHA, che avevano subito l'impianto di CRT avevano una curva di sopravvivenza migliore rispetto a quella degli uomini e traevano un netto vantaggio da questa terapia, soprattutto se confrontate con quelle che avevano ricevuto un semplice impianto di defibrillatore.

Le donne, inoltre, hanno un rimodellamento inverso migliore rispetto agli uomini, presentano una più alta percentuale di "responder", un più netto miglioramento della FE del ventricolo sinistro e quindi una minore mortalità. Questo fenomeno potrebbe essere in parte legato ad una più bassa incidenza di scompenso ad eziologia ischemica nella popolazione femminile (20-23). È quindi importante non privare il genere femminile, anche in età avanzata, di questa opzione terapeutica, che può dare molta soddisfazione sia in termini di aumento della sopravvivenza libera da eventi che di miglioramento della qualità della vita.

La fase avanzata e refrattaria dello SC ci presenta ancora importanti disparità di genere. Anche per quanto riguarda i sistemi di assistenza ventricolare sinistra meccanica la percentuale di donne trattate con questa tecnologia non va oltre il 21%, come emerge dai pochi dati disponibili (24). In realtà non emergono dalle osservazioni attualmente a nostra disposizione e dai vari registri diversità tra i due sessi in termini di sopravvivenza che giustificano questo scarso utilizzo nel genere femminile. L'unica differenza rilevata riguarda l'incidenza di ictus che sarebbe a sfavore delle donne. Lo scarso uti-

lizzo di questa terapia ha varie motivazioni, tra le quali gioca un ruolo importante, oltre a problematiche di tipo sociale e psicologico, il fatto che le donne arrivino meno frequentemente in valutazione presso team specialistici per procedure non convenzionali (25,26). Questo aspetto si riflette anche nell'ambito del trapianto cardiaco: il genere femminile rappresenta solo un quinto dei trapiantati di cuore, non solo per effetto dello sfasamento di età nella presentazione della malattia, ma anche per una maggiore tendenza a rifiutare a lungo la candidatura, alla quale le donne finiscono per arrivare con un quadro clinico più compromesso. Dopo l'intervento gli esiti a distanza sono sovrapponibili, ma la qualità di vita percepita rimane peggiore rispetto ai trapiantati maschi. Questi aspetti richiedono ricerche specifiche e lo sviluppo di programmi di sostegno che migliorino complessivamente i risultati del trapianto nel sesso femminile (26).

Volendo sintetizzare quanto osservato fino ad ora nell'ambito dello SC nelle donne possiamo dire che:

- La diagnosi viene spesso effettuata in ritardo.
- Nei trial più importanti solo il 20–30% dei pazienti è di sesso femminile.
- Sono più anziane e sono più spesso ipertese, diabetiche e con fibrillazione atriale rispetto agli uomini.
- Hanno peggiore qualità della vita, più dispnea e congestione periferica, peggiore tolleranza allo sforzo, più depressione.
- La durata dell'ospedalizzazione è maggiore e minore il tasso di ricovero in reparti cardiologici.
- Hanno più raramente cardiopatia ischemica e più spesso scompenso cardiaco con frazione di eiezione del ventricolo sinistro conservata.
- Hanno sopravvivenza maggiore ma più lunga degenza ospedaliera e peggiore qualità della vita.
- Sarebbero curate meno appropriatamente rispetto agli uomini sia per quanto riguarda la terapia farmacologica che la non farmacologica.
- Il sottoutilizzo delle terapie avanzate potrebbe essere in parte dovuto al fatto che l'esperienza per il trattamento ottimale in pazienti con SC e conservata funzione sistolica, tipico del genere femminile con età avanzata, è ancora scarsa e non ben codificato nelle Linee Guida.

Si auspica che in futuro vengano incluse più donne in studi clinici e in registri poiché è stato dimostrato che quando i pazienti sono inclusi in un registro, i risultati sono migliori, con una riduzione della mortalità per tutte le cause. Questo potrebbe rappresentare un primo passo per migliorare la qualità delle cure per le donne e rendere possibile che tutti, indistintamente, possano trarre vantaggio dai mezzi attualmente a nostra disposizione.

Infine, la revisione del problema dell'insufficienza cardiaca nella donna rappresenta un'occasione per far emergere le questioni aperte che richiedono interventi di formazione, comunicazione e ricerca:

- il disegno di studi di intervento dovrebbe prevedere l'inclusione di una proporzione di donne rappresentativa della realtà clinica della popolazione affetta da scompenso; questo punto è strettamente connesso con la valutazione dei trattamenti dello SC con funzione sistolica conservata, problema tuttora non risolto neppure sotto il profilo metodologico. Ragioni diverse infatti farebbero propendere per studi inclusivi di tutti i profili fisiopatologici dell'insufficienza cardiaca, in particolare nel contesto dello scompenso acuto, o piuttosto per studi specificamente indirizzati ai soggetti con frazione di eiezione ridotta o conservata ;
- la diversa risposta del cuore femminile agli insulti patogeni e la più lunga speranza di vita dovrebbero essere tenute in considerazione attraverso l'analisi di *endpoint* secondari specifici per il tipo di alterazioni morfo-funzionali più frequentemente osservato;
- gli aspetti psicologici e sociali meritano un approfondimento specifico, e la qualità di vita dovrebbe essere sempre analizzata anche in rapporto alla differenza di genere nell'ambito degli studi sia di tipo interventistico sia di tipo osservazionale.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) 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 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart J . 2016;37(27):2129-2200.
- 2) Greiten LE, Holditch SJ, Arunachalam SP, Miller VM. Should there be sex-specific criteria for the diagnosis and treatment of heart failure? J Cardiovasc Transl Res. 2014 Mar;7(2):139-55
- 3) Rich MW . Heart Failure in Women: Does Sex Matter? Journal of Cardiac Failure Vol. - No. – 2015
- 4) Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al Multicenter Prospective Observational Study on Acute and Chronic Heart Failure :One-Year Follow-up Results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure Outcome Registry ) Circ Heart Fail 2013;6:473-481;
- 5) Meyer S , Brouwers FP ,Voors AA, et al Sex differences in new-onset heart failure Clin Res Cardiol DOI 10.1007/s00392-014-0788-x

- 6) Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: A nationwide cohort study of 9519 patients *International Journal of Cardiology* 177 (2014) 91–99
- 7) Castelli WP, The Framingham Heart Study--thirty years., in *Med Sect Proc*, 1987, pp. 103-14
- 8) Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy *Eur J Heart Fail* 2016;18(9): 1096–1105.
- 9) Scardovi AB, De Maria R, Ricci R. .Acute peripartum cardiomyopathy rapidly evolving in cardiogenic shock. *Int J Cardiol*. 2015;189:255-256.
- 10) Levis BE, Binkley PF, Shapiro CL. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):e445-e456.
- 11) The InterTAK Registry for Takotsubo Syndrome Insights from the largest-ever Registry on Takotsubo syndrome *European Heart Journal* (2016) 37, 2806–2815
- 12) Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):591-7.
- 13) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33
- 14) Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Oct 31;347(18):1397-402
- 15) Sartipy U, Dahlström U, Edner M and LundLH Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51 043 patients from the Swedish Heart Failure Registry *European Journal of Heart Failure* Vol 16, ( 2) Feb 2014: 173–179
- 16) Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K , Rosengren A Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987–2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry *European Heart Journal*, 30 ( 6 ) Mar 2009: 671–678

- 17) Scardovi AB, Petruzzi M, Rosano A, Lucia AR, De Maria R Heart failure phenotype in women *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012 May;13(5 Suppl 1):6S-11
- 18) Scardovi AB, De Maria R, Ferraironi A, et al Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Test in Elderly Women with Heart Failure and Reduced or Preserved Ejection Fraction *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 2014, 4, 341-349
- 19) Lenzen MJ, Rosengren A, Scholte op Reimer WJ, et al Management of patients with heart failure in clinical practice: differences between men and women. *Heart*. 2008 Mar;94(3):e10. Epub 2007 Jun 17
- 20) Zusterzeel R; . Selzman KA, Sanders WE, Cardiac Resynchronization Therapy in Women US Food and Drug Administration Meta-analysis of Patient-Level Data *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1340-1348.
- 21) Cipriani M , Ammirati E , Landolina M, et al Cumulative analysis on 4802 patients confirming that women benefit more than men from cardiac resynchronization therapy *International Journal of Cardiology* 182 (2015) 454–456
- 22) Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 15;57(7):813-20
- 23) Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al Cardiac Resynchronization Therapy in Women: US Food and Drug Administration Meta-analysis of Patient-Level Data *JAMA Intern Med*. 2014; 174(8):1340-1348
- 24) Kirklin JK, Naftel DC , Kormos RL, et al , Third INTERMACS Annual Report: The evolution of destination therapy in the United States *J Heart Lung Transplant* 2011;30:115–23
- 25) Zeitler EP, . Hellkamp AS, . Fonarow GC, et al Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators and Survival in Older Women *J A C C : Heart Failure* 3, ( 2 ) 2015
- 26) Cipriani M, Macera F, Verde A, et al Treatment of advanced heart failure in women: heart transplantation and ventricular assist devices *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012 May;13(5 Suppl 1):35S-41S



#### **4. PREVENZIONE E TERAPIA CARDIOVASCOLARE**

- I NAO sono tutti uguali? Quale NAO per quale paziente  
**GEROLAMO SIBILIO**
- Antiaggreganti e SCA: presente e futuro, costi e benefici  
**PAOLO SILVESTRI**
- Ranolazina e terapia della cardiopatia ischemica cronica  
**BIAGIO LICCARDO**
- Il danno da mezzo contrasto: come riconoscerlo, come prevenirlo, come trattarlo **NICOLA RAGOSA**
- Gli stent sono tutti uguali? Quale stent per quale paziente  
**FORTUNATO SCOTTO DI UCCIO**
- Gli antipertensivi sono tutti uguali? Quale antipertensivo per quale paziente  
**PASQUALE PREDOTTI**
  - I fattori di rischio sono tutti uguali ?  
**ENZO CAPUANO**
  - Acido urico e rischio cardiovascolare  
**ROSAMARIA GROMPONE**
  - Il Diabetico in Cardiologia  
**PASQUALE CALDAROLA**





## I N.A.O. SONO TUTTI UGUALI? QUALE NAO PER QUALE PAZIENTE

G. Sibilio\*, G. Tagliamonte\*, V. Marino\*, L. Ioffredo\*, G. Visconti\*,  
M. Polimeno\*, F. Maresca\*, S. Messina\*, M. Boccalatte\*, G. Napolitano §,  
L. Cavuto\*

\*U.O. Utic-Cardiologia con Emodinamica P.O. S. Maria delle Grazie - Pozzuoli  
§ U.O. Utic-Cardiologia P.O. S. Giuliano- Giugliano ASL Na2 Nord

### Introduzione

Gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NAO) hanno cambiato negli ultimi anni il paradigma del trattamento, in termini di tromboprolifassi, della fibrillazione atriale non valvolare (FANV).

Le linee-guida internazionali raccomandano l'utilizzo di tutti i NAO nei pazienti con FANV, come farmaci di prima scelta, in quanto hanno dimostrato una efficacia almeno sovrapponibile agli antagonisti della vitamina K (AVK), nella prevenzione del rischio tromboembolico, con un migliore profilo di *safety* (riduzione dei sanguinamenti maggiori). (1,2)

Come conseguenza i clinici hanno al momento più opzioni farmacologiche (dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban), che consentono di superare molte limitazioni connesse alla terapia con AVK (interazioni farmacologiche ed alimentari, ritardati *onset ed offset* dell'effetto farmacologico, necessità del frequente monitoraggio dell'*azione* anticoagulante, ristretta finestra terapeutica, risposta variabile e non prevedibile).

### Prevenzione del tromboembolismo nella FANV: che cosa accomuna i vari NAO?

Nei *trials* clinici randomizzati di confronto con il warfarin, nel trattamento della FANV, il beneficio complessivo dei NAO sull'*endpoint* primario è determinato principalmente da un decremento di oltre il 50% nell'incidenza di emorragie intracraniche e di ictus emorragico, risultando un *effetto di classe*.

Questa peculiarità è stata confermata nei dati crescenti del *real-world*.

A questo punto sorgono spontanee alcune domande:

- ✓ i risultati dei 4 *trials* randomizzati di fase III (considerati globalmente in una nota meta-analisi) sono egualmente applicabili tra i vari NAO nelle differenti tipologie di pazienti con FANV che si presentano nella realtà clinica quotidiana? (3-7)
- ✓ i NAO, in pratica, sono tra di loro omogenei ed intercambiabili, senza alcuna concreta distinzione nell'ambito della classe farmacologica?
- ✓ ci sono, invece, specifici NAO da preferire ad altri, in caso di pazienti con diverse comorbidità e differente rischio trombo-embolico e/o emorragico?

In assenza di studi clinici randomizzati, che confrontino *head- to- head* i vari NAO,

non è corretto esprimere giudizi comparativi tra i diversi farmaci. Infatti è bene rimarcare che i confronti tra i differenti NAO presuppongono un'identità tra i vari *trials* clinici.

Le valutazioni comparative, pur rappresentando un esercizio concettuale interessante, possono essere, a nostro giudizio, pericolose, in quanto i vari studi registrativi sono eterogenei per quanto concerne:

- le metodologie ed i protocolli;
- le definizioni utilizzate per i vari endpoint primari;
- i profili di rischio della popolazione inclusa;
- la prevalenza delle comorbidità

Le più recenti linee-guida internazionali considerano altresì i NAO - come sottolineato precedentemente - farmaci di prima scelta, con una Classe di indicazione Ia, nel setting di pazienti con FANV, senza tuttavia privilegiare uno specifico farmaco rispetto ad un altro (7-8)

- Questo significa che i NAO sono tutti *eguali o equipollenti*?
- Nel trattamento dei pazienti con FANV dobbiamo dunque considerare i NAO quali una classe omogenea, senza differenze sostanziali?
- La scelta, nella pratica clinica giornaliera, dovrà essere effettuata dunque in maniera casuale?

La risposta alle suddette domande è, a nostro giudizio, negativa.

I NAO, infatti, hanno delle peculiarità e delle differenze, che consentono sovente una scelta ragionata al clinico.

Un'attenta "*lettura*" dei *trials* clinici randomizzati (con una *prudente* analisi dei sottogruppi), precise considerazioni farmacologiche (in termini di farmacocinetica e farmacodinamica) e cliniche (inerenti parametri anamnestici, demografici e di funzione d'organo), nonché l'ampia esperienza nel *real-world* possono rappresentare la "bussola" quotidiana del cardiologo, ai fini della scelta del NAO per il singolo paziente.

## **Prevenzione del tromboembolismo nella FANV: differenze tra i vari NAO**

### **Valutazione dei *trials* clinici**

I risultati dell'*outcome* principale (ictus ed embolia sistemica) dei 4 trials di fase III, "*scomposti*" per i differenti NAO, hanno evidenziato delle differenze:

- lo stroke ischemico veniva ridotto in maniera significativa solo dal dabigatran 150 mg. (risk ratio 0.77); (3)
- l'embolia sistemica veniva ridotta dal rivaroxaban (risk ratio 0.23). (4)

In una valutazione della *safety* dei NAO, nei confronti con il warfarin, si è palesato un eccesso di sanguinamenti gastrointestinali con dabigatran 150 mg, con rivaroxaban ed edoxaban 60 mg, laddove tale complicanza non ha mostrato differenze con dabigatran 110 mg e apixaban. L'edoxaban nell'Engage-AF, nel "*braccio*" randomizzato al dosaggio di 30/15 mg ha mostrato una maggiore *safety*, rispetto al warfarin per tale *endpoint*, determinando tuttavia un'eccesso di ictus ischemico. Per tale motivo tale posologia non è stata approvata dalle Autorità

Regolatorie Internazionali (FDA, EMA ed AIFA), ai fini dell'inserimento in commercio.

La valutazione dei suddetti *trials* clinici randomizzati può tuttavia orientare poco la scelta terapeutica, nel caso di necessità della cosiddetta tripla strategia antitrombotica (“*tripla terapia*”), cioè doppia terapia antiplastrinica (ASA+ clopidogrel) + terapia anticoagulante (warfarin o NAO), nel *setting* clinico di pazienti con FANV associata a SCA e/o PCI. L'individuazione dell'approccio farmacologico da utilizzare è tuttavia un problema di gestione clinica quotidiana, in quanto viene attualmente stimato che 1 persona su 5 con FANV andrà incontro ad una PCI o ad una SCA.

E' importante altresì sottolineare che la *tripla terapia* antitrombotica è gravata da un incremento del rischio di “*seri*” sanguinamenti.

Tale approccio terapeutico è stato utilizzato soltanto nell'ambito dello studio RELY (ma in una percentuale soltanto del 2% dei pazienti arruolati), che prevedeva un confronto tra dabigatran e warfarin. Negli altri *trials* clinici, che hanno poi consentito l'approvazione all'utilizzo nella pratica clinica degli altri NAO (inibitori del fattore X attivato), la randomizzazione ha previsto esclusivamente una “*duplice terapia*” (warfarin o NAO in associazione con clopidogrel o aspirina).

Due recenti *trials* (PIONEER AF-PCI e RE-DUAL PCI) hanno evidenziato una più bassa incidenza di eventi emorragici, quando un NAO era utilizzato in combinazione con il clopidogrel (senza ASA), rispetto a quella riscontrata con *tripla terapia*, in cui era prevista l'assunzione di warfarin. (8,9)

Specificamente lo studio PIONEER AF-PCI ha confermato la *safety* del rivaroxaban in un contesto di pazienti con FANV abbisognevole, in una fase successiva, di DAPT per eventi coronarici acuti, proponendo tra l'altro la possibilità *ab initio* di una doppia terapia con NAO (rivaroxaban 15 mg) + un farmaco antiplastrinico (preferibilmente clopidogrel). (8)

Il recente *trial* RE-DUAL PCI presentato al Congresso ESC 2017 ha ribadito, in tale *setting* di pazienti, la sicurezza in termini di sanguinamenti e di efficacia del dabigatran 110 e 150 mg in associazione ad un antiplastrinico, rispetto alla *tripla terapia* con warfarin + DAPT. (9) Elemento di particolare rilievo è costituito dal fatto che in tale *trial* è stato utilizzato come antiaggregante piastrinico anche il ticagrelor in una piccola percentuale di pazienti.

Tuttavia questi *trials* non avevano la potenza statistica per valutare l'*efficacy*, in termini di incrementi moderati nell'incidenza di eventi coronarici ischemici.

Per altro non avevano potuto dimostrare se il più basso rischio di sanguinamenti era dovuto all'utilizzo di un NAO o piuttosto alla precoce sospensione dell'ASA.

A marzo 2019 sono stati pubblicati su *The New England of Medicine* i risultati del *trial* AUGUSTUS, disegnato per confermare la *safety* dei NAO e dare risposte ai suddetti quesiti, nell'ambito del *setting* clinico di pazienti con FANV che avevano una SCA o erano sottoposti ad una PCI. (10) Tale studio randomizzato, con un disegno fattoriale 2 x 2, su 4614 pazienti, ha valutato, in modo indipendente, il ruolo della terapia anticoagulante ed antiplastrinica, comparando l'apixaban con AVK e l'ASA con placebo, anziché utilizzare combinazioni di strategie antitrombotiche differenti, che avevano sicuramente complicato l'interpretazione degli studi precedentemente descritti.

Lo studio ha dimostrato che nei pazienti con FANV e recente SCA e/o PCI che sono trattati con un inibitore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, l'utilizzo di apixaban (alle dosi testate nello studio ARISTOTLE), senza un concomitante uso di ASA, determinava una riduzione di sanguinamenti e di ospedalizzazioni, con nessun incremento degli eventi ischemici, in paragone ad un regime di AVK e/o ASA.

In tali sottogruppi di pazienti è in corso analogo *trial* con Edoxaban (ENTRUST-AF PCI), i cui risultati saranno presentati a breve al Congresso ESC 2019 di Parigi. (11) Alla luce dei risultati di questi recenti *trials* quale strategia antitrombotica e quale NAO dovremmo utilizzare?

Il *decision making* clinico, a nostro giudizio, dovrebbe continuare ad essere basato sulla valutazione bilanciata del rischio di stroke cardioembolico, di eventi ischemici coronarici e di sanguinamento. Non meno importanti delle varianti cliniche e demografiche sono il *setting* clinico, nonché la complessità delle lesioni da sottoporre a PCI ed i rischi procedurali. Nella fattispecie nei pazienti con un basso rischio di eventi tromboembolici (ad esempio quelli sottoposti a PCI elettiva che non hanno caratteristiche cliniche o angiografiche di alto rischio), oppure ad alto rischio emorragico, può essere raccomandato l'utilizzo di un NAO in associazione al clopidogrel, con una sospensione precoce della terapia con ASA. Di converso, nei pazienti sottoposti a PCI complesse, multivasali od ad alto rischio, nonché in quelli che si presentano con SCA, la somministrazione di ASA probabilmente non andrebbe sospesa per alcune settimane o più a lungo, a seconda del rischio di sanguinamento del paziente.

Alla luce di questi studi si dimostra che l'associazione di un NAO con clopidogrel è più sicura, ma altrettanto efficace, rispetto ad un AVK + clopidogrel.

La sospensione precoce dell'ASA non può essere raccomandata in maniera generalizzata, ma va riservata, come precedentemente sottolineato, ai pazienti a basso rischio trombotico e ad alto rischio emorragico. E' necessario infatti precisare che nel *trial* AUGUSTUS tutti i pazienti assumevano ASA fino a 14 giorni dopo l'evento indice o la PCI e c'è un *trend* verso maggiori eventi trombotici nel gruppo placebo, non potendo escludersi, a priori, una differenza significativa, qualora più pazienti fossero stati arruolati.

Un NAO come l'apixaban comunque costituisce una parte fondamentale di uno schema terapeutico anche di triplice terapia antitrombotica.

In tale di *setting* di pazienti (FANV + SCA o PCI) le Linee-guida europee sulla DAPT del 2017 avevano raccomandato una durata quanto più ridotta di *tripla terapia* con i dosaggi dei NAO più bassi, efficaci nella prevenzione tromboembolica, testati nei *trials* registrativi (Classe IIa; livello di evidenza C) e proposto il rivaroxaban 15 mg die (invece di 20 mg die), in associazione con ASA e/o clopidogrel (Classe IIb; livello di evidenza B), sulla scorta dello studio PIONEER-AF PCI. (12)

Un successivo aggiornamento del 2018 delle Raccomandazioni dell'EHRA, sull'utilizzo dei NAO nei pazienti con FA, ha privilegiato, in tale *setting* di pazienti, in doppia terapia, dabigatran 150 mg bis in die e, come valida alternativa dabigatran 110 mg bis in die e rivaroxaban 15 mg die, alla luce dei dati degli studi PIONEER-AF PCI e RE-DUAL PCI, creando, a nostro giudizio un po' di confusione con la possibilità dell'utilizzo del ticagrelor, al posto del clopidogrel, nella *tripla terapia* antitrombotica nei primi 7 gg. dopo l'evento indice (in pratica durante la degenza

intraospedaliera). (13) E' opportuno rimarcare che l'utilizzo del ticagrelor è, al momento, controindicato in *tripla terapia*, dalle attuali Linee-guida europee. (12)

L'Update dell'AHA/ACC/HRS sul trattamento dei pazienti con FA di gennaio 2019 ha preso atto dei risultati dei suddetti studi, raccomandando, con una Classe IIa, livello di evidenza B-R, nel setting di pazienti con FA e SCA e/o PCI, una duplice terapia (rivaroxaban 15 mg die o dabigatran 150 mg bis in die + clopidogrel), al fine ridurre gli eventi emorragici, nel confronto con la *tripla terapia*. (14)

Ovviamente non erano conosciuti i risultati dello studio Augustus, che saranno "incorporati" nei futuri aggiornamenti delle Linee-guida.

Alla luce delle evidenze dei *trials*, delle raccomandazioni dei Documenti di Consenso e delle Linee-guida, gli unici NAO utilizzati - in tale subset di pazienti- in *tripla terapia*, alle dosi più basse testate nei *trials* registrativi, risultano essere il dabigatran (che è stato utilizzato in pochi pazienti - circa il 2% - della popolazione dello studio RELY) e soprattutto l'apixaban (studio AUGUSTUS).

Dopo un'attenta lettura dei *trials*, disegnati specificamente sul *subset* dei pazienti suddescritti, riteniamo che la scelta della duplice terapia nei pazienti ad alto rischio emorragico ed a basso rischio aterotrombotico può cadere al momento su dabigatran, rivaroxaban e apixaban, in attesa degli imminenti dati sull'edoxaban.

E' da precisare tuttavia che per il rivaroxaban è prevista nello studio PIONEER-AF una posologia di 15 mg + clopidogrel che andrebbe ridotta a 10 mg nei pazienti con clearance della creatinina < 50 mL/min (con oggettive problematiche burocratiche, in fase prescrittiva e soprattutto di rimborso).

### **Considerazioni farmacologiche e cliniche**

Il meccanismo d'azione dei NAO è diverso:

- il dabigatran è un inibitore della trombina
- il rivaroxaban, l'apixaban e l'edoxaban sono inibitori del fattore X attivato

Le principali caratteristiche farmacocinetiche evidenziano differenze sostanziali in rapporto a:

- biodisponibilità
- effetto del cibo
- volume di distribuzione
- legame proteico
- metabolismo epatico (CYP)
- eliminazione renale
- eliminazione con emodialisi
- frequenza di somministrazione (14)

L'insufficienza renale cronica, ad esempio, soprattutto se associata ad un 'età > 75 anni, può determinare maggiori variabilità della concentrazione plasmatica dei differenti NAO, in virtù della differente escrezione renale (dabigatran 80%; edoxaban 50%; rivaroxaban 33%; apixaban 27%). Ciò si può tradurre in una *safety* proporzionalmente maggiore, riscontrata nei *trials* clinici, soprattutto per l'apixaban.

La funzione renale del paziente con FANV, congiuntamente al rischio emorragico di una procedura chirurgica differenzia altresì i NAO inibitori del Fattore Xa dal dabigatran, ai fini di una scelta personalizzata. (2, 12-14)

Le caratteristiche farmacocinetiche sono responsabili delle differenze nelle tempistiche di sospensione dei NAO, in caso di interventi chirurgici programmati. Nella fattispecie è raccomandata la sospensione di 24 ore degli inibitori del Fattore Xa, da estendere alle 48 ore, in caso di funzionalità renale ridotta (clearance del 30-50 ml/min), prima della procedura. (13)

Nel caso del dabigatran sono consigliati tempi di sospensione più lunghi (48 ore, fino a 96 ore), in rapporto ai parametri di funzionalità renale ed alla tipologia dell'intervento chirurgico. (13)

In caso di necessità di dialisi, è opportuno sottolineare che esistono delle differenze specifiche tra i NAO.

Il dabigatran è “legato” infatti soltanto per il 30% alle proteine plasmatiche e quindi, almeno in parte, può essere “eliminato” attraverso la dialisi. E' verosimile che la dialisi sia più efficace nelle prime ore, dopo l'ultima somministrazione del farmaco, anche se c'è una limitata esperienza clinica in tale *setting* di pazienti. (15)

All'opposto del dabigatran, la dialisi è poco efficace nel ridurre i livelli plasmatici degli inibitori del fattore Xa, in quanto questi ultimi farmaci si legano quasi completamente alle proteine plasmatiche.

In attesa dei risultati degli studi dei NAO nei pazienti oncologici, non è meno importante, nel *management* clinico quotidiano considerare le differenze nel metabolismo epatico dei differenti NAO (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono metabolizzati dai citocromi, a differenza di dabigatran), che potrebbero influenzare *endpoint* di efficacia della chemioterapia.

Un altro elemento che al momento differenzia i vari NAO e può talora orientare la scelta clinica, è la disponibilità di un *antidoto* (meglio definito come *reversal o inattivatore specifico*).

E' tuttavia doveroso sottolineare che la breve emivita dei NAO, con un rapido *onset* ed *offset* dell'azione farmacologica (nei confronti con il warfarin) è un elemento che limita molto la necessità della presenza di un *antidoto*. In virtù della loro breve emivita (approssimativamente 12 ore), un'emostasi “migliorata” o “ripristinata” dovrebbe manifestarsi 12-24 ore dall'ultima dose di NAO assunta, a seconda della tipologia del farmaco (bis in die o in mono-somministrazione). (1,2,13) Tale intervallo temporale potrebbe essere più ampio in presenza di insufficienza renale.

E' importante pertanto distinguere il tipo di NAO, il regime terapeutico prescritto, il momento esatto dell'ultima assunzione ed gli altri fattori che possono influenzare l'emostasi (come ad es. il concomitante utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici).

Non è superfluo sottolineare che in un contesto *di medicina difensiva* la mancanza di un *antidoto* ha sicuramente rappresentato una delle ostative psicologiche alla prescrizione, soprattutto nella fase iniziale all'implementazione dei NAO nella pratica clinica.

Al momento attuale l'unico presente in commercio è l'idarucizumab, *reversal* dell'attività farmacologica del dabigatran, approvato dopo lo studio REVERSE-AD, da FDA e EMA nel 2015. (16)

La attuale disponibilità di un *antidoto*, in caso di sanguinamenti gravi pericolosi per la vita e /o in caso di necessità di interventi chirurgici in urgenza-emergenza, ha sicuramente ampliato le possibilità prescrittive in un *setting* di pazienti ad elevato rischio emorragico. Altri agenti, non presenti attualmente in commercio, sono l'andexanet alfa (un ricombinante umano modificato del fattore Xa) ed il ciraparantag (PER977), un antidoto multiuso, designato a bloccare gli inibitori diretti della trombina e del fattore Xa, nonché l'inibitore indiretto del fattore Xa (l'enoaparina). (13)

Elementi non meno importanti nella scelta tra i vari NAO sono altresì l'aderenza e la persistenza terapeutica, in quanto, ovviamente, tali parametri hanno un inevitabile impatto prognostico.

Nei pazienti "*fragili*" che sono a rischio di bassa aderenza o inadeguata persistenza terapeutica, a cause di molte comorbidità (con la necessità di ripetute somministrazioni giornaliere di farmaci), i NAO, attualmente in commercio, mostrano delle differenze, in termini di somministrazione. In tali casi è da considerare la possibilità di preferire un farmaco, assunto in monodose giornaliera.

Le differenze farmacocinetiche dei NAO, in associazione alle loro evidenze cliniche, possono dunque determinare un differente profilo di efficacia e sicurezza ed indirizzare il clinico ad una terapia mirata, in base alle caratteristiche del paziente.

A titolo esemplificativo potrebbe essere suggerito il dabigatran 150 mg nei pazienti con ricorrenti episodi ischemici cerebrali, laddove nei pazienti con insufficienza renale (CrCl 15-49 ml/min) si potrebbero utilizzare gli inibitori del fattore X attivato (apixaban 5 mg BID - nei pazienti con età < 80 anni e con peso > 60 Kg - oppure rivaroxaban e edoxaban 30 mg). In caso di un elevato rischio di sanguinamenti gastrointestinali, apixaban e dabigatran 110 mg potrebbero essere i farmaci di prima scelta. Di converso nei pazienti con *sintomi gastrointestinali* o dispepsia andrebbero preferiti rivaroxaban, apixaban o edoxaban. Nei casi di associata terapia con amiodarone (farmaco molto utilizzato nel trattamento della FA) la scelta potrebbe cadere preferenzialmente su apixaban e rivaroxaban. Infine, in pazienti (spesso con caratteristiche di fragilità) che assumono molti farmaci per patologie associate e/o che prediligono una terapia con dose singola giornaliera, potrebbero essere utilizzati rivaroxaban ed edoxaban.

Recentemente un Documento di Esperti ha proposto dei criteri guida nella scelta dei NAO nella pratica clinica. (17) Tale Documento ha il pregio della semplificazione, rimarcando i migliori risultati di *efficacy* e di *safety* dei vari NAO in differenti condizioni cliniche, al fine di effettuare una *tailored therapy*.

Tuttavia va comunque sottolineato che tali raccomandazioni rappresentano di fatto delle valutazioni personali di un *panel* di medici di riconosciuta esperienza, valutazioni scaturite da "*inferenze*" dei vari *subset* di pazienti esaminati nei *trials* randomizzati di fase III, ma non supportate al momento da studi clinici randomizzati di confronto diretto tra i differenti NAO.

## **Conclusioni**

I NAO complessivamente risultano molto efficaci come *classe di farmaci* ed hanno rappresentato una rivoluzione nel trattamento farmacologico della FANV in termini di trombo-profilassi, in paragone con il warfarin.

Dati recenti del *real-world* confermano (anzi rafforzano) i risultati dei *trials* clinici randomizzati, evidenziando un profilo di sicurezza superiore agli AVK.

Le più recenti linee-guida internazionali considerano i NAO come farmaci di prima scelta, nella profilassi trombo-embolica dei pazienti con FANV, senza privilegiare una molecola specifica.

Le *app* introdotte in commercio, di facile e rapida consultazione, considerano i NAO in commercio tutti simili e possono aiutare soltanto nella scelta del giusto dosaggio, senza discriminare tra i vari farmaci in commercio.

Tuttavia la scelta tra i differenti NAO non può essere ricondotta ad un meccanismo decisionale casuale (come “*tirare a sorte*”). La strategia “*one-size-fits all*” non è, a nostro giudizio, applicabile a tutti i pazienti.

Pur riconoscendo molte similitudini, che, al momento, li rendono farmaci omogenei nel trattamento della FANV, risulta importante ricordare che esistono delle differenze tra i vari NAO.

E’ importante, nella scelta del farmaco, tenere conto dei risultati degli studi registrativi, al fine di individuare, in quali categorie di pazienti, i vari NAO hanno dimostrato i migliori risultati di efficacia e di *safety*, nel confronto con il warfarin.

Le proprietà farmacologiche (in termini di farmacocinetica e farmacodinamica), congiuntamente alla valutazione del profilo di rischio ischemico ed emorragico del paziente ed alla presenza di un *inattivatore specifico*, sono peculiarità che differenziano le varie molecole e possono essere importanti ai fini del *decision-making* terapeutico personalizzato. Elementi non meno importanti nella scelta terapeutica possono essere rappresentati dalla fragilità, dalle comorbidità, dalle condizioni socio-economiche e dalle preferenze espresse dai pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Santarpia G, Curcio A, Sibilio G, Indolfi C. Clinical significance of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of atrial fibrillation *Circ J*. 2015;79(5):914-23
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016 Aug 27
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12)
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.



5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104
7. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62
8. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016 Dec 22;375(25):2423-2434. doi:10.1056/NEJMoa1611594. Epub 2016 Nov 14.
9. Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Stephen G. Ellis, M.D., Takeshi Kimura, M.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Bela Merkely, M.D., Uwe Zeymer, M.D., Savion Gropper, M.D., Ph.D., Matias Nordaby, M.D., Eva Kleine, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Jenny Manassie, B.Med.Sc., James L. Januzzi, M.D., Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators\* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation *N Engl J med* 2017 August 27 DOI: 10.1056/NEJMoa1708454 [Epub ahead of print] 13Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J.* 2016 Jun 9.
10. Vrancks P, Lewalter P, Valgimigli M et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial *Am Heart J* 2018 Feb; 196:105-112
11. Lopes RD, Heizer G, Aronson GR et al. for the AUGUSTUS Investigators Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2019, 380: 1509-1524 DOI: 10.1056/NEJMoa1817083

12. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39:213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
13. Jan Steffel, Peter Verhamme, Tatjana S. Potpara et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation *European Heart Journal* (2018) 39, 1330–1393doi:10.1093/eurheartj/ehy136
14. Craig T. January, Chair L. Samuel Wann, Chair Hugh Calkins et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society *Circulation.* 2019;140:e125– e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665
15. Ferri N, Corsini A Nuovi anticoagulanti orali: considerazioni di farmacologia clinica. *G.Ital Cardiol* 2015; 16 (Suppl 1): 3S-16S
16. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):511-20.
17. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation *European Heart Journal* (2017) 38, 852–859

## ANTIAGGREGANTI E SCA: PRESENTE E FUTURO, COSTI E BENEFICI

**Paolo Silvestri, Dario Formigli e Marino Scherillo**  
*UOC Cardiologia Interventistica ed UTIC, Azienda Ospedaliera San Pio,  
Benevento*

### ***Indicazioni attuali alla DAPT***

L'attuale trattamento farmacologico delle sindromi coronariche acute (SCA) è ancora basato sulle evidenze dei risultati dello studio *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) condotto 20 anni fa dove si è dimostrato che l'aggiunta all' Acido Acetil-Salicilico (ASA) di un secondo antiaggregante rappresentato dal Clopidogrel, un inibitore orale irreversibile del recettore P2Y<sub>12</sub> al dosaggio di 75 mg al giorno, dopo bolo orale di 300 mg, per una durata di 12 mesi, ha portato ad una riduzione degli eventi ischemici (morte cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke o ischemia refrattaria) del 20%. (1) Nasce l'era della *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) che diventerà un caposaldo della terapia delle SCA. Negli anni successivi però si sono osservati tutti i grandi limiti della terapia con il Clopidogrel rappresentati principalmente da una risposta variabile a tale farmaco e da una latenza di inizio dell'attività antiaggregante soprattutto nei pazienti a più alto rischio cardiovascolare. (2) La DAPT si è così evoluta verso lo sviluppo di nuovi inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> rappresentati dal Prasugrel e dal Ticagrelor in grado di garantire una maggiore inibizione dell'aggregazione piastrinica quando associati all'ASA. Il Prasugrel è una tienopiridina di terza generazione anch'esso inibitore irreversibile del medesimo recettore piastrinico che al dosaggio di 10 mg al giorno, dopo bolo orale di 60 mg, per una durata di 15 mesi, ha dimostrato nello studio di confronto con il Clopidogrel *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI 38) di poter ottenere una ulteriore riduzione del 19% degli eventi ischemici (morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke). (3) Il limite principale di tale studio è che, ad eccezione del paziente con STEMI, l'utilizzo del Prasugrel poteva avvenire solo in sala di emodinamica nel paziente che doveva essere sottoposto ad angioplastica coronarica (PCI). Si è cercato successivamente di superare questa enorme limitazione pratica al suo utilizzo con un altro studio randomizzato *Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndrome* (TRILOGY ACS) condotto in pazienti con angina instabile o NSTEMI non sottoposti a rivascolarizzazione coronarica e pubblicato nel 2012 che però ha fallito nel dimostrare la superiorità del Prasugrel rispetto al Clopidogrel nei 30 mesi dopo una SCA. (4) Il Ticagrelor è una triazolopirimidina inibitore diretto reversibile del recettore P2Y<sub>12</sub> che al dosaggio di 90 mg due volte al giorno, dopo bolo orale di 180 mg, per una durata di 12 mesi ha dimostrato nello studio di confronto con il Clopidogrel *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) di poter ottenere una ulteriore riduzione del 16% degli eventi ischemici (morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke). Inoltre, per la prima volta in corso dei trial sulle SCA si è osservata una riduzione significativa sia della mortalità

cardiovascolare che della mortalità totale (5) probabilmente legata ad un ulteriore effetto del Ticagrelor sul re-uptake dell'adenosina mediante inibizione del recettore ENT-1. (6) Il fatto che sono stati inclusi pazienti con SCA indipendente dal tipo di strategia ripercussiva attuata (rivascolarizzazione mediante PCI, rivascolarizzazione chirurgica o trattamento conservativo) rappresenta un ulteriore punto di forza dello studio.

I costi clinici della DAPT sono rappresentati sicuramente da un aumento dei sanguinamenti. Aggiungere per 12 mesi dopo una SCA l'inibitore del recettore P2Y12 Clopidogrel comporta un aumento dei sanguinamenti maggiori del 38% passando dal 2.7% al 3.7%. (1) Sostituendo al Clopidogrel i nuovi inibitori del recettore P2Y12 in grado di aumentare l'effetto antiaggregante piastrinico si osserva un aumento dei sanguinamenti maggiori. Nello studio TRITON-TIMI 38 il Prasugrel ha portato ad un aumento dei sanguinamenti maggiori di un ulteriore 32% con un aumento significativo di emorragie minacciose per la vita e di emorragie fatali. I pazienti di età  $\geq 75$  anni, con storia di pregresso stroke o attacco ischemico transitorio e di peso  $< 60$  Kg sono il gruppo dove non si è osservato nessun beneficio clinico del passaggio alla terapia con Prasugrel rispetto al Clopidogrel. (3) Anche la DAPT con il Ticagrelor comporta un aumento dei sanguinamenti maggiori non correlati a by pass aorto-coronarico del 25%, senza però un aumento dei sanguinamenti fatali ma con un aumento significativo di emorragie intracraniche. (5) Prendendo in considerazione il beneficio clinico netto le linee guida europee confermano l'indicazione di Classe IA alla DAPT per 12 mesi come trattamento delle SCA.

