

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 22 N. 2 GIUGNO 2014

ISSN 1971-6818

EDITORS

Ettore Antoncecchi
Enrico Orsini

PAST EDITORS

Vittorio Fabbrocini
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Alfio Bianchi (Milano)
Natale Brunetti (Foggia)
Tonino Bullitta (Sassari)
Vincenzo Carbone (Napoli)
Alberico Catapano (Milano)
Salvatore Cocuzza (Caltanissetta)
Franco Cosmi (Perugia)
Antonio Curnis (Brescia)
Achille Dato (Catania)
Matteo Di Biase (Foggia)
Angiolo Gadducci (Pisa)
Giovanni Gazale (Sassari)
Annamaria Gori (Firenze)
Massimo Grimaldi (Acquaviva)
Massimo Iacoviello (Bari)

Luigi Mansi (Napoli)
Alfredo Marchese (Bari)
Mario Marzilli (Pisa)
Igor Monducci (Reggio Emilia)
Alessio Monterecci (Firenze)
Stefano Nistri (Vicenza)
Ugo Oliviero (Napoli)
Andrea Passantino (Cassano Murge)
Ketty Savino (Perugia)
Bruno Trimarco (Napoli)
Michele Vacca (Cambridge)
Mario Verza (Napoli)
Massimo Volpe (Roma)
Alfonso Zito (Palermo)

DIRETTORE RESPONSABILE

Raffaele Grandi

MARKETING E PUBBLICITÀ

Luisa Berretta, Magda Fioravanti

REDAZIONE

Adriana Lombardi, Maria Grazia Mattavelli

PROGETTO GRAFICO

Roberto De Gregorio

STAMPA

Arti Grafiche Colombo - Gessate (MI)

DIREZIONE, REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE

Edi.Ermes S.r.l.

Viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano

Tel. 02.7021121 - Fax 02.70211283

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI

REGIONALI

CARDIOLOGI

AMBULATORIALI

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* è pubblicata trimestralmente; il costo annuo è di 50,00 euro per le persone fisiche e di 60,00 euro per Enti e Società, da pagarsi tramite versamento sul conto corrente postale n. 51059202 intestato a Edi.Ermes S.r.l., Viale Forlanini 65, 20134 Milano. Il costo per l'estero è di 62,00 euro (persone fisiche) e di 72,00 euro (Enti e Società). I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di 21,00 euro.

A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n. 633 e del DM 09/04/93, il pagamento dell'IVA, assolta dall'Editore sugli abbonamenti o sui singoli numeri, è compreso nel prezzo di vendita. Pertanto non verrà in alcun caso rilasciata fattura.

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

Gli abbonamenti e i numeri arretrati vanno richiesti tramite fax (02.70211283) o e-mail (abbonamenti@eenet.it) a Edi.Ermes: ufficio Abbonamenti.

© by Edi.Ermes S.r.l.

Tutti i diritti di proprietà letteraria e artistica sono riservati, compreso quello di traduzione. I manoscritti e le fotografie, anche se non pubblicati, non si restituiscono. È vietata la riproduzione anche parziale (fotocopie, microfilm ecc.) senza speciale autorizzazione dell'Editore.

Aut.Trib. di Napoli n. 4342 del 22/12/1992.



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Luciano Arcari

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 22 N. 2 GIUGNO 2014

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- 77** I CARDIOLOGI CREDONO ALLA PSICHE?
UNA RIFLESSIONE SUI RAPPORTI
TRA CARDIOLOGIA E SALUTE MENTALE
E. Tarolla

RICERCA CLINICA ARCA

- 81** PERCORSI ASSISTENZIALI IN CARDIOLOGIA
AMBULATORIALE IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE
ATRIALE PERMANENTE E PERSISTENTE LONG-
STANDING (PROGETTO CARD.I.F.A.P.)
U. Rizzo, E. Antoncicchi, A. Lillo
- 86** STUDIO PATRIOT 1 - PREVALENZA DEL PATTER-
N DI BRUGADA DI TIPO 1 SPONTANEO
IN UNA POPOLAZIONE AMBULATORIALE
ASINTOMATICA E SENZA STORIA FAMILIARE
DI MORTE CARDIACA IMPROVVISA
*Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS
V. Carbone, E. Antoncicchi, T. Bullitta, A.G. Dato,
A.M. Gori, I. Monducci, A. Monteregegi, S. Nistri,
U. Oliviero, E. Orsini*

RASSEGNE

- 92** IL SIGNIFICATO DELLA RIPOLARIZZAZIONE PRECOCE
NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA
G. Coluccia
- 96** CUORE E PSICHE: IL PERCORSO DEL PAZIENTE
CARDIOPATICO TRA PENSIERO ED EMOZIONI
P. Gei, D. Ventre
- 104** L'INTERPRETAZIONE DEL CUORE COME MACCHINA
A FLUIDO: UN METODO PRATICO PER L'INDICAZIONE
ALL'IMPIANTO DEI VENTRICULAR ASSIST DEVICE
F.L. Dini, G.E. Mandoli, A. Lombardo, F. Massaro

- 112** PREDIZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE:
QUALE RUOLO PER I FATTORI DI RISCHIO EMERGENTI?
A. Passantino, D. Scrutinio
- 120** LA FUNZIONE RENALE NELLA REGOLAZIONE
NEUROVEGETATIVA CARDIOCIRCOLATORIA:
LA CARDIOPROTEZIONE RENALE
M. Mingarelli

ARTICOLI ORIGINALI

- 124** VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA
DEL DANNO DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE
NELL'INFARTO MIOCARDICO ACUTO
*F. Galli, D. Morrone, E. Orsini, L. Campinoti,
P. Capozza, M. Marzilli*
- 133** GESTIONE CLINICA
DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN ITALIA
*G. Tocci, A. Ferrucci, C. Rossi, A. Battistoni, J. Passerini,
G.B. Zito, M. Volpe*

CARDIOLOGIA FORENSE

- 147** INTERVENTO EMODINAMICO E RESPONSABILITÀ CIVILE:
UN CASO GIUDIZIARIO
G. Alecce

N O R M E P E R G L I A U T O R I

Cardiologia Ambulatoriale, Organo Ufficiale delle Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA), pubblica in lingua italiana articoli originali, studi epidemiologici, nuovi approcci clinico-metodologici, rassegne, editoriali, valutazioni di trial clinici.

RUBRICHE

- Editoriali
- Rassegne
- Articoli originali
- Ricerca clinica
- Casi clinici
- Gestione e organizzazione
- Dalle aziende
- Aspetti medico-legali
- Journal Club
- Recensioni
- Lettere al Direttore
- Corsi e Congressi
- Notizie dalla Società

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

1. Pagina del titolo, comprendente titolo in italiano, gli Autori, l'Istituzione dove è stato svolto il lavoro, l'indirizzo per la corrispondenza completo di numero telefonico, fax e indirizzo e-mail.
2. Abstract in italiano (richiesto solo per articoli originali, ricerca clinica, rassegne). L'abstract – breve – deve essere strutturato in background, materiali e metodi, risultati, conclusioni e terminare con 3-6 parole chiave.
3. Titolo, abstract, parole chiave in inglese (richiesti solo per articoli originali, ricerca clinica, rassegne).
4. Testo.
5. Bibliografia.
6. Didascalia per l'iconografia.
7. Iconografia.

Bibliografia

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in apice. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori, citandoli tutti se il loro numero non è superiore a 5, mentre in caso contrario vanno elencati i primi 3 seguiti dalla dizione et al. In caso di riviste vanno citati, con le abbreviazioni utilizzate in Index Medicus, il nome del giornale, l'anno, il numero del volume e le pagine iniziale e finale. Per gli Abstract, il termine "abstract" racchiuso fra parentesi va anteposto al nome della rivista.

ESEMPI:

Wellens HJJ, Atiè J, Smeets JLRM, et al. The electrocardiogram in patients with multiple accessory pathways. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:745-751

Friedberg DH, Schamroth L. Atrial Parasystole. *Br Heart J* 1970;32:172-180

Lesh M, Van Hare GF, Kwasman MA, et al. Curative radiofrequency (RF) catheter ablation of atrial tachycardia and flutter. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 1993;21:374A

Per i libri vanno riportati l'Autore/i, il titolo, la città della Casa Editrice, la Casa Editrice, l'anno di pubblicazione del libro e le pagine iniziale e finale della parte citata.

ESEMPIO:

Schmroth L. I disordini del ritmo cardiaco. Roma: Marrapese, 1981:59-67

Per i capitoli di libri vanno riportati: titolo, Autori, Editor(s) seguiti dalla dizione "ed" o "eds" (in parentesi), città della Casa Editrice, Casa Editrice, anno di pubblicazione del libro, pagine iniziale e finale.

ESEMPIO:

Waldo AL, Carlson MD, Henthorn RW. Atrial flutter: transient entrainment and related phenomena. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:530-537

Figure

Le illustrazioni devono essere numerate con numeri arabi, riportare una didascalia esplicativa ed essere richiamate nel testo.

È indispensabile che vengano fornite separatamente dal testo (non inserite in un file di Word) e che siano ad alta risoluzione in formato JPG (minimo 300 dpi), oppure TIFF o EPS (minimo 600 dpi).

Per le flow-chart è possibile utilizzare un file Power Point (con un'ottima qualità grafica).

È obbligatorio fornire immagini non protette da copyright e utilizzabili senza alcuna restrizione. In caso contrario nella *cover letter* si deve allegare l'autorizzazione alla pubblicazione nella rivista *Cardiologia Ambulatoriale* rilasciata dal detentore del copyright.

Tabelle

Vanno numerate con numeri arabi e devono comprendere un titolo e/o una breve didascalia esplicativa delle abbreviazioni usate.

I manoscritti vanno indirizzati a:

Edi.Ermes srl

Viale E. Forlanini, 65

20134 Milano

Tel. 02.70.21.121

Fax 02.70.21.12.83

E-mail: redazione.periodici@eenet.it

Per gli articoli originali è necessaria la dichiarazione, firmata dal primo Autore, che il lavoro non è stato pubblicato né è oggetto di esame per la pubblicazione su altra rivista.

I cardiologi credono alla psiche?

Una riflessione sui rapporti tra cardiologia e salute mentale

Emanuele Tarolla

*Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna
Unità Operativa di Psichiatria, Rimini*

In una recente conferenza della *World Psychiatric Association*, Angelos Halaris, psichiatra e professore presso la *Loyola University Chicago Stritch School of Medicine*, ha avanzato la proposta di considerare la formalizzazione della specialità di psicocardiologia, viste le evidenze scientifiche, sempre più robuste, a proposito della stretta associazione tra malattie cardiache e problematiche connesse alla salute mentale. Una tale specialità, secondo Halaris, consentirebbe relazioni di lavoro più strette tra psichiatri e cardiologi e favorirebbe lo sviluppo di competenze per l'identificazione del rischio legato alle malattie cardiovascolari nei pazienti psichiatrici e viceversa. E ancora, la definizione di un tale percorso di formazione specialistica favorirebbe una formazione continua sull'uso sicuro di farmaci per pazienti portatori dei due disturbi e la sensibilizzazione pubblica circa tali problematiche in associazione. Sebbene questa proposta sia stata accolta con favori contrastanti dalla comunità scientifica, è innegabile che da molti anni i rapporti tra cuore e mente (o, più specificamente, tra malattie cardiovascolari e caratteristiche di personalità, problematiche e disturbi mentali) sono stati oggetto di numerosi studi e che, al giorno d'oggi, un lavoro d'équipe tra cardiologi e professionisti della salute mentale è sempre più auspicabile.

Il termine "psicocardiologia" designa un campo di studi sviluppatosi nella prima metà del Ventesimo

secolo, inizialmente dedicato a investigare i rapporti tra determinati assetti di personalità e le malattie cardiovascolari. Negli anni Cinquanta i cardiologi Friedman e Rosenman descrissero il "comportamento di tipo A", una ben definita modalità comportamentale, frequentemente presente nei loro pazienti e caratterizzata da un'intensa spinta a raggiungere obiettivi formulati in prima persona e non sempre ben definiti, competitività, desiderio di ottenere riconoscimento da parte degli altri e successo, coinvolgimento in attività scandite da precise scadenze temporali e spesso effettuate a ritmi frenetici, ipervigilanza e difficoltà nel rilassamento. Tale stile di comportamento si è dimostrato nel tempo frequentemente associato a peggiori esiti di malattie coronariche e, in studi più recenti, la sua prevalenza è risultata significativamente maggiore in soggetti affetti da malattie cardiovascolari rispetto ad altre condizioni mediche. Più recentemente, un'altra peculiare struttura di personalità, definita "di tipo D" (*distressed personality*), caratterizzata dalla tendenza cronica alla soppressione delle emozioni negative, è stata oggetto di attenzione per la sua associazione con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Un altro paradigma esemplare dell'interazione tra psiche e cuore è il caso della "sindrome tako-tsubo", una cardiomiopatia acuta che le più recenti osservazioni tendono a mettere in relazione con l'esposizione a eventi stressanti, quest'ultima frequentemente associata allo sviluppo di un

disturbo acuto dell'adattamento con sintomi depressivi e ansiosi e, occasionalmente, attacchi di panico.

D'altra parte, negli ultimi anni, la maggiore attenzione della comunità scientifica ai rapporti tra psiche e cuore si è concentrata sulla relazione tra un disturbo mentale frequente e diffuso quale la depressione e sui possibili effetti di quest'ultima sugli esiti delle malattie cardiovascolari. La depressione, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, affligge più di 350 milioni di persone di tutte le età e di ogni comunità, rappresentando una delle principali responsabili del carico globale di malattia e la prima condizione nei Paesi ad alto reddito. Il *National Comorbidity Survey-Replication Survey* (NCS-R), il più grande studio che ha indagato la prevalenza dei disturbi mentali nella popolazione generale statunitense, ha evidenziato una prevalenza *lifetime* del 16,9% del disturbo depressivo maggiore (la presenza, nel corso della vita, di almeno un episodio di depressione maggiore, caratterizzato, per almeno due settimane da umore depresso e/o da perdita di interesse o piacere, accompagnati da quattro o più di quattro altri sintomi tra cui insonnia o ipersonnia, alterazioni del peso o dell'appetito, agitazione o rallentamento psicomotorio, faticabilità o mancanza di energie, sentimenti di autosvalutazione o colpa eccessivi o inappropriati, ridotta capacità di concentrarsi o pensare, pensieri ricorrenti di morte o ideazione suicidaria). In una rassegna pubblicata da *Nature Reviews Cardiology* nel 2012, Charles B. Nemeroff e Pascal J. Goldschmidt-Clermont insistono sulla stretta relazione bidirezionale tra depressione e malattie cardiovascolari¹. Il disturbo depressivo maggiore è risultato associato a un aumentato rischio di sviluppare malattie coronariche e a un aumentato rischio di morbidità e mortalità dopo infarto del miocardio, bypass aorto-coronarico, scompenso cardiaco congestizio e sostituzione valvolare mitralica. Il legame fra depressione e malattie cardiovascolari è mediato da alcuni meccanismi fisiopatologici caratteristici, che comprendono un aumento cronico dell'infiammazione (in particolare, un aumento dei livelli ematici di interleuchina-6, *tumor necrosis factor* e proteina C-reattiva in corso di depressione, effetto probabilmente in parte mediato dall'associazione di alcuni fattori di rischio

come inattività fisica, fumo, obesità), alterazioni dell'aggregazione piastrinica (aumentata in corso di depressione) e della fisiologia endoteliale, riduzione della variabilità della frequenza cardiaca e aumento dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (correlato fisiopatologico della depressione da tempo studiato e solidamente documentato).

Non sorprende, dunque, vista la stretta associazione tra depressione e malattie cardiovascolari, che alcune Società scientifiche di cardiologia negli ultimi anni abbiano insistito sull'importanza del riconoscimento precoce e del trattamento della depressione in comorbidità con le malattie cardiovascolari. Per esempio, l'*American Heart Association*, in collaborazione con l'*American Psychiatric Association*, nel 2008 ha pubblicato una serie di raccomandazioni per lo *screening*, l'invio specialistico e il trattamento della depressione nei pazienti affetti da malattia cardiaca². Partendo dalla considerazione che la depressione è tre volte più frequente dopo un infarto del miocardio rispetto alla popolazione generale e che è associata a una ridotta qualità della vita, a una diminuita aderenza alla terapia e alla partecipazione alla riabilitazione cardiologica, non sorprende che, a detta di entrambe le comunità scientifiche, sia imperativo definire modalità efficaci per facilitare la diagnosi e il trattamento di tale disturbo nell'ambulatorio o nel reparto di cardiologia.

Eppure, laddove si è voluto indagare il punto di vista dei cardiologi al proposito, una *survey* effettuata alcuni anni fa e indirizzata agli iscritti all'*American College of Cardiology* evidenziava che, sebbene fosse chiaro che i professionisti interrogati fossero consapevoli degli effetti deleteri della depressione sulla malattia coronarica e che oltre l'80% di loro ritenesse che una quota dei propri pazienti potesse essere affetta da depressione, il 79% non utilizzava criteri o strumenti standardizzati per formulare la diagnosi di depressione e poco più del 50% prescriveva una terapia antidepressiva per tali pazienti³. Da tale studio emergeva inoltre che meno del 50% dei cardiologi statunitensi intervistati appariva consapevole del ruolo della depressione come fattore di rischio indipendente nella progressione della malattia coronarica. In maniera simile, da una *survey* indirizzata ai membri della *Cardiac Society of Australia & New*

Zealand si apprendeva che pochi cardiologi australiani (3%) utilizzavano strumenti standardizzati per la diagnosi della depressione e che la maggior parte di loro segnalava di non aver mai utilizzato in prima persona farmaci antidepressivi per il trattamento dei propri pazienti⁴. È probabile, concludevano gli Autori delle raccomandazioni succitate, che la riluttanza a trattare la depressione nei pazienti affetti da malattia coronarica possa derivare dalla convinzione che la depressione sia un normale fenomeno che si può verificare dopo un evento cardiovascolare acuto. Se da una parte è vero che alcune forme lievi di depressione possono risolversi spontaneamente, per molti individui affetti da malattia coronarica la depressione può essere invece una condizione che si mantiene per molto tempo e che può avere effetti devastanti sulla qualità di vita e, potenzialmente, sugli esiti della malattia coronarica.

Indubbiamente la diagnosi di depressione nei pazienti cardiopatici può non essere agevole, specie se si pensa che alcuni sintomi caratteristici del disturbo depressivo maggiore, come la faticabilità o la mancanza di energie, possano essere presenti nello scompenso cardiaco o manifestarsi come effetti collaterali di farmaci come i beta-bloccanti. Ciò nondimeno, rimane la raccomandazione, formulata chiaramente dalle Società scientifiche, alla valutazione sistematica dell'eventuale presenza di sintomi depressivi in pazienti affetti da malattia coronarica nei diversi *setting* di cura (ospedale, ambulatorio specialistico, studio del medico di medicina generale, strutture di riabilitazione).

Gli epidemiologi e i clinici sanno bene che lo *screening* sistematico di un determinato fattore di rischio o di una malattia è indicato quando la malattia o il fattore di rischio indagati hanno una prevalenza sufficientemente alta, quando si dispone di uno strumento di *screening* dotato di buona accuratezza diagnostica e quando vi è disponibilità di interventi efficaci e costo-efficaci per la gestione del fattore di rischio o della malattia. Esistono, ai fini della diagnosi, diversi strumenti psicometrici autovalutativi (ossia compilati dal paziente) che, in virtù della loro facilità di utilizzo, vengono utilizzati per lo *screening* della depressione e dei sintomi depressivi. Tra questi, sono diffusi soprattutto il *Beck Depression Inventory* (BDI, il

più comunemente usato in popolazioni di pazienti cardiologici), la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), la *Cardiac Depression Scale* (CDS, sviluppata specificamente per popolazioni di pazienti con malattie cardiovascolari), il *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9, strumento molto diffuso nella medicina generale). In particolare, una versione abbreviata del PHQ-9, il PHQ-2, di uso libero, ha il vantaggio di essere uno strumento veloce e di agevole somministrazione, poiché indaga la presenza dei due sintomi necessari per porre diagnosi di episodio depressivo maggiore, ossia l'umore depresso e l'anedonia ("Nelle ultime due settimane, per quanti giorni ha provato poco interesse o piacere nel fare le cose?", "Nelle ultime due settimane, per quanti giorni si è sentito/a giù di morale, depresso/a o senza speranze?"). Lo strumento permette, sulla base di un punteggio soglia, d'identificare i pazienti che più probabilmente manifesteranno un disturbo depressivo associato e richiede pochi minuti di tempo per la compilazione e la siglatura.

Sebbene l'utilizzo routinario di uno strumento psicometrico per lo *screening* di una determinata popolazione possa apparire un aggravio in termini di assorbimento di risorse, uno studio recente sembra dimostrare che lo *screening* sistematico della depressione in cardiologia è fattibile e ben accettato dagli operatori e dai pazienti⁵. Alla procedura di *screening* si possono far seguire il trattamento della depressione, mediante l'utilizzo di farmaci come i moderni inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI), che risultano efficaci e, complessivamente, sicuri nei pazienti affetti da malattie cardiache, un tempestivo invio ai servizi specialistici oppure la destinazione del paziente a specifici programmi di cure collaborative. Ci si può così aspettare non solo il miglioramento della depressione in comorbidità, ma verosimilmente anche un miglioramento degli esiti della malattia cardiovascolare, come alcuni studi sperimentali suggeriscono⁶.

Recentemente, l'attenzione dei ricercatori si è rivolta anche a considerare la possibilità di implementare interventi indirizzati a pazienti affetti da sindrome coronarica acuta e scompenso cardiaco e caratterizzati dall'utilizzo di esercizi di psicologia positiva focalizzati su costrutti quali ottimismo, gentilezza e gratitudine,

in considerazione della documentata associazione tra alcuni costrutti psicologici positivi – come l’ottimismo e il benessere psicologico – e il miglioramento degli esiti delle malattie cardiovascolari, con un effetto indipendente da quello legato alla depressione (ossia con benefici associati all’esperienza di emozioni positive non spiegabili unicamente dal controllo della sintomatologia ansiosa o depressiva)⁷. Gli interventi in questione consistono in una serie di otto sessioni telefoniche settimanali indirizzate a pazienti recentemente dimessi ed effettuate da un operatore addestrato, nel corso delle quali si propongono alcuni esercizi finalizzati a massimizzare gli aspetti positivi dell’esperienza di ricovero, a migliorare l’umore e il benessere psicologico e ad acquisire strategie adattative per gestire le proprie aree di debolezza. Queste strategie terapeutiche, sviluppate da un *team* multidisciplinare composto da psicologi e medici con comprovata esperienza nell’organizzazione di interventi comportamentali e di psicologia positiva anche nei pazienti cardiopatici, si sono dimostrate ben accettate e potenzialmente efficaci nel ridurre sintomi ansiosi e depressivi e nel migliorare il benessere psicologico dei pazienti che vi avevano partecipato.

In conclusione, negli ultimi anni i rapporti tra cuore e psiche, ossia tra malattie cardiovascolari e caratteristiche di personalità, problematiche e disturbi mentali, sono stati oggetto di un’importante speculazione scientifica, nel corso della quale sono stati sviluppati modelli interpretativi ed esplicativi che hanno tentato di far luce su tali rapporti. L’interazione tra mente e cuore si realizza non soltanto a livello della fisiopatologia delle malattie cardiovascolari, ove un ruolo importante nel modulare gli esiti di salute sembra essere giocato dal benessere psicologico o dalla presenza o meno di disturbi mentali, ma anche a livello della diagnosi, della terapia e della pianificazione di interventi finalizzati a gestire l’associazione fra cardiopatia e psicopatologia. Sempre di più appare indispensabile,

al fine di migliorare tali esiti, l’acquisizione di competenze da parte dei cardiologi nel riconoscere e nel gestire in maniera adeguata le problematiche della salute mentale.

Bibliografia

1. Nemeroff CB, Goldschmidt-Clermont PJ. Heartache and heartbreak – the link between depression and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 526-39.
2. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008; 118: 1768-75.
3. Feinstein RE, Blumenfeld M, Orlowski B, Frishman WH, Ovanessian S. A national survey of cardiovascular physicians' beliefs and clinical care practices when diagnosing and treating depression in patients with cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2006; 14: 164-9.
4. Stewart A, Driscoll A, Hare DL. National survey of Australian cardiologists' beliefs and practice regarding screening, diagnosis and management of depression. *Heart Lung Circ* 2009; 18 Suppl 3:S5.
5. Sowden G, Mastromauro CA, Januzzi JL, Fricchione GL, Huffman JC. Detection of depression in cardiac inpatients: feasibility and results of systematic screening. *Am Heart J* 2010; 159: 780-7.
6. Huffman JC, Mastromauro CA, Sowden G, et al. Impact of a depression care management program for hospitalized cardiac patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 198-205.
7. Huffman JC, Mastromauro CA, Boehm JK, et al. Development of a positive psychology intervention for patients with acute cardiovascular disease. *Heart Int* 2011; 6(e14): 47-54.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Emanuele Tarolla

U.O. Psichiatria - Rimini

Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Ospedale Infermi

Via L. Settembrini 2

47900 Rimini (RN)

Tel.: +39 0541 705615

Fax: +39 0541 705616

E-mail: emanuele.tarolla@auslrm.net

Percorsi assistenziali in cardiologia ambulatoriale in pazienti con Fibrillazione Atriale Permanente e Persistente Long-standing (Progetto Card.I.F.A.P.)

Care pathways in outpatients with permanent and persistent long-standing atrial fibrillation (CardIFAP project)

Umberto Rizzo¹, Ettore Antoncetti², Adele Lillo³

¹ Dipartimento di Cardiologia, Casa di cura "Santa Rita", Bari

² Poliambulatorio Modugno DSS9, ASL BA, Modugno (BA)

³ Poliambulatorio Grumo Appula DSS5, ASL BA, Grumo Appula (BA)

Abstract

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica e la sua incidenza cresce con l'aumentare dell'età. Nonostante le continue revisioni e aggiornamenti delle linee guida (LG), i dati provenienti da diversi studi sembrano sottolineare che molto spesso queste siano scarsamente o non correttamente applicate, soprattutto per quanto riguarda la profilassi anti-tromboembolica. Card.I.F.A.P. è il primo studio osservazionale trasversale, realizzato da cardiologi del territorio delle regioni Puglia e Basilicata, finalizzato a descrivere la reale situazione clinica, i percorsi diagnostici, l'appropriatezza prescrittiva e l'attinenza alle LG, nei pazienti affetti da FA permanente o persistente *long-standing*. *Endpoint* primario dello studio è stato quello di valutare la prevalenza dell'aritmia negli ambulatori di cardiologia delle due regioni, verificando allo stesso tempo, l'aderenza alle LG riguardo la profilassi antitrombotica e la terapia antiaritmica ed elettrica. *Endpoint* secondario, quello di definire i fattori di rischio cardiovascolare, le comorbidità, gli approfondimenti diagnostici e strumentali e le terapie effettuate. Card.I.F.A.P. è stato condotto da un gruppo di cardiologi ospedalieri e ambulatoriali del territorio di Puglia e Basilicata. Trenta cardiologi pugliesi e otto cardiologi lucani, hanno aderito al progetto. A partire dal 1° aprile 2012 e per un periodo di tre mesi consecutivi, sono stati arruolati tutti i pazienti affetti da FA permanente o persistente *long-standing*, secondo le LG ESC 2012, senza alcun criterio di esclusione, ad eccezione di quelli che negavano il consenso informato.

Parole chiave: fibrillazione atriale permanente, fibrillazione atriale persistente long-standing, terapia antiaritmica, terapia antitromboembolica, pazienti ambulatoriali

Atrial Fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in clinical practice and its incidence increases with age. Despite the constant revisions and updates of the guidelines (GL), data from different studies seem to point out that very often they are poorly or improperly applied, especially with regard to the antithromboembolic prophylaxis. Card.I.F.A.P. is the first observational study, made by cardiologists from the regions of Puglia and Basilicata (Italy), which aims to describe clinical status, diagnostic paths, appropriateness of prescriptions and adherence to the GL, in patients with permanent or persistent long-standing AF. Primary endpoint of the study was to evaluate the prevalence of AF in non-hospitalized patients of the two Italian regions and the adherence to the GL, regarding antithrombotic, antiarrhythmic and electrical therapy. Secondary endpoint was to define cardiovascular risk factors, comorbidities, diagnostic interventions and treatment strategies. Card.I.F.A.P. was conducted by a group of hospital and outpatient cardiologists of the territory of Puglia and Basilicata. Thirty-eight cardiologists (30 from Puglia and 8 from Basilicata), accepted to join the project. From April 1, 2012 and for a period of 3 months, each investigator enrolled all patients with persistent long-standing or permanent AF, according to ESC GL 2012, without any exclusion criteria, with the exception of patients who denied the informed consent.