#### ***Indicazioni attuali alla Long Term DAPT***

Per Long Term DAPT viene definita una duplice terapia antiaggregante oltre i 12 mesi dopo una SCA. Nel trial *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance* (CHARISMA) era stata testata per la prima volta senza successo l'ipotesi clinica che una DAPT prolungata con Clopidogrel per una mediana di 28 mesi in pazienti con età superiore a 45 anni e con almeno una delle seguenti caratteristiche quali multipli fattori di rischio per aterosclerosi, documentata coronaropatia, pregresso stroke e pregressa arteriopatia periferica, potesse portare ad una riduzione degli eventi cardiovascolari. (7) Un'analisi post-hoc di tale studio ha evidenziato però una riduzione del 23% degli eventi ischemici (morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke) nel sottogruppo dei pazienti con pregresso infarto del miocardio. (8) Partendo da questo presupposto è stato disegnato lo studio *Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54* (PEGASUS-TIMI 54) dove in pazienti con storia di pregresso infarto del miocardio (IMA) di età  $\geq 50$  anni con almeno un fattore di rischio supplementare tra età  $\geq 65$  anni, diabete mellito, pregresso ulteriore IMA, malattia coronarica multivasale o insufficienza renale cronica con clearance della creatinina  $< 60$  ml/minuto, si è proceduto ad attuare una Long Term DAPT mediante due dosaggi di Ticagrelor (90 o 60 mg due volte al giorno) associati ad ASA per una mediana di 33 mesi. La Long Term DAPT con Ticagrelor è risultata efficace nel ridurre le morti cardiovascolari, gli infarti o gli stroke con entrambi i dosaggi. Il dosaggio di 60 mg due volte al giorno, quello poi

approvato nella pratica clinica, ha portato ad una riduzione dell'end point primario appunto del 16% con un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori ma senza un aumento significativo dei sanguinamenti fatali o delle emorragie intracraniche non fatali. (9) Molto interessante dal punto di vista clinico è la sotto-analisi riguardo al momento dell'inizio della Long Term DAPT. Se si inizia precocemente entro 30 giorni dal termine dei 12 mesi di DAPT si osserva una riduzione dell'end point primario più marcata che raggiunge il 25%. (10) Dal punto di vista pratico è molto utile identificare il paziente con il fenotipo Pegasus definito da noi anche come fenotipo MADRE di tutti gli eventi cardiovascolari. (11) Le linee guida europee assegnano alla Long Term DAPT una indicazione di Classe IIbA. (12)

### ***Prospettive future 1: verso la terapia delle SCA con il solo inibitore del P2Y12***

Un'ipotesi accattivante di trattamento antiaggregante in corso di SCA è rappresentata dal mantenimento del solo inibitore P2Y12 arrivando a ridurre il più possibile la durata della DAPT. (13) Un esempio di questa strategia farmacologica ci è fornito dal trial GLOBAL LEADERS che in pazienti con SCA o con cardiopatia ischemica stabile (CAD) sottoposti a PCI con impianto di un unico stent medicato di ultima generazione, dove è stata testata una riduzione della DAPT a soli 30 giorni seguita da un trattamento con solo Ticagrelor per complessivi 24 mesi. Lo studio, pur fallendo di dimostrare l'ipotesi primaria della superiorità della strategia di mono-aggregazione con Ticagrelor, ne ha comunque confermato l'equivalenza in termini di eventi ischemici e di eventi emorragici. (14) Siamo in attesa dei risultati di altri trial randomizzati riguardo la riduzione della DAPT e la continuazione con il solo P2Y12 ad alta efficacia.

### ***Prospettive future 2: sostituzione della DAPT con la DAT ovvero duplice antiaggregante con antiaggregante + anticoagulante a basse dosi***

L'ulteriore ipotesi futura testata da tre importanti trial clinici è quella di sostituire alla DAPT una duplice terapia antitrombotica (DAT) rappresentata da un basso dosaggio di anticoagulante orale associato ad un antiaggregante. Il primo trial in tal senso condotto in pazienti con SCA è il GEMINI ACS -1 uno studio di fase II di sicurezza che ha confrontato la DAPT con una DAT costituita da Rivaroxaban 2.5 mg due volte al giorno associato ad inibitore P2Y12 rappresentato dal Clopidogrel od il Ticagrelor. L'inizio della DAT doveva avvenire almeno dopo 48 ore di DAPT ma comunque entro 10 giorni dalla diagnosi di SCA. I risultati hanno mostrato un'incidenza di sanguinamenti maggiori analoga tra i due bracci dello studio con un end-point ischemico esplorativo caratterizzato da morte cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke o stent trombotosi definita analogo tra le due scelte terapeutiche. (15) Nel secondo trial *Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease* (COMPASS) invece sono stati arruolati pazienti affetti da CAD o da arteriopatia periferica (PAD) a tre bracci di trattamento caratterizzati dalla sola ASA, dal solo Rivaroxaban 5 mg due volte al giorno o dall'associazione Rivaroxaban 2.5 mg due volte al giorno associato ad ASA. I soggetti affetti da CAD per essere arruolati dovevano essere ad alto rischio ovvero presentare un'età  $\geq$  ai 65 anni o se più giovani essere affetti anche da aterosclerosi in un altro distretto

corporeo o presentare almeno 2 fattori di rischio supplementari tra abitudine tabagica, diabete mellito, insufficienza renale cronica con clearance della creatinina

**Alla dimissione del paziente con IMA**  
**Identifica il**  
**Fenotipo MADRE**  
*almeno uno dei seguenti elementi*

**M**ultivessel disease: CAD - PAD  
**A**ge  $\geq$  65 anni  
**D**iabetes  
**R**enal Impairment eGFR  $\leq$  60  
**E**vent recurrent

Scherillo M et al. J Thromb Thrombolysis 26 June 2018

**FIGURA 1: Indicazioni riguardo all'identificazione già alla dimissione per IMA del fenotipo MADRE della ricorrenza di eventi cardiovascolari.**

< a 60 ml/minuto, scompenso cardiaco o stroke ischemico insorto più di un mese prima. L'associazione Rivaroxaban 2.5 mg due volte al giorno più ASA ha permesso di ridurre l'end point primario morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke in un follow-up medio di 23 mesi del 24%. (16) Anche in questo caso l'aggiunta di un ulteriore farmaco antitrombotico ha determinato un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori ma senza un aumento significativo dei sanguinamenti fatali o delle emorragie intracraniche non fatali. Prendendo in considerazione solo i pazienti con CAD, di cui circa il 70% aveva presentato un pregresso IMA, l'end point primario si riduce in maniera ancora più evidente del 26%. (17) Le linee guida europee non hanno ancora assegnato un'indicazione alla DAT.

### **Conclusioni**

La DAPT per 12 mesi resta il caposaldo della terapia delle SCA e può essere estesa anche oltre i 12 mesi nei pazienti con un fenotipo clinico di alto rischio cardiovascolare (Long Term DAPT). Vedremo nel prossimo futuro se le evidenze scientifiche ci permetteranno nei pazienti con SCA di ridurre la durata della DAPT e continuare con un potente inibitore P2Y12 da solo oppure se sostituire alla DAPT una DAT singolo antiaggregante associato ad anticoagulante a basso dosaggio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
- 2) De Luca L, Bolognese L, Valgimigli M et al. Documento ANMCO/SICI-GISE sulla terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute. *G Ital Cardiol* 2013; 14(12):839-866.
- 3) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15.
- 4) Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1297-309.
- 5) Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
- 6) Cattaneo M, Schulz R, Nylander S et al. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2503-2509.
- 7) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17.
- 8) Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 15;49(19):1982-8.
- 9) Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800.
- 10) Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016 Apr 7;37(14):1133-42.
- 11) Scherillo M, Cirillo P, Formigli D et al. Lights and shadows of long-term dual antiplatelet therapy in "real life" clinical scenarios. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Nov;46(4):559-569.
- 12) Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165.
- 13) Capodanno D, Mehran R, Valgimigli M et al. Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Aug;15(8):480-496.
- 14) Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018 Sep 15;392(10151):940-949.

- 15) Ohman EM, Roe MT, Steg PG et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2017 May 6;389(10081):1799-1808.
- 16) Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1319-1330.  
Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):205-218



## **RANOLAZINA E TERAPIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA**

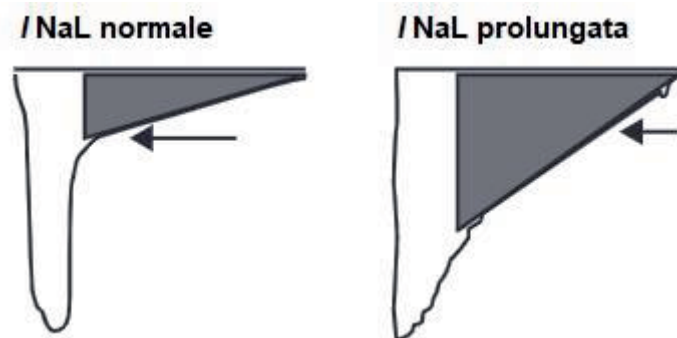
**Massimiliano Orlandi MD, , Roberta Bottino MD , Pasquale Castaldo MD,  
Biagio Liccardo MD Phd.**

*Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", UOC di Cardiologia-  
Ospedale Monaldi, Napoli, Italia*

### **Introduzione**

L'angina stabile è una condizione clinica di cui soffrono milioni di persone ogni anno e viene identificata clinicamente con caratteristiche di localizzazione, durata e relazione con stimoli provocativi (1-2). Secondo le linee guida NICE 2010 ed ESC 2013 si definisce angina un dolore toracico irradiato al collo o alle spalle, di tipo oppressivo, scatenato dallo sforzo fisico od emotivo, alleviato dal riposo o dall'uso di nitrati in 5-10 minuti (1-2). Nel soddisfare tutti i criteri citati, l'angina è definita tipica (1-2). Si stima che l'angina stabile colpisca il 58% della popolazione coronaropatica (3) con una incidenza di mortalità compresa tra 1,2% ed il 2,4% (1). Oltre ad aumentare il rischio di morte cardiovascolare e di infarto acuto del miocardio (IMA), l'angina stabile ha un impatto importante sulla qualità di vita (4). Fattori associati a peggiore prognosi includono sintomi di elevata intensità, sesso maschile, alterazioni al test da sforzo (5). L'eziologia del dolore anginoso è normalmente da riferirsi alla coronaropatia macrovascolare, sebbene possa essere dovuta anche patologia coronarica microvascolare (1). Oltre la coronaropatia ischemica, altre condizioni cardiache possono provocare angina, tra cui patologie valvolari e la cardiomiopatia ipertrofica (2). La gestione dell'angina stabile include modifiche dello stile di vita, la rivascolarizzazione coronarica o la terapia farmacologica. Qualunque sia il trattamento questi è mirato al miglioramento della prognosi (prevenzione degli eventi di infarto acuto e morte) ed alla minimizzazione e/o scomparsa del sintomo (1). La prevenzione dagli episodi di angina resta l'obiettivo principale del trattamento antianginoso (2). Nelle ultime due decadi, gli avanzamenti della terapia farmacologica hanno portato ad una netta riduzione dei sintomi anginosi, sebbene molti pazienti continuino a soffrire di angina ricorrente nonostante l'uso aggressivo delle terapie convenzionali. Infatti, come pubblicato nello studio COURAGE, almeno il 25% dei pazienti in terapia ottimale o rivascolarizzati per via percutanea continuavano a riferire sintomi clinici rilevanti nei 5 anni di follow-up (6). Attualmente i farmaci antianginosi sono classificati come farmaci di prima (beta-bloccanti e calcio antagonisti) e seconda linea (nitrati a lunga durata di azione, ivabradina, nicorandil e la ranolazina) (7). L'utilizzo della maggior parte di tali farmaci è comunque legato a molteplici effetti collaterali tra cui ipotensione, bradicardia e disfunzione sessuale, con la conseguente mancata adesione al regime terapeutico da parte del paziente. La Ranolazina, un nuovo farmaco antianginoso approvato nel 2007 in America dalla Food and Drug Administration (FDA) (8) ed in Europa nel 2008 dalla European Medicines Agent (EMA) (9), è un derivato piperazinico antagonista dei canali del sodio il cui meccanismo d'azione unico ha dimostrato, in molteplici studi (10-15), di alleviare

l'angina nei pazienti che ne sono affetti in maniera cronica, con un numero di effetti avversi emodinamici minore rispetto ad altri farmaci della stessa classe. In considerazione dell'importanza epidemiologica dell'angina pectoris e l'interesse clinico dell'uso della ranolazina nell'angina pectoris da causa ischemica, con questa rassegna il nostro scopo è di riesaminare la fisiopatologia dell'angina pectoris, la farmacologia della ranolazina, le recenti evidenze sugli effetti terapeutici della ranolazina nella coronaropatia ischemica cronica e le indicazioni ufficiali approvate per il suo uso in tale patologia.



**Figura 1. Inibizione tardiva della corrente di Sodio in entrata in condizioni fisiologiche (sinistra) e patologiche (destra)**

#### **Fisiopatologia dell'angina pectoris: ruolo dei canali del sodio**

L'ischemia miocardica altera il flusso di adenosina trifosfato, causando una diminuzione funzionale nell'energia disponibile per proteine responsabili della contrazione e rilasciamento miocardico. Alcune di queste proteine sono fondamentali nel mantenimento dell'omeostasi elettrolitica dei cardiomiociti. La destrutturazione di tali proteine con conseguente sbilancio elettrolitico cellulare porta ad innalzamenti eccessivi del sodio e del calcio intracellulari, condizione responsabile della discrepanza tra richiesta e apporto di ossigeno miocardico (16).

L'attivazione iniziale dei canali *inward* del sodio (INA) è il principale fattore determinante la rapida ascesa del sodio intracellulare che risulta direttamente proporzionale all'ampiezza del potenziale di azione cardiaco che segue. Dopo l'attivazione, l'INA si inattiva rapidamente, con conseguente aumento della concentrazione intracellulare di sodio (Fig. 1) (17). I canali del calcio dipendenti dal voltaggio, quindi, si aprono e iniziano un grande deflusso di calcio sarcoplasmatico nel citoplasma. Il rilascio citosolico di ioni calcio avvia la contrazione del miocardio permettendo l'accoppiamento actina-miosina (18). In stati patologici come ischemia, stress ossidativo ed ipertrofia ventricolare sinistra, il INA non si chiude o si riapre troppo tardi, portando ad uno sproorzionato aumento del sodio intracellulare (Fig. 1) (19). Questa elevazione anomala del sodio intracellulare porta ad aumento eccessivo del calcio intracellulare attraverso lo scambiatore sodio-calcio. Tale aumento può alterare i percorsi a valle della contrazione-rilasciamento dei miociti con conseguente aumento della rigidità di parete miocardica in fase diastolica,

compressione vascolare coronarica diastolica e scarso rapporto domanda-offerta di ossigeno corrispondente (20-22).

### **Farmacodinamica, Farmacocinetica, Controindicazioni all'uso**

La ranolazina è una miscela racemica enantiomerica (S-ranolazina e R-ranolazina) il cui meccanismo d'azione è stato studiato per anni. Inizialmente si pensava che il suo meccanismo d'azione dipendesse dall'inibizione del metabolismo cardiaco degli acidi grassi. Tuttavia, la concentrazione del farmaco richiesta per inibire la beta-ossidazione degli acidi grassi è moltosuperiore ( $> 100 \mu\text{M}$ ) alla reale concentrazione terapeutica ( $<10 \mu\text{M}$ ) (23). Successivamente è stato proposto che la ranolazina bloccasse l'INA, interrompendo a monte la cascata di eventi biologici dell'ischemia, prevenendola maggior parte degli effetti a valle (24). Infatti, in modelli animali, il farmaco ha dimostrato essere un potente inibitore dell'INA per inibizione dipendente dalla concentrazione e dal voltaggio (25). Inoltre, la ranolazina ha dimostrato anche effetti antiaritmici. La natura complessa degli effetti antiaritmici della ranolazina è in gran parte il risultato dell'effetto multiplo del farmaco sui canali ionici: oltre all'inibizione del canale INA, sembra avere effetti sul canale tardivo rettificante il potassio ed sui canali *long lasting* del calcio. Queste interazioni sembrano spiegare il modesto aumento dell'intervallo QTc osservato in alcuni studi clinici(13).

Per quanto riguarda la farmacocinetica, la ranolazina viene rapidamente metabolizzata nel fegato, principalmente attraverso l'enzima citocromo P-450 (CYP3A) e nell'intestino. Più del 70% del farmaco viene escreto nelle urine. Per questi motivi, il profilo farmacocinetico richiede un attento aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani che pesano meno di 60 kg con insufficienza renale lieve-moderata o con lieve insufficienza epatica e nei pazienti che sono in III-IV classe funzionale NYHA (New York Heart Association); è invece controindicata nei pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare,  $<30\text{ml/min/m}^2$ ) o compromissione epatica da moderata a grave (Classi B e C di Child-Pugh) (9).

### **Interazioni farmacologiche**

A causa della dipendenza della ranolazina dal metabolismo del CYP3A, la co-somministrazione di un'ampia varietà di farmaci può influenzare la sua concentrazione plasmatica. In particolare, il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A, può aumentare le concentrazioni di ranolazina a più di 3 volte il valore atteso; pertanto, l'uso contemporaneo dei due farmaci è controindicato. Inibitori moderati del CYP3A, come diltiazem e verapamil, dovrebbero essere co-somministrati con cautela. Gli inibitori deboli dell'enzima, come la simvastatina, non sembrano invece aumentare le concentrazioni di ranolazina. Inoltre, gli antibiotici macrolidi, gli inibitori della proteasi virali usati nella immunodeficienza umana acquisita ed il succo di pompelmo, tutti in grado di inibire il CYP3A a vari livelli, dovrebbero essere usati con cautela. La ranolazina inibisce anche la glicoproteina P, aumentando i livelli plasmatici di farmaci come il verapamil. La ranolazina ha dimostrato di aumentare i livelli sierici di digossina di 1,5 volte, per cui si raccomanda di modificare i dosaggi di digossina nei pazienti che assumono

entrambi i farmaci (26). La ranolazina inoltre ha effetti sul prolungamento del QT, pertanto esiste il rischio teorico di aritmie ventricolari nell'uso concomitante con altri farmaci con lo stesso effetto. Esempi includono alcuni antistaminici (ad es. terfenadina, astemizolo, mizolastina), alcuni antiaritmici (ad es. chinidina, disopiramide, procainamide), eritromicina e antidepressivi triciclici (ad es. imipramina, doxepina, amitriptilina) (9).

### **Effetti collaterali**

Gli effetti indesiderati nei pazienti trattati con ranolazina sono generalmente di gravità da lieve a moderata e spessosi sviluppano entro le prime 2 settimane di trattamento. Valutazioni in pazienti a maggior rischio di eventi avversi in quanto trattati con altri medicinali antianginosi, o perché affetti da altre comorbidità come diabete, insufficienza cardiaca di classe I e II o malattia ostruttiva delle vie aeree, hanno confermato che queste condizioni non sono associate clinicamente ad aumenti significativi dell'incidenza di eventi avversi (9). Una maggiore incidenza di eventi avversi è stata osservata nei pazienti trattati con ranolazina nello studio RIVERPCI in cui pazienti con rivascularizzazione incompleta post-PCI sono stati randomizzati a trattamento con ranolazina fino a 1000 mg due volte al giorno o placebo per circa 70 settimane. In questo studio, nel gruppo ranolazina è stato segnalato un più elevato tasso di incidenza di insufficienza cardiaca congestizia (2,2% vs 1,0% nel placebo). Inoltre, nel gruppo ranolazina si sono verificati più eventi di attacco ischemico transitorio rispetto al gruppo placebo (rispettivamente 1,0% vs 0,2%); tuttavia, l'incidenza dell'ictus era simile tra i due gruppi di trattamento (ranolazina 1,7% vs placebo 1,5%) (27).

### **Razionale della ranolazina nella cardiopatia ischemica cronica**

Come detto precedentemente, la ranolazina rappresenta un inibitore selettivo della corrente tardiva dei canali del Na ed in questo modo ne previene il patologico prolungamento che si sviluppa nelle cellule miocardiche del paziente affetto da cardiopatia ischemica cronica e che ne può determinare la sintomatologia. Le attuali linee guida ESC (aggiornamento del 2019) pongono i betabloccanti, i calcioantagonisti e i nitrati a breve durata d'azione come prima scelta nel trattamento dei sintomi della cardiopatia ischemica cronica con indicazione di classe IIaB (Fig. 2). Laddove i sintomi persistessero, nonostante terapia medica ottimale, come seconda linea terapeutica si può optare per altri farmaci antianginosi tra i quali la ranolazina (Fig.2). Nel caso di intolleranza o controindicazione ai farmaci di prima linea, la ranolazina può rappresentare un farmaco di prima scelta (1).

### **Studi**

Nell'ambito della cardiopatia ischemica cronica diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della ranolazina, in particolar modo nel miglioramento dei sintomi.

Il trial ERICA (10) (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) ha valutato l'efficacia della ranolazina rispetto al placebo nel trattamento cronico di pazienti con

**Recommendations on anti-ischaemic drugs in patients with chronic coronary syndromes**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>General considerations</b>		
Medical treatment of symptomatic patients requires one or more drug(s) for angina/ischaemia relief in association with drug(s) for event prevention.	I	C
It is recommended that patients are educated about the disease, risk factors, and treatment strategy.	I	C
Timely review of the patient's response to medical therapies (e.g. 2–4 weeks after drug initiation) is recommended. <sup>262</sup>	I	C
<b>Angina/ischaemia<sup>c</sup> relief</b>		
Short-acting nitrates are recommended for immediate relief of effort angina. <sup>195,263</sup>	I	B
First-line treatment is indicated with beta-blockers and/or CCBs to control heart rate and symptoms. <sup>205,264</sup>	I	A
If angina symptoms are not successfully controlled on a beta-blocker or a CCB, the combination of a beta-blocker with a DHP-CCB should be considered.	IIa	C
Initial first-line treatment with the combination of a beta-blocker and a DHP-CCB should be considered. <sup>194,198,264</sup>	IIa	B
Long-acting nitrates should be considered as a second-line treatment option when initial therapy with a beta-blocker and/or a non-DHP-CCB is contraindicated, poorly tolerated, or inadequate to control angina symptoms. <sup>200,201</sup>	IIa	B
When long-acting nitrates are prescribed, a nitrate-free or low-nitrate interval should be considered to reduce tolerance. <sup>201</sup>	IIa	B
Nicorandil, <sup>241–244,246</sup> ranolazine, <sup>248,265</sup> ivabradine, <sup>235–237</sup> or trimetazidine <sup>252,253</sup> should be considered as a second-line treatment to reduce angina frequency and improve exercise tolerance in subjects who cannot tolerate, have contraindications to, or whose symptoms are not adequately controlled by beta-blockers, CCBs, and long-acting nitrates.	IIa	B
In subjects with baseline low heart rate and low BP, ranolazine or trimetazidine may be considered as a first-line drug to reduce angina frequency and improve exercise tolerance.	IIb	C
In selected patients, the combination of a beta-blocker or a CCB with second-line drugs (ranolazine, nicorandil, ivabradine, and trimetazidine) may be considered for first-line treatment according to heart rate, BP, and tolerance. <sup>198</sup>	IIb	B
Nitrates are not recommended in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy <sup>266</sup> or co-administration of phosphodiesterase inhibitors. <sup>267</sup>	III	B

BP = blood pressure; CCB = calcium channel blocker; CCS = chronic coronary syndromes; DHP-CCB = dihydropyridine calcium channel blocker.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>No demonstration of benefit on prognosis.

© ESC 2019

**Figura 2. Trattamento generale e farmacologico dell'angina stabile-modificato dalle linee guida ESC 2019.**

coronaropatia stabile e almeno tre attacchi di angina/settimana. Nel gruppo trattato con ranolazina si è evidenziata una riduzione della frequenza degli attacchi anginosi e una riduzione dell'utilizzo di nitrati sublinguali. Il trial MARISA (11) (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) ha valutato invece l'efficacia della ranolazina in pazienti con angina da sforzo in trattamento con nitrati, calcioantagonisti e betabloccanti e sottoposti a test ergometrico. Nei pazienti trattati con ranolazina si è evidenziato un significativo incremento della durata dello sforzo ed un aumento del tempo di insorgenza dell'angina e del sottoslivellamento del tratto ST.

Il trial MERLIN-TIMI 36 (12;15) (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes) ha valutato gli effetti della somministrazione endovenosa di ranolazina durante sindrome coronarica acuta (SCA) senza sopraslivellamento del tratto ST/angina instabile. I pazienti sono stati trattati con ranolazina (inizialmente per via endovenosa e inseguito con ranolazina orale a lento rilascio 1000 mg x 2/die) oppure con placebo. Il follow-up è stato in media di 348 giorni. L'end-point primario composto di efficacia consisteva in morte cardiovascolare, infarto acuto del miocardio o recidiva di ischemia. Non sono risultate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la morte cardiovascolare e l'infarto acuto del miocardio, mentre si è osservata una riduzione dell'ischemia ricorrente nel gruppo ranolazina (13.9 vs 16.1%; HR 0.87; IC 95% 0.76-0.99; p=0.03). Non sono emerse differenze significative per mortalità totale e per aritmie documentate sintomatiche. Nel successivo studio MERLIN sono stati selezionati 3565 pazienti precedentemente

arruolati nel trial MERLIN-TIMI 36 con angina cronica (storia di angina media 5.2 anni) e sono stati randomizzati a trattamento con ranolazina o con placebo. L'endpoint primario composito era rappresentato da morte cardiovascolare, infarto acuto del miocardio e ischemia ricorrente. In questo caso si è verificata una riduzione significativa dell'endpoint primario nel gruppo trattato con ranolazina (riduzione del 14%; HR 0.86; IC 95% 0.75-0.97, p=0.017). Tuttavia tale significatività è verosimilmente legata alla riduzione fortemente significativa dell'ischemia ricorrente. La ranolazina ha inoltre ridotto il peggioramento dell'angina (HR 0.77; p=0.048) e la necessità di aumento della terapia antianginosa (HR 0.77; p=0.005). Il trial CARISA (13) (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) aveva lo scopo di valutare se la ranolazina fosse in grado di migliorare il tempo di esercizio totale dei pazienti con angina cronica, nonostante l'assunzione di dosaggi standard di atenololo (50 mg), amlodipina (5 mg) o diltiazem (180 mg). Lo studio ha coinvolto 823 adulti con angina cronica sintomatica che sono stati randomizzati a placebo o a due diversi dosaggi di ranolazina (750 mg oppure 1000 mg x 2/die). Nei pazienti trattati con i due dosaggi di ranolazina la durata di esercizio è aumentata di 115.6 secondi contro i 91.7 secondi dei pazienti del gruppo placebo (p=0.01). La ranolazina ha inoltre ridotto gli episodi di angina e l'impiego della nitroglicerina.

Nel trial TERISA (14) è stato dimostrato che la ranolazina riduce gli episodi di angina stabile in pazienti diabetici già in trattamento con uno o due farmaci antianginosi, portando ad un minor uso di nitroglicerina sublinguale.

### **Conclusioni**

Gli studi citati hanno ampiamente evidenziato l'efficacia della ranolazina nel migliorare la sintomatologia e la capacità funzionale dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica; ulteriori dati sono attesi per valutarne l'influenza sulla prognosi a lungo termine.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2013;34(38):2949–3003.
2. Liam Smeeth, Jane S Skinner, John Ashcroft, Harry Hemingway and Adam Timmis. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *British Journal of General Practice* 2010; 60(577):607-610.
3. Ohman EM. Clinical practice. Chronic stable angina. *New England Journal of Medicine* 2016;374(12):1167–76.
4. Scirica BM. Chronic angina: definition, prevalence, and implications for quality of life. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2009;10(Suppl 1):S3–S10.

5. O'Toole L. Angina (chronic/stable). Systematic review 213. *BMJ Clinical Evidence* <http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/0213/overview.html> 2008; Vol. (accessed prior to 30 January 2017).
6. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356 (15):1503-16.
7. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clinical Medicine* 2012;13(1):63-70.
8. US Food, Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm). U.S. Food and Drug Administration, Accessed prior to 30 January 2017.
9. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000805/human\\_med\\_001009.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000805/human_med_001009.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (accessed prior to 30 January 2017). European Medicines Agency. Ranexa (previously Latixa).
10. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Anti-anginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina)
11. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al.; MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-82.
12. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al.; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on re-current cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-83.
13. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al.; Combination assessment of ranolazine in stable angina (CARISA) investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-1.
14. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(20):2038-45.
15. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina: observations from the randomized, double blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-6.

16. Zaza A, Belardinelli L, Shryock JC. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac “late sodium current.” *Pharmacol Ther* 2008;119(3):326-39.
17. Stone PH. Ranolazine: new paradigm for management of myocardial ischemia, myocardial dysfunction, and arrhythmias. *Cardiol Clin* 2008;26(4):603-14.
18. Noble D, Noble PJ. Late sodium current in the pathophysiology of cardiovascular disease: consequences of sodium-calcium overload. *Heart* 2006;92 Suppl 4:iv1-iv5.
19. Le Grand B, Pignier C, Letienne R, Colpaert F, Cuisiat F, Rolland F, et al. Na<sup>+</sup> currents in cardio protection: better to be late. *J Med Chem* 2009;52(14):4149-60.
20. Hale SL, Shryock JC, Belardinelli L, Sweeney M, Kloner RA. Late sodium current inhibition as a new cardioprotective approach. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44(6):954-67.
21. Saint DA. The cardiac persistent sodium current: an appealing therapeutic target? *Br J Pharmacol* 2008;153(6):1133-42.
22. Hayashida W, van Eyll C, Rousseau MF, Pouleur H. Effects of ranolazine on left ventricular regional diastolic function in patients with ischemic heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8(5):741-7.
23. MacInnes A, Fairman DA, Binding P, Rhodes J, Wyatt MJ, Phelan A, et al. The antianginal agent trimetazidine does not exert its functional benefit via inhibition of mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2003;93(3):e26-32.
24. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004;110(8):904-10.
25. Fraser H, Belardinelli L, Wang L, Light PE, McVeigh JJ, Clanachan AS. Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41(6):1031-8.
26. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 2008;372(9646):1335-41.
27. Weisz G, Généreux P, Iniguez A, Zurakowsky A, Shechter M, Karen AP. Ranolazine in patients with incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled trial.



## **IL DANNO DA MEZZO DI CONTRASTO: COME RICONOSCERLO, COME PREVENIRLO, COME TRATTARLO**

**Nicola Ragosa**

*S.C. Cardiologia-Utic Ospedale "San Luca" Vallo Della Lucania (SA)*

### **INTRODUZIONE**

La nefropatia da mezzo di contrasto (contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI) rappresenta la terza causa in ordine di frequenza di insufficienza renale acuta acquisita durante l'ospedalizzazione, ed è una delle complicanze più temute degli interventi coronarici percutanei (percutaneous coronary interventions, PCI). Negli ultimi anni questa complicanza ha assunto notevole importanza e interesse. Infatti l'aumento del numero e della complessità delle procedure di PCI, e il parallelo aumento numerico dei pazienti con insufficienza renale cronica (chronic kidney disease, CKD) e diabete mellito, hanno aumentato l'incidenza di CI-AKI. L'instaurarsi di CI-AKI si associa significativamente a un prolungamento della durata del ricovero e ad aumento di costi, morbilità e mortalità, sia a breve che a lungo termine. Questi aspetti epidemiologici suggeriscono l'opportunità di una profonda comprensione della fisiopatologia, dei fattori di rischio e delle misure di prevenzione della CI-AKI. Dalla pubblicazione di una precedente rassegna sull'argomento sul Giornale Italiano di Cardiologia sono stati pubblicati numerosi studi randomizzati sulla diagnosi e la prevenzione della CI-AKI, che hanno portato allo studio di nuovi marcatori più precoci e sensibili di danno renale e a nuove strategie preventive.

Scopo di questa rassegna è dunque di effettuare una revisione sistematica aggiornata della letteratura sulla diagnosi e prevenzione della CI-AKI, anche alla luce delle recenti linee guida e dei più importanti trial pubblicati sull'argomento, focalizzando l'attenzione sulle strategie preventive maggiormente validate.

### **DEFINIZIONI**

Per CI-AKI si intende un deterioramento della funzione renale conseguente alla somministrazione di mezzi di contrasto (contrast media, CM), in assenza di un'ipotesi eziologica alternativa 9,10. Nella maggior parte dei trial clinici, nelle più recenti linee guida della Società Europea di Radiologia (ESUR) e della Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), la diagnosi di CI-AKI viene posta in presenza di:

- un aumento dei valori di creatinemia sierica (sCr) di almeno 0.5 mg/dl, in termini assoluti; oppure
- un aumento di tali valori di almeno il 25% dei valori basali (precedenti la somministrazioni di CM).

L'Acute Kidney Injury Network (AKIN) ha proposto una standardizzazione dei criteri diagnostici per tutti i casi di danno renale acuto (acute kidney injury, AKI). Quest'ultimo è definito come l'improvvisa (entro le 48h) riduzione della funzione renale, evidenziata da un aumento nei valori di sCr di almeno 0.3 mg/dl, o di almeno il 50% rispetto a quelli basali, ovvero l'evidenza di oligo-anuria (escrezione urinaria

<0.5 mg/h per almeno 6h consecutive)<sup>11</sup>. Non esiste, tuttavia, univoco consenso nel ricondurre anche i parametri di riferimento della CI-AKI entro quelli di AKI, dal momento che solitamente il danno da CM iodato comporta un picco di creatininemia al terzo-quinto giorno dopo esposizione alla sostanza, e solo raramente si manifesta con il rilievo di oligo-anuria, salvo che in pazienti con compromissione già avanzata della funzione renale. Ciò nonostante, nella letteratura recente tende a prevalere la definizione di CI-AKI sopra riportata, anche se non sono mai state verificate su larga scala le possibili implicazioni in termini di epidemiologia e di esiti che potrebbero derivare dall'impiego delle differenti definizioni. La definizione di CI-AKI basata sulla sola sCr ha, tuttavia, dei limiti. L'aumento della sCr si manifesta infatti generalmente entro i primi 3 giorni dopo la somministrazione di CM, ma raggiunge un picco entro 3-5 giorni, generalmente ritornando al basale entro 10-21 giorni. Questa cinetica lenta non consente dunque una diagnosi precoce. Inoltre, l'aumento della sCr dipende non solo da una riduzione del filtrato glomerulare, che potrebbe essere rapida, ma anche dall'accumulo sistemico della sCr prodotta dai muscoli scheletrici e da fattori non renali (età, sesso, massa muscolare e stato di idratazione), rendendo l'aumento dei valori di sCr non interamente specifici per la diagnosi di CI-AKI. Vi è crescente oggi interesse per l'utilizzo di nuovi biomarcatori di danno renale più precoci e sensibili rispetto all'aumento della creatinina, e che potrebbero dare importanti informazioni prognostiche. I biomarcatori renali possono essere suddivisi in due gruppi: quelli che riflettono le alterazioni della funzionalità renale (ad esempio, creatinina sierica o cistatina C); e quelli che riflettono un danno strutturale renale (ad esempio, la kidney injury molecule [KIM]-1, la lipocalina 2 o neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL], l'interleuchina [IL]-18, la N-acetil-β-D-glucosaminidasi [NAG], la β2-microglobulina [β2-M] e l'α1-microglobulina [α1-M]). Una combinazione tra marcatori funzionali e marcatori di danno strutturale consente una stratificazione dei pazienti con danno renale in quattro sottogruppi: (1) assenza di alterazioni strutturali e/o funzionali; (2) alterazioni strutturali senza compromissione della funzionalità; (3) alterazione della funzione renale in assenza di alterazioni strutturali; e (4) sia danno strutturale che disfunzionale renale. La cistatina C, un biomarcatore di funzione di filtrazione glomerulare, è stata riconosciuta come marcatore sensibile e affidabile di insufficienza renale acuta meno dipendente da età, sesso, massa muscolare e nutrizione rispetto alla sCr. Briguori et al., in uno studio su 410 pazienti sottoposti ad arteriografia coronarica e/o periferica e/o ad angioplastica, hanno evidenziato che l'aumento del 10% della cistatina C plasmatica a 24h si correla significativamente con l'aumento della sCr ≥0.3 mg/dl a 48h. La NGAL è un altro biomarcatore precoce e sensibile nella valutazione di danno renale organico nei pazienti sottoposti a esami contrastografici. In un recente studio, il raddoppio dei valori di NGAL è risultato un criterio affidabile e preciso per la diagnosi di CI-AKI in maniera analoga ai criteri KDIGO19. È stato riportato che l'aumento di NGAL è un predittore prognostico negativo indipendentemente dalla presenza o meno di disfunzione renale. Infatti essa può riflettere un danno tubulare acuto senza perdita significativa di funzione renale. Pertanto, NGAL e sCr, riflettendo probabilmente eventi fisiopatologici distinti, potrebbero essere marcatori complementari di danno e disfunzione renale. Haase et al. hanno recentemente dimostrato che, in assenza di

alterazioni della sCr, pazienti con aumento di NGAL possono avere una AKI subclinica e prognosi peggiore rispetto ai pazienti con normali valori di NGAL. Va anche segnalato che il sottogruppo di pazienti NGAL-positivi ha avuto un esito negativo simile a quello osservato in pazienti positivi per il criterio della sCr. Allo stato attuale sono necessari ulteriori studi per chiarire l'accuratezza diagnostica di NGAL, in termini di sensibilità, specificità e valori soglia per la diagnosi di CI-AKI, e il suo valore prognostico, al fine di giustificare l'adozione nella pratica clinica<sup>21</sup>. Sono allo studio altri biomarcatori, come  $\alpha$ 1-M,  $\beta$ 2-M e NAG, per la valutazione della funzione di riassorbimento tubulare<sup>22</sup>. Il loro aumento è segno precoce di disfunzione tubulare e anticipa il rialzo di sCr di circa 4 giorni. KIM-1 è una proteina transmembranaria che viene esposta dalle cellule del tubulo prossimale dopo AKI di tipo ischemico o tossico. Aumentati livelli urinari sono stati riportati in modelli sperimentali e in pazienti con CI-AKI.

#### **LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA: EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

L'incidenza della CI-AKI varia a seconda della definizione utilizzata, delle comorbidità – quali ad esempio diabete e ipertensione –, del tipo di procedura effettuata e infine dal tipo e dalla dose di CM utilizzato. Secondo McCullough et al., l'incidenza di CI-AKI nella popolazione generale dei pazienti sottoposti a PCI si attesta intorno al 14.5%. Nella fascia di pazienti che non presentano fattori di rischio noti, la percentuale è molto inferiore, intorno al 2%. Nei pazienti affetti da diabete mellito e/o insufficienza renale preesistente di grado moderato (filtrato glomerulare stimato [estimated glomerular filtration rate, eGFR] <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) l'incidenza di CI-AKI riportata è tra il 12% e il 45%, per arrivare al 50-90% nei pazienti con insufficienza renale in stadio terminale (uremia). Tuttavia sono pochi i dati aggiornati presenti in letteratura riguardo l'esatta incidenza della CI-AKI nelle varie categorie di rischio. Recenti studi e meta-analisi hanno mostrato una incidenza simile di CI-AKI, di dialisi e di morte tra pazienti in cui il CM è somministrato per via endovenosa e quelli cui non è stato somministrato CM. Questa incidenza, in ogni caso minore di CI-AKI con la somministrazione e.v. rispetto alla somministrazione intra-arteriosa, può essere però attribuita sia alla via di somministrazione in sé, sia – e forse soprattutto – alla minore dose somministrata di solito per via endovenosa (oggi nella tomografia assiale computerizzata multistrato la dose per procedura può essere inferiore a 100 ml)<sup>41</sup>. Tuttavia gli studi sinora effettuati al riguardo sono molto eterogenei e in gran parte retrospettivi. Ne sono certamente necessari altri per determinare la vera incidenza di CI-AKI dopo somministrazione e.v. di CM, e identificare pazienti a rischio anche con questo tipo di somministrazione. Si evince facilmente dagli studi citati che la CKD è uno dei principali fattori di rischio per CI-AKI. La presenza combinata già prima della procedura di diabete e di una ridotta funzione renale aumenta notevolmente il rischio di CI-AKI e la necessità di ricorrere alla dialisi. Al momento non è chiaro se la durata del diabete o il controllo glicemico non ottimale correlino con il rischio di CI-AKI, tuttavia uno stretto e attento controllo glicemico viene raccomandato prima dell'esposizione a CM<sup>44</sup>. L'eGFR, ottenuto con la formula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), con le formule Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI o con le formule

del Berlin Initiative Study (BIS-1, BIS-2), rappresenta il marcatore della funzione renale da utilizzare per lo screening dei pazienti a rischio (Tabella 1). La soglia superiore dell'e-GFR per predire un aumento del rischio di CI-AKI con somministrazione intra-arteriosa di CM può essere considerata di 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Secondo invece le recenti raccomandazioni dell'iniziativa KDIGO<sup>54</sup>, elaborate all'auce degli studi attuali sulla prevenzione della CI-AKI, il valore soglia dell'eGFR per un aumento del rischio di CI-AKI può ragionevolmente essere ridotto a 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Studi osservazionali su pazienti sottoposti a procedure cardiologiche con somministrazione intra-arteriosa di CM hanno evidenziato sia fattori di rischio modificabili che non modificabili per predire il rischio di CI-AKI in condizioni di interventistica coronarica elettiva o in emergenza (Tabella 2). Attualmente, a fronte di molti registri cardiologici per la somministrazione intra-arteriosa, non sono disponibili analisi sui fattori di rischio di CI-AKI dopo somministrazione e.v. di CM. Ciò comporta che non sarebbe corretto misurare il rischio dopo somministrazione e.v. allo stesso modo come per le procedure intra-arteriose. Da studi effettuati su ampie popolazioni sono stati elaborati sistemi a punteggio la cui applicazione ha dimostrato che i pazienti con fattori di rischio multipli hanno un'elevata probabilità, se non la certezza, di sviluppare CI-AKI dopo esposizione al CM<sup>2</sup>. I punteggi di rischio sono tuttavia tutti stati valutati retrospettivamente e nessuno di essi è stato validato in popolazioni diverse. Recentemente anche l'iperglicemia, la sindrome metabolica<sup>60</sup>, l'iperuricemia, elevati valori di N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)<sup>61</sup>, elevati valori di proteina C-reattiva e l'iperomocisteinemia<sup>63</sup> sono state associate a un aumento del rischio di CI-AKI. Per contro, non c'è evidenza che l'utilizzo di farmaci ACE-inibitori o bloccanti recettoriali dell'angiotensina sia associato a maggiore incidenza di CI-AKI<sup>54,64</sup>. L'utilizzo di diuretici può rappresentare un fattore di rischio in caso di ipovolemia, ma non se associato a un'adeguata idratazione o nel paziente scompensato. Il mieloma e le altre paraproteinemie comportano notoriamente un maggiore rischio di CI-AKI se si associano a disidratazione o a insufficienza renale. Oltre ai fattori di rischio "intrinseci", ossia legati al paziente, esistono dei fattori di rischio modificabili correlati all'assunzione di sostanze potenzialmente nefrotossiche, ad esempio alcuni farmaci, quali anti-infiammatori non steroidei e antibiotici amino-glicosidici; e fattori di rischio legati alla procedura, al tipo e alla quantità di CM. Il rischio di CI-AKI è significativamente più alto tra i pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI primaria rispetto ai pazienti con coronaropatia stabile sottoposti a PCI elettiva<sup>66</sup>. I fattori più probabili che contribuiscono allo sviluppo di CI-AKI in questo contesto potrebbero essere un'alterata perfusione sistemica causata da una disfunzione del ventricolo sinistro, la necessità di somministrazione di grandi volumi di CM e la mancanza di tempo sufficiente per eseguire le terapie profilattiche renali prima dell'esposizione al CM. I dati sull'incidenza della CI-AKI nelle PCI primarie sono scarsi. In uno studio retrospettivo su 3037 pazienti, Chong et al. hanno osservato, in pazienti con eGFR >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, un'incidenza di CI-AKI significativamente maggiore nel gruppo trattato con PCI primaria rispetto a un gruppo che era stato trattato in elezione (rispettivamente 8.2% rispetto al 4.3%; p<0.0005).