Key words: permanent atrial fibrillation, persistent long-standing atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy, antithromboembolic therapy, outpatients

PREMESSA

Il tema della fibrillazione atriale (FA) interessa da decenni un gran numero di aritmologi e di cardiologi clinici, soprattutto per l'elevata prevalenza nella popolazione generale, per l'impatto prognostico e i risvolti socioeconomici¹⁻⁵. La FA è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica e la sua incidenza cresce con l'aumentare dell'età⁶⁻⁹. In Italia, l'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare stima la prevalenza dell'aritmia, nella popolazione di età compresa fra 65 e 74 anni, tra il 2,4 e il 2,5%¹⁰. Sono da sottolineare altresì alcuni altri aspetti strettamente legati all'aritmia, quali l'aumentato rischio di mortalità a medio termine¹¹ e lo stretto rapporto esistente fra FA e scompenso cardiaco e fra FA e insorgenza di complicanze tromboemboliche¹²⁻¹⁴, soprattutto cerebrali¹⁵⁻¹⁹. Infine è stato dimostrato in alcuni studi che la FA peggiora le funzioni cognitive favorendo lo sviluppo di demenza²⁰⁻²¹.

Nonostante le continue revisioni e aggiornamenti delle linee guida (LG), i dati provenienti da diversi studi sembrano sottolineare che molto spesso queste siano scarsamente o non correttamente applicate, soprattutto per quanto riguarda la profilassi antitromboembolica²²⁻²⁶. Bisogna riconoscere, tuttavia, che i dati italiani ed europei provenienti da studi osservazionali sono pochi, non recentissimi e per lo più non omogenei, per quanto riguarda sia il tipo di FA sia la provenienza dei pazienti, selezionati in regime di ricovero o da visite ambulatoriali²⁷⁻³⁰.

Il quadro appare ancora più significativo se si considera che sono proprio i medici impegnati sul territorio medici di Medicina generale e cardiologi ambulatoriali, ad avere i contatti più ravvicinati e frequenti con i pazienti affetti da FA.

Fra gli studi effettuati sul territorio, l'unico ad aver avuto come *target* pazienti esclusivamente ambulatoriali è il lavoro pubblicato dal gruppo di Meilzt nel 2008, realizzato su 622 pazienti affetti da FA di ogni tipologia³¹.

Lo studio italiano più recente è l'ATA AF, pubblicato circa un anno fa e condotto su pazienti sia ricoverati sia ambulatoriali, oltre che sull'esame delle cartelle clini-

che di pazienti dimessi. Tale lavoro ha considerato ogni forma di FA, focalizzando l'attenzione sul confronto fra cardiologi e internisti nella gestione dell'aritmia³². L'ATA AF è il solo studio ad aver valutato il tipo di profilassi antitromboembolica basandosi sul punteggio CHA₂DS₂ Vasc, così come suggerito dalle recenti LG europee. Alcuni dati abbastanza recenti sulle caratteristiche dei pazienti con FA, provengono dai *trial* clinici sulla efficacia dei nuovi anticoagulanti orali³³⁻³⁶.

Nessuno studio osservazionale, invece, ha mai valutato l'efficacia della terapia anticoagulante orale (TAO), considerando il valore di INR (*International Normalized Ratio*).

OBIETTIVI

Card.I.F.A.P. è il primo studio osservazionale trasversale, realizzato da cardiologi del territorio delle regioni Puglia e Basilicata, finalizzato a descrivere la reale situazione clinica, i percorsi diagnostici, l'appropriatezza prescrittiva e l'attinenza alle LG, nei pazienti affetti da FA permanente o persistente *long-standing* (di durata maggiore di un anno).

Endpoint primario dello studio è stato quello di valutare la prevalenza dell'aritmia negli ambulatori di cardiologia delle due regioni, verificando allo stesso tempo l'aderenza alle LG riguardo alla profilassi antitrombotica e la terapia antiaritmica ed elettrica.

Endpoint secondario, quello di definire i fattori di rischio cardiovascolare, le comorbidità, gli approfondimenti diagnostici e strumentali e le terapie effettuate.

MATERIALI E METODI

Card.I.F.A.P. è stato condotto da un gruppo di cardiologi ospedalieri e ambulatoriali del territorio di Puglia e Basilicata, coordinati da una segreteria organizzativa. Hanno aderito al progetto trenta cardiologi pugliesi e otto cardiologi lucani.

A partire dal 1° aprile 2012 e per un periodo di tre mesi consecutivi, sono stati arruolati tutti i pazienti affetti da FA permanente o persistente *long-standing*,

secondo le LG ESC 2012, senza alcun criterio di esclusione, a eccezione di quelli che negavano il consenso informato.

Per l'intero periodo di arruolamento, ogni Centro ha numerato progressivamente la totalità dei pazienti visitati allo scopo di estrapolare l'effettivo numero di pazienti affetti dall'aritmia e calcolarne la prevalenza negli ambulatori territoriali.

La scheda per la raccolta dei dati e le istruzioni relative alla compilazione sono state inviate a ogni cardiologo partecipante allo studio attraverso posta elettronica. Il materiale distribuito è stato realizzato in formato *word* ed *excel*.

La prima parte della scheda comprendeva una serie di domande relative ai dati personali e anamnestici dei pazienti: età, sesso, peso corporeo, altezza, BMI, prima visita cardiologica o visita di controllo, familiarità per FA, durata della FA, sintomatologia correlata all'aritmia e relativa classificazione EHRA (*European Heart Rhythm Association*), pressione arteriosa.

La seconda parte della scheda definiva il rischio trombotico o emorragico di ciascun paziente, valutando l'eventuale occorrenza di pregressi eventi tromboembolici cerebrali o periferici e/o di emorragie maggiori.

Erano evidenziate, inoltre, altre condizioni di rischio come, per esempio, la malattia coronarica o un pregresso infarto o procedure di rivascolarizzazione.

Le domande inserite nella terza parte della scheda appuravano la presenza di una concomitante malattia vascolare periferica: stenosi dei tronchi sovraortici $\geq 50\%$, arteriopatia periferica con stenosi $\geq 50\%$, eventuali procedure di rivascolarizzazione eseguite. Veniva inoltre definita la presenza di una sottostante cardiopatia: ipertensiva, ischemica, valvolare, ipertrofica, dilatativa e l'eventuale evoluzione verso un quadro di insufficienza cardiaca. In questo caso veniva chiesto ai ricercatori di indicare se il paziente fosse stato ricoverato e dimesso con diagnosi di insufficienza cardiaca, scompenso cardiaco congestizio, edema polmonare acuto e se all'ecocardiogramma fosse presente una disfunzione ventricolare sinistra di grado moderato o severo ($FE \leq 45\%$) o disfunzione diastolica di secondo o terzo grado.

L'analisi di questo particolare settore della scheda ha consentito di valutare la prevalenza dei vari tipi di cardiopatia, oltre alle differenze di genere nella popolazione in esame.

Nella quarta parte della scheda veniva definita la presenza dei fattori di rischio cardiovascolare e delle comorbidità: ipertensione arteriosa, diabete mellito, patologie respiratorie, tireopatie, abitudine tabagica, sindrome metabolica, insufficienza renale.

Gli esami strumentali non invasivi eventualmente eseguiti erano inseriti nel quinto settore della scheda e comprendevano: ECG, Ecocardiografia bidimensionale color-doppler, Ecocardiografia transesofagea, ECG Dinamico secondo Holter, monitoraggio elettrocardiografico mediante *loop recorder* esterno o impiantabile, studio elettrofisiologico, TC/RMN cardiaca.

Con i quesiti inseriti nella sesta e settima parte era possibile chiarire se il paziente fosse stato indirizzato, secondo LG, verso protocolli procedurali e terapeutici di ripristino del ritmo sinusale o di controllo della frequenza cardiaca. Per quanto riguarda la strategia di controllo del ritmo potevano essere indicati i farmaci antiaritmici assunti e le eventuali cardioversioni elettriche o altre procedure interventistiche effettuate. Per la strategia di controllo della frequenza, invece, era possibile specificare la terapia farmacologica praticata dal paziente o l'eventuale intervento di ablazione del nodo atrioventricolare. Per i pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra doveva essere segnalato l'eventuale impianto di *pacemaker*-defibrillatore e resincronizzazione.

Erano inserite nella scheda, inoltre, tutte le altre possibili terapie farmacologiche praticate: ace-inibitori, sartani, diuretici, calcio-antagonisti, nitrati, statine eccetera.

Punto cardine dello studio è stato quello di definire l'appropriatezza prescrittiva della terapia antitrombotica mediante l'utilizzo, secondo le ultime LG europee, del CHA_2DS_2 Vasc Score, oltre a verificare se i pazienti in TAO con *warfarin* fossero nel corretto *range* terapeutico.

Nell'ultima parte della scheda ciascun ricercatore segnalava le eventuali modifiche terapeutiche apportate.

ANALISI STATISTICA

Al termine del periodo di arruolamento è stata effettuata l'elaborazione statistica dei dati pervenuti. Le differenze di età, pressione arteriosa e BMI tra i due sessi sono state analizzate con il *Mann-Whitney Test*. La differenza dell'insufficienza cardiaca, dell'eziologia e delle comorbidità tra i sessi è stata valutata utilizzando il test Chi quadrato. Per frequenze attese inferiori a 5 è stato utilizzato il test esatto di Fisher. Valori di *p* inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

CONCLUSIONI

È stato progettato uno studio osservazionale sulla fibrillazione atriale permanente e persistente *long-standing* con lo scopo di determinare la prevalenza dei pazienti con questa forma di aritmia negli ambulatori di cardiologia territoriali di Puglia e Basilicata e di analizzare le caratteristiche demografiche e cliniche, gli esami diagnostici e i trattamenti farmacologici e non farmacologici eseguiti.

La scelta di limitare lo studio ai pazienti con FA di durata maggiore di un anno è stata dettata dalla volontà di avere a disposizione un gruppo clinicamente più omogeneo e con stabilità di malattia, e di avere meno variabili nella scelta delle richieste di esami diagnostici e delle prescrizioni terapeutiche. Altri studi, tra i quali il recente ATA AF, hanno considerato FA di qualsiasi tipo con lo scopo principale di valutare la prescrizione della TAO che, sulla base delle LG, è indipendente dal tipo di FA e si basa sulla presenza di altri fattori di rischio aggiuntivo. La scelta di impostare lo studio esclusivamente negli ambulatori rende ancora una volta la popolazione in esame più omogenea. Negli ultimi anni, in effetti, la tendenza a razionalizzare le risorse e a limitare i ricoveri ospedalieri, insieme alla peculiarità del sistema sanitario italiano di avere ambulatori territoriali specializzati, fa sì che la maggior parte dei pazienti con FA siano realmente visitati in ambulatori territoriali.

RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo articolo, riguardante esclusivamente razionale, obiettivi e metodologia dello studio, desideriamo menzionare e ringraziare tutti i cardiologi di Puglia e Basilicata che con grande entusiasmo e impegno hanno fattivamente collaborato alla sua realizzazione.

Puglia: Amico Antonio, Copertino; Antoncetti Ettore, Modugno; Brescia Filomena, Rutigliano; Buta Gaetano, Molfetta; Carrata Francesco, Bari; De Pascalis Salvatore, Ugento; De Silvio Annunziata, Polignano; De Troia Roberto, Putignano; Dhojniku Nevila, Bari; Falco Marcello, Ruffano; Fioretti Agnese, Bari; Lillo Adele, Grumo Appula; Lomurno Giuseppe, Gravina; Mastrangelo Domenico, Putignano; Mengoli Pietro, Spongano; Minafra Francesco, Ruvo di Puglia; Oliva Stefano, Bari; Parenzan Tiziana, Barletta; Parisi Carmela, Bitonto; Paolillo Claudio, Corato; Parlangeli Claudio, Copertino; Passantino Andrea, Cassano Murge; Pensato Marcello, Fasano; Perrone Vito Antonio, Gioia del Colle; Rizzo Umberto, Bari; Romano Elio, Matino; Russi Ciro, San Severo; Squicciarro Elisabetta, Bari; Tunzi Gaetano, Sammichele; Vecchio Giuseppe, Francavilla Fontana.

Basilicata: Argento Giancarlo, Potenza; Cardinale Antonio, Matera; D'Alessandro Berardino, Policoro; De Francesco Maria Maddalena, Matera; De Tommaso Italo, Potenza; Laterza Pasquale, Matera; Lopizzo Antonio, Potenza; Veglia Maria Giuseppina, Matera.

Un sentito ringraziamento alla dottoressa Monica Carbonara, Istituto Nazionale di Statistica, e alla signora Claudia Colagrande, coordinatrice di Segreteria.

Bibliografia

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
2. Rich MW. Epidemiology of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25(1): 3-8.
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104(11): 1534-9.
4. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
5. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286-92.
6. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
7. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence

- of atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J* 1996; 131: 790-5.
8. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-9.
 9. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham heart study. *Circulation* 2004; 110: 1042-6.
 10. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano - The Italian Cardiovascular Epidemiological Observatory. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 3): 49S-92S.
 11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
 12. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18): 2370-5.
 13. Lane DA, Lip GY. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2009; 101: 802-5.
 14. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-8.
 15. Di Pasquale G. Fibrillazione atriale e stroke. *G Ital Aritmol Cardiol* 2001; 4: 149-61.
 16. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
 17. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295-304.
 18. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392-8.
 19. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012; 141: 147-53.
 20. Ott A, Breteler MMB, De Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316-21.
 21. Kilander L, Andr  n B, Nyman H, et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 1998; 29: 1816-20.
 22. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-34.
 23. Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al. Atrial Fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J* 2004; 5: 205-13.
 24. Zoni Berisso M, Caruso D. La fibrillazione atriale nel mondo reale. *G Ital Cardiol* 2012; 13 (10 suppl 2): 5S-9S.
 25. Del Zotti F, Gottardi G, Frapporti G, Micchi A, Zanolla L. Nonvalvular atrial fibrillation: thromboembolic risk assessment and therapy in a general practice population. *G Ital Cardiol* 2010; 11(4): 313-7.
 26. Prystowsky EN, Camm J, Lip GY, et al. The impact of new and emerging clinical data on treatment strategies for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(8): 946-58.
 27. Le Heuzey JY, Le Heuzey JY, Breithardt G, et al. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 105(5): 687-93.
 28. Bottoni N, Tritto M, Ricci R, et al. Adherence to guidelines for atrial fibrillation management of patients referred to cardiology departments: Studio Italiano multicentrico sul Trattamento della Fibrillazione Atriale (SITAF); *Europace* 2010; 12(8): 1070-7.
 29. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, et al. Prognosis and guideline-adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation and atrial flutter implications of undertreatment and overtreatment in real-life clinical practice; the Loire Valley Atrial Fibrillation Project CHEST 2011; 140(4): 911-17.
 30. Monte S, Macchia A, Pellegrini F, et al. Antithrombotic treatment is strongly underused despite reducing overall mortality among high-risk elderly patients hospitalized with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2217-23.
 31. Meilts A, Zimmermann M, Urban P, Bloch A. Association of Cardiologists of the Canton of Geneva. Atrial fibrillation management by practice cardiologists: a prospective survey on the adherence to guidelines in the real world. *Europace* 2008; 10(6): 674-80.
 32. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: The ATA AF study *Int J Cardiol* 2013; 167 (6): 2895-903.
 33. 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; 361(12): 1139-51.
 34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-91.
 35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-92.
 36. Colonna P, Abrignani MG, Colivicchi F, et al. Documento AMNCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali. *G Ital Cardiol* 2013; 14 (4) 295-322.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Umberto Rizzo