Il fattore di rischio legato alla procedura più importante e più facilmente quantificabile è costituito dalla dose del CM e per questo motivo le linee guida attuali consigliano di intervallare di almeno 72h un'eventuale doppia somministrazione nei pazienti a rischio con diabete mellito e/o CKD54. Alcuni studi sulla somministrazione intra-arteriosa hanno individuato come soglia di rischio di CI-AKI la dose di CM, individualizzata in base al peso corporeo e la creatinemia del paziente, un valore ottenuto dalla formula: peso corporeo (in kg) x 5/sCr (indice di Cigarroa)<sup>71</sup>. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell'Associazione Europea di Cardiochirurgia Toracica (EACTS), la dose massima di CM non dovrebbe superare i 4 ml/kg, dovrebbe comunque essere inferiore a 350 ml; oppure bisognerebbe che il rapporto tra volume totale di CM e GFR sia inferiore a 3.4.

**Tabella 2.** Fattori di rischio per la nefropatia da mezzo di contrasto.

Non modificabili	Modificabili
Età >75 anni	Fattori legati al CM
Diabete mellito	Volume infuso (>350 ml o >4 ml/kg)
Insufficienza renale (eGFR <60 ml/min)	Utilizzazione ripetuta nell'arco di 72h
Malattie cardiovascolari	Elementi che influenzano la perfusione renale
– Insufficienza cardiaca (o FEVS 40%)	– Ipotensione
– Infarto miocardico acuto o procedura urgente	– Ipoolemia peri-procedurale
– Iperensione arteriosa	– Disidratazione
Trapianto renale	– Anemia e perdite ematiche
Cirrosi o nefrosi	– Ipoalbuminemia (<35 g/dl)
Somministrazione intra-arteriosa	– Terapia farmacologica (ACE-inibitori, diuretici, FANS, antibiotici nefrotossici, dipiridamolo, cisplatino, mannitolo, IL-2, immunoglobuline, ciclosporina, amfotericina B)

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; CM, mezzo di contrasto; FANS, farmaci anti-infiammatori non steroidei; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IL-2, interleuchina 2.

## TIPI DI MEZZO DI CONTRASTO E NEFROPATIA

In letteratura sono state riportate differenze di incidenza di CI-AKI tra i diversi tipi di CM. Tuttavia, nessuno dei CM disponibili è privo di rischi in termini di tossicità cellulare e nefrotossicità. Il rischio di sviluppare CI-AKI sembra essere fortemente legato all'osmolarità del CM, valore che riflette la concentrazione totale di particelle nella soluzione (il numero di molecole disciolte in un volume specifico). È ampiamente dimostrato che i CM con elevata osmolarità sono associati a rischio maggiore di sviluppo di CI-AKI, come pure di altri effetti avversi. Di conseguenza, nel corso degli ultimi 40 anni l'osmolarità dei CM è gradualmente diminuita. Nel 1950 erano disponibili solo CM (ad esempio diatrizoato) con osmolarità da 5 a 8 volte quella del plasma, con ottima visualizzazione dei vasi, ma con alta incidenza di effetti collaterali (reazioni allergiche e nefrotossicità). Dal 1990 sono stati introdotti CM iso-osmolari (IOCM) e ipo-osmolari (LOCM), che sono ormai i più diffusi (Tabella 3). È necessario sottolineare che la dizione "a bassa osmolarità" può trarre in inganno: questi CM, pur essendo "ipo-osmolari" rispetto ai precedenti ad elevata osmolarità (HOCM), posseggono un'osmolarità comunque superiore rispetto a quella plasmatica. Vari trial e recenti meta-analisi disponibili sull'argomento non ci forniscono dati univoci. Non vi è dubbio che l'eterogeneità degli studi, delle popolazioni di pazienti e delle definizioni della CI-AKI utilizzate sono elementi di criticità nell'analisi dei dati. Al momento attuale l'incidenza di CI-AKI tra questi ultimi due tipi di CM appare sovrapponibile.

**Tabella 3.** Tipi di mezzi di contrasto e loro proprietà.

Mezzo di contrasto (nome commerciale)	Proprietà fisico-chimiche	Effetti collaterali
Diatzoato meglumina (Renografin, Gastrografin, Selectografin), iothalamato (Angio-Conray), iodamide (Uromiro)	Monomeri ionici, HO CM	Neurotossicità, ipotensione, nefrotossicità
Ioxaglato meglumina e ioxaglato sodico (Hexabrix)	Dimeri ionici, LO CM	Bassa incidenza di effetti collaterali, assenza di effetti sulla pressione arteriosa, meno nefrotossicità, meno tossicità
Iodixanolo (Visipaque), iotrolan (Isovist)	Dimeri non ionici IO CM	
Iopamidolo (Iopamiro), iobitridolo (Xenetix), ioversolo (Optiray) iohexolo (Omnipaque), iomeprolo (Iomeron), iopromide (Ultravist)	Monomeri non ionici, LO CM	

HO CM, mezzi di contrasto ad elevata osmolarità; IO CM, mezzi di contrasto iso-osmolari; LO CM, mezzi di contrasto a bassa osmolarità.

## FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia della CI-AKI è stata indagata con numerosi studi sull'animale e sull'uomo, e tuttavia ancora oggi non risulta completamente chiarita<sup>86</sup>. La CI-AKI riconosce due principali meccanismi che probabilmente agiscono in maniera sinergica: tossicità diretta sulle cellule tubulari renali e danno ipossico-ischemico<sup>86</sup> (Figura 2).

### Tossicità cellulare diretta

L'ipotesi di un danno diretto sulle cellule tubulari renali, probabilmente mediato da radicali liberi o altre specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, ROS), è supportata da studi in vitro e in vivo da cui, in seguito alla somministrazione di CM iodati, si evidenziano alterazioni ultrastrutturali, quali appiattimento e perdita di microvilli. Tuttavia, queste alterazioni sembrano correlare direttamente con l'esposizione ai CM, ma non con il danno renale indotto da questi ultimi. Non possiamo quindi considerare le suddette alterazioni come sicuri indicatori di CI-AKI.

### Danno ipossico-ischemico

L'ipotesi di un'alterazione primitiva dell'emodinamica renale è supportata dal declino molto precoce, nelle prime fasi della CI-AKI, della filtrazione renale misurata dall'eGFR, a fronte di

una relativa integrità del riassorbimento tubulare. Il principale meccanismo fisiopatologico è da ricercare in un danno ipossico a carico della midollare renale, dove è già fisiologicamente presente una ridotta tensione di ossigeno, sia per il maggiore consumo di ossigeno della midollare renale rispetto alla corticale – per i meccanismi di trasporto tubulare

–, sia per la riduzione della circolazione nei vasa recta. Il danno causato dai CM sulla midollare renale sembra essere dovuto a molteplici meccanismi che determinano un ridotto apporto di ossigeno in concomitanza a un aumentato fabbisogno. Il danno ipossico è il risultato di una caduta critica della tensione di ossigeno a livello della midollare renale per una vasocostrizione dipendente sia dall'azione di mediatori vasoattivi (effetti indiretti), che dall'aumento diretto delle resistenze vascolari da parte del CM (effetti diretti).

### Effetto emodinamico diretto

Essendo iperosmolari rispetto al plasma, i CM potrebbero agire come diuretici osmotici. L'aumento del volume urinario determina un aumento di pressione idrostatica all'interno del lume tubulare, con conseguente distensione dello stesso, compressione sui vasi venosi, aumento di pressione venosa e riduzione di flusso ematico. D'altra parte, l'aumentato contenuto di sodio all'interno del lume tubulare, dovuto al ridotto riassorbimento, induce uno stimolo sulle pompe Na/K/2Cl-ATPasi

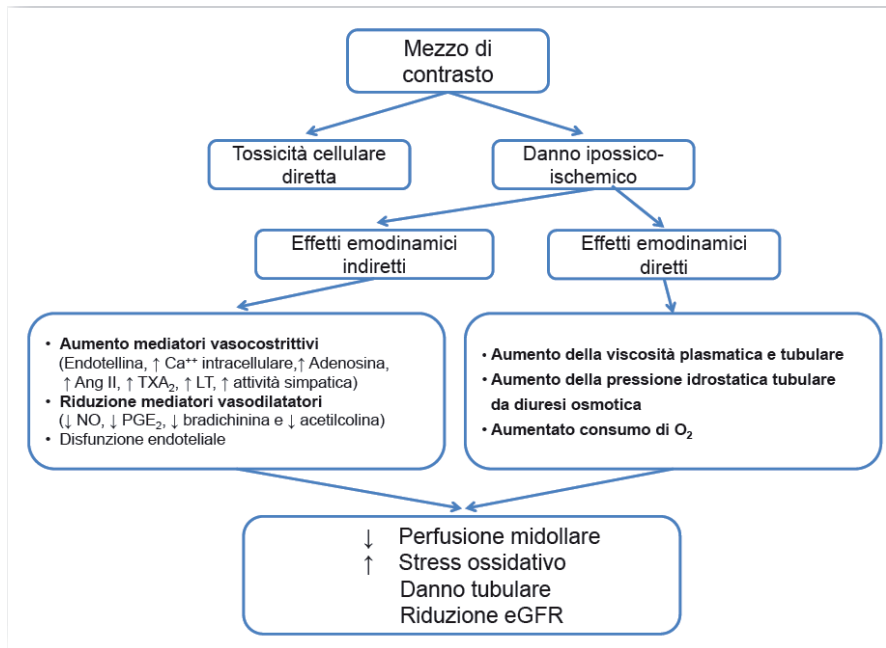
presenti nel segmento spesso ascendente dell'ansa di Henle, aumentandone così il lavoro aerobico e rendendo quindi il tessuto più suscettibile all'ipossia. Anche fenomeni reologici possono essere chiamati in causa per giustificare l'ipossia indotta dal CM: nonostante l'iperemia della midollare, infatti, l'iperviscosità del CM, maggiore nei CM dimerici ad alto peso molecolare, induce probabilmente impilamento delle emazie nei vasi della midollare interna, causando momentaneo arresto o rallentamento di flusso, fenomeno chiamato "trapping" ("intrappolamento") delle emazie<sup>97</sup>. Il trapping, osservato da Heyman in biopsie di reni di ratti dopo infusione di ioxalamato, è dunque un indice e una causa di arresto di flusso, potendo contribuire all'ipossia tissutale e quindi a creare un effetto di compressione sul parenchima, determinandone ischemia.

#### Effetto emodinamico indiretto

Il flusso nel rene è regolato dall'equilibrio tra mediatori vasocostrittori e vasodilatatori. I pazienti ad elevato rischio di CI-AKI (per la presenza di diabete, preesistente insufficienza renale, età avanzata, scompenso cardiaco, malattie cardiovascolari, ipovolemia, anemia) sono accomunati dalla presenza di disfunzione endoteliale diffusa e/o di una ridotta elasticità vascolare, che entrambe condizionano una minore capacità vasodilatatoria e un'aumentata capacità vasocostrittiva. Alcuni studi hanno dimostrato che i CM sono anche in grado d'interferire negativamente sui mediatori della risposta vascolare renale, con una riduzione dell'ossido nitrico (NO) tissutale e un aumento dell'endotelina-1 (ET-1). Inoltre, pazienti con danno endoteliale diffuso potrebbero manifestare una vasocostrizione paradossa, caratterizzata da una diversa risposta allo stesso stimolo, quale il CM, con azione sull'endotelio. Questo può essere in relazione con la presenza o meno di altri mediatori, come accade per la risposta endoteliale all'acetilcolina, che, in presenza di danno endoteliale, determina vasocostrizione paradossa invece della consueta vasodilatazione. Data la frequente associazione di tali patologie con il manifestarsi della CI-AKI, si potrebbe ipotizzare che in tali categorie di pazienti la disfunzione endoteliale sia la principale responsabile del danno renale da CM. In conclusione, sia effetti diretti che indiretti dei CM causano un'ipossia, che determina un'aumentata produzione di radicali liberi ossidativi e di altre ROS (reazione di Haber-Weiss). Queste ultime sono in grado sia di indurre apoptosi, attraverso la perossidazione dei lipidi della membrana e l'ossidazione degli acidi nucleici del DNA cellulare, determinando quindi un danno tubulare, sia di determinare un aggravamento della vasocostrizione, mediante riduzione della produzione di NO e di endotelina, generando un meccanismo a feedback positivo.

### **PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO**

Numerose strategie farmacologiche e non farmacologiche sono state valutate nel tentativo di ridurre il rischio di CI-AKI nei pazienti con CKD. Ad oggi, sono stati pubblicati quasi 50 studi randomizzati che hanno valutato strategie preventive diverse; nella maggior parte di essi però, il campione studiato era molto piccolo, e non sono stati raggiunti risultati conclusivi sulla superiorità della strategia proposta in alternativa al placebo.



**Figura 2.** Fisiopatologia della nefropatia da mezzo di contrasto (per spiegazioni, vedere testo). Ang II, angiotensina II; eGFR, filtrato glomerulare stimato; LT, leucotrieni; NO, ossido nitrico; PGE<sub>2</sub>, prostaglandina E<sub>2</sub>; TXA<sub>2</sub>, trombossano A<sub>2</sub>. Modificata da Guastoni e De Servi<sup>99</sup>.

Sono stati valutati interventi farmacologici soprattutto sulla base della loro potenziale capacità di contrastare la vasocostrizione e lo stress ossidativo indotti dall'ipossia, i due presunti principali meccanismi responsabili del danno renale. Le raccomandazioni al riguardo delle principali linee guida europee e americane sono sintetizzate in Tabella 4 e vengono qui appresso discusse.

### Idratazione

L'idratazione rappresenta il caposaldo nella prevenzione del danno renale da CM. Maioli et al. hanno randomizzato 450 pazienti da sottoporre a PCI primaria in tre gruppi: idratazione pre- e post-procedurale, idratazione post-procedurale e nessuna idratazione. L'incidenza di CI-AKI era significativamente inferiore nel gruppo che riceveva l'idratazione prima e dopo la procedura. Veniva inoltre individuata una soglia di 960 ml quale volume minimo di idratazione, solo oltre il quale si riduce il rischio. Questi dati sono stati confermati anche da un recente studio che ha dimostrato come l'idratazione con soluzione fisiologica per via endovenosa, in 408 pazienti sottoposti ad angioplastica primaria, ha ridotto il rischio di CI-AKI del 48% rispetto al placebo. L'efficacia dell'idratazione trova spiegazione nell'azione protettiva dell'espansione del volume circolante nei confronti della vasocostrizione dovuta al CM, e nell'aumento della diuresi, che riduce la tossicità diretta da contatto del CM con le cellule tubulari renali. Recentemente, Manari et al. hanno dimostrato, in 592 pazienti con infarto con soprasslivellamento del tratto ST sottoposti a PCI primaria, che alti volumi di idratazione (3 ml/kg/h per 1h seguiti da 1 ml/kg/h per 11h) non si associano a particolari vantaggi rispetto a dosaggi più conservativi (1



ml/kg/h per 12h), potendo anzi aumentare la mortalità a breve termine. Quanto alla via di somministrazione, sebbene sia la somministrazione e.v. (in bolo o continua) che quella per os si siano dimostrate efficaci, Trivedi et al. hanno evidenziato una superiorità della prima. La somministrazione di soluzione salina fisiologica (0.9%) sembra conferire una miglior protezione, almeno nei pazienti a basso rischio e con normale funzione renale, rispetto a quella ipotonica (0.45%). Tuttavia, oltre gli studi di Maioli et al. e di Jurado-Roman et al., nessun altro studio randomizzato ha mai confrontato una strategia basata sull'idratazione con una senza idratazione, concentrandosi invece sul tipo di liquido e sul suo volume, sulla durata dell'infusione e sulla migliore via di somministrazione. Gran parte di questi aspetti rimangono ancora oggi dibattuti e poco definiti. Per tali ragioni i protocolli di prevenzione consigliati dalle linee guida ESC e dagli esperti considerano appropriata la somministrazione e.v. di soluzione isotonica alla dose di 1 ml/kg/h a partire da 12h prima della somministrazione del CM e per le successive 24h, dimezzando il dosaggio nei pazienti con frazione d'ejezione <35% o in classe NYHA >2. Tuttavia vi è crescente evidenza che il grado di idratazione debba essere ottimizzato in base al rischio di CI-AKI e alle condizioni cliniche del paziente, in modo tale da ottenere un'efficace idratazione evitando il sovraccarico idrico, soprattutto in pazienti con disfunzione cardiaca e/o renale. Nell'ottica di un'ottimizzazione dello stato di idratazione è stato recentemente proposto un nuovo modello di idratazione forzata per pazienti con funzione renale particolarmente ridotta (eGFR <30 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup>) o con profilo di rischio elevato, utilizzando un apparecchio (RenalGuard System®, PLC Inc., USA) che reinfonde automaticamente una quantità di liquidi pari alla quantità di urina prodotta dal paziente. In questo modo è possibile forzare farmacologicamente la diuresi mediante furosemide e contemporaneamente reintegrare la volemia, prevenendo sia l'ipovolemia indotta dal diuretico sia l'ipervolemia da idratazione forzata. I primi studi randomizzati condotti su un numero limitato di pazienti hanno mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di CI-AKI senza eccesso di complicanze. Anche nel recente studio POSEIDON (Prevention of Contrast Renal Injury with Different Hydration Strategies), uno studio randomizzato di fase III, a gruppi paralleli, in singolo cieco, è stata valutata l'efficacia di un nuovo protocollo di idratazione personalizzata, basata sui valori di pressione telediastolica del ventricolo sinistro, per la prevenzione della CI-AKI in pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco. La comparsa di CI-AKI è stata osservata meno frequentemente nei pazienti assegnati a idratazione guidata dai valori di pressione telediastolica del ventricolo sinistro (6.7%) rispetto a quelli del gruppo di controllo (16.3%); rischio relativo 0.41, intervallo di confidenza al 95% 0.22- 0.79; p=0.05). Recentemente, per la valutazione dello stato di idratazione, è stata proposta l'analisi vettoriale di bioimpedenza, una tecnica di tipo impedenziometrico, rapida, poco costosa e precisa, che può essere eseguita in pochi minuti al letto del paziente permettendo una valutazione non invasiva dello stato di idratazione. Questa tecnica potrebbe essere utile nell'ambito di una personalizzazione dell'idratazione in pazienti che vanno incontro ad esami contrastografici. Chiaramente sono necessari ulteriori studi per definire il ruolo di questi nuovi protocolli di idratazione nella pratica clinica, la loro efficacia e la loro sicurezza.

### Bicarbonato e citrato di sodio

Il bicarbonato di sodio è stato proposto come agente protettivo renale in virtù della sua capacità di alcalinizzare il Ph urinario, e di conseguenza ridurre la formazione di radicali liberi dell'ossigeno e altre ROS indotti dall'ipossia midollare legata alla vasocostrizione provocata dal CM (reazione di Haber-Weiss). È possibile che l'effetto nefroprotettivo possa esprimersi anche attraverso altri meccanismi, quali la correzione dell'acidosi metabolica e dell'ipovolemia circolatoria. Un'altra spiegazione potrebbe consistere nella maggiore escrezione sodica e nel maggiore volume urinario che si ottengono mediante l'idratazione con bicarbonato rispetto a quella con soluzione fisiologica, effetto dovuto alla presenza, nella fisiologica, di cloro, che rappresenta uno dei mediatori dell'attivazione della macula densa, e che comporta un maggiore riassorbimento tubulare prossimale. La maggiore diuresi permetterebbe un minore contatto tra CM e cellule tubulari renali, con conseguente maggiore effetto protettivo del bicarbonato nei confronti della CI-AKI rispetto ad altre strategie. L'iniziale entusiasmo circa l'impiego del bicarbonato di sodio nel prevenire la CI-AKI derivava dai risultati dello studio di Merten et al., in cui 119 pazienti con insufficienza renale moderata (eGFR 41-45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) erano randomizzati a ricevere 154 mEq/l di soluzione fisiologica o di bicarbonato di sodio (bolo di 3 ml/kg/h per 1h prima della procedura, seguiti da un'infusione di 1 ml/kg/h per 6h dopo l'esposizione prima e dopo la somministrazione di iopamidolo. Rispetto all'idratazione con fisiologica il gruppo trattato con bicarbonato presentava un'incidenza di CI-AKI significativamente più bassa (1.7 vs 13.6%; p<0.001). Successivamente sono stati pubblicati numerosi altri studi prospettici randomizzati, per la maggioranza su pazienti a rischio affetti da insufficienza renale moderata (eGFR 60-30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) sottoposti a procedure intra-arteriose con protocolli differenti (per dose, tempi di infusione e associazione o meno con la N-acetilcisteina [NAC]) rispetto a quello utilizzato nello studio originale. I dati che emergono sono alquanto eterogenei, variando da risultati positivi o sfavorevoli, passando per studi che suggeriscono sostanziale neutralità. Per chiarire al meglio il ruolo nefroprotettivo del bicarbonato di sodio, i risultati dei vari trial disponibili in letteratura sono stati aggregati in diverse meta-analisi. In quasi tutte il risultato complessivo mostra una riduzione del rischio di CI-AKI con il bicarbonato di sodio, la cui veridicità statistica è però minata dalla presenza di una significativa eterogeneità tra gli studi. Dato univoco e interessante che affiora valutando complessivamente gli studi fin qui pubblicati è che la somministrazione di bicarbonato di sodio possa essere maggiormente efficace nelle procedure coronariche d'urgenza rispetto a quelle elettive. Spiegazione plausibile per tale riscontro è che il bicarbonato sia di per sé più utile quando associato a protocolli di infusione rapida, e che agisca in questo contesto correggendo l'acidosi metabolica e l'ipovolemia circolatoria, condizioni che più facilmente si associano agli eventi cardiaci acuti e che possono contribuire, in aggiunta agli effetti tossici del contrasto, al danno renale. Nonostante questo, a causa della presenza di risultati contrastanti in letteratura, le ultime linee guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica hanno posto il bicarbonato di sodio in classe III. Questo potrebbe mettere in discussione il ruolo dell'alcalinizzazione urinaria nel prevenire la CI-AKI. Tuttavia il grado di alcalinizzazione (pH urinario o del sangue) è stato monitorato solo in 6 studi tra tutti

quelli che hanno studiato il bicarbonato per la prevenzione della CI-AKI. Risultati positivi sono stati osservati in studi in cui si otteneva una significativa alcalinizzazione urinaria, mentre negli studi in cui probabilmente la dose di bicarbonato era insufficiente a ottenere un'adeguata alcalinizzazione urinaria, il risultato era negativo. Markota et al., in un recente studio randomizzato su pazienti con eGFR >15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> sottoposti a coronarografia, hanno dimostrato che il Na/K citrato ha anch'esso significativamente ridotto l'incidenza di CI-AKI rispetto alla sola idratazione. Pazienti con un pH urinario <6 avevano un'incidenza di CI-AKI di 10 volte maggiore rispetto ai pazienti il cui pH urinario era >6. Questi risultati confermerebbero il ruolo dell'alcalinizzazione urinaria nel prevenire CI-AKI e propongono la somministrazione orale di farmaci alcalinizzanti come metodo attraente e pratico rispetto alla più complessa, e non sempre efficace, infusione di bicarbonato e.v. Per chiarire l'efficacia del bicarbonato di sodio nell'ottenere un'efficace alcalinizzazione urinaria e quindi nel prevenire la CI-AKI abbiamo disegnato uno studio randomizzato, in aperto, monocentrico, il cui obiettivo è di valutare l'ipotesi secondo cui un'efficace alcalinizzazione urinaria (pH >7), ottenuta con bicarbonato e.v. o bicarbonato per os, rispetto alla sola idratazione sia determinante importante nel prevenire la CIA-KI. Se si riuscisse poi a dimostrare non inferiorità nella capacità di alcalinizzazione urinaria e nell'incidenza di CI-AKI tra i due gruppi trattati con bicarbonato, si avrebbero importanti implicazioni: la somministrazione orale di bicarbonato, preferibile a quella e.v., sia per ragioni pratiche, sia per la possibilità di ridurre i potenziali effetti collaterali del bicarbonato e.v. Lo studio TEATE (Prevention of Contrast Induced Nephropathy with Urine Alkalinization, ClinicalTrials.gov, IDNCT02980003) è in corso, ma i risultati saranno disponibili solo tra qualche anno. In sintesi, nonostante sia chiaramente emerso il concetto che l'espansione del volume circolante sia un elemento critico nella prevenzione della CI-AKI, l'impatto prognostico dell'idratazione con bicarbonato è ancora controverso, e attualmente non abbiamo informazioni conclusive su questa strategia nella prevenzione delle complicanze cliniche e della mortalità associate alla CI-AKI nei pazienti ad alto rischio.

#### N-acetilcisteina

L'efficacia nefroprotettiva della NAC ha un buon presupposto razionale nelle diverse azioni biologiche del farmaco. Fornendo cisteina per la produzione di glutatione, la NAC esercita un'azione antiossidante, protettiva nei confronti delle ROS generate dal CM. Attraverso la stabilizzazione dell'NO tissutale, la NAC può esercitare inoltre un effetto vasodilatatorio, che contrasta la vasocostrizione da CM. Recentemente è stata anche documentata un'azione protettiva diretta della NAC sull'apoptosi indotta dai CM su colture di cellule tubulari renali.

L'utilità della NAC è stata suggerita per la prima volta da Tepel et al. in uno studio su 83 pazienti con CKD (creatinemia  $2.4 \pm 1.3$  mg/dl), sottoposti a tomografia computerizzata con CM. La NAC, alla dose di 600 mg bid, riduceva notevolmente l'incidenza di CI-AKI (2 vs 21%;  $p=0.01$ ). Non tutti gli studi successivi sono però stati in grado di confermare questi risultati favorevoli, sia in pazienti con insufficienza renale che in soggetti con funzione renale preservata. La maggior parte delle numerose meta-analisi pubblicate sull'argomento hanno potuto dimostrare una significativa riduzione del rischio di CI-AKI con NAC<sup>8</sup>, ma è stata sempre rilevata

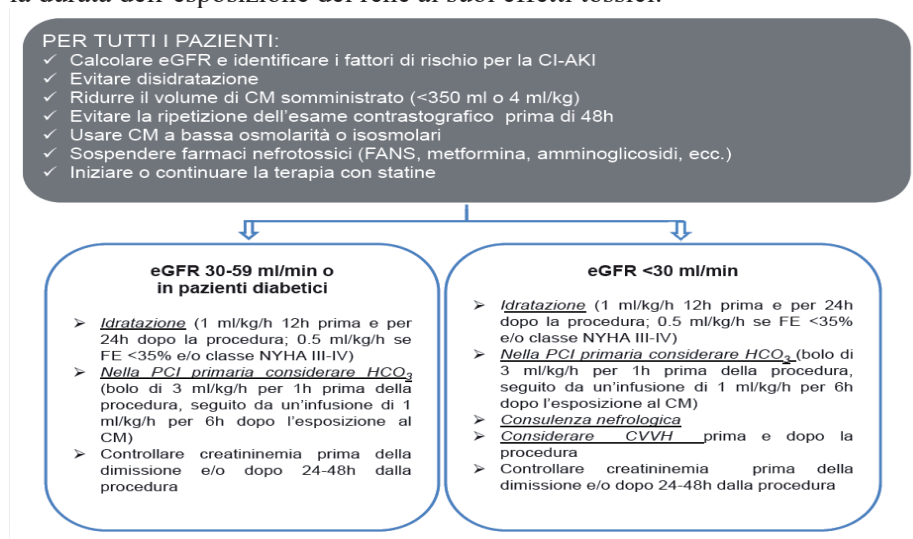
una significativa eterogeneità, sia metodologica che statistica. Per tale ragione, il beneficio derivante dalla somministrazione di NAC non può essere confermato con certezza in tutti i pazienti con insufficienza renale. Il fattore metodologico più critico è qui rappresentato dalle differenze nelle dosi di NAC somministrate nei vari studi. I risultati favorevoli di studi che hanno utilizzato dosi maggiori rispetto a quelle inizialmente suggerite da Tepel et al. avvalorano l'ipotesi di un effetto protettivo dose-dipendente.

In uno studio di Briguori et al. su 224 pazienti con CKD ( $sCr \geq 1.5$  mg/dl) sono stati confrontati due differenti dosaggi di NAC (600 vs 1200 mg bid per via orale, prima e dopo la procedura contrastografica). L'incidenza di CI-AKI è risultata più bassa nei pazienti trattati con la dose alta di NAC (3.5 vs 11%;  $p=0.038$ ). Marenzi et al. hanno dimostrato la maggiore efficacia (incidenza di CI-AKI 8 vs 15%;  $p=0.02$ ) di una dose elevata (1200 mg e.v. seguita da 2400 mg per os per 2 giorni) rispetto a 600 mg e.v. seguiti da 1200 mg per os in uno studio randomizzato su 354 pazienti per la maggior parte con insufficienza renale iniziale (clearance della creatinina stimata  $77 \pm 25$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) e infarto miocardico sottoposti a PCI primaria. Anche una meta-analisi pubblicata nel 2009 ha confermato l'importanza della dose: i dati aggregati di 16 studi randomizzati su 1677 pazienti ( $eGFR < 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) hanno evidenziato una riduzione significativa del rischio (odds ratio 0.46; intervalli di confidenza al 95% 0.33-0.63) con dosi di NAC di 2400-6000 mg/die rispetto a dosi inferiori. La maggiore efficacia delle alte dosi di NAC è però stata essa pure messa in discussione dai risultati dello studio LIPSIA-NACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-acetylcysteine), condotto su pazienti non selezionati sottoposti a PCI primaria. Ancor più recente è la pubblicazione dei risultati del trial ACT (Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy), dal quale si attendeva una parola definitiva sull'efficacia della NAC. Lo studio ha arruolato 2308 pazienti sottoposti a procedure angiografiche con almeno un fattore di rischio per CI-AKI (età >70 anni, insufficienza renale, diabete mellito, scompenso cardiaco o ipotensione) per confrontare la NAC, somministrata alla dose di 2400 mg per os il giorno prima dell'esame e il giorno dopo, e associata a idratazione e.v., rispetto alla sola idratazione e.v. L'incidenza di CI-AKI è stata del 12.7% in entrambi i gruppi, senza differenze in termini di mortalità e necessità di dialisi a 30 giorni. Nonostante i limiti dello studio (protocollo di idratazione non rigoroso, CM non standardizzato e popolazione a basso rischio renale), nel contesto dell'estrema eterogeneità dei dati presenti in letteratura gran parte della critica internazionale a interpretato i risultati del trial ACT come una prova pressoché definitiva della sostanziale inutilità della NAC rispetto alla sola idratazione nel prevenire la CI-AKI. Per questa ragione, le linee guida sugli interventi coronarici percutanei dell'American Heart Association pubblicate nel 2011 e quelle dell'ESC sulla rivascolarizzazione miocardica del (2014) hanno declassato l'impiego della NAC ad una classe di raccomandazione III.

### **Strategie non farmacologiche**

Per ridurre il rischio di CI-AKI, soprattutto nei pazienti con grave insufficienza renale preesistente ( $eGFR < 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), sono state recentemente proposte varie modalità di terapia sostitutiva renale (emodialisi (hemodialysis, HD) o

emofiltrazione veno-venosa continua (continuous venous-venous hemofiltration, CVVH), eseguite prima, durante, o dopo la somministrazione del CM. Il presupposto razionale dell'utilizzo di queste terapie deriva da alcune caratteristiche dei CM (piccole dimensioni delle molecole, assenza di legame con le proteine e piccolo volume di distribuzione), che li rendono adatti ad essere rimossi mediante HD e CVVH, con lo scopo di aumentare la clearance globale del CM riducendone la tossicità renale. Una recente meta-analisi ha considerato 11 studi che avevano arruolato nell'insieme 1010 pazienti. In 8 studi era stata utilizzata l'HD convenzionale e in 3 la CVVH o l'emodiafiltrazione periprocedurale (variante dell'HD meglio tollerata dal punto di vista emodinamico). Nonostante la rimozione efficace del CM non si è osservata una significativa riduzione dell'incidenza di CI-AKI rispetto alla normale terapia medica. Peraltro, considerando separatamente le due modalità di terapia sostitutiva renale, con l'HD si è osservato un aumento dell'incidenza di CI-AKI rispetto ai pazienti di controllo (rischio relativo 1.61), mentre con la CVVH si sono evidenziate una riduzione significativa del ricorso all'HD in acuto (rischio relativo 0.22) e una tendenza alla riduzione di CI-AKI (rischio relativo 0.46). Pertanto l'HD, nonostante i presupposti teorici, non si è dimostrata chiaramente vantaggiosa rispetto alla semplice idratazione nella prevenzione della CI-AKI in pazienti con insufficienza renale grave; addirittura talora è stata considerata potenzialmente pericolosa. La CVVH ha dato risultati migliori. Questi possono dipendere dalla peculiarità del trattamento, che garantisce un'ottimale idratazione pre-procedurale e una maggiore stabilità emodinamica durante la procedura rispetto all'HD convenzionale. La stabilità emodinamica è particolarmente utile nei pazienti con grave disfunzione combinata cardiaca e renale. Inoltre è logico ipotizzare che l'eliminazione del contrasto dal circolo possa ridurre la durata dell'esposizione del rene ai suoi effetti tossici.



**Figura 3.** Gestione clinica per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto. CM, mezzo di contrasto; CVVH, emofiltrazione veno-venosa continua; eGFR, filtrato glomerulare stimato; FANS, farmaci anti-infiammatori non steroidei; FE, frazione di eiezione; PCI, procedura coronarica percutanea. Modificata da Marenzi<sup>8</sup>.

## CONCLUSIONI

La CI-AKI è una complicanza significativa nei pazienti sottoposti a procedure cardiologiche che comportino l'uso di CM, ed è correlata a una prognosi sfavorevole sia a breve che a lungo termine, maggior durata dell'ospedalizzazione e maggiori costi di gestione. La CI-AKI si verifica con maggiore incidenza in categorie di pazienti a rischio, quali quelli con CKD, diabete, anemia, emorragie peri-procedurali, instabilità emodinamica, scompenso cardiaco, ed età avanzata. Per le sue importanti implicazioni cliniche ed economiche, la CI-AKI continua a essere un campo di ricerca in continua evoluzione. L'utilità di nuovi biomarcatori nella diagnosi precoce e nella valutazione prognostica di CI-AKI è oggetto di ricerca clinica, e potrebbe influenzare nel futuro prossimo sia la definizione della sindrome che le misure preventive o il successivo monitoraggio.

Per ridurre il rischio di CI-AKI è molto importante individuare i pazienti a rischio, correggere l'instabilità emodinamica peri-procedurale, e sospendere l'assunzione di farmaci nefrotossici. Inoltre nei pazienti a elevato rischio è importante ridurre al minimo il volume del CM, prevederne la quantità massima da somministrare, soprattutto in base al peso e alla funzione renale. Una buona regola è di tenerla al di sotto di 4 ml/kg, oppure mantenendo il rapporto tra il volume totale di CM e la GFR <3.4, comunque non superando i 350 ml (soglia peraltro empirica, non basata su studi specifici) e intervallare le procedure di PCI, quando sia necessario ripeterne, di almeno 72h. Per prevenire la CI-AKI sono stati sperimentati diversi farmaci con diversi meccanismi d'azione. Tuttavia, fino ad oggi nessuno di essi ha dimostrato di prevenire efficacemente la CI-AKI in studi randomizzati condotti su grandi popolazioni. Allo stato attuale si raccomanda:

- l'idratazione con soluzione isotonica salina e.v., alla dose di 1 ml/kg/h a partire da 12h prima della somministrazione del CM e per le successive 24h;
- dimezzare il dosaggio nei pazienti con frazione d'eiezione <35% o in classe NYHA >2 rappresenta la strategia chiave nella prevenzione della CI-AKI e l'unica posta dalle linee guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica in classe di raccomandazione I (Figura 3);
- il trattamento con NAC per os e l'infusione di bicarbonato di sodio sono altre strategie ampiamente studiate, la cui reale utilità è però tuttora in discussione (classe di raccomandazione III nelle linee guida ESC);
- l'utilizzo del bicarbonato di sodio e.v. secondo il protocollo di Merten potrebbe essere riservato alle PCI primarie;
- inoltre potrebbe poi risultare efficace, avendo fornito risultati favorevoli in alcuni studi randomizzati, la somministrazione di statine ad alte dosi e l'impiego dell'acido ascorbico<sup>166</sup>. Infine, per quanto riguarda strategie non farmacologiche di prevenzione, l'emofiltrazione effettuata prima e dopo la procedura si è dimostrata efficace nella prevenzione della CI-AKI, e potrebbe essere considerata un trattamento di routine in pazienti con insufficienza renale grave preesistente (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

## GLI STENT SONO TUTTI UGUALI ? QUALE STENT PER QUALE PAZIENTE.

**Fortunato. Scotto di Uccio**

*Cardiologia UTIC - Emodinamica, Ospedale del Mare ASL NAI*

L'utilizzo di stent medicati, detti a rilascio di farmaco – drug eluting stents (DES) di nuova generazione durante una angioplastica percutanea riduce significativamente il rischio di ristenesi, trombosi da stent e decesso, rispetto ai DES di vecchia generazione o agli stent metallici tradizionali. L'incidenza di ristenesi a 1 e 2 anni tra i 10.551 pazienti con stent DES di nuova generazione è risultata del 2,8% e del 3,9%, rispettivamente, rispetto al 4,0% e 5,8% dei 19.202 pazienti con DES di vecchia generazione (HR 0,62) e al 6,3% e 7,4% dei 64.631 pazienti con BMS (HR 0,29). L'incidenza di trombosi dello stent a 1 e 2 anni tra i soggetti con DES di nuova generazione era rispettivamente di 0,5% e 0,6%, rispetto allo 0,9% e all'1,3% dei pazienti con DES di vecchia generazione (con una riduzione del rischio pari al 43% relativo) e all'1,2% e 1,4% dei BMS (con una riduzione del rischio di trombosi pari al 62%). La mortalità generale tra i 61.351 pazienti sottoposti a impianto di stent è risultata pari al 5,6%. La mortalità era dell'1,9% nei pazienti con DES di nuova generazione, del 3,4% per quelli con DES di vecchia generazione (HR 0,77) e del 6,8% per i BMS (HR 0,55).<sup>1</sup> I benefici clinici dei DES di seconda generazione essendo costituiti da polimeri più biocompatibili che favoriscono nel breve periodo la completa riendotelizzazione degli struts, riducendo così sia nel breve che nel lungo periodo eventi avversi quali la trombosi di stent.

Nel NORTSENT study Sono stati esaminati i dati relativi a 20.663 soggetti sottoposti a PCI in otto centri norvegesi nel corso di 29 mesi. Dei 12425 che soddisfacevano i criteri di eleggibilità dello studio, 9013 (72,5%) sono stati randomizzati a PCI con stent a rilascio di farmaco (nel 96% dei casi everolimus o zotarolimus) o stent metallici. Esito primario valutato: mortalità per tutte le cause e infarto del miocardio non fatale. Gli esiti secondari: rivascularizzazioni, trombosi di stent e qualità di vita. A 6 anni, i tassi dell'esito primario erano del 16,6% nel gruppo trattato con stent medicati e del 17,1% nel gruppo con stent metallici (hazard ratio, 0,98; IC 95% 0,88-1,09; P=0,66). Le rivascularizzazioni erano del 16,5% nel primo gruppo e 19,8% nel secondo (hazard ratio, 0,76; IC 95% 0,69-0,85; P<0,001). Le trombosi di stent erano rispettivamente 0,8% e 1,2% (P=0,0498). Per quanto riguarda la qualità di vita, non sono state rilevate differenze sostanziali tra i due gruppi.

Tra i due tipi di stent, dunque, la differenza principale riguarderebbe il tasso di rivascularizzazioni, che era inferiore nel gruppo di soggetti con stent medicati. **2-3** Nelle ultime linee guida ESC i DES, in classe I livello di evidenza A, vanno utilizzati come unica scelta ed indipendentemente dalla presentazione clinica, in tutti i tipi di lesioni coronariche, in paziente candidati a chirurgia non cardiaca anche nel breve periodo, in concomitanza di una terapia anticoagulante. **4** Tuttavia in pazienti con allergia al nickel, allergia ad ac. acetilsalicilico, alto rischio emorragico già noto, malattia oncologica o interventi di chirurgici non cardiaca non prorogabili entro un mese, e che necessitano di una breve durata della DAPT o di una monoterapia antiaggregante, è possibile eseguire la angioplastica coronarica con l'impianto di

stent a rilascio di ossido nitrico che favoriscono una rapida riendotelizzazione entro un mese, e quindi con un basso rischio di un evento trombotico correlato alla lesione trattata; in tutti i tipi di lesione, ad eccezione dei piccoli vasi ed anche nel setting clinico delle sindromi coronariche acute. **5**

La DAPT è un regime fatto per trattare il paziente e non lo stent impiantato in precedenza, tuttavia il punto più controverso è quando sia necessario prolungare il trattamento con DAPT oltre i 12 mesi nei soggetti con sindrome coronarica acuta sottoposti ad angioplastica. Le linee guida raccomandano nei soggetti con sindrome coronarica acuta un trattamento standard con DAPT di 12 mesi, a prescindere dalla strategia di rivascularizzazione adottata (medica, angioplastica, bypass aorto-coronari). Nei soggetti ad elevato rischio di sanguinamento, si può prendere in considerazione un trattamento ‘breve’ di 6 mesi; mentre nei soggetti che hanno ben tollerato la DAPT senza complicanze emorragiche si può anche pensare di estendere il trattamento oltre i 12 mesi. **6** Tuttavia la sicurezza dei DES di ultima generazione, proprio per la maggiore biocompatibilità, che tradotta in termini clinici significa riduzione della trombosi di stent, è tale che in specifici casi quali sanguinamenti maggiori o necessità di interventi chirurgici non cardiaci non prorogabili, la DAPT può essere interrotta anche dopo 1 mese.

## BIBLIOGRAFIA

1. G. Sarno et al, Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of ‘new-generation’ drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) *European Heart Journal*, Volume 33, Issue 5, March 2012, Pages 606–613.
2. ER Bates. Balancing the Evidence Base on Coronary Stents. *N Engl J Med* August 30, 2016 DOI: 10.1056/NEJMe1610485-
3. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991.
4. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal* 2019; 40, 87–165.
5. P. Tonino et al., TIDES-ACS Trial: comparison of titanium-nitride-oxide coated bio-active-stent to the drug (everolimus)-eluting stent in acute coronary syndrome. ESC Congress 2017
6. Focused update on Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Guidelines, *European Heart Journal* 2018; Volume 39, Issue 3, 213–260.



## GLI ANTIPERTENSIVI SONO TUTTI UGUALI? QUALE IPERTENSIVO PER QUALE PAZIENTE?

**Pasquale Predotti**

*Centro Ipertensione - Dipartimento Cuore - A.O.Universitaria - Salerno*

L'ipertensione arteriosa (IA) è il principale fattore di rischio "identificabile" per le malattie cardio-vascolari ed ormai il mondo scientifico è concorde nel riconoscere i benefici della riduzione dei valori pressori.

Negli ultimi anni, in particolare dopo la pubblicazione della studio SPRINT [1], i target terapeutici da raggiungere sono stati motivi di dibattiti, controversie tanto che le linee guida dell'AHA [2] hanno indicato valori ancora più bassi di quelli poi proposti delle linee guida ESH/ESC [3]. In particolare il limite di 140/90 mmHg (inteso come PA clinica e non come PA domiciliare e/o monitorata riservate alla diagnostica dell'ipertensione mascherata o clinica isolata) precedentemente proposto come target pressorio per la riduzione degli eventi cardio-vascolari maggiori in tutti i pazienti (con danno renale, con pregresso ictus, diabetici etc.) veniva portato a 120/80 nelle linee guida dell'AHA, a 130/80 per le linee guida dell'ESH/ESC in specie per i pazienti ad alto rischio cardio-vascolare ovvero cardiopatia ischemica, pregresso ictus, diabete, scompenso).

Il nostro riferimento saranno ovviamente le linee-guida ESH/ESC.

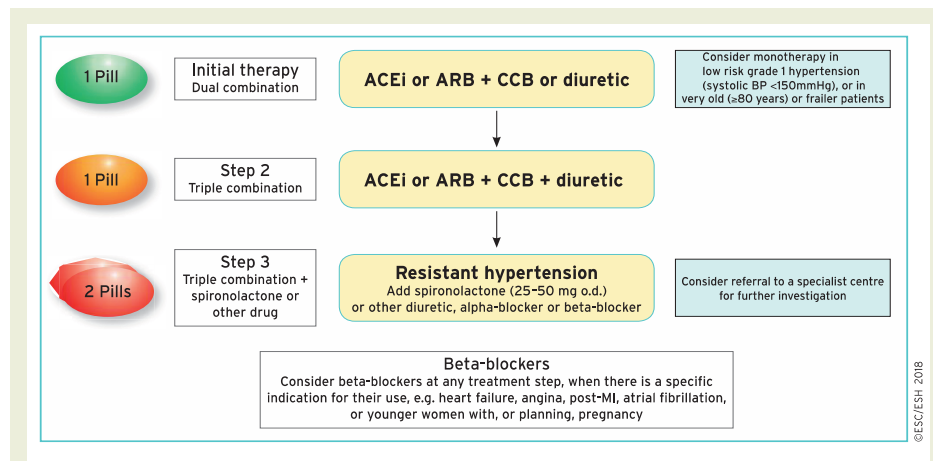
La classificazione in gradi e stadi è ancora quella del 2013. [tab. 1]

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension <sup>b</sup>	≥140	and	<90

In particolare ci sembra importante segnalare le differenze più significative rispetto alle linee-guida 2013:

- E' stato introdotto il calcolo del grado del rischio cardio-vascolare in specie per identificare i pazienti a rischio molto alto
- I valori di PA normale alta vanno trattati se trattasi di pz. ad elevato rischio cardio-vascolare in particolare se affetti da cardiopatia ischemica.

- La terapia farmacologica “deve” essere presa in considerazione se la PA è in grado 1 (140-159 mmHg) anche nel pz. > 65 aa e anche in quello di > 80 aa se il trattamento è ben tollerato.
- Si raccomanda di mantenere i valori della PA sistolica tra 130-120 mmHg (tranne che nei paziente affetti da I.R.C.); e quelli della PA diastolica sempre minore di 80 mmHg.
- L’inizio del trattamento farmacologico è consigliato con una associazione precostituita ovvero single pill combination (SPC). [tab 2]



Ma ovviamente non si può assolutamente generalizzare ed applicare queste indicazioni alla totalità dei pazienti ipertesi specie quando consideriamo le co-morbilità che devono guidare in maniera “ragionata” la scelta del o dei farmaci più adatti per quel paziente.

Per tale motivo abbiamo scelto tra le tante co-morbilità quella che frequentemente si riscontra nella pratica clinica e che richiede scelte molto attente; poi due tipi di popolazioni di ipertesi, quella di pazienti provenienti dal sub-Sahara che ormai sempre più spesso frequentano i nostri ambulatori e quella delle donne in gravidanza.

### Pazienti con Insufficienza Renale Cronica (IRC).

L’IA è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo ma soprattutto per il peggioramento della malattia renale indipendentemente dalla patogenesi. Numerosi studi e trial di intervento hanno dimostrato la riduzione della morbilità e della mortalità per tutte le cause con la riduzione dei valori pressori. Tutti i pazienti affetti da IRC (dal II stadio in poi) dovrebbero ricevere le indicazioni per le modifiche dello stile di vita (in particolare dieta povera di sali e negli stadi più avanzati della malattia dieta ipoproteica) e per l’inizio del trattamento farmacologico quando i valori della PA sono > 140/90 mmHg.

Inizialmente la scelta può ricalcare le indicazioni delle linee-guida; è assolutamente controindicata l'associazione ACE-I/Sartani; se la eGFR è < 30ml/min vanno sospesi i diuretici tiazidici (HCTZ, Clortalidone) e sostituiti con i diuretici dell'ansa (Furosemide).

Nelle fasi avanzate della malattia il rischio di ipoperfusione renale legato alla terapia ipotensivante potrebbe essere ulteriormente peggiorata dall'uso degli inibitori del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) che i nefrologi sconsigliano.

Infine sottolineiamo come ormai c'è accordo della comunità internazionale che i valori pressori non devono essere minori di 130/80 mmHg.

### **Pazienti di razza negra.**

E' noto (specie dagli studi effettuati nei pazienti Afro-Americani) che nelle popolazioni di origine negroide (da noi soprattutto i sub-Sahariani) rispetto a quella di origine caucasica l'ipertensione ha maggiore prevalenza, incidenza e complicanze per la presenza di diversi fattori genetici, ambientali, ereditari [4]. In questi pazienti l'approccio terapeutico deve iniziare dalle modifiche dello stile di vita, in particolare la restrizione di sale è particolarmente importante (trattasi di soggetti quasi sempre sodio-sensibili). Nella scelta della terapia farmacologica si deve considerare che trattasi di soggetti con una maggiore prevalenza di una condizione a "bassa renina" e perciò i farmaci inibitori del RAAS hanno una ridotta risposta ipotensivante e perciò la scelta deve cadere sui Calcio-antagonisti (preferibilmente i diidropiridinici) e i diuretici (trattasi di soggetti con la condizione di "alto volume" circolante [5]).

### **Ipertensione in gravidanza**

L'IA in gravidanza è presente nel 5-10% e rimane la causa maggiore di morbilità e mortalità materna, fetale, perinatale.

Il grado di ipertensione in gravidanza è classificato come lieve (PA 140-159/90-109 mmHg) o severa (PA  $\geq$  160/110 mmHg).

In gravidanza esistono diverse forme di IA; quelle comunemente accettate sono:

- Ipertensione pre-esistente
- Ipertensione gestazionale
- Ipertensione pre-esistente con sovrapposta ipertensione gestazionale con proteinuria (intesa come > 300mg/24h)
- Pre-Eclampsia (sindrome HELLP)

L'obiettivo del trattamento dell'IA in gravidanza è quello di ridurre i rischi di importanti complicanze sia materne che fetali.

Le LG ESH/ESC raccomandano l'inizio del trattamento:

- in tutte le gravide con PA > 150/95mmHg
- nelle gravide con ipertensione gestazionale (con o senza proteinuria) e con IA già associata a

- danno d'organo se PA > 140/90mmHg
- il target del trattamento sarà PA < 140/90mmHg

Nonostante l'assoluta mancanza di trial clinici l'alfa-metil-dopa rimane il farmaco di prima ed assoluta scelta; labetalolo, Ca++antagonisti diidropiridinici possono essere usati. Si segnalano l'assoluta controindicazione all'uso di farmaci inibitori del SRAA (effetti sul feto e nel neonato) e l'uso dell'atenololo (possibile insorgenza di bradicardia fetale).

Segnaliamo infine, come pochi anni or sono una ricerca pubblicata su NEJM non evidenziava alcuna differenza tra un trattamento intensivo rispetto ad uno meno intensivo [4].

Relativamente all'ipertensione di grado severo segnaliamo come valori di PA > 170/110mmHg (emergenza) richiedano l'immediato ricovero in ambiente ospedaliero. In queste pazienti il trattamento parenterale (anche poi seguito da quello per os) prevede la somministrazione e.v. di labetalolo (< 800mg/24h), idralazina (non disponibile in Italia) e urapidil. Se all'Eclampsia si associa un quadro di congestione polmonare (EPA) è consigliabile l'uso di nitrati e.v.

Comunque in assoluto l'espletamento del parto rimane l'indicazione immediata ed assoluta se compaiono disturbi visivi e/o dell'emostasi (elevatissimo rischio di coagulazione intravasale disseminata).

La tab. 3 mostra un riepilogo di quanto detto

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In women with gestational hypertension, pre-existing hypertension superimposed by gestational hypertension, or with hypertension and subclinical organ damage or symptoms, initiation of drug treatment is recommended when SBP is $\geq 140$ mmHg or DBP $\geq 90$ mmHg.	I	C
In all other cases, initiation of drug treatment is recommended when SBP is $\geq 150$ mmHg or DBP is $\geq 95$ mmHg.	I	C
Methyldopa, labetalol, and CCBs are recommended as the drugs of choice for the treatment of hypertension in pregnancy. <sup>447,448</sup>	I	B (methyldopa)
	I	C (labetalol or CCBs)
ACE inhibitors, ARBs, or direct renin inhibitors are not recommended during pregnancy.	III	C
SBP $\geq 170$ mmHg or DBP $\geq 110$ mmHg in a pregnant woman is an emergency, and admission to hospital is recommended.	I	C
In severe hypertension, drug treatment with i.v. labetalol, oral methyldopa, or nifedipine is recommended.	I	C
The recommended treatment for hypertensive crisis is i.v. labetalol or nicardipine and magnesium.	I	C
In pre-eclampsia associated with pulmonary oedema, nitroglycerin given as an i.v. infusion is recommended.	I	C
In women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia, delivery is recommended at 37 weeks. <sup>453</sup>	I	B
It is recommended to expedite delivery in pre-eclampsia with adverse conditions, such as visual disturbances or haemostatic disorders.	I	C

## BIBLIOGRAFIA

1. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373:2103–2116.

2. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults Paul K. Whelton, MB, MD, MSc, FAHA, Robert M. Carey, MD, FAHA, et al Journal of the American College of Cardiology November 10.1016/j.jacc.2017.11.0062017DOI
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) Bryan Williams (ESC Chairperson), Giuseppe Mancia (ESH Chairperson) et al European Heart Journal (2018) 00, 1–98 doi:10.1093/eurheartj/ehy339
4. Whelton PK, Einhorn PT, et al Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. Hypertension 2016;68:1066–1072.
5. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril [SEP] Wright JT Jr, Dunn JK, et al JAMA 2005;293:1595–1608. [SEP]
6. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. Laura A. Magee, M.D., Peter von Dadelszen, M.B., Ch.B., D.Phil et al N Engl J Med Volume 372:407-417 January 29, 2015

## I FATTORI DI RISCHIO DELLE MALATTIE CARDIO-CEREBRO-VASCOLARI SONO TUTTI UGUALI?

**Eduardo Capuano, Rocco Capuano, Vincenzo Capuano.**

*Azienda Ospedaliera Universitaria di Salerno - Unità Operativa di Cardiologia e  
UTIC – Ospedale di Mercato S. Severino*

I fattori di rischio delle malattie cardio-cerebro-vascolari sono ampiamente noti. Numerose società scientifiche<sup>(1,2)</sup> raccomandano una attenta valutazione della loro presenza in quanto determinanti decisionali nella gestione della terapia: la loro presenza induce un atteggiamento più aggressivo nella cura dei singoli fattori. Non è però facile valutare il “peso” di un singolo fattore di rischio nel determinare la malattia e nella prognosi della stessa. Il loro impatto sulla malattia non è certamente uguale per tutti i fattori di rischio ed è influenzato da più variabili. Le componenti che condizionano il “peso” di un fattore di rischio sono varie, quelle che sicuramente hanno l’influenza maggiore sono: il rischio relativo, la prevalenza, la capacità dei farmaci di limitarne gli effetti.

### **Rischio relativo:**

Il rischio relativo (la probabilità che un soggetto, appartenente ad un gruppo esposto a determinati fattori, sviluppi la malattia, rispetto alla probabilità che un soggetto appartenente ad un gruppo non esposto sviluppi la stessa malattia) dei fattori che influenzano gli eventi cardiovascolari è stato riportato in più studi. Lo studio Interheart<sup>(3)</sup> ha, per esempio, analizzato il “peso” dei fattori di rischio nel determinare l’infarto del miocardio, indicando nelle dislipidemie il fattore di rischio a maggiore impatto.

Analogamente lo studio Interstroke<sup>(4)</sup> ha identificato nell’ipertensione arteriosa il fattore di rischio a maggior “peso” per l’ICTUS. Con il tempo abbiamo imparato che i fattori di rischio che hanno un maggior rilievo per gli eventi cardio-cerebro-vascolari sono sicuramente l’ipercolesterolemia-LDL, il fumo di sigaretta, il diabete mellito e l’ipertensione arteriosa, ma da tenere in opportuna considerazione sono anche i fattori psicosociali, che vengono spesso trascurati perché più difficilmente quantizzabili.

### **Rischio di popolazione**

Se il rischio relativo è fondamentale nella valutazione del rischio globale nel singolo paziente, il computo del rischio di popolazione (si calcola incrociando il rischio relativo con la prevalenza nella popolazione) è nodale nel disegno di interventi sul territorio.

Effettuando questa analisi ci si accorge che l’impatto dei singoli fattori di rischio nella popolazione assume un peso molto diverso dal valore calcolato come rischio relativo. Per es. il fattore di rischio a maggior influenza nella popolazione occidentale, nello studio Interheart<sup>(3)</sup> è risultato l’obesità, che ha un rischio relativo decisamente inferiore ai fattori di rischio classici, ma una prevalenza di gran lunga più importante nelle nostre popolazioni. La stessa obesità assume un peso rilevante anche se si valuta il rischio di popolazione per ICTUS<sup>(4)</sup>.

### **Prevalenza di un fattore di rischio**

Da ciò deriva che la prevalenza dei fattori di rischio è una determinante importante nel calcolare il “peso” di un fattore come causa di malattia in un territorio, per cui è evidente che ogni sforzo debba essere fatto per contenere sempre più la prevalenza dei singoli fattori.

### **Età della popolazione di intervento**

Allo stesso modo nel momento in cui si decide di intervenire in una popolazione è fondamentale conoscerne l'età. In studenti universitari, per esempio, è poco utile ricercare gli ipertesi e i diabetici mentre è molto più adatto andare alla ricerca dei pazienti con sindrome metabolica, perché saranno loro i futuri ipertesi e/o i futuri diabetici. Viceversa in una coorte di cinquantenni sarà molto più valido individuare precocemente i soggetti ipertesi e diabetici.

Per gli anziani i fattori di rischio rimangono gli stessi, ma con prevalenze diverse rispetto alla popolazione più giovane (il diabete e l'ipertensione arteriosa incrementano con l'età) mentre l'insufficienza renale, diventa una determinante con “peso” molto rilevante, per l'elevata prevalenza e l'alto rischio relativo.

Un recente studio<sup>(5)</sup> ha dimostrato come l'assenza di calcificazioni coronariche documentata da uno score molto basso o pari a zero, il riscontro di concentrazioni plasmatiche basse di galectina-3 o l'assenza di placche carotidee consentono di rivalutare il rischio cardiovascolare dei pazienti di età avanzata, collocandolo a livelli sufficientemente bassi da escludere la necessità di un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante.

### **La terapia**

L'obiettivo di contenere i fattori di rischio è ovviamente legato allo stile di vita adottato, ma anche alla capacità dei farmaci di ridurre il fattore di rischio in esame. Le terapie non sono tutte uguali in tal senso e i numerosi studi ad esse dedicati hanno ampiamente documentato le differenze. Per esempio è ormai ampiamente noto il rapporto diretto tra riduzione di Colesterolemia-LDL e riduzione del rischio, con scarsi effetti collaterali legati alla terapia<sup>(6)</sup>, tanto che in più studi è stato documentato che l'ipercolesterolemia, se trattata, può non costituire più una variabile determinante per gli eventi<sup>(7)</sup>. Non è così, ovviamente, per l'ipertensione arteriosa dove le tante incertezze ad essa collegata rendono ancora non condivisi totalmente i target e l'approccio terapeutico. Basti pensare alle differenze che esistono tra le linee guida americane ed europee<sup>(2,8)</sup>. Gli studi condotti dall'ISS<sup>(9)</sup> sul rischio globale hanno dimostrato come l'essere iperteso, anche se trattato e a target, implica comunque un rischio residuo del quale tenere conto. Per il diabete mellito abbiamo visto negli ultimi anni come si sia passato da una terapia inefficace a ridurre il rischio cardiovascolare (tanto che era più utile nel diabetico la terapia con statine che con farmaci ipoglicemizzanti) a terapie in grado di ridurre non solo il rischio di eventi cardiovascolari, ma anche la mortalità totale. Infine ci sono dei fattori (per es. iperuricemia e iperomocisteinemia) i cui valori pur correlando con gli eventi

**Tabella 1 Differenze di genere nella presentazione clinica delle malattie CV (da Regitz-Zagrosek V.<sup>(11)</sup>)**

Sintomi e caratteristiche	Differenze F/M
Sintomi di infarto miocardico e angina	“Angina tipica” meno frequente nelle donne; più spesso: nausea, vomito
Sensibilità e specificità di ECG sotto sforzo	< F
Mortalità post-IMA	> F
Complicazioni (sanguinamento PCA, trombolisi)	> F
Cardiomiopatie	F < M cardiopatia ipertrofica; cardiopatia da stress più frequente nella donna.
Cardiopatia e/o coronaropatia diabetica	Maggior rischio nella donna diabetica.
Ipertrafia ventricolare sinistra	Più tardiva ma con rischio maggiore nella donna
Funzione ventricolare nella cardiopatia ischemica	< disfunzione sistolica > disfunzione diastolica nelle donne
ECG e aritmie	QT più lungo, maggiore incidenza della sindrome del QT lungo e tachicardia nelle donne
Frequenza cardiaca a riposo	> F

cardiovascolari e pur essendo ridotti da terapia adeguata non si traducono in una concreto calo degli eventi.

### **Differenze di genere**

Le donne sviluppano la patologia CV con un “ritardo” di circa 10 anni rispetto all’uomo, a causa del declino degli ormoni sessuali femminili dopo la menopausa. Inoltre le manifestazioni cliniche nella donna risultano atipiche e quindi molto frequentemente sottovalutate dal personale sanitario (Tab. I). La sottostima dell’incidenza di patologie CV nella donna ha suggerito l’osservazione paradossale che “forse il più importante fattore di rischio di cardiopatia ischemica nelle donne è la percezione sbagliata che la cardiopatia ischemica non sia una malattia delle donne”. L’*American Heart Association* in un’indagine del 2004 sull’attitudine e la conoscenza al riguardo dimostrava come più del 50% delle donne intervistate non sapesse che le malattie cardiovascolari fossero la prima causa di morte nel sesso femminile. Solo il 13% rispose correttamente. I fattori di rischio legati allo stile di vita implicati nella patogenesi delle patologie CV non presentano importanti differenze di genere: fumo, BMI, alimentazione, attività fisica, alcol risultano i



principali determinanti della salute sia nel sesso maschile sia femminile. Certo che l'impatto sulla salute non è esattamente lo stesso. Nello studio Interheart<sup>(10)</sup> l'ipertensione [2,95 (2,66-3,28) vs 2,32 (2,16-2,48)], il diabete mellito [4,26 (3,68-4,94) vs 2,67 (2,43-2,94)], l'attività fisica [0,48 (0,41-0,57) vs 0,77 (0,71-0,83)] e l'uso moderato di alcol [0,41 (0,34-0,50) vs 0,88 (0,82-0,94)] hanno mostrato un effetto significativamente differente tra donne e uomini sul rischio di IMA. La menopausa trasforma la donna in un soggetto ad alto rischio di eventi cardiaci futuri. Per anni la medicina clinica ha utilizzato modelli declinati in prevalenza al maschile curando le donne come gli uomini. Occorrono invece studi specifici per comprendere meglio la patologia coronarica e le sue diversità di genere, così come politiche "ad hoc" per promuovere un trattamento più aggressivo dei fattori di rischio nelle donne, affinché in post-menopausa ci sia un minor grado di disabilità.

### **Conclusioni**

Appare evidente che i fattori di rischio cardio-cerebro-vascolare non siano tutti uguali e il loro "peso" potrà essere valutato in modo opportuno solo conoscendo tutte le variabili ad esso legate a seconda delle condizioni in cui si sta operando. Questa valutazione dovrà essere fatta in modo attento continuo nel tempo.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Catano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, et al: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 2016; Volume 37: 2999–3058.
- 2) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Journal of Hypertension* 2018, 36:1953–2041
- 3) Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
- 4) O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al.: Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388: 761-765
- 5) Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, Mehran R, Baber U, Sartori S, Falk E. Negative Risk Markers for Cardiovascular Events in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9; 74(1):1-11

- 6) Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA: Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1566-1579.
- 7) Capuano V, Marchese F, Capuano R, Torre S, Iannone AG, Capuano Ed, Lamaida N, Sonderegger M, Capuano Er: Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *J Cardiovasc Med*. 2017 Mar;18(3):159-164
- 8) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e140-e1444
- 9) Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, et al., per il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE: La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità* 2004; 40(4).
- 10) Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. *Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study*. *Eur Heart J* 2008; 29:932-40.
- 11) Regitz-Zagrosek V: Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5(5):425-38.

## ACIDO URICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

**Rosamaria Grompone**

*S.C. Cardiologia-Utic Ospedale San Luca Vallo della Lucania*

Tredici milioni di Italiani hanno elevati valori di acido urico. Esso è un prodotto del metabolismo delle purine (adenina e guanina) ed in condizioni fisiologiche viene eliminato a livello renale. L'acido urico è stato considerato, per molti decenni, esclusivamente come un potente agente anti-ossidante in grado di fungere da scavenger intra-cellulare dell'eccesso di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), che sono presenti in condizioni di aumentato stress ossidativo. In realtà, molteplici dati clinici e sperimentali suggeriscono che quando i livelli plasmatici di acido urico raggiungono valori sovra-fisiologici, esso è in grado di esplicare azioni pro-ossidanti, inducendo un'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno ed una serie di altre alterazioni che risultano potenzialmente dannose per la parete vascolare ed altri tessuti. Il ruolo dell'acido urico, dei suoi livelli plasmatici e dei suoi depositi articolari e tissutali, come fattori di rischio cardiovascolare nel corso degli ultimi anni è stato oggetto di attivo dibattito senza che si sia raggiunto un consenso generale in senso affermativo o negativo, probabilmente in ragione del fatto che il problema è stato spesso affrontato in maniera mono-disciplinare, come elemento di indagine associato o collaterale allo studio di un altro obiettivo e considerando come livello di potenziale induzione del rischio cardiovascolare lo stesso che risulta efficace nell'ambito della patologia articolare. Innumerevoli studi infatti mostrano che l'acido urico risulta una minaccia per il cuore e la circolazione. L'acido urico è un fattore di rischio cardiovascolare corresponsabile di 4 infarti su 10, soprattutto in chi ha già ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa ed iperglicemia. L'iperuricemia, sia nelle forme primitive sia nelle forme secondarie, è dovuta a un'aumentata sintesi dell'acido urico o a una sua ridotta escrezione renale, o combinate tra loro. La prevalenza dell'iperuricemia sia senza che con depositi di urato monosodico (gotta) è progressivamente aumentata nel corso degli ultimi anni principalmente a causa dell'iperalimentazione (soprattutto cibi ricchi di fruttosio e/o purine). In Italia la prevalenza dell'iperuricemia nell'arco temporale di 5 anni è aumentata di circa il 40% mentre quella della gotta è aumentata di circa il 36%. Secondo i più recenti studi l'iperuricemia, malattia metabolica e multisistemica che spesso colpisce gli uomini di mezza età ed anziani e le donne in post-menopausa, è legata ad un incremento del rischio cardiovascolare se si supera il livello di 6 mg/dl: per ciascun milligrammo di acido urico in più aumenta, in modo tendenzialmente lineare, fino al 26% il rischio di gravi problemi cardiovascolari e cresce del 22% il pericolo di ictus

indipendentemente dal sesso, dal gruppo etnico di appartenenza e dalla presenza di condizioni cliniche associate. Le evidenze scientifiche che si sono andate accumulando nel corso degli ultimi anni dimostrano in modo convincente l'esistenza di una relazione diretta tra livelli circolanti di acido urico e tutte le fasi del continuum cardiovascolare che va dalla esposizione ai diversi fattori di rischio cardiovascolare, alla comparsa di danno d'organo e quindi all'insorgenza di eventi cardiovascolari, cerebrali e renali. L'eccesso di acido urico inoltre aumenta il rischio di ipertensione arteriosa e danni renali e quasi triplica la probabilità di diabete tanto che studi sperimentali suggeriscono che l'iperuricemia possa essere un fattore di rischio più temibile del colesterolo. Il quesito reale è se l'iperuricemia sia causa o effetto di queste malattie. I cristalli di urato monosodico ( la cui formazione è data dall'iperuricemia cronica) si depositano sulla parete dei vasi aumentando la possibilità di formazione della "placca" aterosclerotica, a cui contribuiscono anche i processi di sintesi dell'acido urico portando alla formazione di una grossa quantità di sostanze ossidanti che alterano l'endotelio della parete dei vasi rendendoli più suscettibili alla comparsa di aterosclerosi. Sono stati segnalati inoltre casi di pazienti con iperuricemia cronica e deposito di cristalli di urato monosodico a livello della valvola aortica e anche coinvolgimento della valvola mitrale e polmonare. E' stato dimostrato che gli uomini con iperuricemia cronica e deposito di cristalli di urato monosodico hanno rispetto agli uomini senza tale deposito un aumentato rischio del: 28% di morte per tutte le cause, 38% di morte per malattie cardiovascolari, 55% di morte per malattia coronarica, 59% di infarto miocardico non fatale. Essenziale è la terapia ipouricemizzante che ha l'obiettivo di ridurre l'iperuricemia per favorire la dissoluzione dei cristalli di urato e prevenirne la formazione mantenendo i livelli di acido urico sierico al di sotto di 6 mg/dl. Importante risulta anche la riduzione di alcool, di cibi ricchi in purine ed il consumo di bevande edulcorate con fruttosio in quanto questo zucchero favorisce la produzione di acido urico. La xantina-ossidasi risulta il target cruciale nel meccanismo di azione dei farmaci ipouricemizzanti. In conclusione i meccanismi fisiopatologici sottesi alla relazione tra iperuricemia con e senza depositi e le malattie cardiovascolari, renali e metaboliche comprendono:

- disfunzione vascolare indotta dall'acido urico
- alterazioni metaboliche indotte dall'acido urico
- iperattività (genetica e indotta) della xantina-ossidasi o eccesso di substrato enzimatico per la xantina ossidasi (fruttosio, purine)
- microinfiammazione da depositi di urato monosodico

L'inibizione potente e selettiva della xantina ossidasi si configura, quindi, come la strategia ipouricemizzante più efficace nell'ottica di una possibile protezione cardiovascolare, renale e metabolica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Borghi C, Desideri G, Degli Esposti L, et al. L'evoluzione delle conoscenze su acido urico. Update su gestione clinica, assetto biochimico e bilancio farmacoeconomico. Sinergie Edizioni Scientifiche 2014
2. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:29-42.
3. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114(25):2850-70
4. Feig D, Madero M, Jalal D, et al. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr*. 2013 May; 162 (5): 896-902.
5. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010; 120(6):1791-1799.
6. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000; 36 (6): 1072-8.
7. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin. Chim Acta*. 2008; 392: 1-7.
8. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA*. 1897; 29: 261-62.
9. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann. Intern Med*. 1951; 34:1421-1431.
10. Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev*. 2011; 19:265-271
11. Goicoechea m, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:1388-1393.
12. Muir SW, Harrow C, Dawson J et al. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2008; 39:3303-3307.
13. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 170-180.
14. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003; 41:1183-1190.

15. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2888-2897
16. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2004; 94:932-935.

## IL DIABETICO IN CARDIOLOGIA

**Luisa De Gennaro, Pasquale Caldarola**  
*Cardiologia –UTIC Osp. San Paolo Bari*

### **Patogenesi diabete e patologie aterosclerotiche cardiovascolari (ASCVD)**

L'iperlipidemia, l'insulino resistenza e l'iperinsulinemia (le principali alterazioni del diabete), contribuiscono allo sviluppo delle (ASCVD) in particolare alla cardiomiopatia ischemica all'ipertensione arteriosa o alla cardiopatia ipertensiva, e alla cardiopatia diabetica mediante una serie di alterazioni del metabolismo, della funzione e della struttura cellulare oltre che mediante l'attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone. Sia la cardiopatia ischemica che quella ipertensiva e diabetica possono poi evolvere nello scompenso cardiaco (1).

### **Epidemiologia Diabete e ASCVD**

Dal 1998, quando su New England Journal of Medicine venivano pubblicati i dati della popolazione di Finnish, il diabete è stato considerato non un semplice fattore di rischio ma un equivalente coronarico, considerando il paziente diabetico senza patologia cardiovascolare manifesta come avente lo stesso rischio di un paziente non diabetico con pregresso infarto miocardico.

Questi dati sono stati recentemente rivisti per cui solo i pazienti con diabete da oltre 10 anni o con diabete severo (es. con albuminuria o insulino dipendente) hanno un rischio che si avvicina a quello dei pazienti non diabetici che hanno già avuto eventi cardiovascolari (2-4).

Questa stretta associazione tra diabete e ASCVD spiega perchè circa 2/3 delle morti nei pazienti diabetici siano dovute a cause cardiovascolari (in particolare nelle donne) (5-6).

### **Quadro clinico e prognosi ASCD nel paziente diabetico**

ASCVD del diabetico si presenta con un quadro più severo: calcium score più elevato a livello coronarico, maggior numero di coronarie coinvolte, maggior numero di segmenti malati, maggior percentuale di placche ostruttive (7-9).

Nel momento in cui si verifica un evento, inoltre, questo è gravato da un maggior numero di complicanze: più vasta area infartuale, maggior percentuale di trombosi di stent, maggior numero di sanguinamenti (10-12), più elevata mortalità a breve e lungo termine (13-14).

### **Quadro clinico e prognosi scompenso nel paziente diabetico**

Secondo i dati del ESC heart failure long term registry non solo quando i pazienti diabetici vengono ricoverati per sindrome coronarica acuta ma anche quando vengono ricoverati per scompenso cardiaco acuto presentano una prognosi peggiore del paziente non diabetico sia in termini di mortalità intraospedaliera che di mortalità ad un anno per tutte le cause e mortalità ad un anno per cause cardiovascolari e re-ospedalizzazioni.

Non solo il paziente con scompenso cardiaco acuto ma anche il paziente con scompenso cardiaco cronico affetto da diabete presenta prognosi peggiore. (15-16)

### **Prevenzione e trattamento ASCVD e scompenso cardiaco nel diabetico**

Per prevenire ASCVD nel diabetico e' molto importante lo screening della coronaropatia e il calcium score ha dimostrato di essere la metodica più accurata (17), sia il trattamento dei concomitanti fattori di rischio con particolare attenzione al raggiungimento dei target suggeriti dalle più recenti linee guida, considerando che proprio i pazienti diabetici avranno maggior beneficio dall'utilizzo di approcci terapeutici più aggressivi (18-21).

Quando purtroppo l'evento si verifica e il paziente si ricovera per sindrome coronarica acuta (SCA) è fondamentale:

- ricercare la presenza di diabete e pre-diabete poiché 7/10 pazienti hanno disglicemia, il 38% diabete conclamato il 41% pre-diabete (22);
- Gestire la terapia antidiabetica: con insulina rapida e a lento rilascio (evitare metformina) mantenendo i valori glicemici tra 140 e 180 e monitorando più volte al giorno la glicemia (consigliato monitoraggio a 7 punti ovvero prima dei pasti, post prandiale e serale).
- Indirizzare il paziente in post-dimissione al diabetologo per la prescrizione dei nuovi antidiabetici orali appartenenti alla classe degli agonisti dei recettori del Glucagone like peptide-1 (GLP-1 RA) o alla classe degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo-2 (SGLT-2) che, non solo hanno dimostrato di essere sicuri per il sistema cardiovascolare, ma addirittura di ridurre gli eventi CV.

In particolare Liraglutide, nel trial LEADER, ha dimostrato di ridurre del 13% il primary outcome (morte per cause CV, infarto miocardico non fatale e stroke non fatale), del 22% il rischio di morte CV e del 15% la mortalità per tutte le cause, mentre l'Empaglifozin, nel trial EMPA-REG outcomes, ha ridotto il rischio di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35% e Cavagliflozin, nel CANVAS, ha ridotto gli eventi CV del 14%.

Alla luce di questi dati, il recente documento dell'ACC, pubblicato nel 2018, suggerisce di utilizzare queste 2 classi di farmaci in tutti i diabetici tipo 2 che hanno già ASCVD manifesta, auspicando una stretta interazione tra diabetologo e cardiologo (23-26).

I GLP-1 RA, avendo recettori distribuiti anche a livello cardiaco, migliorano la funzione endoteliale, aumentando la produzione di nitrossido (NO), riducono l'area infartuale, migliorano il preconditionamento ischemico e l'uptake di glucosio da parte del miocardio e la funzione sistolica del ventricolo sinistro (27).

Tra i potenziali meccanismi che invece spiegano gli effetti benefici di SGLT-2 sul sistema cardiovascolare vi sono: riduzione dello stress ossidativo, riduzione del peso corporeo, dell'obesità viscerale e della pressione arteriosa, diuresi osmotica e natriuresi e protezione cardiorenale (28).

Questi effetti favorevoli sono in parte attribuibili all'azione di SGLT-2 su scambiatore NA-H sia a livello cardiaco (isoforma1) che a livello renale (isoforma 3).

Quando lo scambiatore viene attivato (da norepinefrina, angiotensina, aldosterone, neprilina, adiponektina) aumenta l'ipertrofia e la fibrosi miocardica a livello



cardiaco e la ritenzione di sodio a livello renale, fattori che favoriscono la progressione di scompenso cardiaco (lo scambiatore NA-H a livello cardiaco determina accumulo di Ca che è dannoso); inoltre favoriscono la ridotta sensibilità ad insulina e le complicanze micro e macrovascolari favorendo il peggioramento del diabete. (29)

Inoltre SGLT-2, ma anche GLP-1, possono agire sul grasso epicardico che contribuisce alla patogenesi dello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata e il cui accumulo è favorito da infiammazione ed obesità . Aspettiamo i dati dei trial in corso in HFrEF DELIVER con dapagliflozin ed EMPEROR-reduced con empagliflozin (30).

### BIBLIOGRAFIA

1. Wang L et al Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations *Circulation* 2016; 133:2459-2502
2. Haffner SM et al Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction *NEJM* 1998; 339:229-234
3. *J of General Internal Medi* 2016; 314:387—93
4. *Am Heart J* 2017; 181:43-51
5. Bell DS Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes *Diabetes Care* 2003; 26:2433-41
6. Rap Kondapally Seshasai et al Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death *NEJM* 2011; 364:829-841
7. Wong ND Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology *Nat Rev Cardiol* 2014 ; 11:276-289
8. Norhammar et al Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:585-91
9. Maffei E et al Assessment of coronary artery disease and calcified coronary plaque burden by computed tomography in patients with and without diabetes mellitus *Eur Radiol* 2011; 21:944-953
10. Edsfeldt A et al Impaired fibrous repair: a possible contributor to atherosclerotic plaque vulnerability in patients with type II diabetes *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34:2143-2150

11. Ferreiro JL et al Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome  
Circulation 2011; 123:798-813
12. De Luca G et al Impact of diabetes on long-term outcome after primary  
angioplasty: insights from the DESERT cooperation Diabetes Care 2013; 1020-1025
13. Radke PW et al Diabetics with acute coronary syndrome: advances, challenges,  
and uncertainties Eur Heart J 2010; 31:2971-3
14. JAMA 2007 ; 298 :265-75
15. Eur Heart J 2016; doi: 10.1002/ejhf.679
16. Johansson I et al Prognostic Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in  
Ischemic and Nonischemic Heart Failure JACC 2016; 68:1404-16
17. Silverman et al Potential implications of coronary artery calcium testing for  
guiding aspirin use among asymptomatic individuals with diabetes Diabetes Care  
2012; 35 624-626 2017
18. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA  
Guidelines for detection, evaluation and management of high blood pressure in  
Adults
19. 2018 ESC/ESH for management of arterial hypertension
20. HA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA  
Guidelines on the management of blood cholesterol
21. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidemia
22. Arnold SV Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with  
an acute myocardial infarction Am Heart J 2014; 168: 466-470
23. Marso SP et al Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes  
NEJM 2016; 375:311-322
24. Zinman B et al Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type  
2 Diabetes N Engl J Med 2015; 373:2117-2128
25. Neal B et al Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2  
Diabetes N Engl J Med 2017; 377:644-657
26. DAS SR et al ACC Expert Consensus Decision Pathway on novel therapies for  
Cardiovascular risk reduction in patient with type 2 diabetes and Atherosclerotic  
Cardiovascular Disease JACC 2018

27. Grive Br et al Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control *J Pharmacol* 2009; 157: 1340-51
28. Pham D et al Impact of empagliflozin in patients with diabetes and heart failure *Trends in Cardiovascular Medicine* 2017; 144-151
29. Packer M Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus With That of Heart Failure *Circulation* 2017; 136:1548-1559
30. *JACC* 2018; 71: 2360-72



## **5. PROBLEMATICHE PROFESSIONALI ED ASSISTENZIALI**

- Momenti di cuore. Riflessioni su Società, Sanità e Cardiologia.

**GIOVANNI GREGORIO**

- Il paziente fragile in Cardiologia

**RAFFAELE ROTUNNO**

- Equità e sostenibilità in cardiologia

**GIUSEPPE ROSATO**

- Perché la telecardiologia stenta a decollare ?

**ANDREA CAMPANA**

- L'imaging cardiovascolare: tra presente e futuro, costi e benefici

**PIO CASO**

- Aggiornamento, Formazione ed Educazione Continua in Medicina

**GERARDO GALLO**

- Il Counseling infermieristico

**ANTONIO ELIA**

- Il futuro dell'infermiere in Cardiologia

**ENRICO GNARRA**

- E' vero che i cardiologi non amano i farmaci generici?