Via Luigi Sturzo 13

70010 Capurso (BA)

Tel.: 3397996307

E-mail: umbertorizzo@libero.it

Studio PATRIOT 1

Prevalenza del pattern di Brugada di tipo 1 spontaneo in una popolazione ambulatoriale asintomatica e senza storia familiare di morte cardiaca improvvisa

PATRIOT 1 Study. Prevalence of spontaneously occurring type 1 Brugada pattern in asymptomatic outpatients without a family history of sudden cardiac death

Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

Vincenzo Carbone, Ettore Antoncicchi, Tonino Bullitta, Achille G. Dato, Anna Maria Gori, Igor Monducci, Alessio Monterege, Stefano Nistri, Ugo Oliviero, Enrico Orsini

Abstract

La sindrome di Brugada è una canalopatia geneticamente determinata, con modalità di trasmissione di tipo autosomico dominante. Essa è caratterizzata da uno specifico reperto ECG nelle derivazioni precordiali destre da V1 a V3 (il cosiddetto "pattern di Brugada di tipo 1") e da un'elevata propensione allo sviluppo di tachiaritmie ventricolari potenzialmente fatali (come la tachicardia ventricolare polimorfa e/o la fibrillazione ventricolare), che si esprimono con sincope o morte improvvisa in pazienti esenti da cardiopatie strutturali. Tuttavia, un classico pattern di Brugada di tipo 1 si può, talora, riscontrare in soggetti che sono del tutto asintomatici e che non presentano alcuna storia familiare di morte cardiaca improvvisa giovanile. In alcuni casi, poi, la tipica morfologia ECG di Brugada non si manifesta in modo chiaro, o rimane totalmente occulta, nelle derivazioni precordiali destre registrate con gli elettrodi in posizione standard (cioè, V1 e V2 al quarto spazio intercostale), ma viene slatentizzata spostando gli elettrodi uno o due spazi intercostali più in alto (V1-V2 al terzo e al secondo spazio). A tutt'oggi non è nota la prevalenza del pattern di Brugada di tipo 1 spontaneo nella popolazione generale, così come non esiste accordo unanime circa l'eventuale rischio aritmico a esso correlato, in soggetti peraltro asintomatici. Inoltre, non è ancora chiaro se un fenotipo ECG di tipo 1 occulto, e svelato con la registrazione delle derivazioni precordiali destre alte, rappresenti un vero pattern di Brugada e non, piuttosto, un semplice artefatto. Lo studio PATRIOT 1 si propone di trovare una risposta a tutti questi quesiti finora rimasti irrisolti. Verrà istituito un registro ARCA in ambito nazionale con la finalità di caratterizzare la storia clinica dei portatori asintomatici del pattern di Brugada di tipo 1 a presentazione ECG spontanea (nelle derivazioni precordiali destre standard oppure in quelle registrate più in alto).

Parole chiave: pattern di Brugada di tipo 1, derivazioni precordiali destre alte, asintomatici, sincope, morte improvvisa

The Brugada syndrome is a genetically determined channelopathy whose inheritance is via an autosomal dominant mode of transmission. The disease is characterized by a specific ECG finding in the right precordial leads V1 to V3 (the so-called "type 1 Brugada pattern") and a high propensity to develop life-threatening ventricular tachyarrhythmias (such as polymorphic ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation) leading to syncope or sudden death in patients with structurally normal hearts. Sometimes, however, in individuals with no symptoms nor family history of sudden death occurring in young adults, a typical type 1 ECG pattern can be found. In some instances such an ECG configuration does not appear clearly, or is totally concealed, in the right precordial leads recorded from their standard position (4th intercostal space for V1 and V2), but it is revealed by displacing the electrodes 1 or 2 intercostal spaces above (V1-V2 from 3rd and 2nd intercostal spaces). To date the prevalence of spontaneous type 1 Brugada ECG pattern in the general population is still unknown and, also, there is no agreement on whether this finding may be associated with some arrhythmic risk in asymptomatic subjects. In addition, it is unclear whether a concealed type 1 ECG phenotype which is unmasked by recording the upper right precordial leads

represents a true Brugada pattern or, instead, a simple artifact. The aim of the PATRIOT 1 study is to answer to all of the above unsolved questions. An Italian nationwide ARCA database will be generated in order to follow up the asymptomatic people with spontaneously appearing (in the standard or in the upper right precordial leads) type 1 Brugada pattern.

Key words: type 1 Brugada pattern, upper right precordial leads, asymptomatic, syncope, sudden death

BACKGROUND

La prevalenza nella popolazione generale della sindrome di Brugada (tipico *pattern* elettrocardiografico associato ad aritmie ventricolari maligne che si esprimono con sincope e/o morte improvvisa, a trasmissione autosomica dominante con penetranza incompleta) è stimata in 5:10.000 soggetti, ma è molto maggiore nelle popolazioni del Sud-Est asiatico, ove tale entità assume proporzioni endemiche. Non è nota, invece, la dimensione epidemiologica del *pattern* elettrocardiografico di Brugada che si presenta in forma isolata, cioè in assenza di sintomi riferibili a eventi aritmici ventricolari, tanto nel soggetto in esame quanto in altri membri della stessa famiglia, così come oggetto di ampio dibattito è l'eventuale significato prognostico – con le conseguenti possibili implicazioni terapeutiche – di un *pattern* di tipo 1 di riscontro del tutto incidentale.

Esiste oramai consenso unanime circa il fatto che il *pattern* di tipo 1 (punto J sopraslivellato ≥ 2 mm, discesa graduale con morfologia “coved” del tratto ST, onda T negativa, in almeno una delle derivazioni V1, V2 e V3) rappresenta l'unico aggregato di segni elettrocardiografici realmente diagnostico del fenomeno di Brugada. Pertanto, in presenza di quelle anomalie minori note come *pattern* di tipo 2 e di tipo 3 (oggi unificate nel tipo 2) è necessario, al fine di pervenire a una corretta diagnosi di Brugada-*pattern*, mettere in atto manovre che siano in grado di evocare o slatentizzare una morfologia di tipo 1.

I dati relativi a sensibilità, specificità e potere predittivo positivo dei test farmacologici che si basano sull'impiego di bloccanti dei canali del sodio (ajmalina e flecainide), con l'intento di elicitare la comparsa di un *pattern* di tipo 1, sono tuttora molto controversi. Anche l'indagine genetica e la stimolazione ventricolare programmata, quando considerate isolatamente,

offrono una *performance* diagnostica e una capacità di stratificazione prognostica assai limitate.

È notorio, del resto, che la registrazione delle derivazioni precordiali V1, V2 e V3 “alte”, eseguita posizionando gli elettrodi di V1 e V2 al III o anche al II spazio intercostale e spostando consensualmente in alto l'elettrodo di V3, è spesso in grado di evocare un *pattern* di tipo 1 che non appare, o appare solo in forma non chiaramente diagnostica, con la registrazione standard al IV spazio intercostale. Il razionale di questa semplice manovra risiede nel fatto che le alterazioni elettrofisiologiche che caratterizzano la sindrome o il *pattern* di Brugada sono un fenomeno loco-regionale, che interessa esclusivamente il tratto d'efflusso del ventricolo destro, sicché in alcuni casi la registrazione di V1-V3 standard, con gli elettrodi di V1 e V2 posizionati al IV spazio intercostale, può non rilevare eventi molto circoscritti che si esprimano in una zona distale dell'infundibolo polmonare. Un'altra possibile spiegazione elettrogenetica della mancata evidenza del *pattern* di tipo 1 nelle precordiali destre standard e della sua comparsa solo registrando uno o due spazi intercostali più in alto poggia su basi eminentemente vettoriali. Quando una forza è francamente orientata verso l'alto (come accade con i vettori J e ST del *pattern* di Brugada tipo 1), essa può risultare perpendicolare, o quasi, all'asse di V1-V3, così da non generare in queste derivazioni alcuna deflessione apprezzabile, o da esitare solo in una modesta positività terminale non diagnostica; lo spostamento degli elettrodi più in alto, rispetto alla sede abituale, fa sì che lo stesso vettore venga a proiettarsi sull'emiasse positivo delle derivazioni prima “mute”, in modo da rendere espliciti e inequivocabili gli elementi morfologici che caratterizzano il *pattern* di Brugada di tipo 1.

L'ECG della figura 1 è una registrazione basale standard eseguita in un uomo di 40 anni, asintomatico e senza alcuna storia familiare di sincope o di morte

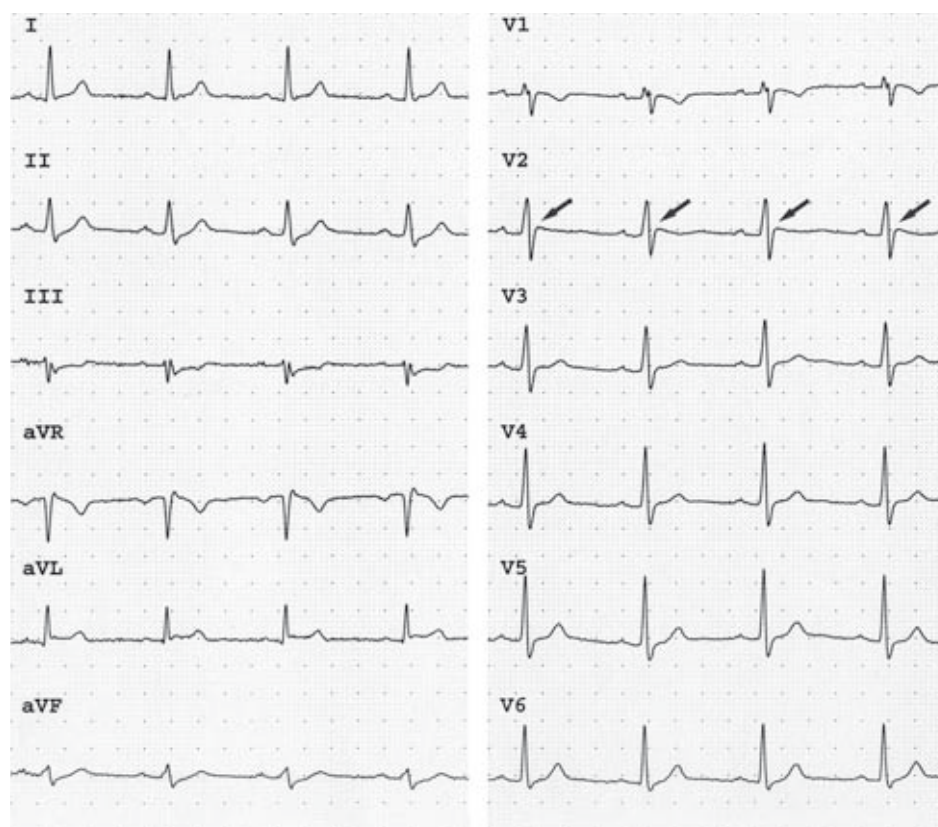


Figura 1 - Elettrocardiogramma standard a 12 derivazioni. Le derivazioni precordiali destre non mostrano, in apparenza, significative alterazioni morfologiche, fatta eccezione per una piccola deflessione positiva, arrotondata, che in V2 si inscrive sistematicamente al termine dei complessi QRS (freccie). Nonostante il carattere assolutamente aspecifico di questo reperto, non si può escludere del tutto che esso sia l'espressione di un punto J sopraslivellato (cioè, un'onda J).

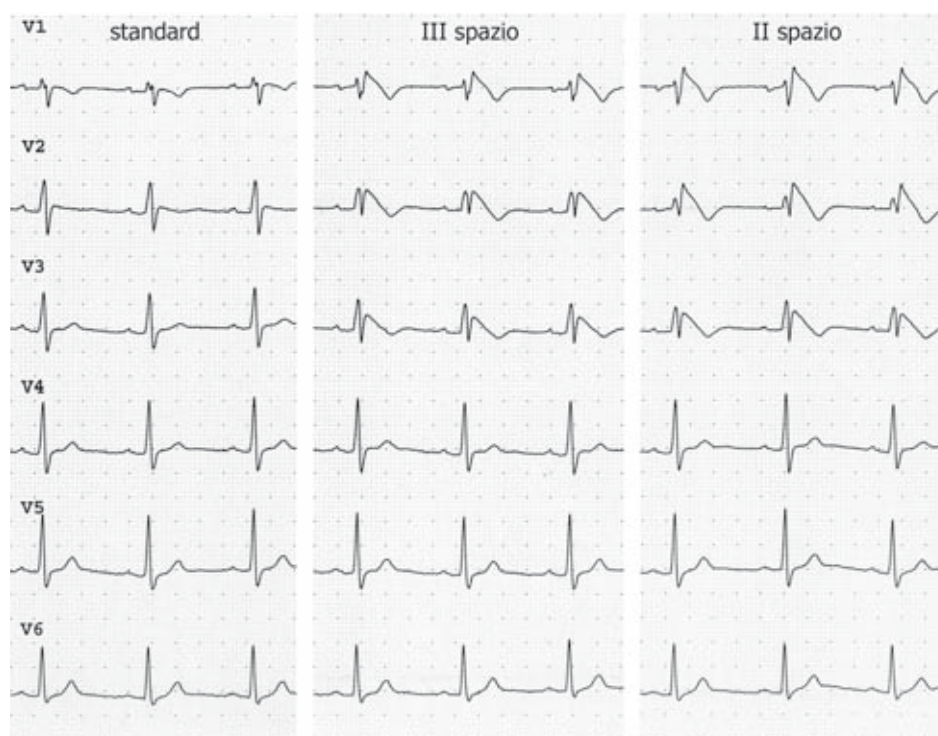


Figura 2 - La registrazione delle derivazioni precordiali destre "alte", ottenute posizionando gli elettrodi di V1 e V2 al III e al II spazio intercostale e spostando in alto di pari misura l'elettrodo di V3, svela un classico pattern di Brugada di tipo 1 (ampia onda J, aspetto "coved" del tratto ST, onda T negativa), ben evidente da V1 fino a V3. Tale morfologia è del tutto inapparente nelle precordiali destre standard (pannello a sinistra).

improvvisa. Le derivazioni precordiali destre non mostrano significative anomalie morfologiche; solo in V2 si può osservare una modesta deflessione positiva, arrotondata, inscritta al termine del complesso QRS, alla quale non è di certo possibile attribuire una specifica valenza diagnostica. Il posizionamento più craniale degli elettrodi di V1-V3 (con V1 e V2 registrate al III e al II spazio intercostale) fa emergere un chiaro *pattern* di Brugada di tipo 1, che era assolutamente insospettabile nella registrazione standard (figura 2).

Nonostante questo robusto substrato fisiopatologico, tuttavia, la specificità del *pattern* ECG di tipo 1 ottenuto con la registrazione delle precordiali destre modificate non è ancora nota. In presenza di una deflessione positiva terminale nelle derivazioni precordiali destre, la diagnosi differenziale tra *pattern* di Brugada e blocco di branca destra viene realizzata, oltre che con l'ausilio dei criteri morfologici, confrontando la durata dei complessi QRS nella/e derivazione/i in cui tale deflessione si manifesta e in una precordiale sinistra (V5 o V6). In caso di Brugada-*pattern*, la durata apparente del QRS in V1-V3 (comprensiva della larga componente positiva terminale che rappresenta, in realtà, la somma di un'onda J e di un tratto ST sopraslivellato discendente) è, ovviamente, molto maggiore di quella misurata in V5 o V6. Nel blocco di branca destra, per contro, i complessi QRS presentano la medesima durata in tutte le derivazioni precordiali. Questo approccio metodologico (durata del QRS in V1-V3 versus V5-V6) può essere, pertanto, proposto per determinare la specificità delle derivazioni precordiali destre "alte" nell'identificazione di un Brugada-*pattern* di tipo 1 (cioè, per discriminare un vero *pattern* di Brugada da uno "pseudo-Brugada").

Lo studio PATRIOT I

Le finalità del presente progetto ARCA sono: determinare la prevalenza del *pattern* di Brugada di tipo 1 spontaneo, rilevato con registrazione standard al IV spazio intercostale o ricorrendo all'impiego delle precordiali destre modificate (III e/o II spazio intercostale), in soggetti esenti da eventi clinici rife-

ribili a tachiaritmie ventricolari e da storia familiare di sincope o morte improvvisa, afferenti agli ambulatori cardiologici territoriali; determinare l'accuratezza diagnostica delle derivazioni precordiali destre modificate nella slatentizzazione di un *pattern* di tipo 1 non osservato all'ECG basale standard; generare un Registro Nazionale ARCA del *pattern* di tipo 1 spontaneo, comunque venga rilevato (registrazione standard o con precordiali destre modificate), che sarà soggetto ad aggiornamento periodico per valutazioni sia di carattere epidemiologico sia di *follow-up* clinico (annotazione di eventi possibilmente riconducibili ad aritmie ventricolari minacciose, come sincope, arresto cardiaco resuscitato o morte improvvisa).

METODI

I ricercatori dovranno:

- annotare le generalità anagrafiche del paziente (cognome e nome, sesso, data di nascita, residenza, etnia, recapito telefonico, eventuale e-mail). Ai fini del rispetto della Legge sulla *privacy* verrà generato, con l'ausilio di un sistema elettronico, un ID specifico per ogni soggetto osservato. L'elenco dei pazienti, ciascuno con il relativo ID, sarà opportunamente custodito dal ricercatore e dal/i Responsabile/i del Registro Nazionale;
- indicare la presenza del *pattern* di tipo 1 al IV spazio intercostale;
- indicare la presenza del *pattern* di tipo 1 esclusivamente nelle derivazioni V1-V3 "alte" (III e/o II spazio): la registrazione di V1, V2 e V3 modificate deve essere eseguita in tutti i casi in cui all'ECG basale standard si riscontri una deflessione positiva terminale, specie se arrotondata e relativamente larga;
- in caso di comparsa di un *pattern* di tipo 1 a seguito di spostamento in alto degli elettrodi di V1-V3, confrontare la durata del QRS nella/e derivazione/i in cui si manifesta il *pattern* e in V5 o V6, riportando il valore determinato nelle due derivazioni in secondi o in millisecondi, secondo la preferenza del Ricercatore;

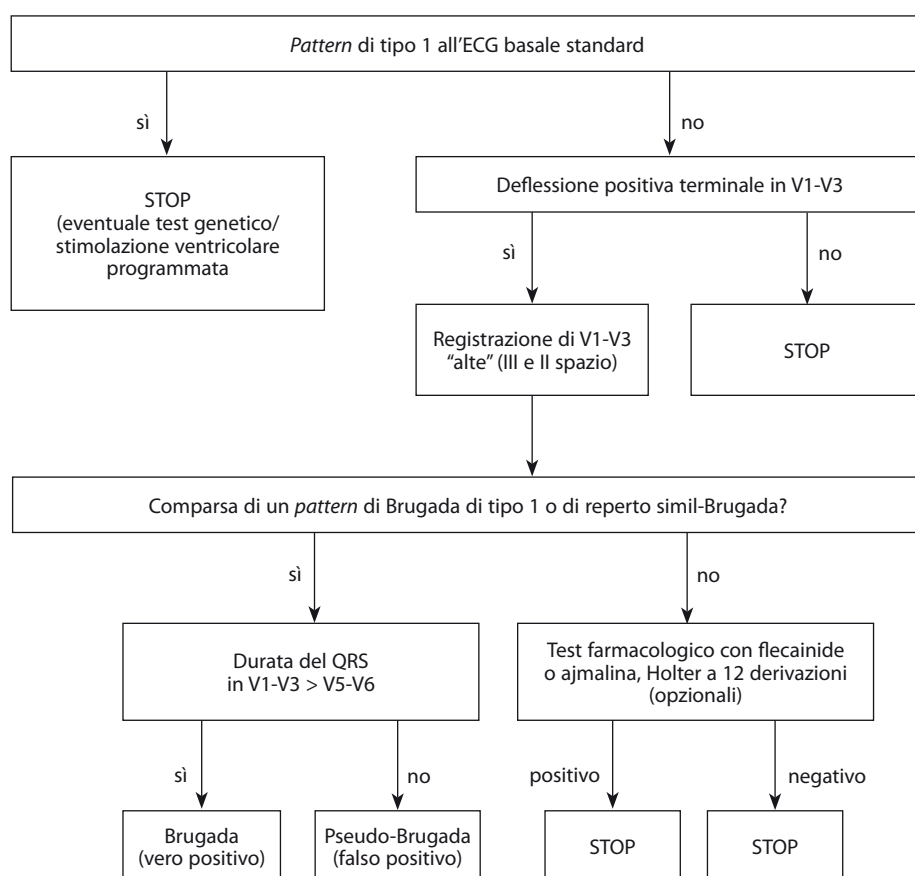


Figura 3 - Algoritmo operativo dello studio PATRIOT 1.

- specificare, per tutto il periodo di campionamento, il numero dei soggetti sottoposti a registrazione elettrocardiografica, necessario per la stima di prevalenza del *pattern* di Brugada di tipo 1;
- qualora il soggetto in osservazione abbia eseguito anche indagini diagnostiche di secondo e terzo livello non previste dal presente protocollo (come il test farmacologico, l'esame genetico o la stimolazione ventricolare programmata), specificare il tipo di indagine effettuata e l'esito della stessa: queste informazioni supplementari saranno comunque incamerate nel nostro *database* per ulteriori future valutazioni.

La *flow chart* riportata nella figura 3 illustra in modo schematico l'iter operativo del PATRIOT 1 e rappresenta un'utile guida pratica per i Ricercatori dello studio.

CRITICITÀ

Trattandosi di uno studio elettrocardiografico, esercitato peraltro in un ambito nel quale il corretto posizionamento degli elettrodi delle derivazioni precordiali assume una valenza critica, è necessario che i Ricercatori prestino particolare attenzione agli aspetti metodologico-procedurali, occupandosi in prima persona della registrazione dell'ECG ed evitando, nei limiti del possibile, di affidare questo atto al personale paramedico. Ciò consentirà di limitare i falsi risultati, positivi o negativi, generati da una registrazione non corretta.

Al fine di rendere più omogenei i dati raccolti e la relativa interpretazione, il Comitato Scientifico della Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS ha istituito un'unità centralizzata, composta da pochi cardiologi

di consolidata esperienza nel settore dell'elettrocardiografia e inclini a un meticoloso approccio analitico alla lettura degli ECG. I Ricercatori del PATRIOT 1 dovranno archiviare, preferibilmente in formato elettronico, i tracciati di volta in volta registrati, per poi inoltrarli periodicamente alla suddetta unità di lettura/analisi.

Poiché è presumibile che le manifestazioni elettrocardiografiche ricercate siano di riscontro relativamente raro, al fine di intercettare un campione di popolazione numericamente consistente si rendono necessari un lungo periodo di osservazione e un nutrito *board* di Ricercatori.

Bibliografia essenziale

- Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R (eds). The Brugada syndrome: from bench to bedside. New York: Futura (Blackwell), 2005.
- Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012; 45: 433-42.
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-6.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients

without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-60.

Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death: the Brugada syndrome. *Europace* 1999; 1: 56-166.

Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type I ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011; 32: 169-76.

Holst AG, Tango M, Batchvarov V, et al. Specificity of elevated intercostal space ECG recording for the type I Brugada ECG pattern. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17 (2): 108-12.

Oreto G. Il fenomeno di Brugada (onda J e sopraslivellamento di ST in V1-V3). In: Oreto G, et al. (eds). *L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere*. Milano: Edi.Ermes/Centro Scientifico, 2009; pp. 207-22.

Oreto G, Corrado D, Delise P, et al. Dubbi del cardiologo davanti a un elettrocardiogramma che presenta in V1-V3 complessi QRS con onda positiva terminale e sopraslivellamento del segmento ST. Consensus Conference promossa dalla Società Italiana di Cardiologia. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (Suppl 2): 35-225.

Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome. Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-7.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone

Via Ceschelli traversa Torino 8/3

80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)

E-mail: vcarbone@cardionet.it

Il significato della ripolarizzazione precoce nella pratica clinica quotidiana

Early repolarization and its significance in daily clinical practice

Giovanni Coluccia

*Unità Operativa di Malattie Cardiovascolari 1° Universitaria
Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare, Università di Pisa*

Abstract

Negli ultimi anni la presenza di aspetti di ripolarizzazione precoce all'elettrocardiogramma è stata oggetto di numerosi studi che ne hanno indagato, da un lato, la prevalenza e l'impatto prognostico, dall'altro, il significato e i meccanismi fisiopatologici. Questa breve rassegna cercherà di fornire, sinteticamente, alcuni elementi utili per una corretta interpretazione di tale reperto elettrocardiografico, di non infrequente riscontro nella pratica clinica quotidiana.

Parole chiave: ripolarizzazione precoce, fibrillazione ventricolare, aritmie, elettrocardiogramma

In recent years, early repolarization patterns in the electrocardiogram have been widely studied: their prevalence, prognostic impact, significance and pathophysiological mechanisms have been investigated. This brief review will try to synthetically draft some useful elements to correctly interpret this electrocardiographic finding, frequently encountered in daily clinical practice.

Key words: early repolarization, ventricular fibrillation, arrhythmias, electrocardiogram

INTRODUZIONE

Il criterio universalmente accettato per la diagnosi elettrocardiografica (ECG) di ripolarizzazione precoce (RP) è rappresentato dalla presenza di un sopraslivellamento del punto J, ovvero della giunzione tra la porzione terminale del complesso QRS e l'inizio del tratto ST, di almeno 0,1 mV rispetto alla linea isoelettrica, in almeno due derivazioni ECG contigue, nell'ambito di un ECG standard a dodici derivazioni. Tale sopraslivellamento del punto J può generare aspetti di impastatura (*slurring*) o intaccatura (*notching*) della porzione terminale del complesso QRS (descritti per la prima volta negli anni Trenta del Novecento; in seguito fu riscontrata la presenza di una vera e propria "onda J" – *Osborn wave* – in casi di ipotermia) e si associa a un sopraslivellamento conseguente del tratto ST con concavità superiore e, generalmente, a onde T prominenti¹.

Per molti decenni un simile reperto è stato considerato invariabilmente benigno e in effetti, anche oggi, nella stragrande maggioranza dei casi, un *pattern* ECG di RP non rappresenta in sé un elemento sicuramente patologico. È riscontrato prevalentemente in adolescenti, giovani adulti, atleti di sesso maschile e nella popolazione di colore (con indici di prevalenza variabili da meno dell'1 al 13%, secondo le popolazioni studiate). Solo negli ultimi anni esso si è rivelato un possibile marcatore di rischio per fibrillazione ventricolare (FV) idiopatica (FVI) e morte cardiaca improvvisa (MCI).

Alcuni esempi clinici di RP associata a un concomitante sopraslivellamento del tratto ST sono rappresentati dalla pericardite acuta, dall'infarto miocardico acuto, dalla sindrome di Brugada e dalla sindrome del QT corto congenita.

È stata denominata sindrome da ripolarizzazione precoce (SRP) o sindrome di Haissaguerre² l'associa-

zione di un *pattern* di RP, particolarmente a livello delle derivazioni inferiori o infero-laterali, con episodi documentati di FVI, in assenza di cardiopatia strutturale.

È stata, inoltre, proposta l'entità nosografica delle *J-wave syndromes*, nel tentativo di raccogliere, in un unico spettro, condizioni patologiche che sembrano condividere tratti fenotipici e fisiopatologici comuni (quali, appunto, la sindrome di Brugada e la SRP)³.

ASPETTI FISIOPATOLOGICI

La comprensione della genesi elettrofisiologica dell'onda J e, più in generale, della RP rimane incompleta, nonostante numerosi studi ne abbiano indagato le basi tissutali e cellulari³. In particolare, persino l'attribuzione del reperto elettrocardiografico non è univocamente assegnata alla fase di ripolarizzazione, potendo esso, almeno in teoria, essere ascrivibile anche a un'anomalia della fase tardiva di depolarizzazione. A sostegno dell'attribuzione dei *pattern* di RP alla fase di ripolarizzazione si può addurre, per esempio, il fatto che tali reperti possono presentare variazioni di morfologia o di ampiezza spontanee o correlate alla frequenza cardiaca, solitamente in assenza di concomitanti variazioni del ventricologramma e, inoltre, che spesso accompagnano variazioni concordanti del tratto ST.

Studi condotti utilizzando preparati sperimentali di pareti miocardiche e appropriati agenti farmacologici hanno mostrato che un aspetto ECG riconducibile a un *pattern* di RP si osserva qualora si venga a stabilire, nel contesto della parete ventricolare, una dispersione transmurale della fase di ripolarizzazione e, in particolare, l'instaurarsi di un gradiente di voltaggio tra lo strato epicardico e quello medio-endocardico a livello delle fasi 1 e 2 del potenziale d'azione cardiomiocitario, quelle immediatamente successive alla depolarizzazione (fase 0)^{1,3}.