**DOMENICO MICELI**



**MOMENTI DI CUORE**  
**RIFLESSIONI SU SOCIETÀ', SANITÀ' E CARDIOLOGIA**

**Giovanni Gregorio**

*S.C. Cardiologia-Utic Ospedale San Luca Vallo della Lucania*

*«L'uomo non è niente altro che quello che progetta di essere; egli non esiste che nella misura in cui si pone in atto; non è, dunque, niente altro che la somma dei suoi atti, niente altro che la sua vita. Da questo possiamo comprendere perché la nostra dottrina faccia orrore a un certo numero di persone. Perché, spesso, esse hanno un solo modo di sopportare la loro miseria, ed è di pensare: le circostanze sono state contro di me, io volevo molto di più di quello che sono stato.»* JEAN-PAUL SARTRE

*“La vita non è quella che si è vissuta, ma quella che si ricorda e come la si ricorda per raccontarla.”*  
GABRIEL GARCIA MARQUEZ

Anche quest' anno, come accade da qualche tempo, l'ultimo scorcio di primavera e l'arrivo dell'estate, si sono caratterizzati per una variabilità metereologica con alternanza tra giornate torride e temporali improvvisi. L'andamento climatico e una lunga convalescenza fa affiorare ricordi e stimola la riflessione e la meditazione. Il ricordo delle cose fatte, di persone, luoghi colorano quarantadue anni di professione e portano un bagaglio di esperienze ed un vissuto che vale la pena di ricordare e riesaminare. Il giardino fiorito, ricco dei colori dei fiori, si contrappone alla immagine della memoria del prato innevato e malinconico. Emergono momenti vissuti, collocati in un ideale mosaico.

Si ricordano i comportamenti tenuti nei diversi segmenti di vita.

Momenti raccoglie una serie di esperienze maturate nel corso degli anni, spesso tradotti in articoli per riviste o relazioni per convegni e congressi. E' stato scritto che il rapporto tra uomo e tempo è assimilabile al modo con cui costruisce un castello sulla sabbia: c'è chi si appresta alla costruzione temendo l'arrivo della marea e conseguente distruzione dell'opera; chi non si appresta proprio ad iniziare l'opera considerandola una perdita di tempo, chi infine si butta nella costruzione con entusiasmo e passione pur nella coscienza del possibile arrivo della marea.( BURDICK ALAN 2018).

E' la sintesi delle idee, dei progetti, delle costruzioni, delle iniziative andate in porto e di quelle spazzate via dalla marea prima che potessero essere realizzate.

E' un guardarsi indietro con lo sguardo rivolto al futuro. Riflettere sui fatti di ieri per trarre stimoli per il domani.

I contributi sono distribuiti in 22 momenti, come indicato nella Tabella I, quante sono state le edizioni del Cuore, Oggi e Domani. Edizioni che hanno

coperto buona parte della vita professionale e coinvolto migliaia di partecipanti nella esplorazione delle problematiche quotidiane. I diversi momenti presentati portano ad una serie di considerazioni sul domani.

La evoluzione della sanità “moderna” può essere vista attraverso varie ottiche e prospettive diverse: dalla prospettiva bio-medica - attraverso i progressi della medicina e delle bio-tecnologie – a quella epidemiologico-demografica – attraverso l’evoluzione dello stato di salute delle popolazioni e i cambiamenti nei quadri nosologici che hanno accompagnato le trasformazioni demografiche – a quella socio-antropologica - attraverso l’evoluzione del concetto di salute e di malattia – a quella professionale – attraverso il del ruolo dei professionisti della salute e dei pazienti – a quella politica – attraverso le modalità di organizzazione dei diversi Sistemi Sanitari. E da qualsiasi prospettiva la si esamini la condizione attuale appare dominata da grandi ombre e pochissime luci.

Come argutamente sottolinea Odifreddi “secondo Thomas Kuhn , la storia della scienza è simile a quella politica. A periodi di “Scienza istituzionale o normale”, in cui si lavora all’interno di paradigmi stabiliti ed accettati, seguono periodi di “rivoluzione scientifica”, provocati da crisi dei paradigmi stessi, dai quali emergono nuovi paradigmi e nuovi periodi di stabilità temporanei”

L’epoca attuale appare sempre più dominata da stagnazione ed omologazione piuttosto che da spunti di innovazione e cambiamento. La storia delle vicende umane è sinteticamente rappresentata da una curva sinusoidale: alti e bassi si alternano ed il segreto per sfuggire al disastro consiste nel trovare nuovi impulsi e nuova energia prima che cominci la discesa. Occorre incominciare a disegnare la “seconda curva”, che Handy definisce il “ paradosso, la strada per costruire il futuro conservando il presente”. E in altri termini la fuga dalla “logica delle foglie bagnate che non si muovono mai dal loro posto”. “La speranza risiede in ciò che non conosciamo, nella seconda curva, se riusciamo a trovarla. Il mondo è lì per essere reinventato in tanti modi. Le nuove soluzioni nascono dal caos. Che cosa facciamo, a che cosa apparteniamo, perché facciamo le cose e dove le facciamo, sono tutte domande a cui si può dare una risposta diversa e forse migliore. Il cambiamento viene dalle iniziative che funzionano, iniziative che, imitate, diventano trainanti. Non possiamo aspettarci grandi visioni dai grandi personaggi perché ne sono rimasti pochi. Sta a noi accendere nelle tenebre dei piccoli fuochi”

L’ Italia procede ancora nel compromesso, nei vecchi sistemi del trasformismo politico, del potere burocratico, delle grandi promesse, dei grandi piani e delle modeste realizzazioni. Ciò giustifica l’affermazione che è sempre più evidente di come la prassi attuale sia sempre più dominata da quello che Zerocalacre chiama la profezia dell’Armadillo: «Si chiama "profezia dell'armadillo" qualsiasi previsione ottimistica fondata su elementi soggettivi e irrazionali spacciati per logici e oggettivi, destinata ad alimentare delusione, frustrazione e rimpianti, nei secoli dei secoli. Amen.»



**Tabella I**

<b>Momento</b>	<b>1</b>	<b><i>Perché Momenti...</i></b>
<b>Momento</b>	<b>2</b>	<b><i>Cuore</i></b>
<b>Momento</b>	<b>3</b>	<b><i>Tempi e Luoghi</i></b>
<b>Momento</b>	<b>4</b>	<b><i>La Metamorfosi in Cardiologia</i></b>
<b>Momento</b>	<b>5</b>	<b><i>Governance e Management</i></b>
<b>Momento</b>	<b>6</b>	<b><i>Cittadini</i></b>
<b>Momento</b>	<b>7</b>	<b><i>Pigiama</i></b>
<b>Momento</b>	<b>8</b>	<b><i>Camici</i></b>
<b>Momento</b>	<b>9</b>	<b><i>Cilento</i></b>
<b>Momento</b>	<b>10</b>	<b><i>Il "San Luca"</i></b>
<b>Momento</b>	<b>11</b>	<b><i>La Cardiologia del San Luca</i></b>
<b>Momento</b>	<b>12</b>	<b><i>Commpagni di Viaggio</i></b>
<b>Momento</b>	<b>13</b>	<b><i>Comunita'</i></b>
<b>Momento</b>	<b>14</b>	<b><i>Registro R.O.S.A.</i></b>
<b>Momento</b>	<b>15</b>	<b><i>"Cilento Medicina"</i></b>
<b>Momento</b>	<b>16</b>	<b><i>Progetto Fiera '93</i></b>
<b>Momento</b>	<b>17</b>	<b><i>Un Cuore, un Campanile</i></b>
<b>Momento</b>	<b>18</b>	<b><i>Loncile</i></b>
<b>Momento</b>	<b>19</b>	<b><i>I.CA.R.O.</i></b>
<b>Momento</b>	<b>20</b>	<b><i>Il Cuore, Oggi e Domani</i></b>
<b>Momento</b>	<b>21</b>	<b><i>"Sindrome della Cozza"</i></b>
<b>Momento</b>	<b>22</b>	<b><i>Domani</i></b>

Purtroppo questo è un esercizio praticato costantemente in sanità. Eppure Il buon governo della sanità dipende in buona parte da noi, considerato che esso si fonda su quattro momenti fondamentali:

1. Scelta illuminata dei rappresentanti politici
2. Nomina di Manager Capaci
3. Selezione di Professionisti competenti
4. Implementazione di un S.S.N. efficiente

Del resto la buona sanità nasce dalla formula:

$$S = R \times I \times G \times P \times C$$

Dove S sta per Salute o Buona Sanità, R per rappresentanza politica, I per istituzioni, G per governo, P per professionisti, C per cittadini. Trattandosi di un prodotto basta che uno dei fattori abbia segno negativo perché il risultato della formula sia dello stesso segno .

## RIFERIMENTI ESSENZIALI

BURDICK ALAN (2018) Perché il tempo vola Il Saggiatore

GREGORIO G.,(2007),, Cuore e Società tra passato, presente e futuro. Il Cuore Oggi e Domani 2007 Paestum 4-5- ottobre 2007 Atti, 47-58

GREGORIO G.,(2019), Momenti di Cuore. Riflessioni su Società, Sanità e Cardiologia Il Cuore Oggi e Domani 2019 Paestum3-4 ottobre 2019 Atti.

HANDY CHARLES ,(1994) -L'epoca del paradosso dare un senso al futuro Editore Olivares 1994

THOMAS KUHN, (1999). La struttura delle rivoluzioni scientifiche Einaudi, Torino, 1999.

MARQUEZ GABRIEL GARCIA (2002) Vivere per raccontarla Mondadori ed.

ODIFREDDI PIERGIORGIO,(2001). C'era una volta un paradosso Einaudi 2001

OLIVETTI A. (2013). Democrazia senza partiti Edizioni di Comunità 2013

SARTRE JEAN-PAUL (2010) L'esistenzialismo è un umanismo 19461946 Mursia ed

GIUSEPPE UNGARETTI, (1974), Vita d'un uomo. Tutte le poesie, a cura di Leone Piccioni, Mondadori, 1974.

WILDE OSCAR (2015) Il critico come artista. L'anima dell'uomo sotto il socialismo Feltrinelli

ZEROCALCARE,,(2011), La Profezia dell'Armadillo BAO Publishing 2011

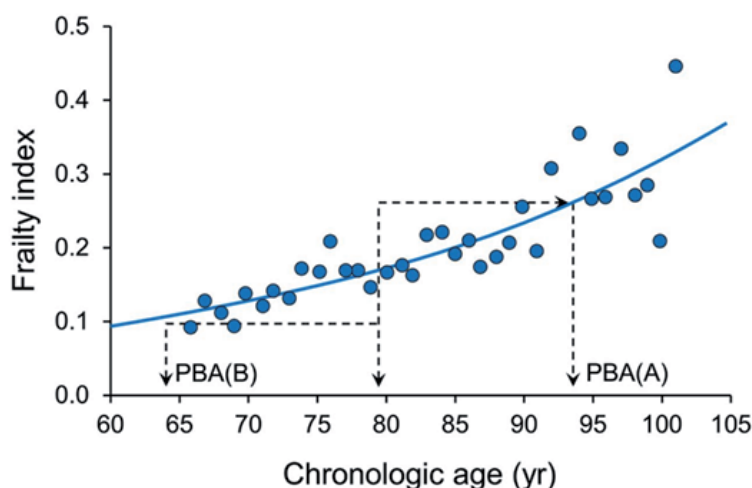
## IL PAZIENTE FRAGILE IN CARDIOLOGIA

**Raffaele Rotunno<sup>1</sup>, Angelo Catalano<sup>1</sup>, Iginio Oppo<sup>2</sup>, Pietro Aveta<sup>2</sup>,  
Lorenzo Zerillo<sup>2</sup>, Lucia Lardo<sup>1</sup>, Agostino Bonauro<sup>2</sup>, M.C. Russo<sup>2</sup>,  
Giulio Spirito<sup>1</sup>, Antonella Paglia<sup>3</sup>.**

*1 UOC Cardiologia UTIC Eboli, 2 U.O.C. Cardiologia UTIC  
Roccadaspide, 3 U.O.C. Cardiologia UTIC Polla.*

Una migliore aspettativa di vita e l'invecchiamento della popolazione stanno producendo un aumento del numero di anziani fragili con CVD; la fragilità, peraltro, è circa tre volte più diffusa tra le persone con cardiopatia rispetto a quelle senza (1).

La fragilità rappresenta una sindrome clinica, caratterizzata da un eccesso di vulnerabilità agli stress biologici; consegue all'alterazione di diversi sistemi dell'organismo e può spiegare la eterogeneità che in alcune occasioni si riscontra tra età biologica e cronologica (2).



Consideriamo due soggetti A e B della stessa età cronologica, 78 anni; a questa età il valore medio dell'indice di fragilità è di 0,16.

La persona A, invece ha un valore dell'indice di fragilità di 0,26, superiore di 0,1 al valore medio per la sua età e corrispondente al valore medio dell'indice di fragilità di un soggetto di 93 anni.

In sostanza, la persona A ha un'aspettativa di vita di un 93enne; quindi, sebbene cronologicamente di 78 anni, la persona A può essere considerato biologicamente un 93enne.

In contrasto, la persona B ha un valore dell'indice di fragilità di 0,1 che è inferiore di 0,06 al valore medio per la sua età e corrispondente al valore medio dell'indice di fragilità di un soggetto di 63 anni.

In sostanza, la persona B ha l'aspettativa di vita di un 63enne; quindi, sebbene cronologicamente di 78 anni, la persona B può essere considerata biologicamente di 63 anni.

L'individuo fragile, dotato di ridotte riserve funzionali, presenta un maggior rischio di perdere l'omeostasi di base o di non recuperarla dopo un evento destabilizzante come l'infarto miocardico acuto, la insufficienza cardiaca o la chirurgia cardiaca.

Vi sono due approcci per identificare la 'fragilità', espressioni di interpretazioni differenti:

1) la fragilità è una condizione fisiopatologica complessa, definita dalla presenza di alcune caratteristiche biologico-funzionali che identificano uno specifico fenotipo;

2) la fragilità rappresenta il progressivo accumulo di deficit di natura funzionale e clinica, che può essere misurato da un indice di fragilità (Frailty Index).

Il fenotipo fragile può essere smascherato dalla scala di Fried, che si basa sulla presenza o assenza di cinque criteri di fragilità: perdita di peso non intenzionale, astenia e facile affaticabilità, basso livello di attività fisica, lenta velocità del cammino, ridotta forza muscolare della mano.(3) (4)

#### Criteri di Fried semplificati per la fragilità

1	Unintentional weight loss	>4.5 kg in the past year
2	Exhaustion	For at least 3 days during the last week 'I felt that everythi effort' or 'I could not get going'
3	Physical activity	No physical activity, spend most of the time sitting or rare during the last year
4	Walk time	Time to walk 4 m >6 s
5	Grip strength	Grip strength by dynamometer

L'approccio alternativo per valutare la fragilità è rappresentato dal modello dell'accumulo di deficit. Il frailty index, in tal caso, viene calcolato sommando i deficit basati sui sintomi, sui segni, sulla disabilità, sulle malattie e sulle misurazioni di laboratorio. In alcuni di questi modelli la somma dei deficit può comprendere sino a 70-items.(5).

Più recentemente la fragilità è stata interpretata come una condizione "multidimensionale", in cui le dimensioni (domini) biologica, funzionale, mentale e sociale interagiscono tra loro; difatti, alla base della complessità bio-psico-sociale e clinica dell'anziano fragile vi è proprio l'interazione di questi differenti "domini" e, per tale motivo, la valutazione

multidimensionale rappresenta lo strumento di scelta per la diagnosi di fragilità.

Un modello simile è rappresentato dalla valutazione geriatrica multidimensionale (MGA), adottata come predittore di mortalità per tutte le cause e dei principali eventi avversi cardiovascolari e cerebrali (MACCE) dopo TAVI (6): la MGA si basa su punteggi, derivati dallo stato di cognizione (MMSE), di nutrizione (MNA), di mobilità (TUG), delle attività della vita quotidiana-[ADL- (BADL e IADL) e di disabilità motoria pre-clinica (Questions about pre-clinical mobility disability)

I punteggi vengono dicotomizzati secondo *valori soglia standard* e l'indice di fragilità viene costruito come uno score calcolato sommando le differenti componenti del MGA in base alla loro posizione rispetto a tale valore soglia standard.

Ad esempio valutando lo stato cognitivo con il Mini Mental State Exam (MMSE) si ritiene che un punteggio inferiore a 27 denunci un probabile danno cognitivo, nel mentre un punteggio superiore lo escluda.

Nel costruire l'indice di fragilità si assegnano al paziente 2 punti se MMSE < 21 ed 1 punto se MMSE è tra 21 e 27.

Allo stesso modo ci si comporta con gli altri test: viene assegnato 1 punto se il Mini Nutritional Assessment (MNA) <12 punti, il Timed Get Up and Go test (TUG) >20 s, il Basic Activities of Daily Living (BADL) con almeno 1 attività limitata, l'Instrumental Activities of Daily Living (IADL) con almeno 1 attività limitata e se è presente disabilità motoria pre-clinica (rallentamento della frequenza di camminata sui 200 metri nei precedenti sei mesi).

In conclusione, si ottiene un indice di fragilità, che presenta un intervallo da 0 a 7 punti:

se l'indice > 3 punti è probabile vi sia una condizione di fragilità, se < 3 punti tale condizione è improbabile.

Quest'ultimo modello di calcolo dell'indice di fragilità è particolarmente complesso; tuttavia, i pochi studi, che hanno posto a confronto gli indici di fragilità, suggeriscono che misure semplici funzionano grosso modo come gli strumenti più complessi.

I pazienti fragili con CVD hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti non fragili.

Nello studio di Mandeep Singh et al., pubblicato nel 2011, (7) che ha arruolato 628 pazienti di età  $\geq 65$  anni sottoposti a PCI presso la Mayo Clinic, il 28% dei pazienti fragili secondo i criteri di Fried andava incontro a morte entro 3 anni rispetto al 6% dei pazienti non fragili; non solo per la mortalità a lungo termine, anche per l'infarto miocardico la fragilità rappresentava un fattore di rischio con significativo NRI (Net Reclassification Improvement) rispetto allo MCRS (Mayo Clinic risk score): la valutazione della fragilità, quindi, migliora in modo significativo la capacità prognostica dello MCRS, che fa riferimento ai fattori di rischio cardiovascolare valutati tradizionalmente.

Questi risultati evidenziano la presenza di specifiche, rilevanti caratteristiche della popolazione geriatrica, che meritano considerazione ai fini della prognosi dei pazienti anziani da sottoporre a PCI.

La determinazione del livello di fragilità in combinazione con i rischi tradizionali correlati alla PCI può essere utile nel consigliare i pazienti riguardo al rischio di outcomes a lungo termine peggiori.

Ad esempio, se un paziente, reso consapevole del rischio incrementale associato alla fragilità, risulta a rischio moderato di outcomes peggiori a lungo termine, può decidere contro la procedura.

In alternativa, una persona, anche se il suo MCRS è più alto, può essere considerata un buon candidato al gesto percutaneo perchè non fragile ed in buono stato funzionale.

Nello studio di Sheila M. McNallan et. al., pubblicato nel 2013, (8) i pazienti sono stati classificati come fragili se soddisfacevano 3 o più dei criteri di Fried. I pazienti che soddisfacevano 1 o 2 criteri venivano definiti fragili intermedi. La fragilità era altamente prevalente tra i pazienti con scompenso cardiaco; il 74% di questi pazienti presentava un certo grado di fragilità: il 19% era fragile, il 55% fragile intermedio. Occorre ricordare che la fragilità e lo scompenso cardiaco condividono un incremento delle citochine infiammatorie circolanti (9). La fragilità nello studio si associava ad aumento del rischio di ricorso a visite al PS e di ospedalizzazioni indipendentemente dalle comorbidità: rispetto ai pazienti che non erano fragili quelli fragili intermedi presentavano un aumento del 60% del rischio di visite al PS, quelli fragili del 92%; rispetto ai pazienti che non erano fragili quelli fragili intermedi presentavano un aumento del 22% del rischio di ricoveri ospedalieri, quelli fragili del 65%.

I pazienti fragili avevano più probabilità di essere ospedalizzati sia per problemi cardiovascolari che non cardiovascolari; presentavano, difatti, un più alto tasso di ospedalizzazioni sia a causa delle cadute e delle fratture sia delle condizioni cardiovascolari.

In conclusione, lo studio conferma che l'essere fragili può fare la differenza tra essere in grado di gestire la malattia a casa e andare in ospedale o al PS. Come sostenuto da Joynt e Jha (10), i ricoveri ospedalieri spesso "derivano da una complessa interazione tra pazienti, ospedali e comunità" e i fattori chiave, responsabili dei ricoveri, non sono sempre rappresentati dalla malattia in sé, ma anche dai fattori precipitanti come lo scarso sostegno sociale, la povertà o lo stato di fragilità.

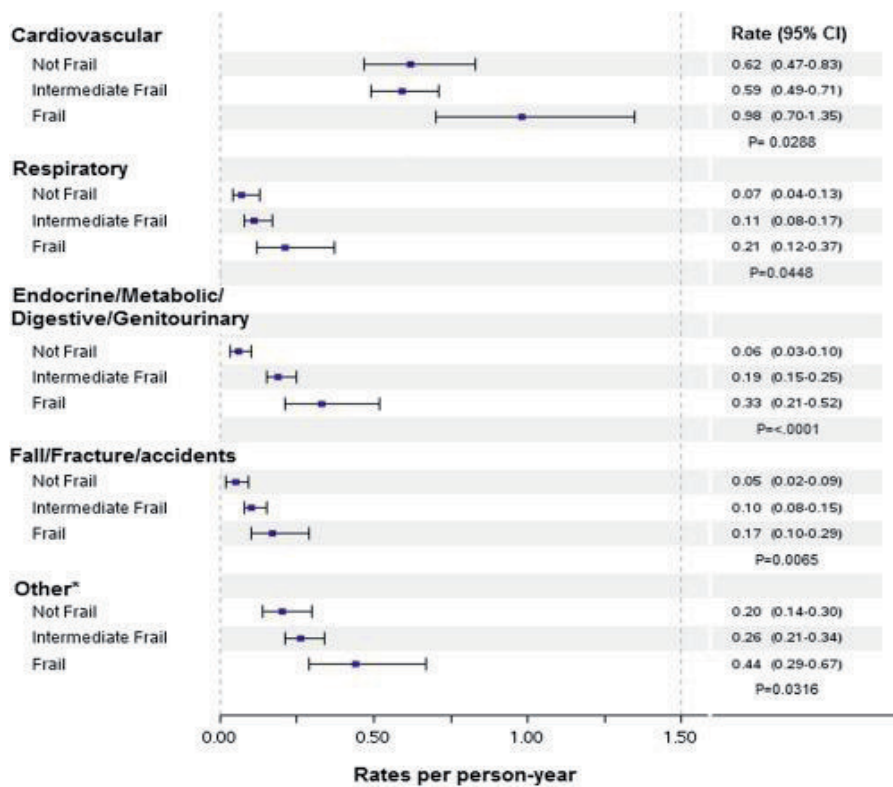
Nello studio di Philip Green et al., pubblicato nel 2012, (11) si è cercato di valutare l'impatto della fragilità negli anziani, sottoposti a sostituzione transcateretere della valvola aortica per stenosi aortica severa sintomatica. Il punteggio di fragilità era ricavato dalla valutazione di 4 marcatori: velocità dell'andatura, forza di presa, albumina sierica e attività nella vita quotidiana (ADL).

Un alto punteggio di fragilità si associava ad un ricovero ospedaliero post-TAVI più lungo se confrontato con un punteggio di fragilità inferiore ( $9 \pm 6$  giorni vs.  $6 \pm 5$  giorni, rispettivamente,  $p = 0,004$ ), ma non c'era alcuna

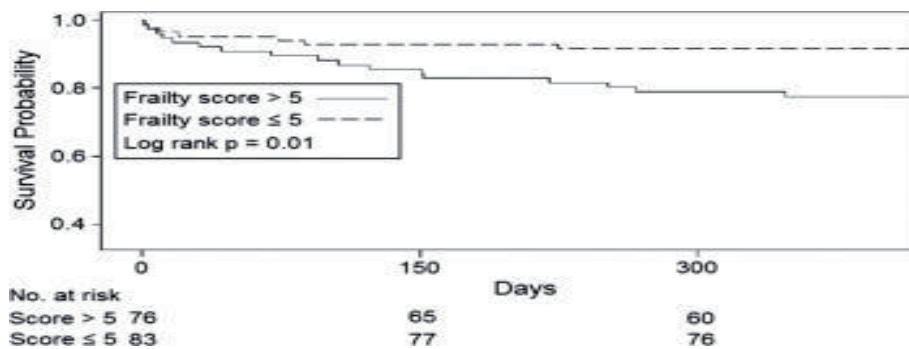
associazione tra lo stato di fragilità ed i risultati procedurali, ad eccezione dei sanguinamenti.

A rimarcare l'importanza prognostica della fragilità in questi pazienti si rilevava l'associazione indipendente tra un punteggio di fragilità > 5 e l'aumento di 3 volte della mortalità a lungo termine dopo TAVI (HR aggiustato: 3,51, IC 95%: da 1,43 a 8,62, p = 0,006).

### Rates of Hospitalizations by Frailty Status and Reason for Admission



### Kaplan-Meier Survival Estimates Stratified by Frailty Score



## MGA-Based Risk Scores for the Prediction of All-Cause Mortality and MACCE 30 Days and 1 Year After TAVI

Model	Components of Model*	All-Cause Mortality		MACCE	
		OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Models with STS score					
Model 1	STS score	5.27 (1.40–19.81)	0.01	3.26 (1.06–9.97)	0.04
	MMSE	2.83 (0.97–8.23)	0.06	3.34 (1.22–9.15)	0.02
Model 2	STS score	4.01 (1.03–15.56)	0.05	2.43 (0.77–7.69)	0.13
	MNA	5.33 (1.57–18.11)	0.01	5.41 (1.76–16.64)	0.003
Model 3	STS score	4.46 (1.15–17.31)	0.03	2.75 (0.88–8.59)	0.08
	TUG	5.70 (1.79–18.14)	0.003	4.48 (1.58–12.69)	0.01
Model 4	STS score	4.40 (1.16–16.78)	0.03	2.73 (0.89–8.44)	0.08
	BADL	2.71 (0.92–7.99)	0.07	2.67 (0.96–7.42)	0.06
Model 5	STS score	4.55 (1.20–17.21)	0.03	2.68 (0.86–8.33)	0.09
	Frailty index	2.93 (0.93–9.24)	0.07	4.17 (1.37–12.72)	0.01

### Abbrev.

ADL Activities In Daily Living - BADL Basic Activities of Daily Living - CVD Cardiovascular Diseases - IADL Instrumental Activities of Daily Living - MACCE Major Adverse Cardiovascular And Cerebral Events - MCRS Mayo Clinic risk score - MGA Multidimensional Geriatric Assessment - MMSE Mini Mental State Examination - MNA Mini Nutritional Assessment - STS Society of Thoracic Surgeons - TAVI - Transcatheter Aortic Valve Implantation - TUG Timed Get Up and Go test

Nello studio di Stefan Stortecky et al, pubblicato nel 2012, (6) è stato valutato il Multidimensional Geriatric Assessment (MGA) come predittore a 30 giorni ed a un anno della mortalità e dei principali accidenti cardiovascolari e cerebrali nei pazienti anziani (>70 anni), sottoposti a TAVI. Entro 1 anno di follow-up tra i 100 partecipanti allo studio 19 pazienti sono deceduti, di cui 8 durante i primi 30 giorni, e 22 pazienti hanno sviluppato un MACCE, di cui 10 durante i primi 30 giorni. Sono stati



valutati il punteggio di STS, dell'EuroSCORE logistico e i punteggi di rischio basati su MGA in modelli di regressione univariata per evidenziare la loro capacità di prevedere la mortalità per qualsiasi causa e l'insorgenza di MACCE a 30 giorni e 1 anno dopo TAVI. Il punteggio STS ha mostrato una forte associazione con la mortalità per qualsiasi causa ed i MACCE a 30 giorni ed a 1 anno dopo TAVI. L' EuroSCORE logistico non era significativamente correlato con la mortalità per tutte le cause o con i MACCE a 30 giorni dopo TAVI, ma dopo 1 anno emergeva la sua associazione con la mortalità per qualsiasi causa o i MACCE. Sono stati misurati i punteggi di rischio basati sulle diverse componenti di MGA per ricavare la loro capacità di prevedere la mortalità per qualsiasi causa e l'insorgenza di MACCE a 30 giorni ed a 1 anno dopo TAVI: il MNA, il TUG, il BADL, la disabilità motoria pre-clinica e, quindi, l'indice di fragilità hanno mostrato di associarsi con la mortalità per tutte le cause e con i MACCE 30 giorni e 1 anno dopo TAVI. Successivamente sono stati costruiti modelli di regressione a due variabili: ogni modello era composto da una singola componente di MGA e dal punteggio di rischio globale (STS o logistic EuroScore); questi modelli hanno accertato che le singole componenti di MGA si rapportano alla mortalità per qualsiasi causa ed ai MACCE un anno dopo la TAVI in modo indipendente dai punteggi di rischio globale STS o Euroscore logistico. Lo studio dimostra che nei pazienti anziani da sottoporre a TAVI la capacità predittiva dei punteggi di rischio globale STS ed Euroscore logistico può essere migliorata utilizzando i punteggi di rischio basati sul grado di fragilità. Pur tuttavia, sono necessari studi più ampi per ottimizzare gli "scores" di valutazione geriatrica multidimensionale da utilizzare nella routine clinica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Frailty and heart disease; von Haehling S, Anker, Doehner W, Morley JE, Vellas B.; *Int J Cardiol* 2013;168:1745–1747.
- 2) Frailty Defined by Deficit Accumulation and Geriatric Medicine Defined by Frailty; Kenneth Rockwood, Arnold Mitnitski; *Clin Geriatr Med* 27 (2011) 17–26
- 3) Importance of frailty in patients with cardiovascular disease Mandeep Singh, Ralph Stewart and Harvey White; *European Heart Journal* (2014) 35, 1726–1731
- 4) Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype; Linda P. Fried, Catherine M. Tangen, Jeremy Walston, Anne B. Newman, Calvin Hirsch, John Gottdiener, Teresa Seeman, Russell Tracy, Willem J. Kop, Gregory Burke, and Mary Ann McBurnie; *Journal of Gerontology* 2001, Vol. 56A, No. 3, M146–M156.

- 5) A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people; Kenneth Rockwood, Xiaowei Song, Chris MacKnight, Howard Bergman, David B. Hogan, Ian McDowell, Arnold Mitnitski; *CMAJ* 2005;173(5):489-95
- 6) Evaluation of Multidimensional Geriatric Assessment as a Predictor of Mortality and Cardiovascular Events After Transcatheter Aortic Valve Implantation; Stefan Stortecky, Andreas W. Schoenenberger, André Moser, Bindu Kalesan, Peter Jüni, Thierry Carrel, Seraina Bischoff, Christa-Maria Schoenenberger, Andreas E. Stuck, Stephan Windecker, Peter Wenaweser; *J Am Coll Cardiol Interv* 2012;5:489 –96.
- 7) Influence of Frailty and Health Status on Outcomes in Patients with Coronary Disease Undergoing Percutaneous Revascularization; Mandeep Singh, Charanjit S Rihal, Ryan J Lennon, John A Spertus, K Sreekumaran Nair and Veronique L Roger; *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 September; 4(5): 496–502.
- 8) Frailty and Healthcare Utilization Among Patients With Heart Failure in the Community; Sheila M. McNallan, Mandeep Singh, Alanna M. Chamberlain, Robert L. Kane, Shannon M. Dunlay, Margaret M. Redfield, Susan A. Weston and Véronique L. Roger. *JACC Heart Fail*. 2013 April ; 1(2): 135–141
- 9) Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin?; Lavanya Bellumkonda, Daniel Tyrrell, Scott L. Hummel and Daniel R. Goldstein; *Aging Cell* (2017) 16, pp444–450
- 10) Thirty-day readmissions—truth and consequences; Joynt KE, Jha AK.; *N Engl J Med*. 2012; 366:1366–1369
- 11) The Impact of Frailty Status on Survival After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Older Adults With Severe Aortic Stenosis; Philip Green, Abigail E. Woglom, Philippe Genereux, Benoit Daneault, Jean-Michel Paradis, Susan Schnell, Marian Hawkey, Mathew S. Maurer, Ajay J. Kirtane, Susheel Kodali, Jeffrey W. Moses, Martin B. Leon, Craig R. Smith and Mathew Williams; *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5(9): 974–981.

## EQUITÀ E SOSTENIBILITÀ IN CARDIOLOGIA

**Giuseppe Rosato**

*Cardiologo. Past President FNOMCEO Avellino*

La sanità sta vivendo un profondo cambiamento, una propria e vera rivoluzione. Sicuramente è necessario distinguere il POSSIBILE dal DESIDERABILE, ma credo che la questione cruciale sia il rapporto tra UNIVERSALITÀ DEI DIRITTI e la SOSTENIBILITÀ del sistema, i due grandi pilastri e valori da cui dipende effettivamente la declinazione corretta dei SERVIZI SANITARI.

Se si parte dall'UNIVERSALITÀ, la sostenibilità diventa una sorta di percorso che dalla definizione delle risorse necessarie per il raggiungimento degli obiettivi prosegue attraverso la verifica delle effettive disponibilità, la ricerca di nuove risorse e una naturale ritaratura degli obiettivi.

Se si parte invece dalla SOSTENIBILITÀ, il percorso si riduce banalmente a una suddivisione delle disponibilità accertate, senza alcuna ulteriore ricerca e valore aggiunto.

Pertanto riteniamo che l'UNIVERSALITÀ venga prima della SOSTENIBILITÀ, ma riteniamo anche che questa non debba rimanere una parola vuota, un valore astratto.

In merito poi alla SOSTENIBILITÀ è necessario che non rimanga una mera operazione tecnica e finanziaria (SPENDING REVIEW) ed in alcuni casi "ROZZA" per cui le riduzioni e i tagli operati oggi saranno senza dubbio fonte di maggiori spese domani. È necessaria invece una chiamata alla RESPONSABILITÀ da parte di tutti al fine di individuare le priorità, allocando qui, di conseguenza, le risorse.

Quello che vediamo è invece che in SANITÀ tutte le cose che si decidono di fare, soprattutto le più sgradevoli, sono fatte in nome della SOSTENIBILITÀ.

Un servizio sanitario universalistico è però condizione fondamentale per garantire equità di prestazioni, o almeno per contenere le disuguaglianze.

I livelli essenziali di assistenza possono essere considerati o meno uno strumento di EQUITÀ? E di quale equità parliamo?

Bisogna innanzitutto distinguere l'equità di diritto dall'equità di fatto.

L'equità di diritto è un aspetto importante, che le norme possono garantire stabilendo diritti uguali per tutti. Ma poi c'è un'equità di accesso, cioè quanto tutti possono realmente accedere, ed in misura poi ai loro bisogni, alle prestazioni garantite dalle norme. Poi si deve parlare anche di una equità nella QUALITÀ delle prestazioni usufruite e quindi sia di una equità di soddisfazione che di una equità di esito.

Il nuovo decreto sui LEA, il DPR del 12 Gennaio 2017, ha reso molto più analitica e organica la normativa sui LEA e stabilisce che il Servizio Sanitario debba assicurare, attraverso le risorse finanziarie pubbliche, i seguenti livelli essenziali di assistenza:

PREVENZIONE, RIABILITAZIONE, ASSISTENZA DISTRETTUALE, ASSISTENZA OSPEDALIERA;

I LEA inoltre si articolano in attività, servizi e prestazioni. In questo decreto sono stati inseriti due filtri importanti, che non erano presenti in precedenza:

- sono definite come prestazioni a cui si ha diritto e quindi possono essere erogate, quelle che rivestono criteri di APPROPRIATEZZA;
- sono previsti i criteri di esenzione di contribuzione ed i soggetti per i quali è istituita la gratuità.

La normativa soddisfa certamente i criteri di un'equità di diritto, anche se è sempre più orientata ad una logica di RAZIONAMENTO che di EQUITÀ SOSTANZIALE.

Le norme stabiliscono che per rendere esigibili i diritti occorrono:

1. Che siano garantiti il finanziamento e la congruità della partecipazione ai costi;
  2. Che sia garantito l'accesso nei tempi e nei luoghi opportuni;
  3. Che siano garantite la qualità, l'efficacia e la soddisfazione dell'assistenza.
- Questi tre argomenti non determinano solo un'equità di diritto, ma anche un'equità sostanziale, dato che i LEA non sarebbero tali se non venissero compiutamente finanziati.

Sarebbe perciò molto importante che il finanziamento della SANITÀ venisse realmente ripartito tra le REGIONI in misura proporzionale al BISOGNO di sanità della stessa, mentre oggi il criterio di finanziamento è definito quasi come un PRO-CAPITE grezzo, modificato dal criterio dell'età.

Oggi il riparto del finanziamento tra regioni è praticamente proporzionale al numero di abitanti rapportato all'età media della popolazione e non alla MISURA DEL BISOGNO.

I LEA sono uno strumento estremamente importante per definire dei diritti in regime di equità, però da soli non garantiscono l'equità d'accesso e di qualità e non basta solo una legge perché vengano garantiti.

È sempre più necessario costruire l'uguaglianza e liberare le differenze.

Cosa si può fare per ridurre le disuguaglianze di salute, anche attraverso la valutazione degli esiti delle cure nell'ambito del sistema sanitario?

Sappiamo che il livello socio-economico è di per sé un determinante della mortalità prematura, a parità di tutti gli altri fattori di rischio, tanto che si propone di considerare la stessa condizione socio-economica come un fattore di rischio indipendente.

Come possiamo misurare gli esiti delle cure?

Il piano nazionale esiti è ormai uno strumento del SSN con l'obiettivo specifico di migliorare l'equità. Quindi cerca di promuovere interventi di provata efficacia al fine di ridurre le disuguaglianze migliorando la qualità dell'offerta nelle strutture del SSN.

Il piano nazionale esiti, che è criticabilissimo da tanti punti di vista, rappresenta comunque uno strumento che ha provato a rendere operativo, per alcuni interventi, il principio dell'universalismo, il diritto di pari accesso

ad interventi di provata efficacia per tutta la popolazione, indipendentemente da dove si viva e da dove ci si ricovera.

Per la CARDIOLOGIA il Decreto prende in considerazione:

1. La proporzione di angioplastica coronarica percutanea entro 90 min dall'accesso, in pazienti con infarto miocardico STEMI in fase acuta: MINIMO 60%;
2. Intervento di bypass aortocoronarico isolato, mortalità aggiustata per gravità a 30 giorni: MASSIMO 4%;
3. Intervento di valvuloplastica o sostituzione di valvola aortica (ad esclusione della TAVI), mortalità aggiustata per gravità a 30 giorni: MASSIMO 4%;
4. Mortalità a 30 giorni per IMA.

Tutte le regioni e le aziende si sono adeguate migliorando negli anni le loro performance ed avvicinandosi sempre più agli obiettivi previsti.

La CARDIOLOGIA costituisce il settore più importante della salute pubblica per quanto riguarda sia l'epidemiologia delle malattie cardiovascolari che l'assorbimento delle risorse del SSN.

La rete per il trattamento dell'IMA costituisce tuttora il fiore all'occhiello della cardiologia ospedaliera. D'altra parte abbiamo assistito ad una diffusione drammatica di alcune patologie che ormai devono avere una rete estesa al territorio per una gestione idonea, come avviene per lo scompenso cardiaco. Le Regioni hanno pertanto adottato delle modalità strategiche atte a favorire l'integrazione e l'alleanza tra aziende che mirano ad ottimizzare al meglio gli aspetti di efficacia delle cure e di efficienza nell'uso delle risorse (reti integrate sia per l'acuto che per il cronico).

La strategia non può però essere lasciata esclusivamente all'autonomia personale, ma deve avere a riferimento il SSR e deve poter contare su una chiara esplicitazione degli obiettivi e delle modalità di realizzazione. Pertanto è indispensabile che i cardiologi si possano confrontare con i settori della gestione e del governo clinico per poter trovare le soluzioni più adatte a far convivere efficienza e appropriatezza scientifica con la sostenibilità del sistema.

Le società scientifiche come l'ANMCO dovrebbero essere il tramite naturale per mantenere un livello assistenziale e culturale elevato nello sviluppo delle innovazioni farmaceutiche, tecnologiche ed organizzative, con l'obiettivo di garantire la qualità dell'accesso al sistema.

Le linee evolutive devono prendere in considerazione l'appropriatezza clinica come riferimento tra progresso tecnologico ed economia. Le politiche del farmaco, dei dispositivi medici, delle apparecchiature elettromedicali, delle procedure diagnostiche terapeutiche, delle moderne tecnologie combinate, della genomica in cardiologia non possono prescindere dall'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT come strumento di equità.

Che sia l'HTA uno strumento di equità è sostenuto da organismi importanti anche internazionali. Nel 2014, l'OMS ha rilasciato una risoluzione in cui sottolinea l'importanza dell'HTA come strumento per i servizi e per i

sistemi sanitari universalistici nel loro sforzo di raggiungere equità e qualità delle cure. Pertanto invita tutti i paesi ad istituire un programma nazionale di HTA e soprattutto di allegarlo, in maniera stringente, alle pratiche sanitarie.

Lo spazio che tale metodologia occupa nella cardiologia è enorme se si pensa alle protesi valvolari, ai pacemaker, agli STENT, ai defibrillatori.