Un ruolo determinante sarebbe svolto dalla corrente ripolarizzante in uscita di ioni potassio I_{to} , responsabile del *notching* a livello della fase 1 del potenziale d'azione cardiomiocitario: qualora tale corrente risulti

eccessivamente attiva, in particolare a livello epicardico rispetto agli strati sottostanti, il ripristino di valori di voltaggio tali da consentire una ripolarizzazione cellulare, fino alla completa perdita della fase di *plateau*, può generare, accanto al *pattern* ECG di RP, la possibilità del cosiddetto "rientro in fase 2", meccanismo implicato nella genesi delle aritmie ventricolari nei soggetti con RP³.

Sono in corso studi di carattere molecolare e genetico per individuare quei geni specifici, implicati nell'omeostasi elettrica dei cardiomiociti, ritenuti responsabili delle anomalie ECG osservate, al fine di evidenziare eventuali possibili modalità di trasmissione ereditaria familiare della SRP.

ASPETTI CLINICI

Sulla base del contesto clinico e del significato prognostico, sono stati descritti tre sottotipi di SRP:

- *tipo 1*, principalmente caratterizzato da un *pattern* di RP a livello delle derivazioni precordiali laterali, prevalente in giovani atleti sani, di sesso maschile e raramente osservato in soggetti sopravvissuti a episodi di FV;
- *tipo 2*, nel quale il *pattern* di RP si riscontra prevalentemente a livello delle derivazioni inferiori, o infero-laterali, maggiormente associato, rispetto al tipo 1, a un possibile rischio aritmico;
- *tipo 3*, nel quale *pattern* di RP si osservano a livello sostanzialmente ubiquitario all'ECG di superficie, potendo coinvolgere le derivazioni inferiori, laterali e precordiali destre.

La SRP del tipo 3 sarebbe associata, nell'ambito dei tre tipi, al più elevato rischio di aritmie ventricolari maligne, essendo osservata spesso in pazienti sopravvissuti a ripetuti episodi di FV¹.

La possibile relazione tra un *pattern* di RP e il rischio di FV è stata indagata negli ultimi anni da studi di tipo caso-controllo e studi di popolazione; se ne commentano qui solo alcuni.

Lo studio multicentrico di Haissaguerre e coll.⁴ ha arruolato 206 soggetti rianimati a seguito di un

arresto cardiaco, con diagnosi di FVI, e 412 soggetti non cardiopatici, adeguatamente paragonabili per caratteristiche demografiche. Un *pattern* di RP veniva riscontrato con maggiore frequenza nei soggetti con FVI, rispetto ai controlli (prevalenza del 31 rispetto al 5%). Tra i soggetti con FVI, quelli portatori di un *pattern* di RP risultavano più spesso di sesso maschile e con storia di sincope o arresto cardiaco durante il sonno, rispetto a quelli che non presentavano RP. Nel *follow-up*, inoltre, i soggetti con FVI portatori di un *pattern* di RP andavano incontro a una maggiore incidenza di recidive di FV, rispetto a quelli con ripolarizzazione normale.

Lo studio di Rosso e coll.⁵ ha valutato 45 casi di pazienti con FVI, 121 atleti sani e un gruppo di controllo di 124 soggetti: la prevalenza del *pattern* di RP risultava aumentata nei soggetti con FVI (42 rispetto al 13% nei controlli) e negli atleti sani si osservava una prevalenza intermedia (21%).

Lo studio di Tikkanen e coll.⁶ ha valutato la prevalenza e il significato prognostico della RP in una popolazione generale di 10.864 soggetti, di età media 44 anni, seguiti per un *follow-up* trentennale, concludendo che un *pattern* di RP si riscontrava nel 5,8% della popolazione; una RP a livello delle derivazioni inferiori (riscontrata nel 3,5% della popolazione) risultava associata a un aumentato rischio di morte per cause cardiache (il rischio relativo risultava più che doppio, qualora si considerasse, invece che 0,1 mV, 0,2 mV quale valore *cut-off* per il soprasslivellamento del punto J a sede inferiore).

Lo studio di Sinner e coll.⁷ ha considerato una popolazione di 6213 adulti, con *follow-up* di 18 anni, nei quali è stato evidenziato un aumento significativo del rischio di morte cardiaca nei soggetti di età compresa tra i 35 e i 54 anni, portatori di un *pattern* di RP a sede inferiore.

Una possibile spiegazione per questi ultimi risultati è rappresentata dal fatto che i pazienti con *pattern* di RP mostrano un certo grado di aumentata dispersione della ripolarizzazione, che li pone a un rischio maggiore di MCI aritmica solo in presenza di fattori o *trigger* pro-aritmici aggiuntivi: tali *trigger* potrebbero essere rappresentati, nei rari casi di FVI, da extrasisti

stoli del sistema di Purkinje con breve intervallo di accoppiamento, oppure, molto più comunemente, nei restanti casi, dall'ischemia miocardica.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La FVI rappresenta un'evenienza particolarmente rara, essendo stimato che solo 1:30.000 giovani adulti possano esserne colpiti. Pertanto, anche ammettendo, secondo quanto suggerito dai relativi studi, che la presenza di un *pattern* di RP sia in grado di triplicare il rischio di sviluppare FV, tale rischio si attesterebbe comunque su un valore di 1:10.000⁸.

Per questo motivo, il semplice riscontro occasionale di onde J, o più in generale di un *pattern* di RP, in soggetti asintomatici non dovrebbe essere considerato un sicuro marcatore di rischio per FVI. Un'attenzione maggiore dovrebbe essere prestata nel caso di soggetti con *pattern* di RP che riferiscano una storia personale o familiare di sincope inspiegata e/o morte improvvisa.

Nella valutazione dell'ECG, importanti elementi ritenuti associati a un maggiore rischio aritmico, oltre alla già menzionata localizzazione prevalente del *pattern* di RP nell'ambito delle dodici derivazioni, sono rappresentati dall'accentuazione fasica dell'ampiezza dell'onda J e dalla presenza di fluttuazioni dinamiche battito-battito del *pattern* morfologico di RP⁹. Tali evenienze sono state, infatti, osservate precedere episodi di FV e tempesta aritmica, e il rischio potenzialmente elevato da esse rappresentato trova una spiegazione elettrofisiologica nell'instabilità elettrica dinamica generata da un *pattern* di ripolarizzazione transmurale miocardico fascicamente disomogeneo e pronò, pertanto, a fungere da substrato per l'improvviso instaurarsi di circuiti di rientro. Altro aspetto da considerare sarebbe la morfologia del tratto ST conseguente all'onda J: è stato infatti osservato che una morfologia di tipo orizzontale, o discendente, presenterebbe un rischio di eventi aritmici superiore a quello di un tratto ST rapidamente ascendente¹⁰.

Le nostre conoscenze sono, probabilmente, ancora troppo esigue per poter pensare di stilare un insieme di elementi che permettano di distinguere, nella popo-

lazione generale, forme benigne da forme maligne di RP, ma verosimilmente sufficienti per consentirci, attualmente, di considerare ragionevolmente come una variante benigna quella RP che si riscontra in un soggetto asintomatico, non cardiopatico, senza anamnesi personale o familiare di sincope o MCI e senza documentazione ECG di aritmie ventricolari potenzialmente maligne.

Bibliografia

1. Antzelevitch C, Yan G-X. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010; 7: 549-58.
2. Kukla P. Stop "Early repolarization syndrome", start "Haissaguerre syndrome". *J Electrocardiol* 2014; 47(2): 226-7.
3. Antzelevitch C. Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J* 2012; 76(5): 1054-65.
4. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 2016-23.
5. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(15): 1231-8.
6. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2529-37.
7. Sinner MF, Reinhard W, Müller M, et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med* 2010; 7(7): e1000314.
8. Rosso R, Adler A, Halkin A, Viskin S. Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm* 2011; 8(6): 923-9.
9. Junttila MJ, Sager SJ, Tikkanen JT, et al. Clinical significance of variants of J-points and J-waves: early repolarization patterns and risk. *Eur Heart J* 2012; 33(21): 2639-43.
10. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011; 123(23): 2666-73.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giovanni Coluccia
U.O. Malattie Cardiovascolari 1° Universitaria
Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
Ospedale Cisanello
Via Paradisa 2
56124 Pisa
Tel.: 050995317
Fax: 050995308
E-mail: messapus@gmail.com

Cuore e psiche: il percorso del paziente cardiopatico tra pensiero ed emozioni

*Heart and psyche:
the path of the cardiac patient between mind and emotions*

Paolo Gei, Davide Ventre

*Unità Operativa di Cardiologia Riabilitativa, Spedali Civili di Brescia
Cattedra di Cardiologia, Università Statale di Brescia*

Abstract

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che nei prossimi vent'anni le patologie dell'apparato cardiovascolare e la depressione rappresenteranno due delle maggiori cause di disabilità nelle nazioni economicamente più sviluppate. In questa rassegna è stata posta attenzione sulla dimensione soggettiva dell'esperienza di avere un infarto miocardico, indagando il vissuto del paziente nei confronti della malattia stessa. Ansia e depressione incidono sulla storia naturale di un paziente nel post-infarto al punto da incrementare il rischio cardiovascolare. Persone che hanno subito forti stress psicologici come un lutto, possono essere colpiti dalla sindrome di tako-tsubo. A questo si aggiunge il disturbo post-traumatico da stress. I meccanismi comportamentali adottati dai pazienti affetti da depressione e ansia sono stati quantificati per mezzo del *Beck Depression Inventory*. Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, l'attività fisica regolare riduce i sintomi depressivi e diminuisce la mortalità. La terapia della depressione, nel paziente cardiopatico, si basa, oltre che su eventuali tecniche cognitivo-comportamentali, sulla terapia farmacologica, principalmente con inibitori della ricaptazione di serotonina. Anche l'attività fisica, svolta per esempio in cardiologia riabilitativa dopo l'evento acuto, può avere un ruolo positivo.

Parole chiave: infarto miocardico, depressione, Beck Depression Inventory, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

The World Health Organization established that in next 20 years, cardiovascular diseases and depression will represent the major causes of disabilities in more developed countries. In this review we have focused on the subjective dimension of self-experiencing a myocardial infarction, investigating the patient experience against the disease itself. Anxiety and depression affect the natural history of a patient after an acute myocardial infarction, increasing cardiovascular risk. Subjects suffering an acute psychological stress, may experience the Tako-Tsubo Syndrome. In addition, the post-traumatic stress disorder should be considered. The behavioral mechanisms adopted from patients affected by depression and anxiety were quantified by the Beck Depression Inventory. In patients affected by chronic heart failure with reduced ejection fraction, regular physical activity improves depressive symptoms and decreases mortality. The therapy of depression in cardiac patient is based, as well as on any cognitive-behavioral techniques, on the pharmacological treatment, mainly with selective serotonin reuptake inhibitors. Also physical activity, started in cardiac rehabilitation department after an acute event, may have a positive role.

Key words: myocardial infarction, depression, Beck Depression Inventory, selective serotonin reuptake inhibitors

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito che nei prossimi vent'anni le patologie dell'apparato cardiovascolare e la depressione rappresenteranno due tra le maggiori cause di disabilità, nelle nazioni

economicamente più sviluppate.

La correlazione tra cuore e psiche è nota da secoli, fin dal 400 a.C., quando il padre della medicina, Ippocrate, colui che da sempre guida la nostra coscienza e illumina le nostre menti, equilibrando di volta in volta il sapere, la ragione e l'amore verso il nostro prossimo,

disse: "Il maggior errore commesso da molti medici è rappresentato dal tentare di curare il corpo senza occuparsi della mente. La mente e il corpo sono un tutt'unico". Ancora oggi nella pratica clinica, spesso, si tende a valutare il paziente esclusivamente dal punto di vista strettamente organico, trascurando gli aspetti più umanamente emotivi.

Se è vero che cuore e psiche vanno di pari passo, è anche vero, e dimostrato, che il cuore guarisce prima della mente; in altri termini, se si prende come esempio l'infarto miocardico (IMA), spesso si può notare che il paziente, dopo l'evento acuto, è incapace di riprendere una vita "normale". Questo comporta, di conseguenza, l'instaurarsi di patologie della sfera psichica come ansia e depressione, che trovano la loro maggior espressione nella difficoltà soggettiva ad accettare la propria malattia e/o ad adattarsi all'idea di seguire una terapia, per molti completamente nuova, per tutta la vita. Non sono trascurabili, inoltre, le sequele dal punto di vista lavorativo, economico, familiare e sessuale.

LA DIMENSIONE SOGGETTIVA DELL'ESPERIENZA DI MALATTIA

Nel 2003, il nostro gruppo della Scuola di Specializzazione in Cardiologia degli Spedali Civili di Brescia ha condotto, in collaborazione con la Facoltà di Psicologia dell'Ateneo di Padova, uno studio al riguardo¹. L'obiettivo principale era quello di puntare l'attenzione sulla *dimensione soggettiva* dell'esperienza di malattia (IMA, in questo caso). Ciò è stato possibile indagando il vissuto del paziente nei confronti della malattia stessa e analizzando, mediante appositi questionari e l'utilizzo delle tavole di Rorschach, la qualità di vita (*quality of life*, QOL) dopo un infarto. Inoltre, è stata valutata la definizione delle modalità di *coping* (ciò che il paziente mette in atto dal punto di vista emotivo, cognitivo e comportamentale per fronteggiare il problema). Tutto ciò ha permesso di definire le caratteristiche di personalità degli infartuati potendo distinguere, così, una parte di pazienti più a rischio di

ritardare una ripresa ottimale (*coping disfunzionale*) nei confronti di una parte di pazienti più complianti al trattamento, quindi al riadattamento e alla qualità della propria vita (*coping adattativo*). Preme qui sottolineare come tutte queste variabili psicosociali aggiungano informazioni essenziali anche alla prognosi a distanza dei pazienti e costituiscano fattore predittivo di salute e di sopravvivenza, tenendo anche conto della comparsa di sintomi depressivi dopo un infarto miocardico.

Altri dati certi e recenti sulla correlazione tra aspetti emotivi e malattie cardiovascolari sono stati evidenziati da altri Autori. Secondo Dupré, il rischio di infarto del miocardio aumenta del 35% con la disoccupazione e del 63% con la perdita del lavoro². Secondo Dietz, la depressione in età adolescenziale comporta una maggiore *stiffness* vascolare³. Infine, Zellweger ha riscontrato che il rischio di IMA aumenta di circa tre volte nei pazienti depressi⁴.

DALL'EFFETTO FISIOPATOLOGICO AI RIFLESSI SULLO STILE DI VITA

Ma in che modo patologie quali ansia e depressione possono incidere così notevolmente sulla storia naturale di un paziente post-infartuato tanto da incrementare il rischio di eventi cardiovascolari?

Ansia

In questi pazienti, a livello fisiopatologico, si osserva un aumento del tono adrenergico che si associa a riduzione del tono vagale, della sensibilità barocettiva e della variabilità della frequenza cardiaca. Ciò può comportare, sul piano clinico, maggiore incidenza di ipertensione arteriosa, aritmie ventricolari e, in generale, aumentato rischio cardiovascolare; questo avviene, soprattutto, se a tutto ciò il paziente associa una dieta incongrua, una scarsa propensione all'attività fisica, un ricorso eccessivo al tabagismo e una scarsa *compliance* generalizzata (scarsa/nulla aderenza a terapie, *follow-up*, indagini diagnostiche eccetera).

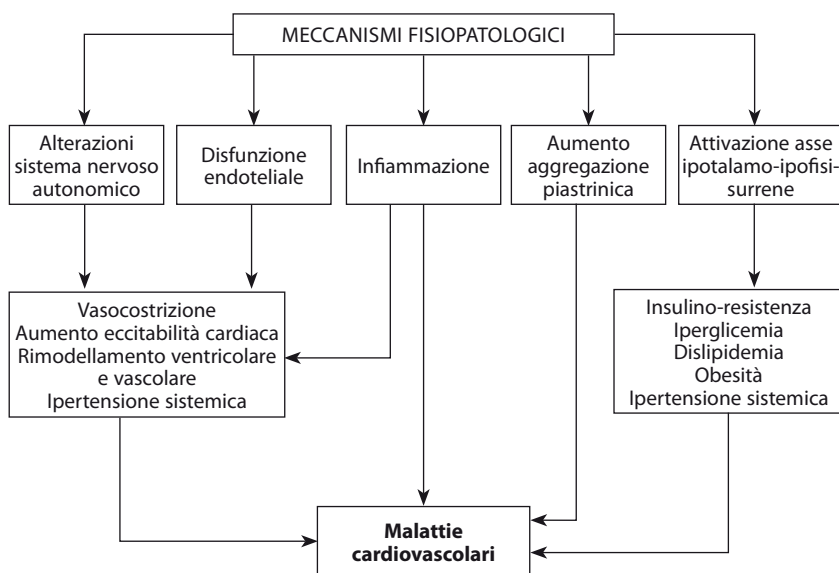


Figura 1 - Depressione e rischio cardiovascolare: meccanismi fisiopatologici.

Depressione

I meccanismi fisiopatologici innescati dalla depressione sono principalmente costituiti da: alterazioni del sistema nervoso autonomo (SNA), disfunzione endoteliale, infiammazione, aumentata aggregazione piastrinica e attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-

surrene (figura 1). Quest'ultima non è causa diretta di malattie cardiovascolari (MCV), ma il loro instaurarsi è mediato attraverso tappe intermedie quali: insulino-resistenza, iperglicemia, dislipidemia, obesità e ipertensione arteriosa. Le alterazioni del SNA, la disfunzione endoteliale e l'infiammazione (figura 2) sono causa di MCV anche attraverso altri fenomeni

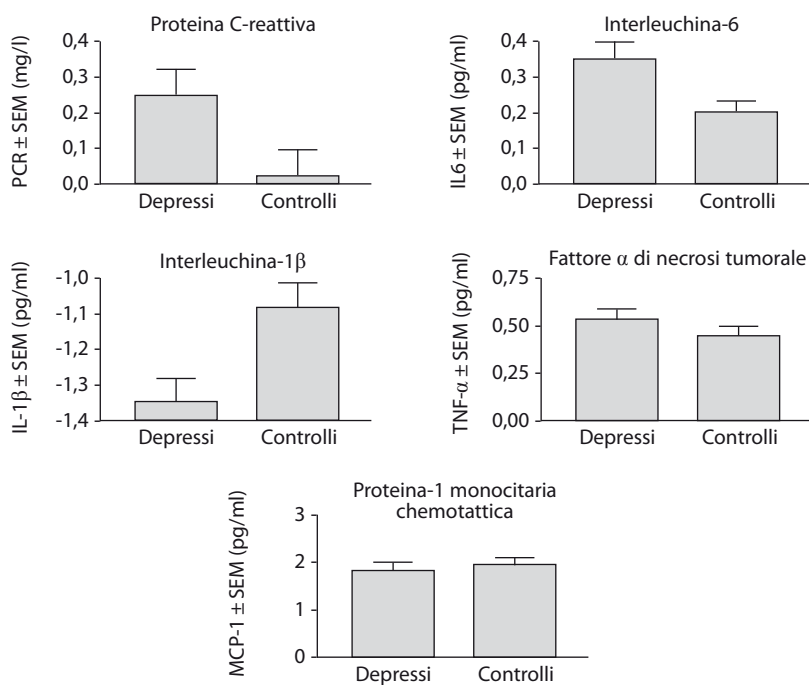


Figura 2 - Depressione e marker infiammatori [modificato da G.E. Miller et al. *Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. Am J Cardiol* 2002; 90(12): 1279-8].

come la vasocostrizione, l'aumento dell'eccitabilità cardiaca, il rimodellamento ventricolare e vascolare e l'ipertensione arteriosa.

Depressione e ansia sono, dunque, fattori di rischio per malattia cardiovascolare, ne condizionano la prognosi clinico-funzionale, compromettono la qualità della vita, aumentano le complicanze e interferiscono con la necessaria riabilitazione cardiologica (tabella 1); per questi motivi, devono essere correttamente indagate, diagnosticate e, se necessario, trattate.

Un altro studio ha proposto che, nei pazienti con cardiomiopatia ischemica stabile, i *sintomi somatici* (affaticabilità, astenia, variazioni del peso corporeo, inappetenza, stipsi, cefalea, dolori addominali,

disturbi del sonno, ritardo psicomotorio, dispnea, iperidrosi, sintomi pseudo-anginosi, tachiaritmie, calo della libido e disfunzione erettile) possano essere più predittivi di eventi cardiaci rispetto ai *sintomi di tipo cognitivo* (umore depresso o irritabilità, riduzione dell'interesse, senso di inadeguatezza, autosvalutazione, idee di colpa)⁵. Addirittura si è visto che la "paura di morire", dopo una sindrome coronarica acuta, aumenta gli indici infiammatori (TNF, cortisolo plasmatico, PCR, IL-1 β e IL-6 e proteina-1 monocitaria chemiotattica), aprendo così un nuovo scenario che ha permesso di capire il ruolo di questi fattori nel conferire alla depressione una reale importanza come fattore di rischio di IMA⁶.

Tabella 1 - Meccanismi comportamentali comunemente adottati da pazienti affetti da depressione e ansia in associazione alle malattie cardiache

Disturbi del sonno	Sono comuni nella depressione. Possono tuttavia essere accentuati dai sintomi della malattia cardiaca e causano iperattività del sistema vegetativo che è correlata con obesità, ipertensione e sindrome metabolica ⁷⁻⁸ .
Inattività fisica	È comune nella depressione. Aumenta morbidità e mortalità per le MCV.
Fumo di sigaretta	Gli individui affetti da depressione sono frequentemente fumatori; inoltre, il fumatore con depressione ha minori probabilità di smettere di fumare. Il fumo aumenta morbidità e mortalità per le MCV.
Scarsa igiene	Molto frequente nella depressione, si associa a ridotta salivazione e dieta cariogenica; inoltre, alcuni antidepressivi causano xerostomia e gengiviti. In queste condizioni è favorita l'insorgenza di malattie parodontali (in particolare le gengiviti) che sono correlate con un aumento della mortalità e della morbidità per patologie cardiache.
Aderenza ai trattamenti	I pazienti affetti da depressione hanno minori probabilità di aderire ai trattamenti e di mettere in atto comportamenti utili a ridurre i fattori di rischio e anche in essi si registra un'aumentata mortalità e morbidità per patologie cardiache.
Atteggiamenti nei confronti del trattamento	La depressione può essere associata a un atteggiamento negativo verso i trattamenti; i pazienti con depressione possono percepire e preoccuparsi di più degli effetti collaterali delle terapie. L'atteggiamento dei pazienti verso il trattamento sembra essere importante per gli effetti terapeutici; anche una scarsa aderenza al placebo negli studi sulle malattie cardiovascolari si associa a un maggior rischio.
Isolamento sociale	La depressione si associa a un minor supporto e a un maggior isolamento sociale, entrambi correlati a un aumento della mortalità e della morbidità per patologie cardiache.
Risposta cardiovascolare allo stress	È stato dimostrato che la depressione si associa a una alterata reattività cardiaca agli stress fisiologici. L'iperattività neurovegetativa a riposo e in risposta ai fattori stressanti può aumentare il rischio cardiovascolare.
Senso di autoefficacia	La depressione è spesso associata a un ridotto senso di autoefficacia. Esso si associa, a sua volta, a un incremento della percezione dei sintomi e delle limitazioni fisiche, peggiore qualità della vita, scarsa aderenza ai trattamenti e a un aumento di mortalità e morbidità per patologie cardiache.

Disturbo post-traumatico da stress

A tale proposito è utile soffermarsi su questa patologia psichiatrica, in un passato abbastanza recente tenuta in considerazione come disturbo esclusivo dei reduci o dei sopravvissuti a catastrofi e/o guerre.

In generale, un paziente su otto colpito da IMA soffre di questa patologia ed essa lo pone a rischio raddoppiato di avere un altro infarto entro 1-3 anni, rispetto agli altri pazienti. Dalla dimensione del problema si evince che il disturbo post-traumatico da stress (*post-traumatic stress disorder*, PTSD) è sottodiagnosticato in ambito cardiologico e che, quindi, i cardiologi dovrebbero essere maggiormente sensibilizzati nell'individuare i pazienti più meritevoli di attenzione, perché più a rischio di sviluppare il disturbo, una volta superata la fase acuta dell'evento cardiovascolare. Spesso i sintomi del PTSD più implicati nel provocare un secondo "attacco cardiaco" sono quelli di tipo *intrusivo*, che si manifestano in due modi differenti. Da una parte ci sono pazienti che ricordano vividamente l'attacco, come se stesse accadendo nuovamente; altri non rammentano il fatto, ma il ricordo c'è, inconscio, e riemerge con improvvisi *flash-back* e incubi notturni.

Beck Depression Inventory (BDI):

- <5 nessun sintomo depressivo
- 5-18 da lievi a moderati sintomi depressivi
- >19 severi sintomi depressivi

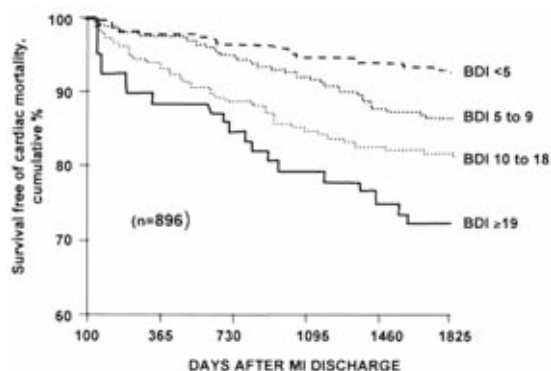


Figura 3 - Beck Depression Inventory e rischio postinfartuale (da Rozansky et al.⁹).

VALUTAZIONE DELLA DEPRESSIONE NEL CARDIOPATICO

Il test denominato *Beck Depression Inventory* (BDI) è uno dei possibili test per la valutazione della depressione e la quantificazione dei relativi sintomi, soprattutto in pazienti in ambito cardiologico, internistico e geriatrico: esso consiste in un punteggio, utilizzato anche in uno studio di Rozansky del 2005, che ha studiato pazienti che avevano subito un evento coronarico acuto e che, successivamente, avevano registrato l'insorgenza, o meno, di sintomi depressivi⁹.

Sulla base del BDI sono stati creati quattro gruppi: nel primo i pazienti non avevano presentato alcun sintomo depressivo; nel secondo (a sua volta suddiviso in due sottogruppi), i pazienti avevano presentato sintomi depressivi lievi-moderati, mentre nel terzo i pazienti avevano presentato severi sintomi depressivi.

È stato interessante notare, in un *follow-up* a cinque anni, che l'aumento della mortalità è stato ovviamente maggiore nei pazienti del terzo gruppo (BDI >19), ma anche i pazienti del gruppo intermedio (BDI tra 5 e 19) che presentavano sintomi lievi e/o moderati, avevano comunque un netto peggioramento della prognosi a distanza: ciò probabilmente perché questi pazienti non venivano trattati in maniera appropriata, dal punto di vista cognitivo-comportamentale e/o farmacologico (figura 3).

Anche l'attività fisica integrata, eseguita in reparti di riabilitazione cardiologica, ha evidenziato un ruolo positivo nella depressione: uno studio di Milani e Lavie del 2011¹⁰ ha dimostrato come in dodici settimane, in pazienti che presentavano scompenso cardiaco e frazione d'eiezione (FE) 35±10%, l'attività fisica regolare fosse in grado di ridurre i sintomi depressivi dal 22 al 13%, di pari passo con il miglioramento della capacità aerobica.

Inoltre, nel *follow-up* a cinque anni, la mortalità nei soggetti che avevano risolto la sintomatologia depressiva, era calata dal 43 al 18%¹⁰.