Alcuni esempi in cui l'HTA ha grande importanza sono:

- Device per effettuare un intervento chirurgico alternativo a quello tradizionale  
Cardiochirurgia: dalla sternotomia alla chirurgia mininvasiva, all'endoscopia cardiaca;
- Sistema di E-Health per il telecontrollo dei pazienti scompensati;
- Interventistica strutturale delle malattie delle valvole cardiache: procedure innovative come la TAVI e MITRALCLIP;
- Monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili (PM-ICD);
- Controllo da remoto del cuore artificiale (VAD);
- Dispositivi per la chiusura forame ovale pervio;
- Nuovi stent: scaffold biorassorbibili;
- Tecniche di imaging in cardiologia interventistica (OCT-RRF);
- Metodica PET-TAC-RM di acquisizione e post-processing nello studio dell'apparato cardiovascolare.

L'HTA può e deve quindi rappresentare una guida per coloro che sono chiamati a decidere, ai diversi livelli del sistema, sia a supporto delle decisioni di politica sanitaria, sia a supporto delle decisioni del management, nonché per informare le decisioni cliniche a livello operativo. L'HTA rappresenta così una vera e propria FILOSOFIA di governo, per un sistema sanitario che intenda legare le decisioni prese all'evidenze scientifiche disponibili o comunque a meccanismi trasparenti in cui tutti gli stake-holder possono partecipare.

Per inseguire l'innovazione e curare le persone dobbiamo adoperare strumenti consolidati che già garantiscono buoni risultati senza però perdere il treno dell'innovazione.

L'ANMCO ha affrontato da tempo questo tema scientifico-deontologico, gestionale ed etico accettando la sfida che le nuove tecnologie debbano essere necessariamente efficaci e appropriate, ma anche sostenibili.

Ci sono quattro peculiarità che caratterizzano una specialità come la cardiologia su cui l'ANMCO continua a puntare:

- I PROFESSIONISTI
- L'ORGANIZZAZIONE
- L'ATTENZIONE ALL'INNOVAZIONE
- LA CAPACITÀ D' ISCRIVERE LE ATTIVITÀ ALL'INTERNO DI UN SISTEMA DI BISOGNI PRIVILEGIANDO L'UNIVERSALITÀ E L'EQUITÀ DELLE PRESTAZIONI, MA TENENDO ANCHE IN CONSIDERAZIONE LA SOSTENIBILITÀ.

## PERCHE' LA TELECARDIOLOGIA STENTA A DECOLLARE?

**Andrea Campana**

*Casa di Cura "Villa del Sole" Salerno*

I dispositivi cardiaci impiantabili (CIEDS) : pacemaker, defibrillatori, apparecchi per la resincronizzazione (CRT/CRTD) e loop-recorder impiantabili hanno subito una significativa evoluzione nelle ultime decadi; nello stesso tempo, le indicazioni al loro uso hanno visto una notevole espansione, tanto che il numero di pazienti portatori di CIEDS nel mondo è divenuto veramente rilevante (1).

Il follow-up di questi pazienti prevede controlli ambulatoriali periodici ogni 3-12 mesi e la frequenza dei controlli aumenta quando il dispositivo si avvia a fine vita o quando sia stato oggetto di un "recall"; ciò determina un carico di lavoro in continuo aumento per i Centri dedicati, reso ancora maggiore dalla crescente complessità tecnologica dei dispositivi impiantati. Tra l'altro, uno dei limiti maggiori del follow-up tradizionale è costituito dalla ritardata acquisizione delle informazioni diagnostiche memorizzate nel dispositivo, che, se disponibili in tempo reale, potrebbero dare luogo ad un'azione terapeutica tempestiva. Il monitoraggio remoto (MR), attraverso la rete telefonica ed un sito Web protetto cui può accedere con password solo l'equipe responsabile della gestione del paziente, fornisce al Centro di controllo, in maniera automatica o attivata manualmente, un flusso di informazioni relative alla funzione del dispositivo e ad alcune variabili cliniche (2). Con il progredire della tecnologia delle telecomunicazioni, l'enorme massa di informazioni contenute nella memoria dei dispositivi si è resa disponibile agli operatori in maniera sempre più completa e senza necessità di un contatto diretto col paziente.

Il MR, attualmente disponibile per tutti i dispositivi cardiaci delle maggiori Ditte produttrici, è diventato lo "standard" per la gestione dei portatori di CIEDS (3) ed è stato studiato estensivamente riguardo ad una serie di "outcomes" clinici che hanno incluso mortalità, incidenza di shock inappropriati, rapporto costo/beneficio, eventuale riduzione dell'incidenza di stroke cardio-embolico. Lo studio ALTITUDE (4) è stato tra i primi "trial" clinici a dimostrare, nell'ambito dei portatori di defibrillatori Boston Scientific impiantati tra il 2004 ed il 2009, un effetto benefico del MR sulla sopravvivenza, con un 50% di riduzione della mortalità a 1 e 5 anni rispetto ai controlli in follow-up tradizionale. Varma et Al. hanno dimostrato un beneficio sulla mortalità nei pazienti più complianti all'uso del MR tra 270.000 portatori di pacemaker, ICD e CRT/CRTD St.Jude Medical (5); in un altro studio su oltre 160.000 pazienti è stata dimostrata una minore mortalità per tutte le cause per chi aveva cominciato il MR precocemente dopo l'impianto di un "device" rispetto a chi aveva iniziato il monitoraggio più tardivamente (6); tali evidenze potrebbero, tuttavia, essere state in parte influenzate dai diversi tipi di piattaforma di monitoraggio usati (7).

I benefici del MR sono evidenti anche a livello economico e sociale; numerosi studi hanno dimostrato che esso può sostituire i controlli ambulatoriali tradizionali, lasciando solo l'obbligo di una visita annuale in ospedale/clinica, senza compromettere la sicurezza del paziente, come è, peraltro, raccomandato dalle linee-guida internazionali (2). E' stato dimostrato che nell'80% dei controlli tradizionali in ambulatorio non viene intrapresa alcuna azione di riprogrammazione del dispositivo o di modifica della terapia farmacologica da parte del Personale sanitario; il MR permette, pertanto, di limitare il numero delle visite non indispensabili e di concentrare tempo ed attenzione sui pazienti più compromessi o sui casi più complicati dal punto di vista gestionale. Alcuni studi hanno dimostrato che il MR produce una riduzione ed una ottimizzazione del tempo medico, con scarsa influenza sul tempo infermieristico che, anzi, può a volte risultare aumentato a causa dell'attività gestionale ed amministrativa (8-9).

La riduzione dei costi sociali è un argomento rilevante a favore del MR, tenuto conto che l'80% dei pazienti è accompagnato al controllo ambulatoriale da un familiare che, per tale motivo, deve assentarsi dal lavoro, mentre circa un terzo dei pazienti svolgono ancora una attività propria, che devono temporaneamente abbandonare per recarsi in Ambulatorio; anche il costo dei trasporti è elevato, in considerazione del fatto che la maggioranza dei pazienti utilizza l'auto privata per recarsi ad effettuare la visita, mentre l'1% di essi ha addirittura bisogno dell'ambulanza (10).

E' stato osservato che il MR è in grado di ridurre gli shock inappropriati (11), cioè quelli erogati per cause diverse dalla fibrillazione/tachicardia ventricolare, che costituiscono circa il 17% degli shock erogati nei pazienti con scompenso cardiaco (12): oltre ad essere dolorosi, con un ovvio effetto negativo sulla qualità di vita del paziente, gli shock inappropriati possono condurre ad ospedalizzazione, consumo precoce delle batterie, comparsa di aritmie minacciose, scompenso cardiaco.

Nello studio Madit-RIT si evidenziava che un aumento della mortalità era associato non solo agli shock appropriati, ma anche agli shock inappropriati (13); questi ultimi sono per la maggior parte provocati da aritmie atriali con elevato rapporto di conduzione A-V, ma anche da interferenze elettromagnetiche, lesione dell'elettrodo, "oversensing" delle T o di miopotenziali (14), essendo spesso preceduti da ore o da giorni interi di false detezioni di episodi di TV-FV, determinanti frequenti cariche dei condensatori con shock abortiti, che causano un cospicuo consumo di energia della batteria. Il riscontro del verificarsi di shock inappropriati o di false detezioni di TV-FV tramite il MR può determinare una pronta azione di correzione, con la convocazione del paziente e la risoluzione del problema; una sub-analisi dello studio ECOST ha evidenziato un 52% di riduzione degli shock inappropriati nel braccio di pazienti con MR (15).

Sono anche stati dimostrati i vantaggi del MR nella gestione clinica dei pazienti con scompenso cardiaco: mediante la misurazione dell'impedenza toracica, il rilevamento di aritmie atriali e ventricolari, la percentuale di



“pacing” biventricolare, la frequenza delle extrasistoli ventricolari e la quantità di attività fisica, tutti dati acquisiti attraverso le trasmissioni del MR, si è in grado di monitorare lo stato clinico del paziente, cogliendone con tempestività eventuali peggioramenti. Una analisi post-hoc dello studio IN-TIME, che aveva randomizzato pazienti scompensati al MR o ad un allarme sonoro emesso dal “device” senza MR, aveva dimostrato che la mortalità cardiovascolare a 1 anno era inferiore nei pazienti assegnati al braccio MR (2.7% vs 6.8%) (16).

Il MR può migliorare in maniera significativa il rilevamento di episodi sintomatici ed asintomatici di fibrillazione atriale nei portatori di CIEDS (17); lo studio ASSERT ha dimostrato che la fibrillazione atriale con durata superiore a 24 ore è associata con un rischio significativamente aumentato di stroke o embolismo sistemico (18): è presumibile pertanto, che il MR possa ridurre il rischio tromboembolico connesso alla fibrillazione atriale, permettendo un più precoce inizio della terapia anticoagulante (19).

Come già detto, la gestione dei pacemaker e dei defibrillatori che si avvicinano al naturale esaurimento della batteria richiede un accorciamento degli intervalli di follow-up, al fine di identificare il momento ottimale per la sostituzione del generatore; attraverso il MR è possibile tenere sotto costante controllo il voltaggio della batteria, evitando visite ambulatoriali ravvicinate ed effettuando la sostituzione solo al raggiungimento dell’ERI (elective replacement indicator) (20).

Nonostante i documentati benefici clinici ed organizzativi prodotti dal MR ed i favorevoli risultati delle analisi economiche (21), in molte realtà sanitarie del nostro Paese il MR stenta a prendere piede come standard di cura per i portatori di CIEDS. Da una Survey dell’AIAC, i cui risultati furono presentati al Congresso Nazionale del 2012, emergeva che l’80% dei Centri italiani utilizzava il MR e che il 25% di essi aveva arruolato oltre 200 pazienti, soprattutto portatori di ICD con o senza CRT, in particolare quelli con apparecchi a rischio di malfunzione o con problematiche cliniche complesse e residenti lontano dal Centro di riferimento. Diverso era il quadro che emergeva da una successiva ricerca di Varma e Coll. (22), dalla quale risultava che solo il 47% di 269.471 pazienti con apparecchi provvisti della capacità di MR usufruiva effettivamente di tale possibilità e che solo l’8% di essi era ancora in MR a 1 anno dall’impianto. Una delle maggiori criticità che si è opposta sinora all’ampia diffusione del MR è costituita dalla mancanza di un rimborso per le prestazioni di telemedicina da parte del SSN, rimborso che, dalle analisi effettuate, sarebbe certamente costo-efficace, in quanto, da un lato, non modificherebbe il “budget”, che sarebbe solo spostato dal controllo tradizionale a quello telematico e dall’altro, otterrebbe una più alta produttività con costi ridotti e con maggiori benefici clinici e soddisfazione per il paziente (2). Se il problema dell’assenza di un rimborso non si è rivelato del tutto insuperabile per le Strutture cardiologiche afferenti alla Sanità pubblica, dove spesso risultati encomiabili sono stati raggiunti anche grazie all’impegno volontario e a costo zero di parte del Personale sanitario, sicuramente lo è stato per le

Strutture afferenti alla Sanità privata convenzionata, le quali, naturalmente, non possono erogare prestazioni di alta tecnologia con notevole impegno gestionale ed implicazioni anche medico-legali, a fronte di nessun rimborso da parte del SSN.

Oltre alla preponderante problematica economica, anche alcune perplessità da parte dei Medici hanno limitato la capillare diffusione del MR: in particolare, l'assenza di una strategia per la modifica progressiva dei piani di lavoro, la necessità dell'aumento del fabbisogno di personale necessario per la gestione di un numero prevedibilmente sempre maggiore di pazienti, la preoccupazione per l'accumulo ed il trattamento dei dati ed infine la responsabilità medico-legale.

Per quanto riguarda quest'ultimo punto, bisogna ricordare che la telemedicina è di per se un atto medico ed i Medici sono responsabili delle azioni intraprese a seguito della disponibilità dei dati: a tale proposito vi sono tuttora alcune questioni aperte: quale debba essere il tempo di reazione dopo l'arrivo di un "alert", se il MR debba coprire 24 ore su 24 e 7 giorni su sette, se si possa non dare seguito ai messaggi che arrivano al di fuori dell'orario di servizio (23). Per rispondere in parte a queste domande si deve tenere bene in mente che il MR non sostituisce i servizi di emergenza, ai quali il paziente deve continuare a rivolgersi nel caso di sintomatologia o manifestazioni cliniche importanti (24); è pertanto di vitale importanza che il paziente sottoposto al MR sia dettagliatamente informato sulle finalità, sui vantaggi e sulle limitazioni della metodica: è necessario che la comprensione di tale informazione sia documentata da un consenso scritto firmato dal paziente.

In conclusione, il MR, nato inizialmente per limitare il numero di visite ambulatoriali dei pazienti portatori di CIEDS, è divenuto parte integrante del trattamento di importanti patologie cardiache; come detto in precedenza, alcuni studi hanno dimostrato gli effetti positivi della metodica anche sulla sopravvivenza e le ultime linee guida ESC del 2013 (25) raccomandano l'uso del MR nei pazienti ad alto rischio sottoposti a CRT. Nonostante ciò, l'adozione del MR rimane parcellare e limitata per lo più ai defibrillatori, a causa di svariate ragioni, di cui la più importante è quella dell'assenza di un rimborso da parte del SSN. Quando l'ostacolo economico sarà superato è verosimile che, nel tempo, anche una certa riluttanza della comunità medica legata a motivazioni organizzative e timori di ordine medico-legale potrà essere superata ed il MR assumerà il giusto ruolo nel "management" del paziente cardiologico; il modello gestionale "primary nurse", proposto dall'Area di Telecardiologia dell'AIAC (26), si è dimostrato non solo funzionale, ma anche capace di permettere il mantenimento del rapporto umano col paziente, elemento questo che non va sacrificato allo sviluppo tumultuoso della tecnologia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009—a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011; 34(8):1013–27
- 2) Ricci RP, Locati ET, Campana A et al. Monitoraggio remoto dei dispositivi cardiaci impiantabili: Health Technology Assessment G Ital Cardiol 2015;16(5):295-303
- 3) Slotwiner D, Varma N, Akar J, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12:e69–e100.
- 4) Saxon L, Hayes D, Gilliam F, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation* 2010; 122:2359–2367.
- 5) Varma N, Piccini J, Snell J, et al. Relationship between level of adherence to automatic wireless remote monitoring and survival in pacemaker and defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2601–2610.
- 6) Mittal S, Piccini J. Improved survival in patients enrolled promptly into remote monitoring following cardiac implantable electronic device implantation. *J Interv Card Electrophysiol* 2016; 46:129–136.
- 7) Ganeshan R, Enriquez AD, Freeman JV. Remote monitoring of implantable cardiac devices: current state and future directions. *Current Opinion Cardiology* 2017; 32: 1-11
- 8) Calò L, Gargaro A, De Ruvo E, et al. Economic impact of remote monitoring on ordinary follow-up of implantable cardioverter defibrillators as compared with conventional in-hospital visits. A single-center prospective and randomized study. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;37:69-78
- 9) Heidebuchel H, Hindricks G, Broadhurst P, et al. EuroEco (European Health Economic Trial on Home Monitoring in ICD Patients): a provider perspective in five European countries on costs and net financial impact of follow-up with or without remote monitoring. *Eur Heart J* 2015;36:158-69
- 10) Ricci RP, Vicentini A, D'Onofrio A, et al. Impact of in-clinic follow-up visits in patients with implantable cardioverter defibrillators: demographic and socioeconomic analysis of the TARIFF study population. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;38:101-6.
- 11) Mabo P, Victor F, Bazin P, et al., COMPAS Trial Investigators, A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial), *Eur.Heart J.* 2012; 33:1105–1111.

- 12) Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al., Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure, *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1009–1017.
- 13) J.Moss, C. Schuger, C.A. Beck, et al., MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(24): 2275–2283.
- 14) Campana A, Granato A, Rovai N et al. Abnormal Cellular Repolarization due to Implantable Cardioverter Defibrillator Shock: A Case Report. *J Med Cases.* 2014;5(2):92-97
- 15) L. Guédon-Moreau, D. Lacroix, N. Sadoul, et al., ECOST trial Investigators, A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial, *Eur. Heart J.* 34 (8) (2013) 605–614.
- 16) Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384:583–590.
- 17) Healey J, Connolly S, Gold M, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120–129.
- 18) Van Gelder I, Healey J, Crijns H, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017; 38:1339–1344
- 19) Ricci RP, Vaccari D, Morichelli L et al. Stroke incidence in patients with cardiac implantable electronic devices remotely controlled with automatic alerts of atrial fibrillation. A sub-analysis of the Home Guide study. *Int J Cardiol.* 2016 Sep 15;219:251-6.
- 20) Campana A, Giofrè F, Stabile G et al. Use of remote monitoring in the management of ICD end-of-life: Data from the DECODE registry. *Int J of Cardiology.* 2016;221:430–432
- 21) Zanaboni P, Landolina M, Marzegalli M, et al. Cost-utility analysis of the EVOLVO study on remote monitoring for heart failure patients with implantable defibrillators: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2013;15:e106.
- 22) Varma N, Piccini J, Snell J, et al. Relationship between level of adherence to automatic wireless remote monitoring and survival in pacemaker and defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2601–2610.
- 23) Theuns DA, Jordaens L, Use of remote monitoring in the management of system-related complications in implantable defibrillator patients, *Neth. Heart J.* 2012; 20: 282–85.

- 24) Bertini M, Marcantoni L, Toselli T et al. Remote monitoring of implantable devices: Should we continue to ignore it? *Int J of Cardiology* 2016; 202: 368–377
- 25) Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(29):2281-329. doi: 10.1093/eurheartj/ehs150. Epub 2013 Jun 24.
- 26) Ricci R, Calcagnini G, Castro A, et al. Documento di consenso sul monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili: tecnologie disponibili, indicazioni, modelli organizzativi, accettabilità, responsabilità ed aspetti economici. Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo Area di Telecardiologia. *G Ital Cardiol* 2011;12:450-67

## L'IMAGING CARDIOVASCOLARE: TRA PRESENTE E FUTURO, COSTI E BENEFICI

**Pio Caso, Enrico Melillo, Francesca Martone, Valentina Maria Caso,  
Ilaria Caso**

*UOC Cardiologia ed UTIC, Ospedale Monaldi, Azienda Ospedaliera dei Colli,*

Negli ultimi anni, contemporaneamente alla crescente complessità delle patologie cardiovascolari, si è assistito ad una vera e propria rivoluzione nel campo della diagnostica cardiologica non invasiva. Stiamo entrando nell'era del "cardiovascular multimodality imaging", dove ad affiancare l'ecocardiografia color-Doppler mono e bidimensionale ci sono non solo ulteriori nuove tecnologie, quali l'ecocontratografia, l'ecocardiografia tridimensionale, lo speckle tracking, lo studio della fluidodinamica ma anche Risonanza magnetica cardiaca, tomografia computerizzata cardiaca e la tomografia ad emissioni di positroni. Tale rivoluzione, tuttavia, deve fare i conti con la necessità di definire percorsi diagnostici appropriati per il paziente cardiologico, sia in termini di contenimento della spesa sanitaria, divenuto ormai obiettivo irrinunciabile, sia in termini di corretto inquadramento e gestione della patologia cardiovascolare in esame.

Gli esami strumentali, soprattutto quelli non invasivi, pure in molti casi necessari e talora irrinunciabili per porre diagnosi, sono spesso prescritti in maniera inappropriata fino a sostituire quasi completamente la valutazione clinica. Il loro corretto utilizzo, al contrario, vorrebbe che la scelta di un test fosse indirizzata proprio dal contesto epidemiologico e clinico **(1)**. La percentuale di test di imaging prescritti in maniera inappropriata può arrivare fino a un terzo delle indagini, dipendendo da medico prescrittore ed area geografica **(2,3)**. Questa situazione è il frutto di politiche sanitarie moderne volte a sottolineare l'importanza dello screening precoce delle malattie cardiovascolari, in particolare della malattia aterosclerotica, prevalentemente attraverso esecuzione, spesso inappropriata, di indagini strumentali, piuttosto che attraverso il rispetto di norme e stili di vita salutari. Pertanto in un'epoca in cui il controllo dei costi e della spesa sanitaria è divenuto un obiettivo fondamentale, un esame diagnostico non invasivo può essere ritenuto appropriato, e dunque giustificato, solo se modifica il percorso diagnostico-terapeutico del paziente cardiopatico. Secondo dati dal registro SPARC, il 16% dei pazienti con cardiopatia ischemica sottoposti a test di imaging non assume terapia adeguata e nel 50% dei pazienti sottoposti a coronarografia non vengono apportate modifiche di terapia dopo l'indagine **(4)**. Questi dati sottolineano come i test diagnostici non invasivi, ma anche le indagini invasive, spesso non hanno un grande impatto nella gestione terapeutica del paziente **(4)**.

L'ecocardiografia rimane la tecnica d'imaging di primo livello per il corretto inquadramento del paziente con sospetta o nota malattia cardiovascolare. Tuttavia il suo utilizzo è spesso inappropriato, prevalentemente per la non invasività della tecnica e per l'utilizzo di energia ad ultrasuoni, non nocive per la salute dei pazienti. Principio fondamentale è che l'esame ecocardiografico non dovrebbe essere utilizzato come metodica di screening nella popolazione generale in assenza di segni

clinici di cardiopatia o compromissione emodinamica **(5,6)**. Non è indicata in presenza di extrasistolia ventricolare o sopraventricolare non frequente, bradicardia sinusale, pre-sincope (eccetto nei casi con riscontro di soffi all'obiettività, ECG patologico o storia di aritmie sopraventricolari o ventricolari frequenti o ripetitive o in caso di familiarità per eventi maggiori) **(5,6)**. Nel contesto della prevenzione primaria, l' ecocardiografia è appropriatamente utilizzata per pazienti a rischio intermedio, prevalentemente con ipertensione arteriosa sistemica, al fine di ridefinire il livello di rischio cardiovascolare, ed identificare segni strutturali di cardiopatia, quali rimodellamento concentrico, ipertrofia o dilatazione delle camere cardiache, richiedenti adeguate terapie **(7)**. Nel contesto della prevenzione secondaria, dopo infarto miocardico, l'ecocardiografia fornisce importanti informazioni prognostiche in quanto consente di escludere o documentare alterazioni della cinetica segmentaria in termini di sede ed estensione, quantificare l'IVS, valutare la funzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica, monitorare il rimodellamento ventricolare ed escludere una valvulopatia rilevante **(8)**. Al di fuori della finestra temporale dei primi 3 mesi dopo infarto miocardico, nella quale è utile ripetere l'ecocardiografia per monitorare la funzione sistolica e l'evoluzione del rimodellamento, soprattutto in previsione di impianto di defibrillatore in prevenzione primaria, la ripetizione dell'esame ecocardiografico (specie a cadenza annuale) non è utile in pazienti con cardiopatia ischemica cronica clinicamente stabile, senza precedente storia di disfunzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica, se l'ECG rimane invariato e se non si prevede alcun cambiamento terapeutico **(5,6,8)**.

La TC coronarica ha acquisito negli ultimi anni un crescente ruolo diagnostico nell' ambito della cardiopatia ischemica, in particolare nel contesto della "stable coronary artery disease", dizione modificata nello spettro più ampio delle "chronic coronary syndromes" dalle linee guida ESC 2019 **(9)**. Le raccomandazioni dell' Istituto britannico per la salute e l'eccellenza delle cure (NICE) del 2016 sui percorsi diagnostici in pazienti con angina stabile ponevano la TC coronarica come indagine di prima linea in tutti i pazienti con dolore toracico di nuova insorgenza **(10)**. Inoltre, tra le altre novità più importanti, vi era l' indicazione ad abbandonare l'uso del punteggio di rischio basato sulla probabilità pre-test e a non considerare un calcium-score pari a zero per escludere la presenza di una patologia coronarica in pazienti con bassa probabilità pre-test **(10)**. Una revisione real world del gruppo di Pontone ha ulteriormente confermato che la TC coronarica può rilevarsi un'eccellente test diagnostico nel sospetto di cardiopatia ischemica se utilizzata nella popolazione appropriata **(11)** ). Le recenti linee guida ESC 2019 sulle "chronic coronary syndromes" raccomandano test d' imaging non invasivi (ecostress fisico/farmacologico, scintigrafia miocardica TC coronarica in pazienti con sintomi ed alto sospetto clinico di cardiopatia ischemica, recependo, pertanto, in parte le crescenti raccomandazioni sul ruolo diagnostico della TC in questo contesto ed indicandola prevalentemente per pazienti a bassa-intermedia probabilità pre-test di malattia coronarica **(9)**.

Per quanto riguarda il rapporto costi-benefici della TC coronarica, due analisi **(12,13)** ed un trial multicentrico **(14)**, hanno dimostrato che la TC coronarica potrebbe essere un'indagine con maggiori costi rispetto a test d' imaging come la

scintigrafia miocardica perfusionale. Inoltre il classico timore per il potenziale effetto nocivo derivante dall' esposizione dei pazienti alle radiazioni ionizzanti si scontra con recenti evidenze **(15)**, che hanno dimostrato un calo drammatico del 78% della quantità di radiazioni ionizzanti a cui è esposto il paziente durante TC delle coronarie, fino ad un valore di circa 2 mSv. Pertanto è ragionevole che la TC coronarica assuma un ruolo diagnostico sempre maggiore nel contesto dell' imaging cardiovascolare.

La RM cardiaca è un' affermata tecnica di imaging in campo cardiovascolare con molteplici applicazioni cliniche. Ruolo primario è la diagnosi differenziale di cardiomiopatie a fenotipo dilatativo e restrittivo, grazie alla distribuzione dell' acqua e dell' edema nei tempi di rilassamento T1 e T2, all' identificazione e distribuzione delle "scar" miocardiche, all' utilizzo di mezzi chelanti al gadolinio, il "late enhancement" ed alla distribuzione del mezzo di contrasto nel volume extracellulare **(16)**. Nel campo delle valvulopatie, il ruolo principale della RM cardiaca è la valutazione degli effetti del vizio valvolare sulle camere cardiache in termini di dilatazione/ipertrofia o disfunzione e, nel caso delle insufficienze valvolari, alla quantificazione dei volumi rigurgitanti **(17)**. Nel campo delle cardiopatie congenite in età adulta, la RM cardiac gioca un ruolo centrale per la capacità di quantificare shunt e flussi, valutare sede ed estensione dei difetti cardiaci e dei grossi vasi e nella quantificazione delle dimensioni e funzione del ventricolo destro **(17)**. Nel contesto della diagnosi di cardiopatia ischemica, uno studio CE-mark ha dimostrato superiore accuratezza della RM cardiaca rispetto alla SPECT miocardica, con un favorevole rapporto costo-beneficio. **(18)**.

In conclusione, il multimodality imaging acquisirà nel prossimo futuro un ruolo sempre più importante nella pratica clinica ed il suo successo dipenderà dalla virtuosa integrazione delle singole tecniche nel contesto clinico. L'uso ottimale di ogni singola tecnica d' imaging, in termini di rapporto costi-benefici non è ancora ben definite. Tuttavia un processo di standardizzazione dei laboratori di imaging, un approccio sempre più "tailored" nella prescrizione di indagini diagnostiche ed un approccio traslazionale nel multimodality imaging rappresenteranno le soluzioni chiave per la modernizzazione del laboratorio di imaging cardiovascolare.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Beller GA. Reducing the prevalence of inappropriate cardiac imaging tests. *J Nucl Cardiol* 2011;18:807-8.
- 2) Carpeggiani C, Picano E. La diagnostica per immagini al tempo della sostenibilità. *G Ital Cardiol* 2010;11:534-6.
- 3) Orsini E, Lorenzoni R, Becherini F, et al. L'appropriatezza dei test cardiologici non invasivi. Studio osservazionale sull'appropriatezza della prescrizione del test da sforzo, dell'ecocardiogramma, dell'ECG dinamico e dell'ecografia vascolare. *G Ital Cardiol* 2007; 8:359-66.



- 4) Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, et al.; SPARC Investigators. Patient management after noninvasive cardiac imaging: results from SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:462-74.
- 5) 30. Mandorla S, Trambaiolo P, De Cristofaro M, et al. Appropriatelyzza dell'esame ecocardiografico e definizione delle classi di priorità: una proposta della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2010;11:503-33.
- 6) 31. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229- 67.
- 7) Agabiti Rosei EA, de Simone G, Mureddu GF, et al. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca: linee guida diagnostico-terapeutiche. Commissione congiunta Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, Società Italiana di Cardiologia, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. *G Ital Cardiol* 2008;9:427-54.
- 8) Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
- 9) Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019; 00: 1- 71.
- 10) Alastair J. Moss, Michelle C. Williams, David E. Newby, and Edward D. Nicol. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017; 10: 15.
- 11) Carrabba N, Migliorini A, Pradella S, et al. Old and New NICE Guidelines for the Evaluation of New Onset Stable Chest Pain: A Real World Perspective. *Biomed Res Int*. 2018.

- 12) Mowatt G, Cummins E, Waugh N, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess*. 2008 ; 12(17):iii-iv, ix-143.
- 13) Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, Berman DS, O'Day K. Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology*. 2010 ; 254(3):801-8.
- 14) Min JK, Koduru S, Dunning AM, et al. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: a prospective multicenter randomized pilot trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012 . 6(4):274-83.
- 15) Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J et al. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the PROspective multicenter registry on radiaTion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy iN daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J*. 2018 ; 39: 3715-3723.
- 16) Casolo G, Del Meglio J, Lilli A, Magnacca M et al. Ruolo della risonanza magnetica cardiaca nella diagnosi differenziale delle cardiomiopatie. *G Ital Cardiol* 2012;13(10):635-644.
- 17) Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1940-65.
- 18) Walker S, Girardin F, McKenna C et al. Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of coronary heart disease: an economic evaluation using data from the CE-MARC study. *Heart*. 2013 ; 99: 873-81.

## AGGIORNAMENTO, FORMAZIONE ED EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

**Gerardo Gallo**

*S.C. Cardiologia-Utic Ospedale San Luca Vallo della Lucania*

**Aggiornamento e Formazione in Sanità.** Il rapido sviluppo delle conoscenze, e l'introduzione di nuove e più sofisticate tecnologie biomediche impongono agli operatori sanitari un grande e costante sforzo di aggiornamento. (Gregorio G., Tozzi Q., 2014).

L'aggiornamento delle conoscenze in medicina si può realizzare attraverso tre diversi modalità, distinte in metodo induttivo, metodo abdicativo e metodo deduttivo (Sackett DL, 1985).

Il metodo induttivo si basa sull'insegnamento della propria esperienza. Tale metodo risente molto del fatto che la osservazione è confinata ad un solo individuo e che la casistica è limitata ed è condizionata dal tipo di attività svolta. Basato sulla esperienza personale, è fondato su informazioni incomplete e dall'utilità limitata dalla soggettività delle osservazioni e delle interpretazioni.



*Figura 1*

Il metodo abdicativo o della suggestione si basa sulla utilizzazione dogmatica degli insegnamenti dei grandi maestri o dei grandi esperti di un settore. È un metodo *basato sulla opinione spesso* di un numero esiguo di individui, esposto a conflitti di interesse palesi ed occulti, gravata da tassi variabili di soggettività.

Il metodo deduttivo si basa sulla considerazione che la via migliore da seguire è quella di dedurre la propria condotta dai risultati prodotti da ricerche e studi. Si tratta generalmente dell'utilizzazione delle evidenze di ricerche programmate per valutare

l'efficacia di un trattamento o di un intervento. E' un metodo appropriato che tuttavia può risentire anche esso di una serie di conflitti di interesse e pone problemi di trasferimento al mondo reale dei dati maturati nell'atmosfera spesso artificiale dei grandi trials.

Appare evidente che, benché il metodo deduttivo sia da ritenersi il più affidabile, la scelta più appropriata sia quella di coniugare gli aspetti positivi delle tre metodiche. Al giorno d'oggi, al fine di un corretto utilizzo della gran mole di dati disponibili, appaiono fondamentali alcune riflessioni riguardanti i criteri per valutare l'utilità di una ricerca, di una line guida, di una revisione sistematica e i problemi legati al corretto trasferimento delle evidenze emerse nei trials al mondo reale. L'aggiornamento dei professionisti può avvenire secondo modalità diverse (Figura 1), riassumibili in:

- Utilizzo dei risultati di ricerche e studi clinici
- Utilizzo di linee guida
- Utilizzo di Revisione sistematiche
- Eventi Formativi
- Soggiorno di Studio e Comando finalizzato

La **“Sindrome di Don Ferrante”**. La gran mole di informazioni di cui oggi si dispone impone un atteggiamento critico e di prudenza nella utilizzazione e soprattutto nel trasferimento alla realtà quotidiana dei risultati dei trials. Come ha sottolineato H. Poincaré “La scienza è fatta di dati, come una casa di pietre ma un ammasso di dati non è scienza più di quanto un mucchio di pietre sia una casa.”

La cosiddetta Sindrome di “Don Ferrante”, vale a dire l'atteggiamento mentale di chi si disperde nell'astrazione delle teorie perdendo il contatto con la realtà è dietro l'angolo.

**La Formazione.** Si definisce formazione l'insieme delle attività di insegnamento/apprendimento, finalizzati a preparare l'individuo allo svolgimento di un determinato ruolo o di una determinata mansione tecnico-professionale nell'ambito di una organizzazione. Strumento di ottimizzazione delle risorse e di cambiamento organizzativo. Si è soliti distinguere tra:

**Formazione facoltativa** è strettamente subordinata all'effettiva congruenza della formazione con l'attività di servizio e comprende documentate iniziative selezionate dal personale interessato. Il dipendente autorizzato all'aggiornamento professionale facoltativo, può utilizzare se appartenente alla dirigenza il cumulo della quota oraria settimanale (se appartenente al comparto il permesso retribuito Contratti Dirigenza Medica e Veterinaria e Dirigenza Sanitaria Professionale Tecnica ed Amministrativa). Il dipendente può fare richiesta di invio con o senza contributo economico. E con le modalità previste dai regolamenti aziendali per la Formazione

**La Formazione obbligatoria** consiste nella partecipazione ad iniziative che risultino essere strettamente connesse all'attività professionale svolta e da cui derivi una ricaduta diretta sulla struttura organizzativa. La partecipazione ad iniziative di

formazione obbligatoria è disposta dall'Azienda secondo le modalità previste dal Regolamento Aziendale della Formazione ed avviene in orario di servizio.

**Formazione di Base:** è costituita da programmi ed contenuti didattici, riferiti a competenze trasversali, presupposto per la successiva acquisizione di competenze culturali, professionali e tecniche più rispondenti alle esigenze del contesto lavorativo dei partecipanti.

**Formazione Continua:** è tesa all'aggiornamento e alla crescita delle conoscenze e competenze professionali, strettamente connessi all'innovazione ed ai cambiamenti in atto nel contesto organizzativo di pertinenza.

**Soggiorno di Studio e Comando finalizzato:** consiste nella frequenza di Istituzioni universitarie e/o ospedaliere con il fine di acquisire esperienza e padronanza in clinica, ricerca, management, interventi e procedure. L'istituto del comando, ai sensi delle vigenti disposizioni contrattuali (C.C. NN. LL.), prevede l'assegnazione al dipendente da parte dell'Azienda, di un periodo di tempo lavorativo per attività di aggiornamento e/o di ricerca presso altro istituto.

**Regolamento Aziendale per la Formazione.** Nella organizzazione Sanitaria la promozione della formazione è compito fondamentale delle Aziende Sanitarie. All'uopo ciascuna Aziende è dotata di un **Regolamento Aziendale per la Formazione**, che rappresenta lo strumento di lavoro finalizzato a rendere la formazione un diritto-dovere ei dipendenti. Esso disciplina le modalità di realizzazione e di partecipazione alle attività di aggiornamento e formazione.

**Pianificare la Formazione.** Il piano o programma di formazione contiene l'insieme delle attività di formazione che verranno realizzate in un determinato periodo di tempo e in un determinato contesto organizzativo. È redatto generalmente con cadenza annuale dall'Ufficio Formazione dell'Azienda in collaborazione con le articolazioni aziendali. (Dipartimenti, Ospedali Distretti etc.). Ciascuna Struttura Complessa dovrebbe sulla base della analisi dei bisogni formativi formulare un piano formativo da proporre a seconda delle diverse realtà in sede di Dipartimento/Ospedale/ Distretto.

È chiaro che per le implicazione dovute al rapido evolversi dei saperi e alla complessità tecnologica, la sede più appropriata per la elaborazione del piano formativo cardiovascolare risiede nel Dipartimento Cardiovascolare, dove meglio possono essere valutate le attività di aggiornamento delle diverse articolazioni organizzative.

**Progettare la Formazione.** Il presupposto fondamentale di qualsiasi progetto in tema di formazione è la definizione dei bisogni formativi, *“intesi come differenza tra le competenze attese per una determinata figura professionale, in relazione al suo ruolo e le competenze effettivamente verificate per quella stessa persona; in altri termini la differenza tra quello che dovrebbe saper fare e quello che effettivamente sa fare”* (Tozzi 2000).

In linea di massima un progetto di formazione è strutturato nel modo seguente:

**1. Articolazione organizzativa proponente:** Dipartimento/ Unità Operativa/ Ospedale / Distretto.

**2. Titolo e tipologia del Corso:** corso residenziale, formazione a distanza, formazione sul campo

**3. Obiettivi educativi:** riguardano le capacità professionali /tecniche / organizzative che si intendono far acquisire ai partecipanti. In altre parole

- far conseguire conoscenze teoriche aggiornate
- far acquisire abilità manuali, tecniche o pratiche
- migliorare le capacità comunicative e relazionali

**4. Analisi delle Criticità:** Il progetto formativo nasce da una attenta analisi dei bisogni formativi. L'intervento formativo vuole metter in grado i destinatari di affrontare e risolvere (in tutto o in parte) le problematiche e criticità evidenziate.

**5. Unità Organizzative e categorie professionali destinatarie dell'intervento formativo** Unità Operative ed Operatori sanitari interessati e modalità di selezione delle iscrizioni in rapporto al numero di partecipanti previsti.

**6. Struttura del Corso:** Articolazione, sede, periodo di svolgimento dell'intervento formativo

**7. Metodologia didattica:** relazioni frontali, letture, tavole rotonde, lavoro di gruppo, presentazione di casi clinici, esercitazioni pratiche, utilizzo di dispense e altro materiale didattico etc.

**8. Docenti:** elenco docenti con qualifica e curriculum

**9. Budget necessario**

L'importo va determinato, ancorché in via presuntiva, tenendo conto delle voci di spesa ammissibili indicate, come esempio, nell'elenco di seguito riportato:

- a) compensi per attività di docenti esterni
- b) rimborso viaggio e soggiorno docenti esterni
- c) compensi per attività di docenti interni
- d) cancelleria, materiale informativo, attestati
- e) riproduzione materiale didattico (in cartaceo e/o su supporto informatico)
- f) affitto aule e attrezzature didattiche
- g) contributo per crediti ECM

L'eventuale contributo di sponsor deve avvenire nei termini stabiliti dalla normativa evitando potenziali conflitti di interesse.

**10. Verifica dell'apprendimento:** riguarda gli strumenti e tecniche utilizzati per la verifica dell'apprendimento (Quiz, prova scritta, prova orale, prova pratica).

**11. Valutazione del corso:** consiste nella evidenziare i cambiamenti intervenuti nei partecipanti in seguito alla attività formativa. In altri termini si tratta di dare una risposta ai seguenti interrogativi:

- a) Quali e quanti cambiamenti il corso ha determinato nei partecipanti a conclusione di tale esperienza formativa?
- b). Quanto di questo cambiamento (o non-cambiamento) è il risultato della loro partecipazione al corso?
- c). Quanto è stato efficace il corso in rapporto alla realizzazione degli obiettivi prefissati?
- d) La metodologia didattica è stata appropriata?

**11. Segreteria**

## ***12. Direzione e coordinamento***

La Formazione e l'aggiornamento sono strumenti potentissimi e di provata efficacia in tutti i contesti organizzativi finalizzati alla crescita professionale, a favorire cambiamenti anche radicali e/o a risolvere alcune criticità all'interno della organizzazione stessa.

**Educazione Continua in Medicina (ECM)** è un programma nazionale di attività formative, attivo in Italia dal 2002. L'ECM prevede il mantenimento di un elevato livello di conoscenze relative alla teoria, pratica e comunicazione in campo medico. Il programma è stato adottato da tutti i maggiori Paesi del mondo. In Italia è obbligatorio per tutti i professionisti della Sanità con il fine di mantenersi aggiornati e competenti.

L'avvio del Programma nazionale di ECM nel 2002, in base al DLgs 502/1992 integrato dal DLgs 229/1999 è stato gestito fino al 2008 dal Ministero della Salute. Dal 1 gennaio 2008, La Legge 24 dicembre 2007, n. 244, trasferisce la gestione amministrativa del programma di ECM ed il supporto alla Commissione Nazionale per la Formazione Continua, all'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas).

La formazione continua e l'acquisizione dei crediti formativi costituisce un obbligo per i professionisti della sanità e rientra nelle attività oggetto di analisi in sede di verifica.

L'Art.16-quater (Incentivazione della formazione continua) del decreto legislativo 229/1999 stabilisce che “La partecipazione alle attività di formazione continua costituisce requisito indispensabile per svolgere attività professionale in qualità di dipendente o libero professionista, per conto delle aziende ospedaliere, delle università, delle unità sanitarie locali e delle strutture sanitarie private.” Il sistema ECM nazionale è abbastanza complesso ed articolato e consiste nella interazione tra organi istituzionali (Commissione Nazionale per la Formazione Continua, Comitato di Garanzia, Osservatorio Nazionale, Comitato Tecnico delle Regioni, Co.Ge.A.P.S), provider e soggetti interessati alla formazione (Figura 2).

***Commissione Nazionale per la Formazione Continua***, ricostituita con D.M. 11 gennaio 2012, presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, per l'espletamento dei compiti previsti dall'art. 16-ter, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni: la Commissione “*definisce, con programmazione pluriennale, sentita la Conferenza per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano nonché gli Ordini e i Collegi professionali interessati, gli obiettivi formativi di interesse nazionale, con particolare riferimento alla elaborazione, diffusione e adozione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici.*

## SISTEMA E.C.M.



**Figura 2 Sistema E.C.M.**

Il Sistema E.C.M. è un sistema complesso incentrato su una serie di Organi Istituzionali, con al centro la Commissione Nazionale per la Formazione Continua, che concorrono a definire gli indirizzi per i programmi di formazione, gli obiettivi formativi nazionali, il numero dei crediti formativi da maturare annualmente, i criteri per l'accREDITamento dei Provider, le attività di monitoraggio, verifica e controllo delle attività formative.

*La Commissione definisce i crediti formativi che devono essere complessivamente maturati dagli operatori in un determinato arco di tempo, gli indirizzi per la organizzazione dei programmi di formazione predisposti a livello regionale nonché i criteri e gli strumenti per il riconoscimento e la valutazione delle esperienze formative. La Commissione definisce altresì i requisiti per l'accREDITamento delle società scientifiche nonché dei soggetti pubblici e privati che svolgono attività formative e procede alla verifica della sussistenza dei requisiti stessi”.*

**Comitato di Garanzia** è nominato con provvedimento del Presidente della Commissione Nazionale per la Formazione Continua ed è composto da cinque componenti individuati tra i componenti della Commissione Nazionale stessa, ed ha compiti di monitoraggio, controllo e verifica dei piani formativi e dei singoli eventi formativi.

**Osservatorio Nazionale sulla qualità della formazione continua in sanità** opera nell'ambito della 3° Sezione "Valutazione e reporting della qualità e dell'accessibilità delle attività formative" della Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Sanità (CNFC) per la individuazione di standard e



indicatori per la valutazione dei percorsi formativi, la funzione di supporto alle attività di verifica e controllo delle attività formative e dei provider avvalendosi di una rete di osservatori regionali.

**Comitato Tecnico delle Regioni:** opera a sostegno della funzione di governance della Commissione Nazionale, all'interno della sezione "Criteri e procedure di accreditamento dei privati pubblici e privati".

**Consorzio Gestione Anagrafica Professioni Sanitarie (Co.Ge.A.P.S.):** è un organismo che riunisce le Federazioni Nazionali degli Ordini e dei Collegi e le Associazioni dei professionisti coinvolti nel progetto di Educazione Continua in Medicina. Esso tra l'altro nasce per la realizzazione di un progetto sperimentale per anagrafe di professionisti sanitari oltre che per la gestione e certificazione dei crediti formativi ECM.

**Provider:** Il sistema ECM nazionale si basa sull'accREDITamento dei Provider, procedimento in base al quale la Commissione Nazionale per la Formazione Continua o Regioni o Province Autonome direttamente o attraverso organismi da questi individuati, riconosce che un soggetto è idoneo a svolgere attività di formazione continua in sanità ed è abilitato a realizzare attività formative con facoltà di attribuendo direttamente i crediti ai partecipanti.

Possono essere accreditati come provider Aziende Sanitarie Locali, Aziende Ospedaliere ed Universitarie, Case Editrici, Ente di Formazione, Fondazioni a carattere scientifico, istituti del CNR, Istituto di ricerca e cura a carattere scientifico, istituti scientifici del SSN, istituto zooprofilattico, Ordini e collegi delle professioni sanitarie, Società, Agenzie ed enti pubbliche privati, Società scientifiche e Associazioni Professionali, Strutture di ricovero private e pubbliche, Università, Facoltà e Dipartimenti universitari.

**Banca dati.** Riunisce i dati più importanti relativi agli eventi formativi.

**Eventi Formativi.** Gli eventi organizzati che possono rientrare nel programma di E.C.M. appartengono, attualmente, a due grandi categorie:

1. **Attività formative residenziali.** Comprendono le attività formative svolte sotto forma di congresso/simposio/conferenza/seminario, tavola rotonda, conferenze clinico-patologiche volte alla presentazione e discussione epicritica interdisciplinare di specifici casi clinici, consensus meeting interaziendali finalizzati alla revisione delle casistiche per la standardizzazione di protocolli e procedure operative ed alla pianificazione e svolgimento di attività legate a progetti di ricerca finalizzata, corsi di formazione e/o applicazione in materia di costruzione, disseminazione ed implementazione di percorsi diagnostico-terapeutici, corso di aggiornamento tecnologico e strumentale, corso pratico finalizzato allo sviluppo continuo professionale, progetto formativo aziendale, corso pratico per lo sviluppo di esperienze organizzativo-gestionali, frequenza clinica con assistenza di tutore e programma formativo presso una struttura assistenziale. Una forma particolare di

formazione residenziale è la *formazione sul campo*, caratterizzata dal fatto che l'attività formativa si realizza all'interno dell'attività lavorativa con un elevato livello di interattività e con la possibilità di applicare quanto appreso direttamente nell'esercizio professionale e nel contesto organizzativo

**2. Attività formative a distanza.** Sono i programmi di formazione a distanza per i quali è previsto un sistema di valutazione con un livello minimo di apprendimento

**Crediti Formativi.** Il programma ECM prevede l'attribuzione di un numero determinato di crediti formativi per ogni area specialistica medica e per tutte le professioni sanitarie. È stabilito un numero di crediti acquisibili annualmente, così riassumibile:

- 2002: 10 crediti
- 2003: 20 crediti
- 2004: 30 crediti
- 2005: 30 crediti
- 2006: 30 crediti
- 2007: 30 crediti
- 2008: 50 crediti
- 2009: 50 crediti
- 2010: 50 crediti
- 2011: 50 crediti
- 2012: 50 crediti
- 2013: 50 crediti
- 2014: 50 crediti
- 2015: 50 crediti
- 2016: 50 crediti
- 2017: 50 crediti
- 2018: 50 crediti
- 2019: 50 crediti

Dal 2017 sono stati inseriti nuovi criteri per l'attribuzione dei crediti agli eventi, ad esempio alla formazione sul campo verranno riconosciuti un numero maggiore di crediti ECM.

Nel triennio 2017-2019, vengono confermati dalla CNFC 150 crediti complessivi, ma si abolisce il limite di minimo 25 e massimo 75 crediti l'anno. Ogni professionista potrà liberamente organizzare la distribuzione triennale dei crediti acquisiti. Dal 2017, viene poi introdotto un criterio che premia la regolarità formativa pregressa: chi ha acquisito da 80 a 120 crediti Ecm tra il 2014 ed il 2016, avrà una riduzione di 15 crediti per il nuovo triennio (riduzione da 150 a 135). Chi, invece, ha acquisito da 121 a 150 crediti nel triennio che volge al termine, avrà una riduzione di 30 crediti tra il 2017 ed il 2019 (da 150 a 120). Documento Delibera CNFC in merito assegnazione crediti.

### **Considerazioni sul sistema ECM**

Il sistema di Educazione Continua in Medicina, così come implementato oggi, presenta certamente delle criticità e necessita di un profondo ripensamento, affinché diventi un serio e valido strumento di aggiornamento.

L'organizzazione del sistema appare dominata più da aspetti burocratici che dalla preoccupazione di assicurare un sistema di aggiornamento di qualità.

Il sistema dei crediti presenta obiettivamente dei limiti svincolato come è da qualsiasi verifica della qualità del processo formativo e dalla certezza dell'apprendimento. Una formazione di qualità va garantita oltre che sul piano della certezza dei finanziamenti anche sul piano della correttezza ed indipendenza delle attività formative che pur riconoscendo il contributo che le aziende farmaceutiche ed elettromedicali possono fornire al miglioramento del SSN, eviti che, nelle attività di formazione continua, vi siano possibili e non sempre manifesti conflitti di interesse

### **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

GREGORIO G., TOZZI Q., (2014), Management in Cardiologia. Il Pensiero Scientifico Editore

TOZZI Q (2000), Formazione Continua come strumento di Gestione delle risorse umane In Qualità, Accredimento e Gestione delle Unità Operative in Cardiologia. Centro Scientifico Editore Torino 2000, 137-156

SACKETT DL, HAYNES RB, TAGWELL P. (1985), Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Little Brown and Company Boston 1985:176

## IL COUNSELLING INFERMIERISTICO

**Antonio Carmine Elia**

*Cardiologia-UTIC Ospedale San Luca Vallo della Lucania (SA)*

Il Counselling è una attività di orientamento psicologico, sociale e personale relativamente nuova per l'Italia, pur esistendo in molti altri paesi da almeno 50 anni. E' praticato da coloro che non essendo psicoterapeuti, svolgono comunque un lavoro ad alto contenuto psicologico. Si occupa in prevalenza di problemi personali o sociali sia dell'individuo che delle comunità. A differenza della Psicoterapia, non è centrato sulla patologia, quanto invece sulla salute e sul benessere. E sulla persona. Non a caso i Counsellor hanno clienti e non pazienti, e non è solo una questione di termini. Il Counselling è una forma di relazione di aiuto che ha come obiettivo quello di facilitare le capacità decisionali della persona, soprattutto in periodi di crisi o di incertezza. Ciò permette di attivare le risorse che ogni individuo ha dentro di sé e trovare, quindi, la soluzione al problema. La formazione del counsellor è sì teorica, ma molto di più basata su lavori di esperienza personale e di rielaborazione che Rollo May definiva "training professionale individuale e/o di gruppo", fino a che il professionista riesca a lavorare senza preconcetti o pregiudizi, sperimentando su di sé il lavoro che farà con i suoi clienti. Si può dire che la professione del counsellor è quella di agevolatore nella relazione di aiuto. Alcuni affermano che il Counselling sia un surrogato della Psicoterapia. In realtà tra le due professioni qualche similitudine esiste. Ma teniamo sempre in mente che la Psicoterapia lavora sulla patologia e che il Counselling opera sulla salute, che con la Psicoterapia si può fare un lavoro di ristrutturazione dell'intimo della persona anche profonda e che nel Counselling non è detto che sia necessario. Tuttavia, anche il Counselling ha come modelli di riferimento le teorie della Psicologia. Anche nel Counselling si formula un contratto tra il cliente che fa la richiesta di aiuto ed il counsellor, praticamente con le stesse modalità che si attuano nel contratto psicoterapeutico. Grande peculiarità del Counselling è il concetto del qui ed ora. Ovvero, un cliente ha bisogno di aiuto immediato e non gli si può proporre una esplorazione di sé stesso che duri anni. Si lavora puntellandolo da una parte, e dall'altra andando a capire come mai è arrivato alla richiesta di sostegno. Un intervento di Counselling dura in media 6-8 mesi, ma riformulando il contratto, quasi sempre su richiesta del cliente, può proseguire. Il counsellor si orienta verso problemi professionali, personali, esistenziali, anche in ambiti aziendali o di comunità, piuttosto che individuali. Nel Counselling si lavora facendo consapevolizzare il cliente del proprio disagio e di fornirgli i modi attraverso i quali può trovare la maniera per contribuire in prima persona al proprio benessere, sia psicologico che fisico.

Il counseling viene definito come un'azione professionale in cui il Counselor, promuovendo ed orientando il Paziente/Cliente attraverso tecniche comportamentali e psicologiche di relazione, lo induce ad effettuare il cambiamento necessario per soddisfare in assoluta autonomia la risoluzione del suo problema. In poche parole, il counselor *aiuta ad aiutarsi*. Quindi il counselling sanitario può essere descritto come l'aiuto non prettamente clinico-farmacologico del paziente e della sua famiglia ad

un problema di salute o di promuovere un comportamento di benessere e prevenzione alla malattia (come smettere di fumare).

Il Counselling sanitario come strumento per l'infermiere

Il Counselor sanitario non risolve problemi, non dà consigli per farlo e neppure si imbatte nella psiche del Cliente, perché così facendo incorrerebbe in una denuncia per abuso di professione di psicologo. Il Counselor sanitario nello specifico può essere un qualunque professionista sanitario (che abbia effettuato corsi specifici e training con professionisti) che, immerso nella sua attività di operatore della salute, operi non solo nella risoluzione del problema attuale del paziente ma lo educi a prevenirlo attraverso la cosiddetta promozione della salute.

**La Carta di Ottawa ha definito come promozione della salute:**

*“IL PROCESSO CHE CONSENTE ALLE PERSONE DI ESERCITARE UN MAGGIORE CONTROLLO SULLA PROPRIA SALUTE E DI MIGLIORARLA.”*

Con queste premesse, essendo l'infermiere il professionista con il quale il paziente passa più tempo, può essere considerato come il perfetto candidato a cui richiedere una preparazione specifica nel counseling sanitario. **Ma non basta semplicemente “saperci fare con le persone”**. Il Counselling sanitario, per essere efficace, ha bisogno di una certa dose di tecnicismo: tecniche di autocontrollo, come quelle dell'ascolto attivo tramite cui controllare la nostra interiorità al fine di rendere la relazione più fruttifera possibile.

Spesso infatti, come nella vita di tutti i giorni, il nostro mondo interiore influisce sul comportamento degli altri (una mamma apprensiva influisce in qualche modo sul bambino) e il paziente è una spugna pericolosa soprattutto nei peggiori momenti del vissuto della sua malattia. Per questo una preparazione minima sul rapporto efficace dovrebbe appartenere al background di tutti i professionisti, soprattutto degli infermieri. La preparazione al **counseling sanitario** è anche un modo per crescere personalmente (e magari cambiare anche se stessi): si richiede all'operatore un continuo dialogo tra il sé personale e quello professionale, riuscire a discernere e separare i due mondi interni darà il notevole vantaggio, qualunque sia il traguardo raggiunto, di non portare i problemi personali al lavoro o ancora meglio... di lasciare quelli lavorativi in ospedale! Fare leva per cambiare i comportamenti con il counseling sanitario. Il rapporto tra operatore e paziente **non** è un rapporto alla pari. Spesso chi assume la figura del professionista si imbatte nel senso di dipendenza che il paziente ha nei suoi confronti (spesso inconscia anche al paziente). Quindi è bene valutare sempre quali siano i limiti da imporsi per comunicare un messaggio valido e importante, sulla base di cosa comunicare e della modalità più adeguata per farlo. L'operatore ovviamente avrà bisogno di pochi secondi per comprendere i reali bisogni di salute del paziente (se obeso e fumatore). Purtroppo non sempre (quasi mai) in altrettanti secondi si può modificare il comportamento di un'intera vita di una persona. Al massimo in qualche secondo un medico sbrigativo può prescrivere qualche farmaco, un infermiere altrettanto approssimativo quella stessa pillola sarà sbrigativo nel cacciarla in bocca al paziente ed in genere, al paziente non dispiacerà riuscire a risolvere un grosso problema in cambio di una piccola pillolina da mandare giù qualche volta al giorno. **MA NON TUTTI I COMPORTAMENTI E TUTTE**

**LE SUE CONSEGUENZE SI POSSONO RISOLVERE CON UN FARMACO...** Questo perché il paziente *non avverte* nel suo presente energia emotiva come l'ansia e la paura di perseverare in un comportamento dannoso. Non sente la tensione che nasce dall'istinto di sopravvivenza. Spesso il paziente obeso giustifica il suo peso con il piacere di mangiare e nello smettere un abbassamento notevole della sua qualità di vita: il piacere di un comportamento che da godimento nel breve termine è maggiore del rischio statistico di una malattia nel lungo termine. Dimagrire con la mente, tutti sanno cosa fare pochi sanno come. A peggiorare le cose, l'idea che spesso non consideriamo i nostri comportamenti come capaci di influenzare il nostro destino: che senso ha smettere di fumare se poi le città sono così inquinate? Chi non ha mai sentito da pazienti, amici e parenti: *“Con tutta l'aria inquinata se mi deve venire un cancro, mi viene lo stesso!”* E' estremamente complicato e complesso far cambiare atteggiamento al paziente. Perciò, la comunicazione si deve muovere su doppi binari, anche se non si è alla pari, anche se il paziente non si sente alla pari, bisogna mettersi alla pari. Un paziente che si affida all'operatore è un paziente deresponsabilizzato, un paziente messo alla pari è un paziente che deve prendere in mano il proprio destino senza troppi giochini. Lì incomincerà a sentire quella giusta tensione che spinge la persona al cambiamento. O prima o poi lo farà un episodio acuto: *un infarto spesso fa smettere di fumare*. Il messaggio dovrà essere attentamente calibrato in base alla persona che abbiamo di fronte, alla sua capacità di comprendere, alla sua educazione, alla sua età. Non basta prescrivere un comportamento. Non basta prescrivere un comportamento ad un obeso: *“Lei deve dimagrire, non mangi tanto e si muova ogni tanto!”*. Bisogna esplorare con il paziente tutte le possibilità per raggiungere quei determinati obiettivi secondo le caratteristiche psicologiche e lo stile di vita del paziente. Bisogna anche considerare che i benefici a lungo termine non vengono percepiti dal paziente vantaggiosi rispetto all'immediato piacere dei vizi, smettere di fumare fa sentire più nervosi per i primi mesi, solo dopo qualche anno si possono apprezzarne i benefici. Quindi è bene utilizzare le migliori tecniche motivazionali, innestare nel paziente un germoglio di cambiamento, come se fosse stato il paziente stesso ad averlo pensato e voluto, come se avesse deciso tutto assolutamente da solo  
Questo è il miglior counseling:  
***“una guida alpina non prende in braccio il suo cliente, gli indica solo la via migliore per scalare la montagna!”***

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Paola Binetti, Rosa Bruni, *Il counseling in una prospettiva multimodale*, Roma, Ma.Gi., 2004

Roger Mucchielli, *Apprendere il counseling*, Trento, Erikson, 2006.

Vincenzo Calvo, *Il colloquio di counseling*, Bologna, Il Mulino, 2007

Marcella Danon, *Counseling. L'arte della relazione d'aiuto attraverso l'empatia*, 2ª ed., Como, RED, 2009.

## IL FUTURO DELL'INFERMIERE IN CARDIOLOGIA

**Enrico Gnarra**

*S.C. Cardiologia-Utic Ospedale San Luca Vallo della Lucania*

La professione infermieristica in cardiologia si trova a dover rispondere a specifici bisogni del paziente e a dover conoscere e gestire nuove tecnologie. Sono perciò requisiti fondamentali la professionalità, la capacità gestionale e relazionale e una solida competenza specialistica.

Il compito dell'infermiere si delinea oggi in un panorama sanitario ampio e complesso, condizionato da profondi cambiamenti a diversi livelli; l'infermiere ha modificato il proprio ruolo e le proprie funzioni, rendendoli sempre più dinamici e multidisciplinari.

Una delle specialità in cui questo processo è particolarmente evidente è la cardiologia che, negli ultimi anni, ha raggiunto uno straordinario sviluppo tecnologico con l'introduzione di metodiche e trattamenti che hanno profondamente cambiato la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti cardiopatici.

La specialistica cardiologica all'interno della quale l'infermiere svolge la propria professione si può suddividere in tre grandi macro aree, ognuna con le proprie caratteristiche specifiche:

- **Utic – unità di terapia intensiva cardiologica**
- **Post-intensiva**
- **Ambulatorio**

Esiste poi un ulteriore ambito in cui l'infermiere di cardiologia può svolgere la propria attività ed è quello della **cardiologia interventistica** (emodinamica, elettrofisiologia ed elettrostimolazione).

### **Infermiere in Utic**

In questo ambiente ad elevata complessità, sia dal lato assistenziale che tecnologico, il professionista infermiere deve rispondere ai bisogni di assistenza di pazienti instabili dal punto di vista emodinamico. E' quindi indispensabile conoscere a fondo la patologia di base per poter pianificare al meglio l'assistenza, al fine di prevenire le complicanze. Ciò implica anche una profonda conoscenza delle procedure interventistiche cardiologiche alle quali il paziente è stato o sarà sottoposto con carattere di urgenza: procedura di coronarografia ed angioplastica, pericardiocentesi, impianto di pacemaker temporaneo, cardioversione elettrica o farmacologica.

Inoltre il professionista infermiere deve conoscere e gestire tutte le attrezzature elettromedicali che circondano inevitabilmente un paziente di terapia intensiva: monitor, defibrillatori, pompe infusionali e a siringa, ventilatori /C-PAP, PM temporanei, contro pulsatori aortici e strumenti per emofiltrazione.

### **Infermiere di post-intensiva e reparto cardiologico**

In questo ambiente le competenze richieste sono ancora più ampie, in quanto, oggi, il paziente che affrisce al reparto è sempre più complesso e presenta multipatologie. Non esiste più il paziente esclusivamente cardiopatico e l'infermiere deve imparare

a relazionarsi con altri specialisti, come l'anestesista, il nefrologo, lo pneumologo, l'infettivologo.

L'attività infermieristica di reparto è principalmente rivolta a pazienti provenienti dalla terapia intensiva cardiologica, dalla cardiocirurgia e da altri reparti. Spesso si tratta di pazienti cronici ma, in ogni caso, vanno attentamente monitorati e seguiti poiché le condizioni potrebbero aggravarsi in qualsiasi momento, ed è qui che l'esperienza e le competenze specifiche di un infermiere di cardiologia possono fare la differenza.

**L'infermiere di cardiologia** deve essere anche il punto di riferimento per percorsi educativi specifici per i pazienti cardiopatici. Deve essere in grado di fare attività di counseling, di fornire corrette informazioni per prevenire recidive di malattie (ove possibile) e a migliorare lo stile di vita.

### **Infermiere in ambulatorio cardiologico**

L'infermiere ambulatoriale gestisce i contatti con i pazienti afferenti all'ambulatorio, pianifica l'attività di ambulatori specialistici (scompenso cardiaco, controlli PM), pianifica e gestisce le richieste di attività diagnostiche afferenti all'ambulatorio (ecocardiografia, test da sforzo, ECG Holter). In ambito ambulatoriale l'assistenza infermieristica è incentrata sull'aspetto educativo del paziente e sulle capacità relazionali e collaborative con i medici. Infatti in molte delle attività svolte è necessaria una stretta collaborazione con la figura del medico affinché l'esame sia il più attendibile possibile. Alcuni esempi:

- **Il test da sforzo**, dove l'infermiere assiste il paziente durante l'esercizio in pedana (o sul cicloergometro) e rileva i valori pressori durante l'esame;
- **L'ecocardiografia transesofagea**, procedura invasiva dove il paziente viene blandamente sedato e l'infermiere collabora con il medico all'esecuzione dell'esame;
- **Il controllo pacemaker**, dove l'infermiere, se adeguatamente formato, può effettuare l'interrogazione del dispositivo in completa autonomia;
- **L'applicazione dell'Ecg secondo Holter** che l'infermiere effettua in autonomia e della quale è responsabile.

### **Il futuro per l'infermiere di cardiologia**

Le nuove tecnologie e gli importanti progressi in ambito cardiologico rappresentano una sfida per tutti gli operatori sanitari del settore; l'evoluzione delle conoscenze, le evidenze scientifiche e i mutamenti legislativi degli ultimi anni hanno influenzato la professione infermieristica indirizzandola verso ambiti sempre più specialistici. L'infermiere di cardiologia è, e deve essere, un professionista serio, preparato sia dal punto di vista culturale che tecnico-scientifico con conoscenze specifiche, competenze ed abilità che gli permettono di operare in collaborazione con il medico cardiologo e in autonomia in tutte le complesse indagini svolte in ambito cardiologico e rispondendo ai bisogni della persona. Perciò si fa riferimento al termine "**specialista**", intendendo il possesso da parte dei professionisti di competenze specialistiche che devono essere certificate e documentate, poiché questo è un processo di riconoscimento formale che dimostra che un infermiere ha raggiunto criteri predefiniti e standardizzati di conoscenza ed esperienza. Si richiede



al professionista la capacità di passare rapidamente da un ruolo di assistenza alla persona ad un ruolo tecnico, frutto di esperienza associata a conoscenze di base e post-base. A fianco delle conoscenze teorico pratiche, fondamentale è l'aspetto educativo e relazionale del professionista. Tutto ciò, assume maggiore importanza se si pensa al ruolo che l'infermiere oggi, ma sempre più in futuro, dovrà svolgere come educatore alla salute. La funzione educativa dell'infermiere è, e sarà, sempre più complementare alla funzione di cura e di assistenza. L'educazione del paziente aumenta l'adesione alle prescrizioni terapeutiche, aiuta a ottenere modifiche dei comportamenti a rischio e a mantenerli nel tempo. Quindi alla base dell'operato del professionista ci devono essere, sempre più, conoscenze validate e costantemente aggiornate in modo attivo, positivo e propositivo. Perciò, lo sviluppo della professione infermieristica non è solo manageriale, ma, già oggi e ancor più in futuro, anche clinico e per questo di fondamentale importanza è riconoscere ai professionisti le specializzazioni e il loro percorso formativo, non solo come approfondimento professionale legato ai master, ma come vero e proprio livello di istruzione universitaria superiore.

Tutto questo, naturalmente, prevede l'infungibilità della specializzazione, cioè chi è specialista in una branca non può essere utilizzato per un'altra. Si tratta, in analogia con altri professionisti della salute, di riconoscere all'infermiere specialista il suo ruolo, le sue capacità e le sue funzioni all'interno dei meccanismi dell'assistenza.

**In conclusione, possiamo affermare che l'infermiere è sempre più specialista, manager e garante dell'assistenza.**

La sfida è soprattutto culturale che deve spingere a superare l'autoreferenzialità verso l'integrazione delle risorse che diventano fattore di qualità dell'intervento professionale.

*Il futuro è nelle nostre mani.*

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Domenico Miceli, Quinto Tozzi, Paola Di Giulio, Lucia Sabbadin Manuale Cardionursing Il Pensiero Scientifico Editore
- Silvia Stabellini L'infermiere in cardiologia: uno specialista a tutto tondo (Pubblicato il 29.04.2017 Aggiornato il 16.02.2018)
- Silvia Ancona Profilo di Posto dell'infermiere in Cardiologia e UTIC 01.07.2019.
- G.Gregorio et. Al Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia Area Management e Qualità ANMCO, 2016

## E' VERO CHE I CARDIOLOGI NON AMANO I FARMACI GENERICI ?

**Domenico Miceli**

*Napoli*

L'Italia è tra i paesi al mondo dove si utilizzano meno i farmaci "generici".

Prima di tutto andrebbe precisato che va preferita la dizione "equivalenti", in quanto generici appare un termine fuorviante, dal momento che ne ispira una immediata diffidenza. Infatti, il Parlamento Europeo prima e l'Italia poi, con il D.L. 24 aprile 2006, hanno sostituito il termine "generico" con equivalente.

Dunque gli equivalenti sono detti così perché equivalgono ai farmaci cosiddetti etichettati, quelli cioè che sono prodotti da una precisa azienda farmaceutica ma che, dopo un tempo variabile fra i 10 e i 15 anni, ne hanno perduto il brevetto di produzione.

Il medicinale equivalente rispetto a quello di marca ha lo stesso principio attivo, con la stessa quantità, le stesse indicazioni e controindicazioni, lo stesso profilo di sicurezza, la stessa via di somministrazione e la stessa forma farmaceutica. Differisce, invece, nel nome che di solito è la denominazione comune internazionale del principio attivo, seguito dal nome del produttore, nel tipo di eccipienti, (che, come vedremo, potrebbero essere causa di effetti avversi o intolleranze), nel colore e nel sapore, nella diversa confezione e soprattutto nel prezzo, che in genere è di circa il 20% inferiore rispetto al farmaco di marca.

La bioequivalenza è un concetto di farmacocinetica: secondo le linee guida della European Medical Agency due farmaci sono equivalenti se il 90% dell'intervallo di confidenza tra le aree sottese alla curva concentrazione/tempo e tra le concentrazioni massime è compreso nell'intervallo 0,80-1,25. Questo intervallo è espresso in valore logaritmico ed è l'equivalente, in parole più semplici, del famoso "scarto" del +/- 20% di cui si sente spesso parlare e che, a volte, gli operatori sanitari fraintendono: la bioequivalenza si riferisce alla quantità di principio attivo che raggiunge la circolazione sistemica in funzione del tempo e non alla dose di farmaco che si trova nella confezione. Inoltre si deve tenere conto che sarebbe illegale utilizzare un dosaggio del principio attivo diverso da quello dichiarato sulla confezione. Il rationale di considerare tale intervallo per definire la bioequivalenza tra due differenti preparati trae origine dal fatto che le oscillazioni del +/- 20% in biodisponibilità rappresentano una variabilità che esiste su lotti diversi anche dello stesso farmaco (di marca o equivalente) ed è di regola irrilevante dal punto di vista clinico.

Sono ormai presenti in letteratura diversi studi di confronto in diverse tipologie di pazienti in terapia con medicinali di marca o equivalenti, e, in linea generale, diverse metanalisi dimostrano che non vi è nessuna sostanziale differenza tra l'utilizzo del medicinale equivalente rispetto al corrispettivo bioequivalente, né una evidente superiorità del medicinale di marca verso l'equivalente, anche per quanto concerne *outcome* clinici, eventi cardiovascolari avversi maggiori o mortalità.

Una potenziale e poco considerata problematica in tema di *outcome* clinico è la soggettiva ed arbitraria percezione di una "generica" differente efficacia e/o

tollerabilità del medicinale equivalente rispetto a quello di marca da parte del paziente. In altre parole, l'eventuale contributo sull'efficacia/tollerabilità dell'effetto placebo/nocebo potrebbe essere influenzato dalla scelta di utilizzare il medicinale equivalente o *brand*. E' noto, infatti, come elementi esterni possano influenzare significativamente la percezione di efficacia o la tollerabilità del farmaco da parte del paziente. Ad esempio, nello studio ASCOT-LLA, venire a conoscenza di assumere atorvastatina ha aumentato significativamente il numero di casi riportati di mialgie rispetto alla fase di trattamento quando i pazienti assumevano il farmaco in cieco.

Un potenziale rischio è il *fenomeno del biocreep*: due medicinali equivalenti dello stesso originatore e quindi equivalenti al medicinale "brand", non sono necessariamente bioequivalenti tra loro. Se, per ipotesi, il medicinale equivalente ha un bioequivalenza del +10% con il suo medicinale "brand" e un altro equivalente del -20%, entrambi sono bioequivalenti all'originatore, ma potrebbero non essere intercambiabili perché la differenza in biodisponibilità tra di loro è del 30% : ne consegue che la sostituibilità può avvenire sempre tra originatore ed equivalente, ma non sempre tra equivalente ed equivalente, anche perché la differenza tra i medicinali equivalenti e quelli di marca risiede nella confezione, nel colore e nel sapore, nella forma delle compresse, ma soprattutto nel tipo di eccipiente. La normativa permette, infatti, che un medicinale equivalente possa contenere degli eccipienti diversi da quelli del medicinale "brand" di riferimento, basandosi sul fatto che gli eccipienti sono sostanze inerti, che hanno solo il compito di veicolare il principio attivo e non hanno perciò delle proprietà terapeutiche. Tuttavia essi possono inequivocabilmente costituire fonte di eventi avversi, specie in determinate categorie di pazienti: ad esempio il lattosio per gli intolleranti al latte o il glucosio per i diabetici. Va ricordato che, a volte, la differenza in eccipienti è dovuta al fatto che i farmaci "brand" impiegano eccipienti oggi non più utilizzati in campo farmaceutico. D'altro canto, gli eccipienti responsabili di allergie o intolleranza possono essere non solo quelli dei medicinali equivalenti ma anche del medicinale di riferimento: in questi casi allora avere a disposizione un medicinale equivalente che contiene lo stesso principio attivo ma eccipienti diversi può costituire un potenziale indubitabile vantaggio.

Forse per tutte queste ragioni i cardiologi sono diffidenti verso i farmaci equivalenti, anche se, ormai, in termini di efficacia e sicurezza, gli studi finora condotti hanno dimostrato che il medicinale equivalente è efficace e sicuro quanto il medicinale "brand" nella gran parte delle molecole utilizzate in medicina cardiovascolare. Un caso particolare è costituito dai medicinali a basso indice terapeutico come la digossina o la flecainide, che presentano differenze piccole tra le dosi o le concentrazioni plasmatiche efficaci e quelle associate a tossicità: in queste circostanze, piccole variazioni di biodisponibilità fra il medicinale di marca e l'equivalente possono comportare sensibili variazioni di efficacia e di sicurezza: una possibile ed auspicabile soluzione da parte delle autorità regolatorie sarebbe, ai fini della sostituibilità, ridurre il margine di variazione rispetto al medicinale di riferimento. Comunque, per alcuni di questi medicinali, è effettivamente consigliabile non sostituire il prodotto in uso di marca con un equivalente, o soprattutto, un equivalente con un altro.

Del resto, nella realtà pratica, non solo i cardiologi sembrano non amare i farmaci equivalenti, ma anche i pazienti, e questo, probabilmente, per un preciso motivo: nel nostro paese c'è stata una legislazione fin troppo generosa nei confronti di diverse aziende che producono equivalenti, e questo ne ha generato una frammentata diffusa produzione, facendo sì che molto frequentemente, mese per mese, in corso di terapie croniche, il farmacista possa proporre ogni volta un equivalente simile ma diverso nella confezione e nella forma, e questo può ingenerare confusione specie tra i pazienti più anziani, abituati a quello scatolino o a quel colore. Questo descritto può essere, forse, l'unico reale svantaggio, dalla parte del paziente, a fronte però del non indifferente risparmio di danaro. Si prenda il caso delle statine, che, come gli agenti antipertensivi, sono tra i farmaci maggiormente confrontati con gli equivalenti, perché costituiscono una fetta importante del mercato farmaceutico e per i quali il potenziale risparmio è significativo, sia a livello collettivo che individuale. In un sistema sanitario in cui le risorse non sono illimitate, il ricorso ad un maggiore utilizzo di farmaci a brevetto scaduto dovrebbe costituire quasi un obbligo sostanziale e soprattutto una "norma" etica.

#### **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

Agenzia Italiana del Farmaco. Guida AIFA: "Medicinali Equivalenti: qualità, sicurezza ed efficacia". Dicembre 2015. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali\\_equivalenti-qualita\\_sicurezza\\_efficacia.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf) [ultimo accesso 17 dicembre 2018].

Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2016;31:351-68.

Russo G., Bilato C I medicinali equivalenti: se li conosci non li eviti. *G Ital Cardiol* 2019;20(2):66-72

## **6. PERICARDITI – EMBOLIA POLMONARE**

- Epidemiologia e diagnosi delle pericarditi  
**OSVALDO SILVESTRI**
- Il punto sulla terapia delle pericarditi  
**GENNARO BELLIZZI**
- Il punto sulla gestione della Embolia Polmonare: dubbi e certezze  
**IOLANDA ENEA**



## EPIDEMIOLOGIA E DIAGNOSI DELLE PERICARDITI

**Osvaldo Silvestri**

*Napoli*

Nell'ambito delle malattie del pericardio vanno distinte 4 entità:

- la pericardite nelle forme acuta, ricorrente, incessante e cronica.
- i versamenti pericardici cronici asintomatici o sintomatici ingravescenti
- il tamponamento cardiaco e
- la pericardite costrittiva.

Le pericarditi si caratterizzano per la numerosità delle forme etiologiche e per le frequenti correlazioni con malattie sistemiche che impongono spesso la necessità di una diagnosi differenziale

La situazione geografiche, le condizioni socio-economiche e quelle legate alle caratteristiche immunologiche del paziente possono condizionare la successiva evoluzione e la prognosi delle forme morbose.

Le cause della pericardite possono essere numerose e differenti ma le più frequenti sono la forma idiopatica e quella virale soprattutto tra i pazienti che non si ricoverano in ospedale nei quali questa etiologia rappresenta circa il 90% dei casi. La pericardite secondaria a IMA, a interventi di cardiocirurgia, ad insufficienza renale o a malattia neoplastiche è più frequente in ambiente ospedaliero. La pericardite tubercolare o quella purulenta, molto rare nei paesi occidentali ed evoluti mentre sono più frequenti in quelli in via di evoluzione.

Malgrado la frequenza relativamente elevata delle malattie del pericardio, l'esatta incidenza e prevalenza della pericardite acuta non sono note.

In un'area urbana italiana, è stata riportata un'incidenza di pericardite acuta di 27.7 casi per 100.000 abitanti/anno. Questa tende a recidivare nel 30% dei casi entro i primi 18 mesi.

La pericardite acuta è responsabile dello 0,1-0,2 % di tutte le ospedalizzazioni e del 4,4% degli accessi ai dipartimenti di emergenza per dolore toracico. Inoltre è stata riscontrata nell'1,7% dei pazienti ricoverati con sopraslivellamento del tratto ST risultati negativi per IMA

In un registro nazionale finlandese, che ha incluso 670409 pazienti ricoverati per cause cardiovascolari, in un periodo di 9,5 anni, i pazienti ricoverati per pericardite acuta furono 1361 con un'incidenza di ospedalizzazioni per pericardite acuta pari a 3,32 casi per 100.000 persone-anno. Questi dati si riferivano unicamente ai pazienti ospedalizzati e verosimilmente sono indicativi di una parte limitata della popolazione affetta, in quanto molti pazienti con pericardite non vengono solitamente ricoverati.

La pericardite acuta è più frequente tra i 50 e i 59 anni. Fino a 65 anni il sesso maschile è più colpito. Dopo questa età la pericardite acuta è più frequente tra le donne

La pericardite acuta è responsabile del 4% circa di tutti i ricoveri per cause cardiovascolari dei pazienti con età compresa tra i 16 e i 20 anni. Poi la proporzione diminuisce del 50% circa per ogni 10 anni di incremento d'età fino ad arrivare allo 0,02 % in pazienti > 85 anni.

Complessivamente la pericardite acuta è responsabile dello 0,2 % dei ricoveri per cause cardiovascolari (0,24 negli uomini e 0,16 nelle donne). Gli uomini tra i 16 e i 35 anni hanno una maggiore probabilità di essere ricoverati per pericardite acuta mentre questo è vero per le donne tra i 45 e i 75 anni.

L'incidenza complessiva della pericardite acuta va aumentando con l'aumentare dell'età.

Il tasso di incidenza tra gli uomini era 4,52 per 100000 persone-anno, con una tendenza decrescente tra i 16 e i 45 anni seguita da un aumento nei segmenti di popolazione più anziani.

Tra le donne il tasso di incidenza della pericardite acuta era del 2,11 per 100000 persone-anno e l'incidenza risultava più bassa tra le donne più giovani seguita da un graduale aumento con l'età fino ad un picco nella popolazione compresa tra i 65 e i 74 anni.

La differenza tra i sessi in termini di incidenza si riduce con l'aumentare dell'età.

Per la diagnosi di pericardite acuta sono necessari almeno 2 dei seguenti 4 criteri:

- dolore pericardico (85-90%)
- sfregamenti pericardici (1/3 dei pazienti)
- nuovo e diffuso sopraslivellamento del tratto ST o sottoslivellamento del tratto PR all'ECG
- versamento pericardico (nuovo o in peggioramento).

A supporto della diagnosi possiamo ricorrere ai cosiddetti reperti aggiuntivi quali:

- elevazione dei markers dell'infiammazione (PCR, VES, leucociti);
- elevazione dei markers di danno miocardico quali la troponina;
- evidenza di infiammazione pericardica fornite da tecniche di imaging quali la TC o la RMC.

Dal punto di vista ECGrafico l'elemento diagnostico (presente fino al 60% dei casi) è rappresentato da un nuovo e diffuso sopraslivellamento del tratto ST o depressione del tratto PR nella fase acuta

Le alterazioni, dovute alla corrente di lesione per l'infiammazione che coinvolge il subepicardio e/o il miocardio nel primo caso e l'atrio nel secondo, possono manifestarsi dopo ore o giorni dall'esordio del dolore

L'esame ecocardiografico è il mezzo più semplice per identificare e quantificare un versamento:

In M-Mode è visibile spesso lo scollamento dei foglietti pericardici e in Eco 2-D è presente talora uno spazio ecoprivo espressione di un versamento pericardico. Ma nel 40-50% dei casi il versamento è assente mentre può essere presente una iperriflettenza dei foglietti pericardici (pericardite secca).

Tra gli elementi aggiuntivi che ci aiutano a fare diagnosi di pericardite ricordiamo la RX del torace che, in alcuni casi, può anche risultare normale. Gli ingrandimenti dell'ombra cardiaca sono espressione di versamenti pericardici: un aumento



dell'indice cardiotoracico si verifica solo in presenza di versamenti pericardici che superano i 300 ml. In caso di abbondante versamento (circa 200 cc) l'allargamento dell'ombra cardiaca può assumere un aspetto a "fiasco". Può coesistere un versamento pleurico. La Rx del torace risulta di scarso valore diagnostico nella pericardite acuta, non complicata da versamento mentre si rivela utile nel definire l'eziologia (pericardite secondaria a TBC, neoplasia o polmonite).

All'analisi multivariata, i principali fattori di rischio di una prognosi sfavorevole sono risultati:

- una febbre elevata (>38°C),
- un decorso subacuto (sintomi persistenti per alcuni giorni senza esordio acuto),
- grave versamento pericardico (definito come uno spazio ecoprivo diastolico >20 mm),
- il tamponamento cardiaco
- la mancata risposta nei primi 7 giorni alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Dovrebbero essere considerati anche altri fattori di rischio, i "fattori di rischio minori", non validati all'analisi multivariata ma basati sul parere degli esperti e sulla revisione della letteratura, quali:

- pericardite associata a miocardite (miopericardite),
- immunodepressione,
- trauma  
terapia anticoagulante orale.

Su queste basi viene proposto un triage per la pericardite acuta: qualsiasi presentazione clinica che lasci sospettare un'eziologia specifica sottostante (malattia infiammatoria sistemica) o che sia associata ad almeno un predittore prognostico negativo (fattore di rischio maggiore o minore) pone l'indicazione al ricovero ospedaliero e alla ricerca eziologica. Di contro, i pazienti senza queste caratteristiche possono essere trattati ambulatorialmente con terapia antinfiammatoria empirica con follow-up a breve termine e rivalutazione dopo 1 settimana per verificare la risposta al trattamento.

Per pericardite ricorrente si intende una recidiva di pericardite dopo intervallo libero di almeno 6 settimane dal primo episodio. Per la diagnosi valgono criteri uguali a quelli della pericardite acuta. Nei casi dubbi utile praticare prelievi per PCR sottoporre il paziente a TC o RMC

Il tasso di recidiva è del 18% dopo primo episodio. Ma aumenta al 50% se non è stata adoperata in terapia la colchicina e sono stati preferiti i cortisonici.

La RMC fornisce eccellente accuratezza nella identificazione della reazione infiammatoria dei foglietti pericardici (iperintensità alle sequenze T2 pesate vs bassa intensità di segnale alle sequenze T1 pesate individuazione della neoangiogenesi attraverso il late-enhancement al gadolinio. Le sequenze cine evidenziano grossi versamenti). L'iperintensità delle sequenze T1 pesate individuano i trasudati e possono dare informazioni sullo spessore del pericardio.

In caso di pericardite con sospetta associata miocardite, è utile la coronarografia (in base alla presentazione clinica e alla valutazione dei fattori di rischio) al fine di escludere la presenza di sindrome coronarica acuta.

La risonanza magnetica cardiaca è raccomandata per la conferma del coinvolgimento miocardico. Il ricovero ospedaliero è raccomandato per la diagnosi ed il monitoraggio dei pazienti con coinvolgimento miocardico.

Alla RMC le sequenze T2 pesate evidenziano la presenza di edema, espressione dello stato di infiammazione. È possibile inoltre evidenziare un enhancement tardivo, dopo somministrazione di gadolinio, sia in sede subepicardica che intraparietale espressione del danno miocardico.

Per quanto attiene ai versamenti pericardici si distinguono due forme:

- senza compressione cardiaca
- con compressione cardiaca.

L'aumento della pressione intrapericardica dipende:

- dal volume assoluto del versamento
- velocità di formazione del versamento
- caratteristiche fisiche del versamento

La presentazione clinica del versamento pericardico varia a seconda della velocità di accumulo del liquido pericardico, dal volume assoluto del versamento e, infine, dalle caratteristiche fisiche del versamento.

Se il versamento pericardico si accumula rapidamente, come avviene nelle ferite penetranti o nelle perforazioni iatrogene, l'evoluzione è drammatica e persino piccole quantità di sangue possono provocare un aumento della pressione intrapericardica entro pochi minuti fino al tamponamento cardiaco. Al contrario, nel caso di un versamento pericardico a lento accumulo, la raccolta di un grande versamento richiede giorni o settimane prima che un significativo aumento della pressione pericardica possa provocare segni e sintomi.

I segni classici includono la dispnea da sforzo, il dolore toracico e/o il senso di oppressione.

Sintomi aggiuntivi occasionali dovuti alla compressione locale possono comprendere nausea (diaframma), disfagia (esofago), raucedine (nervo laringeo ricorrente) e il singhiozzo (nervo frenico).

La febbre è un segno aspecifico che può associarsi a pericardite sia nelle forme infettive che immuno-mediate (malattie infiammatorie sistemiche)

La diagnosi di versamento pericardico viene generalmente eseguita con l'ecocardiografia, che consente anche una valutazione semiquantitativa delle sue dimensioni e dei suoi effetti emodinamici.

Spazio ecoprivo circonferenziale <10 mm = 300cc

Spazio ecoprivo diastolico > 10 mm = 500 cc

Spazio ecoprivo diastolico > 20 mm = 700 cc

Occorre innanzi tutto quantificare il versamento perché sappiamo che versamenti abbondanti

> 20mm correlano con una ridotta sopravvivenza libera da eventi

Nei versamenti di piccola entità, non associati a pericarditi, di riscontro occasionale in pazienti asintomatici, non è consigliato fare alcunché né dal punto di vista diagnostico né dal punto di vista terapeutico mentre risulteranno utili follow-up clinici ed ecocardiografici.

Di fronte ad un versamento abbondante bisogna pensare ad una etiologia specifica e bisogna escludere soprattutto una forma tubercolare: in tal caso risulteranno utili RX torace, TC torace con mezzo di contrasto, intradermoreazione alla tuberculina secondo Mantoux, la ricerca del bacillo di Koch microscopica, colturale, con la metodica PCR (Polymerase Chain Reaction) per la ricerca del DNA del bacillo nell'escreato ed eventualmente negli altri liquidi biologici.

Utile l'analisi del liquido pericardico per la ricerca dell'adenosin deaminasi (ADA) e della PCR.

Un alto valore di ADA  $>40\text{U/I}$  è diagnostico per la pericardite tubercolare (93% sensibilità, 97% specificità e possiede valore prognostico per la pericardite costrittiva. La PCR è altrettanta sensibile (75% vs 83%) ma più specifica (100% vs 78%) per la pericardite tubercolare rispetto a ADA. Va detto che l'utilità diagnostica della pericardiocentesi è bassa.

La TC del torace risulta utile per escludere forme etiologiche particolari (Tumori e TBC) oltre che per evidenziare i versamenti.

In pazienti senza cause apparenti che possono giustificare il versamento, la presenza di segni infiammatori è indicativa di una pericardite acuta (idiopatica).

Il versamento pericardico è spesso associato ad una patologia nota o ignota (es. ipotiroidismo) (fino al 60% dei casi). Se sono presenti segni di infiammazione, la gestione clinica rispecchia quella della pericardite. Il tamponamento cardiaco senza segni infiammatori è associato ad un più alto rischio di eziologia neoplastica (rapporto di probabilità di 2.9), mentre un versamento grave senza tamponamento cardiaco o segni infiammatori è solitamente associato ad un'eziologia idiopatica cronica (rapporto di probabilità di 20)

La TC o la RMC saranno prese in considerazione nei casi sospetti di versamento pericardico localizzato, ispessimento pericardico e masse pericardiche.

Quando la presenza di liquido, gas o materiale trombotico nel pericardio determina un incremento della pressione intrapericardica a valori superiori rispetto alla pressione atriale si crea un ostacolo al ritorno venoso e al riempimento diastolico con conseguente ridotta portata con polso paradossale (riduzione della PAS  $> 10\text{ mmHg}$  durante inspirazione) e aumento della pressione venosa (epatomegalia, turgore delle giugulari, edemi periferici). La possibilità di evoluzione di un versamento verso il tamponamento cardiaco dipende dunque sostanzialmente:

- 1) dalla compliance del pericardio e
- 2) dalla velocità di accumulo del liquido pericardico.

Il pericardio, normalmente ha una piccola riserva di volume: non appena il volume intrapericardico raggiunge la parte non compliant della curva pressione-volume il tamponamento si sviluppa rapidamente superando così le pressioni di riempimento.

Pertanto un aumento di volume relativamente modesto che si realizza rapidamente ha una ripercussione sulla funzione cardiaca maggiore rispetto ad un versamento

molto più abbondante che si realizza lentamente nel tempo e che quindi è meglio tollerato.

L'etiologia prevalente è quella tra le forme neoplastiche e tubercolari rispetto alle pericarditi acute

Tuttavia le cause più frequenti sono:

- trauma (accidentale, iatrogeno)
- rottura di cuore (infarto miocardico)
- dissezione aortica

Il tamponamento cardiaco avviene quando la pressione intrapericardica supera la pressione nelle cavità cardiache, risultando in un alterato riempimento. Ovviamente le camere a più bassa pressione (gli atri) ne risentono prima delle camere a più alta pressione (ventricoli)

Dal punto di vista emodinamico la pressione intrapericardica (IPP) è elevata così come la pressione dell'atrio destro e la pressione telediastolica del ventricolo sinistro. Nell'atrio destro a fronte di un'ampia onda x negativa o "collasso sistolico" (mentre il ventricolo si contrae l'atrio si rilassa e la pressione cade) manca l'onda negativa y o del "collasso diastolico" (svuotamento dell'atrio durante la diastole ventricolare).

La pressione intrapericardica aumenta fino ad eguagliare la pressione diastolica più bassa tra quelle esistenti nelle diverse camere cardiache: la pressione diastolica dell'atrio destro.

Aumentando progressivamente, la pressione intrapericardica eguaglia la pressione diastolica prima dell'atrio e del ventricolo destro, poi quella dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro.

In definitiva si ha un'equalizzazione delle pressioni diastoliche nelle varie cavità cardiache.

Di conseguenza il volume in ogni camera cardiaca può aumentare solo quando si verifica una uguale riduzione di volume in un'altra camera. Per questo motivo il ritorno venoso ed il riempimento atriale si verificano soprattutto durante la sistole ventricolare quando l'eiezione del sangue dal ventricolo destro e sinistro diminuisce il volume cardiaco e permette al sangue di riempire gli atri.

Contemporaneamente aumenta la pressione assoluta dell'atrio destro e quella diastolica del ventricolo destro determinando congestione venosa sistemica mentre la pressione trasmurale si abbassa gradualmente fino ad annullarsi. In conseguenza di ciò si riduce il volume telediastolico di entrambi i ventricoli, si riduce sia il ritorno venoso che la gittata cardiaca, si determina ipotensione arteriosa e si evidenzia il polso paradossale. Si determina tachicardia, vasocostrizione generalizzata e si instaura infine uno stato di shock.

All'ecocardiogramma si evidenzia il cosiddetto "Swinging Heart" (cuore dondolante) che consiste in un anomalo movimento pendolare dei ventricoli che avviene perché i ventricoli sono liberi nel sacco pericardico pieno di liquido, mentre la base del cuore è attaccata al mediastino da un peduncolo formato da aorta, tronco polmonare, vene cave e vene polmonari. Quanto maggiore è il versamento pericardico, tanto maggiore è il basculamento dei ventricoli.

A carico dell'atrio destro si evidenzia un collasso sistolico (o telediastolico) che si verifica quando la pressione intrapericardica supera la pressione atriale destra, nel punto più basso della curva, cioè in sistole. Diventa più precoce con l'aumentare della compressione pericardica. Dato che la parete atriale è sottile e flessibile un fugace movimento di collasso può avvenire anche in assenza di un reale tamponamento.

Maggiore è la durata dell'inversione del movimento in relazione al ciclo cardiaco, maggiore è la probabilità che ci sia un tamponamento. Un'inversione che dura per più di un terzo della sistole ha una sensibilità del 94% e una specificità del 100% sulla diagnosi di tamponamento.

A carico del ventricolo destro si verifica un collasso protomesodiastolico che si verifica quando la pressione intrapericardica supera la pressione ventricolare destra, nel punto più basso della curva, cioè in protodiastole. Si visualizza meglio in parasternale asse lungo o in sottocostale, e può essere utile una registrazione m-Mode per meglio evidenziare la correlazione temporale.

E' un segno meno sensibile (60-90%) ma più specifico (85-100%) rispetto a un breve collasso sistolico atriale per la diagnosi di tamponamento. Si determina, inoltre, congestione della VCI per l'aumentata pressione venosa con dilatazione (> 20 mm) e con ridotta collassabilità (< 50%) durante inspirazione.

Al doppler mitralico si osservano oscillazioni respiratorie

I normali effetti della respirazione sono accentuati cosicché il ritorno venoso ed il riempimento del cuore destro si verifica durante l'inspirazione quando la pressione intratoracica cade creandosi un gradiente pressorio tra le vene sistemiche e l'atrio destro.

Poiché il volume totale intrapericardico è stato reso fisso dalla pressione del versamento, l'aumento durante inspirazione del riempimento ventricolare destro schiaccia il ventricolo sinistro ed ostacola il suo riempimento. Pertanto in caso di tamponamento il riempimento ventricolare sinistro si verifica prevalentemente durante l'espiazione quando il riempimento ventricolare destro si riduce.

Nell'inspirazione si ha uno spostamento del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro in diastole e verso il ventricolo destro in sistole; in espiazione una normalizzazione del movimento del setto. Questo movimento corrisponde al polso paradossale. Ciò si verifica perché il volume pericardico totale (liquido intrapericardico + liquido intracardiaco) è fisso in una condizione di tamponamento, per cui quando la pressione intratoracica, in inspirazione, diventa più negativa, l'aumento del riempimento ventricolare destro limita il riempimento ventricolare sinistro.

Al Doppler mitralico e tricuspidalico si osservano le oscillazioni reciproche. Questo segno consegue direttamente a quanto detto sulla variazione inspiratoria dei volumi. Anche qui la proiezione di scelta è la quattro camere apicale. Nell'inspirazione si ha un aumento dell'onda E tricuspale e dell'integrale della velocità di flusso polmonare, e una riduzione dell'onda E mitralica e dell'integrale della velocità di flusso aortica.

Confrontando le diverse metodiche di imaging per lo studio del pericardio notiamo che:

- l'ecocardiografia, dal punto di vista tecnico, risulta la metodica da preferire in quanto facilmente disponibile, a minor costo, relativamente rapida, sicura e di facile riproduzione.
- la TC del torace risulta un'ottima metodica per determinare lo spessore del pericardio, individuare le calcificazioni, i versamenti e la loro caratterizzazione.
- la RMC, oltre che per la determinazione dello spessore pericardico, l'individuazione dei versamenti e la loro caratterizzazione risulta ampiamente in grado di individuare la presenza di uno stato infiammatorio, l'adesione dei foglietti pericardiche e l'individuazione delle masse pericardiche e riesce inoltre a studiare ottimamente la morfologia cardiaca
- lo studio della funzione sistolica e diastolica dei ventricoli, il tipo di movimento del setto e cambiamenti respiratorie sono appannaggio prevalente, per qualità, rapidità di acquisizione ed economicità della tecnica ecocardiografica.

Nella diagnostica delle malattie del pericardio e in particolare nelle diverse forme della pericardite queste tecniche dovrebbero essere usate in maniera complementare: la scelta dovrebbe essere guidata dal contesto clinico e dalle condizioni del paziente. Un approccio moderno basato sull'integrazione delle varie metodiche di imaging si rivelerebbe utile per migliorare l'accuratezza diagnostica e la gestione clinica dei pazienti.

## IL PUNTO SULLA TERAPIA DELLE PERICARDITI

**G. Bellizzi, G. Bianchino, F. Botticella, A. Di Gianni, C. Dragonetti,  
P. Gualdiero, P. Guarino, C. Lo Conte, G. Manganelli, S. Minichiello,  
V. Pellecchia**

*Unità Operativa Complessa di Cardiologia e UTIC  
Ospedale “ S. Ottone Frangipane ” – Ariano Irpino (Av) – ASL AV*

Le pericarditi rappresentano una patologia di gestione non semplice, soprattutto rispetto ad alcune forme in particolare.

Le linee guida ESC pubblicate nel 2015 descrivono piuttosto dettagliatamente i trattamenti attualmente riconosciuti come i più validi.

Come è noto, l'attuale classificazione identifica una forma acuta (almeno due elementi presenti fra: dolore toracico, sfregamenti pericardici, nuove modifiche ecg tipo sopralivellamento ST o sottolivellamento PR, versamento pericardico nuovo o in peggioramento), una forma incessante (persistenza da oltre 4-6 settimane ma da meno di tre mesi senza remissione), una ricorrente (recidiva dopo un primo episodio con intervallo libero di 4-6 settimane) e una cronica (che persiste da oltre tre mesi).

Commonly prescribed anti-inflammatory therapy for acute pericarditis			
Drug	Usual dosing*	Tx duration†	Tapering‡
Aspirin	750-1000 mg every 8h	1-2 weeks	Decrease doses by 250-500 mg every 1-2 weeks
Ibuprofen	600 mg every 8h	1-2 weeks	Decrease doses by 200-400 mg every 1-2 weeks
Colchicine	0.5 mg once (<70 kg) or 0.5 mg b.i.d. (≥70 kg)	3 months	Not mandatory alternatively 0.5 mg every other day (< 70 kg) or 0.5 mg once (≥70 kg) in the last weeks

b.i.d. = twice daily; CRP = C-reactive protein; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; Tx = treatment.  
\*Tapering should be considered for aspirin and NSAIDs.  
†Tx duration is symptoms and CRP guided but generally 1-2 weeks for uncomplicated cases. Gastroprotection should be provided. Colchicine is added on top of aspirin or ibuprofen.

- **FARMACO DA SCEGLIERE :**
- **Precedente efficacia**
- **Eventuale intolleranza**
- **Aspirina se in terapia anti aggregante**
- **Esperienza del clinico**




FIG.1

A **Nelle forme acute**, il ricovero ospedaliero va indicato solo in presenza di forme ad alto rischio (pazienti con febbre elevata, notevole versamento, tamponamento, mancata risposta ad almeno una settimana di terapia antiinfiammatoria,

miopericardite, stato di compromessa immunità, trauma o terapia anticoagulante), negli altri, il trattamento domiciliare appare preferibile. La scelta del trattamento farmacologico dovrebbe tenere conto di alcuni criteri indicati nella fig 1

tal riguardo va precisato come:

- ❖ la colchicina vada somministrata in prima linea in aggiunta alla terapia con aspirina o FANS;
- ❖ Il marker di valutazione dell'efficacia della terapia debba essere considerata la PCR;
- ❖ Il cortisone non andrebbe somministrato come farmaco di prima linea;
- ❖ Basse dosi di cortisone potrebbero essere prescritte in caso di intolleranza alla terapia antiinfiammatoria classica, o in caso di suo fallimento, quando sia esclusa una patologia infettiva, ovvero in caso di comprovata patologia autoimmune.

Sull'eventuale trattamento con corticosteroidi vanno fatte alcune importanti sottolineature: nei casi precedentemente indicati, il farmaco da preferirsi è il prednisone al dosaggio di 0,25-0,50 mg/Kg/die. In caso di remissione la riduzione della dose del farmaco deve essere estremamente attenta e prevede le seguenti opzioni:

- ❖ Dose > 50 mg/ die                      Riduzione di 10 mg/die ogni 1-2 settimane
- ❖ Dose 50 – 25 mg/die                    Riduzione di 5-10 mg /die ogni 1-2 settimane
- ❖ Dose 25 – 15 mg /die                    Riduzione di 2,5 mg /die ogni 2-4 settimane
- ❖ Dose < 15 mg/die                        Riduzione di 1,25 – 2,5 mg/die ogni 2-6 settimane

In caso di ricidiva in corso di riduzione della dose di cortisone va seguito lo schema di seguito indicato ( figura 2)

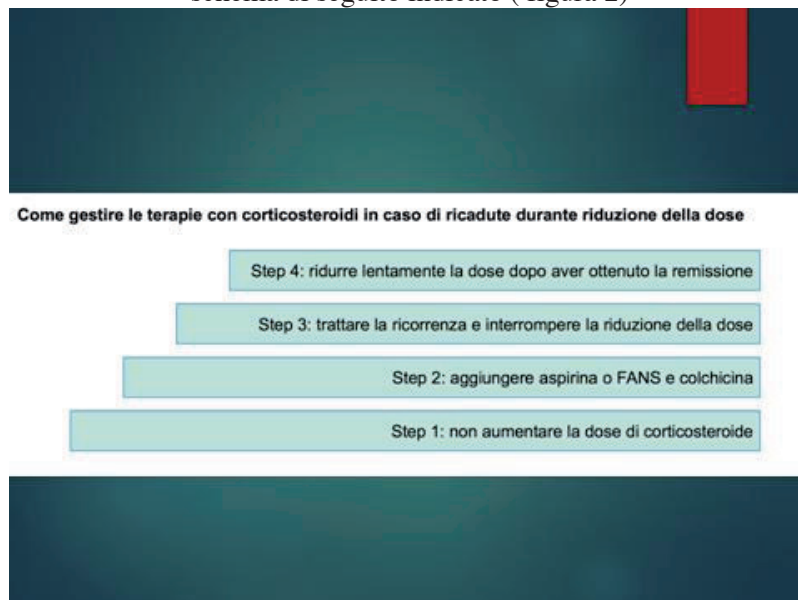


FIG. 2



Nella figura 3 è proposto un algoritmo di comportamento nella pericardite acuta

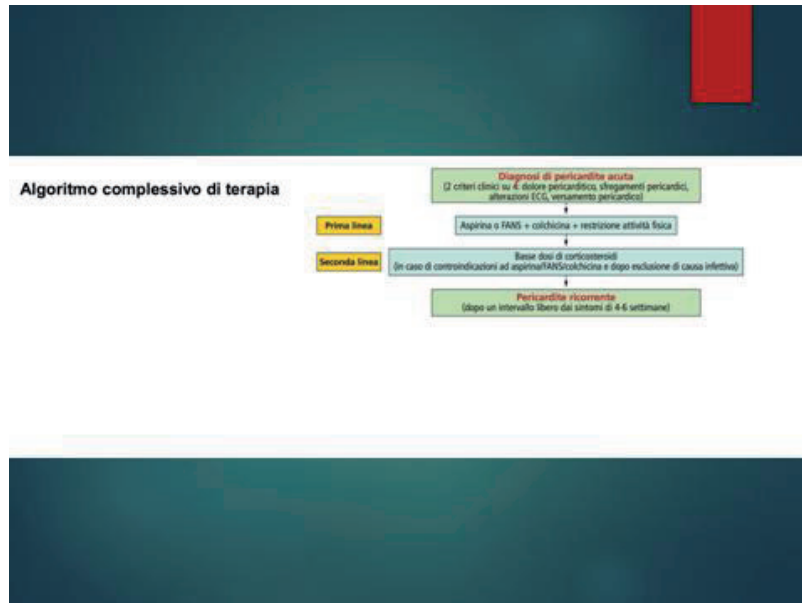
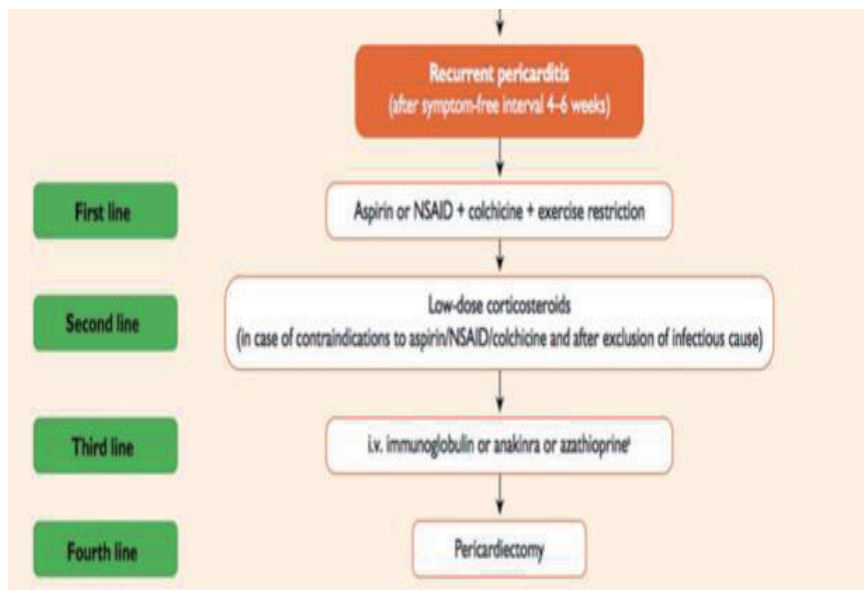


FIG. 3

La pericardite ricorrente è una condizione che può verificarsi per numerose ragioni:

- Forme idiopatiche
- Forme infettive, soprattutto virali
- Malattie autoimmuni sistemiche e sindromi da lesione pericardio
- Forme neoplastiche
- Malattie autoinfiammatorie ( geneticamente determinate con risposta infiammatoria non immuno.mediata eccessiva o inappropriata in occasione di vari insulti (stress, infezioni, etc)
- Trattamento inadeguato di pericardite acuta

Anche in questo caso il ruolo di farmaci di prima linea va assegnato all' aspirina o agli antinfiammatori non steroidei , in associazione con la colchicina, con uno spazio estremamente limitato per le basse dosi di corticosteroidi. Tuttavia, in queste situazioni , ai trattamenti suddetti si associano altre possibilità quali quelle dei farmaci che agiscono sul sistema immunitario ( azatioprina, immunoglobuline, anakinra) o quella FIGURA 4. della pericardiectomia nei casi estremi, come si evince dall'algoritmo riportato nella figura 4.



interesse ha destato in questi ultimi anni proprio l'anakinra, che viene , al momento

Azatioprina, immunoglobuline umane e anakinra (trattamenti off-label)	
Farmaco	Dose
Azatioprina	Dose iniziale: 1 mg/kg al giorno da aumentare gradualmente fino a 2-3 mg/kg/die per molti mesi
Immunoglobuline umane	400-500 mg/kg eval giorno per 5 gg ripetibili dopo 1 mese
Anakinra	1-2 mg/kg/die fino a 100 mg/die per molti mesi (LOE B)

utilizzato nelle forme di più difficoltosa gestione. In uno studio italiano del 2017 ( Brucato et al.) l'utilizzo di questa molecola in soggetti resistenti ad altri trattamenti tradizionali ha ridotto significativamente il rischio di ricorrenza della patologia a 14 mesi.

Nelle forme di miopericardite ( elevazione dei markers senza disfunzione focale o globale della funzione ventricolare) o di perimiocardite ( associazione con disfunzione ventricolare), dopo il necessario ricovero e dopo aver eseguito , nei casi che richiedessero una puntualizzazione diagnostica, anche la coronarografia e la RMN , va effettuata una terapia antinfiammatoria empirica .

Nelle forme tubercolari sospette , un ruolo importante nella diagnosi spetta alla pericardiocentesi, che consente la determinazione sicura della presenza dell'agente etiologico. Oltre al trattamento antibiotico specifico ( che va fatto anche nelle forme di versamento pericardico in soggetti che vivano in aree di endemia tubercolare) possono essere usati raramente i cortisonici ( forme tubercolari non associate a virus HIV) e l'urokinasi intrapericardica al fine di evitare il rischio di pericardite costrittiva.

Nelle pericarditi dei soggetti con grave insufficienza renale, il ruolo primario spetta alla dialisi, a cui può associarsi, in caso di inefficacia , anche il trattamento antinfiammatorio tradizionale ed eventualmente il drenaggio pericardico, mentre la colchicina va assolutamente evitata.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases- European Heart Journal (2015) 36, 2921–2964
- A. Brucato et al. : Effects of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence - JAMA 2016; 316 (18): 1906 - 1912
- M.Imazio et al.: Dieci quesiti in tema di versamento pericardico - G. Ital. Cardiol. 2018; 19 (6) : 339 - 345
- Lutschinger LL et al. :Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome - BMC Cardiovasc Disord. 2019 Sep 2;19(1):207. doi: 10.1186/s12872-019-1190-4

## IL PUNTO SULLA GESTIONE DELLA EMBOLIA POLMONARE: DUBBI E CERTEZZE

Iolanda Enea

*U. O. C. Medicina d'Urgenza A. O. R. N. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta*

Il paziente con embolia polmonare costituisce ancora oggi una sfida per il cardiologo clinico per la aspecificità della presentazione clinica, per la difficoltà nella diagnosi e, talvolta, per la scelta della terapia più appropriata. Inoltre, tale patologia in genere è gestita da specialisti in branche differenti con estrazioni cliniche diverse; si avverte pertanto l'esigenza di una gestione condivisa per massimizzare l'efficienza del sistema.

Se problematica è la gestione della embolia polmonare in generale, lo è particolarmente in alcune popolazioni di pazienti: pazienti con cancro, donne in gravidanza, grandi obesi, pazienti fragili e con insufficienza renale; in tutti questi sottogruppi permangono molteplici dubbi.

Inoltre, per ciò che riguarda l'approccio terapeutico, le linee guida ESC-ERS del 2014 (1) non definivano con certezza ancora la durata della terapia o del follow up. In realtà, esse avevano fornito la chiave di un ottimo approccio semplificato nella fase diagnostica con l'utilizzo di score di probabilità clinica pre-test e D dimero aggiustato per età (2), sia una ottima tabella di stratificazione prognostica del paziente con embolia polmonare in base al rischio di mortalità a 30 giorni distinguendo due condizioni cliniche nelle quali si prospettava un approccio diagnostico terapeutico diversificato: il paziente con sospetta embolia polmonare ad elevato rischio di mortalità e il paziente a non alto rischio di mortalità. quest'ultimo in base alla stratificazione prognostica distinto in un paziente a basso rischio di mortalità, intermedio basso e intermedio alto.

L'approccio diagnostico prevedeva, in caso di instabilità clinica e mancata disponibilità di Angio TAC, la esecuzione di ecocardiografia transtoracica che, se positiva per disfunzione del ventricolo destro, consentiva di intraprendere direttamente terapia riperfusiva e prevedeva ricovero in ambiente intensivo; e un non alto rischio di mortalità in cui era prevista la definizione del D dimero aggiustato per età ed eventuale successiva Angio TAC.

**Ci troviamo oggi all'indomani della presentazione delle nuove linee guida ESC – ERS 2019** sulla diagnosi e management dell'embolia polmonare (3) che, nel loro insieme, appaiono in continuità con le precedenti, sottolineando l'importanza della clinica e della collaborazione inter specialità, rafforzandone alcune raccomandazioni e, allo stesso tempo, alla luce di studi clinici rilevanti, introducono importanti novità in termini di "certezze" negli ambiti della diagnosi, del management terapeutico in generale nei pazienti con embolia polmonare e in alcune popolazioni "speciali", e del follow up.

La prima certezza è che **negli ultimi anni, le tecniche diagnostiche sempre più sofisticate hanno determinato un loro utilizzo finalizzato non tanto alla conferma diagnostica del sospetto di embolia polmonare quanto alla sua**

**esclusione** con i connessi problemi di sovra utilizzo di esami diagnostici e di una conferma diagnostica solo nel 5% dei casi circa. A tal proposito **le linee guida hanno voluto sottolineare l'importanza di un approccio diagnostico iniziale tale da ridurre la esecuzione di test diagnostici per imaging**. A tal fine, forniscono due alternative: il giudizio clinico, o, in alternativa, gli score di probabilità clinica pre test integrati in ogni caso alla valutazione con il dosaggio del D dimero ( grado di evidenza IA per i pazienti a probabilità bassa o intermedia di EP per ridurre la necessità di imaging), proponendo un cut off aggiustato per età al di sopra dei 50 anni (età x10 mg/l) (IIaB) o un cut off "adattato alla probabilità clinica (IIaB) (4)

**Il test di imaging gold standard per la diagnosi di Embolia Polmonare rimane l'Angio TC** e, alla luce di nuovi studi, **viene data la possibilità di non effettuare ulteriori test diagnostici per la esclusione di EP** nel caso di pazienti con probabilità bassa o intermedia ( IB) (5). Incertezza rimane, invece, sulla eventuale necessità di eseguire ulteriori indagini nel paziente con probabilità pre test alta e angio TC negativa. Medesima **possibilità di escludere definitivamente la diagnosi di EP viene confermata con una scintigrafia polmonare perfusoria negativa (IA)** la cui esecuzione viene delimitata ai pazienti ambulatoriali a basso rischio, alle donne gravide, ai pazienti con insufficienza renale severa o ai pazienti con allergia al mezzo di contrasto (6). Nel caso in cui la scintigrafia non sia diagnostica, si prevede l'integrazione con la CUS (IIaB). In ogni caso la CUS da sola consente, se positiva per TVP prossimale, nel sospetto di embolia polmonare di confermare la EP (IA).

**Fa il suo ingresso la V/Q SPECT (7)** mentre scompare l'angiografia polmonare nel setting della diagnosi dell'acuzie e non fa ancora il suo ingresso per mancanza di evidenze MRA.

**Gli autori delle linee guida unitamente alla importanza della clinica sottolineano l'importanza dell'utilizzo della ecocardiografia sia in fase diagnostica nel paziente emodinamicamente instabile ad alto rischio di mortalità, sia in fase di stratificazione prognostica, sia durante il follow up.** In particolare, nel paziente ad alto rischio di mortalità l'ecocardiografia diviene l'esame principe, da effettuare immediatamente al letto dell'ammalato che, se non trasportabile nell'immediato in TAC, può effettuare terapia riperfusiva.

Nel work up della strategia diagnostico-terapeutica essenziale è lo spartiacque tra la instabilità emodinamica che definisce l'alto rischio di mortalità e la stabilità emodinamica che definisce il non alto rischio. **Le linee guida attuali sostengono e approfondiscono le precedenti fornendo una differenziazione delle condizioni di instabilità:** 1) paziente che esordisce con arresto cardiaco; 2) paziente con shock ostruttivo; 3) paziente con ipotensione persistente. Nel primo caso suggeriscono la possibilità di terapia trombolitica durante la condizione di arresto cardiaco con possibilità di proseguire le manovre rianimatorie per 60-90 minuti; in ogni caso, in presenza di ipossia severa è previsto l'uso di supporto ventilatorio non invasivo e invasivo e fa la sua introduzione l'uso dell'ECMO in combinazione con l'embolectomia o la trombectomia (IIbC).

**La terapia di scelta nell'alto rischio si conferma quella trombolitica (IB) con la possibilità di embolectomia o di terapia catetere diretta nel caso di fallimento o controindicazione alla trombolisi.**

Per ciò che riguarda la stratificazione prognostica, oltre la conferma dell'uso dello score clinico PESI, si registra nel basso rischio, la possibilità di utilizzo dei **criteri HESTIA per testare la eventuale dimissibilità** dei pazienti. La risposta positiva a una sola delle domande comporta la non dimissibilità e la eventuale osservazione di 24-48 ore. Gli estensori delle linee guida, indipendentemente dai criteri scelti per valutare la dimissibilità attribuendo elevato valore prognostico alla disfunzione del ventricolo destro all'ecocardiogramma, consigliano di effettuare un ecocardiogramma in pre-dimissione in ogni caso. (8,9)

Ai fini della stratificazione prognostica, oltre che la valutazione clinica, ancora una volta viene sottolineata l'importanza della definizione di nuovo riscontro di disfunzione del ventricolo destro definito come dilatazione, presenza del segno 60/60, comparsa di ipo-acinesia della parete libera del ventricolo destro o la presenza di riduzione del TAPSE (10). Mentre il riscontro di un eccessivo gradiente ventricolo atriale destro deve orientare verso la presenza di comorbilità o di diagnosi differenziale con una forma acuta su cronica o di CTEPH. Saranno, inoltre, valutati i biomarcatori in particolare NT pro BNP e TNI. La presenza di uno solo dei due elementi (funzione ventricolare destra o biomarcatori) positivi, anche in presenza di PESI zero, determina un **rischio intermedio basso** mentre la positività di entrambi determina un **rischio intermedio alto**. In quest'ultimo caso le linee guida sottolineano l'importanza di un Team di esperti per la gestione diagnostico-terapeutica dato il rischio di peggioramento intraclinico (IIaC). Tali pazienti andranno ricoverati in un reparto monitorizzato in modo da cogliere ogni eventuale peggioramento e intervenire con trombolisi rescue (IB) o con trombectomia o embolectomia (IIa).

In tutti gli altri casi di embolia polmonare da non sottoporre a terapia ripercussiva, che costituiscono la maggioranza, **la novità principale, da un punto di vista terapeutico, è l'introduzione dei NOACs come farmaci non inferiori e più sicuri rispetto a VKA con evidenza IA** (11). I VKA vengono limitati ai pazienti con insufficienza renale severa, a quelli con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, alle donne in gravidanza e allattamento ove i NOACs non sono raccomandati (IIIC). Naturalmente rimane aperta la domanda su quando effettuare il passaggio dalla terapia trombolitica ai NOACs nell'alto rischio non essendoci, oggi, dati della letteratura e tale decisione viene lasciata al giudizio clinico. Altro capitolo affrontato dalle LG 2019 è quello della ricorrenza di TEV e, quindi, della terapia della fase estesa.

Finalità della terapia è, infatti, quella di giungere a una guarigione dall'evento acuto ma anche quella di prevenire eventuali ricorrenza.

A distanza dal primo evento embolico rimane il rischio di ricorrenza; a tal proposito il panel delle LG ha sottolineato come i fattori di rischio di ricorrenza siano diversi rispetto ai FR del primo evento. In particolare avranno un maggiore rischio di ricorrenza i pazienti con un precedente episodio di TEV, o cancro in fase attiva o sindrome da anticorpi antifosfolipidi; a seguire i pazienti con episodi di TEV non provocati; poi i pazienti con episodi di TEV legati a fattori di rischio deboli e, in ultimo, la minore ricorrenza è dei pazienti con fattori di rischio reversibili. Solo in quest'ultimo caso la terapia sarà effettuata per almeno tre mesi, in tutti gli altri casi è prevista una terapia per almeno 6 mesi. La terapia consigliata nella fase estesa è

sicuramente quella dei NOACs in particolare con Apixaban 2.5 mg due volte al dì e con rivaroxaban 10 mg in monodose (12,13). Anche in assenza di un chiaro score di rischio emorragico, andrà valutato periodicamente il rischio/beneficio della terapia monitorizzando la funzionalità epatica e renale dei pazienti e pensando di procedere con la terapia anticoagulante orale a tempo indefinito. Come area malattia del circolo polmonare ANMCO non possiamo che essere contenti dell'attenzione attribuita al follow up sebbene non venga citato il documento di consenso sul follow up che pure costituisce a mio avviso al momento un unicum nel settore (14). Pure le linee guida ripercorrono quanto già consigliato dal documento ANMCO cioè di monitorizzare quei pazienti che all'atto della dimissione presentino disfunzione del ventricolo destro o quelli in cui permane dispnea in post dimissione, questi, dopo un periodo di 3 – 6 mesi dovranno essere sottoposti ad ecocardiogramma, e, se viene confermata la disfunzione del ventricolo destro, a valutazione scintigrafica per la verificare la permanenza di difetti di perfusione, che, se presenti, devono indurre il medico a riferire il paziente a un centro per la diagnosi e terapia di CTEPH. Inoltre, questo periodo di cura può essere rivolto alla individuazione della causa sottostante l'evento embolico in sé. In ultimo, un cenno sull'algoritmo diagnostico fornito per le donne in gravidanza. Esso trae spunto da un recente lavoro di Righini il quale si è basato sulla possibilità di integrazione della clinica con il D dimero e la CUS e l' utilizzo dei comuni metodi di diagnostica per immagini. Nei pazienti con cancro gli studi HOKUSAY VTE cancer e SELECT D hanno consentito, alle attuali linee guida, di inserire sia edoxaban sia rivaroxaban come farmaci da utilizzare in alternativa a EBPM in questo gruppo di pazienti tranne in quelli con cancro gastrointestinale a più alto rischio di sanguinamento (15,16). Rimangono, tuttavia, ancora punti da chiarire: se altri NOACs possono essere usati nei pazienti con cancro; se trattare o non trattare le EP subsegmentali; l' importanza in fase diagnostica del triple “rule out” con Angio TC; la dose ottimale di somministrazione degli anticoagulanti nella insufficienza renale severa; i modelli di definizione del paziente realmente dimissibile e la modalità di monitoraggio al domicilio; i modelli di score di ricorrenza di TEV; i modelli di score di rischio emorragico; la validazione prospettica del follow up e della terapia della fase estesa. Interrogativi che interesseranno la ricerca clinica nei prossimi anni.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) S. V. Kostantinides, A. Torbicki, G. Agnelli et al. 2014 guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2014 (35) 3033-3080.
- 2) Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted Ddimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-1124.
- 3) S. V. Kostantinides, G. Meyer, C. Becattini et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2019 pp 1-61.

- 4) van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al., Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-297.
- 5) Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al., PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-2327.
- 6) Waxman AD, Bajc M, Brown M, et. Al. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017;58:13N-15N.
- 7) Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. A. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009;50:1987\_1992.
- 8) den Exter PL, Zondag W, Klok FA, et al.; Vesta Study Investigators. Efficacy and safety of outpatient treatment based on the Hestia clinical decision rule with or without NT-proBNP testing in patients with acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:998\_1006.
- 9) Barco S, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, et al. HoT-PE Investigators. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J*;doi: 10.1093/eurheartj/ehz367. Published online ahead of print 23 May 2019.
- 10) Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R103.
- 11) van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-1975.
- 12) Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211\_1222.
- 13) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. ; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699\_708.
- 14) C. D'Agostino, P. Zonzin, I. Enea, MM. Gulizia et al Position paper ANMCO: raccomandazioni per il follow up del paziente con tromboembolia polmonare; *Giornale Italiano di Cardiologia* 2016 (9suppl 1) 68S- 109S.
- 15) Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
- 16) Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.