CARDIOMIOPATIA ACUTA DA STRESS E SINDROME X: UN PARADIGMA DELL'INTERAZIONE PSICHE-CUORE

Nel contesto di questa rassegna merita una menzione particolare la *Tako-Tsubo Syndrome*, o cardiomiopatia acuta da stress, che presenta molti aspetti comuni con l'infarto a coronarie indenni¹¹. Questa patologia presenta, infatti, una clinica sovrapponibile alla sindrome coronarica acuta (SCA), così come l'elevazione degli indici di citonecrosi miocardica (troponina, CK-MB) e le variazioni elettrocardiografiche. Essa differisce dall'IMA non soltanto per la dimostrazione di coronarie indenni all'esame angiografico, ma anche per un particolare reperto ecocardiografico, che consiste in un'acinesia dell'apice del ventricolo sinistro, spesso con espansione sistolica, associata a un'ipercinesia dei restanti segmenti (*apical ballooning*). La frazione d'eiezione, nella fase acuta, può essere drammaticamente compromessa, scendendo anche al di sotto del 20%, salvo poi recuperare progressivamente nelle settimane seguenti. L'assenza di coronarosclerosi generalmente conferisce una miglior prognosi a distanza. Le cause della sindrome di tako-tsubo non sono correlate ai comuni fattori di rischio, ma sono da ricercare nel contesto di abnormi stress psicologici acuti, talora dovuti a gravi lutti, separazioni, problemi di ordine economico-finanziario. A tutto ciò possono aggiungersi anche problemi emotivi considerati minori, come rabbia generalizzata, sentimenti di odio, astio, invidia nei confronti del prossimo. Ciò è stato messo in luce in uno studio del 2012 di Britta Larsen (*Department of Psychology* della California)¹². Perdonare fa bene al cuore è la sintesi di questo studio, ovvero riuscire a superare lo stato di rabbia e di tensione solitamente diretto verso persone che hanno generato una condizione di sofferenza. Lo studio indica come il focalizzarsi sul perdono sia non solo protettivo in quel preciso momento, ma possa offrire una protezione anche successiva, attraverso il cambiamento del modo in cui gli individui rispondono al fenomeno della "ruminazione psicologica" sull'evento, che può ripre-

sentarsi in futuro. Questa "rabbia" è stata associata a una maggiore probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari e a un rischio più elevato di mortalità. Altri dati dello studio dimostrano come, nel ricordare un evento offensivo, un approccio cognitivo improntato al perdono porti a un minore incremento della pressione arteriosa rispetto a un approccio cognitivo vissuto con rabbia. Inoltre, la semplice "distrazione" dal problema non rappresenta una modalità altrettanto efficace di affrontare l'offesa ricevuta; all'inizio si registra, in questa tipologia di pazienti, un abbassamento dei valori pressori, che tuttavia sono destinati a un successivo rialzo soprattutto nei valori diastolici.

I pazienti che presentano angina a coronarie pervie o con stenosi coronariche non critiche (no-CAD o *non-obstructive coronary artery disease*) costituiscono un gruppo clinico eterogeneo e presentano molteplici cause dell'angina, sintomo che quasi sempre conduce, dal punto di vista diagnostico, all'esecuzione della coronarografia. Uno studio condotto da Beitman ha evidenziato come, su un campione osservato tra la popolazione con dolore toracico, il 25% di essi avesse disturbi psichiatrici, il 25% angina microvascolare, il 25% disturbi esofagei e il rimanente una varietà di altre condizioni mediche che consentivano di procrastinare la coronarografia e di valutare altre possibilità diagnostiche¹³. Tuttavia, questa è una semplificazione, perché tali disturbi possono coesistere o essere difficili da diagnosticare separatamente.

La "Sindrome X", per esempio, è caratterizzata dall'evidenza di coronarie normali all'esame angiografico, anche se eseguito a causa di test da sforzo risultato positivo, ed è stata associata a un'elevata prevalenza di depressione. Tutto ciò può essere spiegato sostanzialmente da tre meccanismi alternativi plausibili: il test da sforzo risulta "falso-positivo" perché la causa del dolore toracico è la depressione o altro disturbo non cardiaco (per esempio, reflusso esofageo); il paziente ha una malattia microvascolare coronarica potenzialmente in grado di causare un'ischemia miocardica rilevabile con il test da sforzo; depressione e disturbo microvascolare coronarico hanno un percorso fisiopatologico e genetica comune, in modo che i disturbi di entrambi possano coesistere. Pertanto può essere difficile identi-

ficare la causa primaria del dolore toracico in pazienti con storia di no-CAD, sebbene si sia riscontrata la chiara presenza di disturbi concomitanti come la depressione in oltre il 63% dei casi. Se il trattamento della depressione è efficace, migliora anche il corteo sintomatologico, per cui il sintomo “dolore toracico” può essere affrontato più facilmente dal punto di vista clinico, diagnostico e terapeutico¹⁴.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'ANSIA E DELLA DEPRESSIONE NEL CARDIOPATICO

I numerosi studi effettuati nei recenti anni su questo tema hanno concluso, in sintesi, che nei pazienti affetti da cardiopatia e depressione, gli inibitori del *reuptake* della serotonina (*serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) sicuramente riducono i sintomi depressivi e possono migliorare la prognosi cardiaca, anche se non è mai stata raggiunta un'evidenza definitiva su quest'ultimo importante quesito¹⁵.

Gli studi su efficacia e sicurezza degli SSRI nel cardiopatico sono stati eseguiti in gran numero. Uno dei più recenti, pubblicato nel 2012, dimostra che, nei pazienti affetti da CAD, sia l'esercizio fisico sia la sertralina determinano riduzione dei sintomi depressivi rispetto al placebo¹⁶. Sono stati arruolati 101 soggetti affetti da CAD e depressione maggiore (valutata tramite colloquio psichiatrico e la *Hamilton Rating Scale for Depression*, HRSD). I soggetti sono stati quindi suddivisi in tre gruppi, seguiti per quattro mesi di terapia: il primo gruppo è stato sottoposto a esercizio aerobico almeno tre volte alla settimana; al secondo gruppo è stata somministrata sertralina (da 50 a 200 mg/die); il terzo gruppo è stato trattato con placebo. Altri parametri presi in considerazione nello studio sono stati: variabilità della frequenza cardiaca (HRV), funzione endoteliale, sensibilità barocettiva, infiammazione e funzione piastrinica. Al termine dello studio sono emerse queste conclusioni: tutti i gruppi hanno mostrato un miglioramento nel punteggio della HRSD (significativo nei pazienti sottoposti a esercizio

aerobico e nel gruppo in terapia con sertralina); l'esercizio fisico e i farmaci hanno prodotto in misura sovrapponibile miglioramento della HRV.

Cenni su effetti collaterali/avversi/indesiderati

È stato ampiamente dimostrato che gli SSRI producono un numero di effetti collaterali molto inferiore rispetto agli antidepressivi triciclici e agli I-MAO (inibitori delle mono-amino-ossidasi), i quali causano soprattutto ipotensione, pericolosa nel cardiopatico. Gli SSRI sono efficaci in una vasta gamma di disturbi depressivi e possono essere usati anche per terapie di lunga durata.

Sono state inoltre chiarite le interazioni tra gli SSRI e gli isoenzimi del citocromo P-450 di interesse cardiovascolare.

Come tutti i farmaci, però, anche gli SSRI non sono scevri da effetti collaterali, che in questo caso sono costituiti da:

- nausea dose-dipendente, che tende a scomparire dopo circa due settimane dall'inizio del trattamento;
- cefalea, legata alla risposta individuale dei pazienti (minore con paroxetina);
- insonnia e iperattivazione che si possono limitare effettuando un'*up-titration* (soprattutto con le formulazioni in gocce);
- riduzione dell'aggregazione piastrinica, che nel caso del paziente cardiopatico costituisce anche un beneficio, perché si associa all'azione dei farmaci antiaggreganti specifici come aspirina o tienopiridine (ciò richiede però maggiore attenzione per l'aumentata possibilità di sanguinamento gastrointestinale);
- disturbi a carico della sfera sessuale (eiaculazione ritardata);
- effetto terapeutico ritardato di alcune settimane (2-3 circa) e maggior concentrazione degli effetti collaterali nei primi giorni di terapia, notizie queste che vanno sempre fornite correttamente al paziente nel corso del *counseling*, per evitare brusche interruzioni della terapia;
- possibili interazioni con il citocromo P450 (tranne

escitalopram) che possono provocare problemi soprattutto nei pazienti che assumono farmaci antiaritmici e anticoagulanti.

CONCLUSIONI

Da quanto si è detto, emerge sempre più l'importanza della percezione soggettiva dell'evento acuto cardiaco e dei suoi riflessi sulla funzionalità fisica, psicologica e sociale del paziente cardiopatico. L'ansia e la depressione devono essere riconosciuti dai cardiologi come fattori di rischio cardiovascolare generale (per poter quindi attuare un'efficace prevenzione primaria) e come fattori che, nella post-acuzie, condizionano la prognosi clinica e funzionale, compromettono la qualità della vita, aumentano le complicanze e interferiscono con i processi di riabilitazione (per concretizzare la prevenzione secondaria). I fattori emozionali e sociali legati alla cardiopatia e la gestione dello stress postacuto, con i potenziali sintomi depressivi correlati, devono entrare nel *counseling* educativo che fa parte della riabilitazione cardiologica. Proprio in esso si materializza la filosofia della riabilitazione stessa: non solo curare, ma prendersi cura del malato. Anche di quelli che alla malattia di cuore associano un profondo disagio psicologico e che mirabilmente sono stati descritti da Dante nel VII canto dell'Inferno: *"Tristi fummo, nell'aer dolce che dal sol s'allegra, portando dentro accidioso fummo"*.

Bibliografia

1. Gei P, Bonetti P, et al. Analisi del disagio psicologico e dell'inability to cope (sensazione di non farcela) dopo infarto miocardico acuto. *Ital Heart Journal* 2003; 4 (6): 73s.
2. Dupré ME, George LK, Liu G, Peterson ED. The cumulative effect of unemployment on risks for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1731-7.
3. Dietz LJ, Matthews KA. Depressive symptoms and subclinical marker of cardiovascular disease in adolescents. *J Adolesc Health* 2011; 48: 579-84.
4. Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME. Coronary artery disease and depression. *Eur Heart J* 2004; 25: 3-9.
5. Hoen PW, Whooley MA, Martens EJ, et al. Differential associations between specific depressive symptoms and cardiovascular prognosis in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 838-44.
6. Steptoe A, Molloy GJ, Messerli-Bürgy N, et al. Fear of dying and inflammation following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 2405-11.
7. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation* 2011; 124: 2073-81.
8. Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *Eur Heart J* 2014; 35(21): 1382-93.
9. Rozansky A, Blumenthal JA, et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637-51.
10. Milani RV, Lavie CJ, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. Impact of exercise training and depression on survival in heart failure due to coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 64-8.
11. Compare A, Proietti R, Del Forno D, et al. Vulnerable personality and Takotsubo cardiomyopathy consequent to emotional stressful events: a clinical case report. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011; 76: 99-103.
12. Larsen BA, Darby RS, Harris CR, et al. The immediate and delayed cardiovascular benefits of forgiving. *Psychosom Med* 2012; 74: 745-50.
13. Beitman BD, Mukerji V, Lamberti JW, et al. Panic disorder in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1989; 63(18): 1399-403.
14. Vaccarino V, Votaw J, et al. Major Depression and coronary flow reserve detected by positron emission tomography. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1668-76.
15. Pizzi C, Rutjes AW, Faber T, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 972-9.
16. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: result from the UPBEAT (Understating the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1053-63.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Paolo Gei
Via Bollani 8
25123 Brescia
Tel.: 339 2126802
Fax: 030 2528262
E-mail: paologei@tiscali.it

L'interpretazione del cuore come macchina a fluido: un metodo pratico per l'indicazione all'impianto dei ventricular assist device

The heart as a fluid machine: a practical method for the indication of ventricular assist device implantation

Frank L. Dini, Giulia Elena Mandoli, Alberto Lombardo, Federica Massaro

*Unità Operativa di Cardiologia Generale, Dipartimento CardioToracico,
Università di Pisa*

Abstract

L'insufficienza cardiaca è una sindrome clinica complessa, causata da patologie cardiache molteplici e che compromette la capacità del cuore di pompare il sangue in misura adeguata alle necessità metaboliche degli organi. Il trapianto cardiaco è attualmente il trattamento di elezione dell'insufficienza cardiaca terminale, ma la disponibilità di donatori è insufficiente, tanto che molti pazienti risultano non eligibili al trapianto a causa di comorbidità o età avanzata. L'ecocardiografia da stress è uno strumento ideale per la selezione appropriata dei candidati all'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare. In questo lavoro descriviamo un nuovo indice ecocardiografico, il *peak cardiac output-to-left ventricular mass* (PCPOM), che rappresenta una misura della velocità a cui il lavoro cardiaco è prodotto rispetto all'energia potenziale immagazzinata nella massa cardiaca. Questo indice può risultare utile nella selezione dei candidati all'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare.

Parole chiave: insufficienza cardiaca, dispositivi di assistenza ventricolare, ecocardiografia da stress

End-stage forward heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that can result from a number of cardiac disorders and impairs the ability of the heart to pump blood to meet resting body's metabolic needs. Heart transplantation is currently the preferred treatment for end-stage HF, but the supply of donor hearts is insufficient and many patients are not eligible for transplantation due to co-morbid conditions or elderly age. Stress echocardiography is an ideal tool for appropriate selection and timing of candidates to ventricular assist device (VAD) implantation. Herewith, we describe a new echocardiographic index, the *peak cardiac output-to-left ventricular mass* (PCPOM), a measure of the rate at which cardiac work is delivered with respect to the potential energy stored in left ventricular mass, that may be useful for the discrimination of VAD candidates.

Key words: heart failure, ventricular assist device, stress echocardiography

INTRODUZIONE

Il cuore può essere assimilato a quelle che gli ingegneri definiscono macchine a fluido, in cui un apparato converte l'energia primaria (in questo caso quella contenuta negli alimenti) in energia meccanica (trasduzione chimico-dinamica) e la cede al fluido (il sangue, nel nostro caso). Più precisamente, il cuore è una pompa che, ricavando l'energia contrattile dall'energia chimica, derivante dalla scissione dei legami

covalenti dei fosfati ad alta energia di idrolisi, fornisce a un volume di sangue un'energia potenziale, che si manifesta sotto forma di pressione. Esso rappresenta dunque un generatore di pressione che è posto all'origine di un sistema di condotti entro cui scorre il sangue e dove il sangue ritorna dopo aver percorso l'intero sistema circolatorio¹.

In fisica (dinamica), una definizione largamente accettata di energia corrisponde alla capacità di eseguire lavoro. In una pompa meccanica, il lavoro

può essere misurato in termini di spesa energetica (per esempio, il combustibile consumato per la propulsione di un fluido in un sistema di condotti). È ampiamente noto che solo una percentuale del 20-25% dell'energia rilasciata in una macchina a combustione è effettivamente trasformata in lavoro utile a produrre il movimento, il cosiddetto lavoro esterno. Il rimanente (lavoro interno) è immediatamente convertito in calore, il quale è poi dissipato secondo le note modalità di trasferimento: conduzione, convezione e irraggiamento. In modo del tutto analogo, solo una parte dell'energia fornita a una pompa si trasferisce al fluido circolante e serve per sostenerne la circolazione².

Per il ventricolo sinistro, il lavoro esterno per battito (lavoro sistolico) può essere misurato dal prodotto della pressione arteriosa media e del volume di espulsione: la gettata sistolica. Moltiplicando il lavoro sistolico per la frequenza cardiaca è possibile ottenere l'energia erogata dal ventricolo in un minuto, il cosiddetto lavoro minuto.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca severa, il principale motivo per cui il cuore tende progressivamente a deteriorarsi è legato al cosiddetto processo di rimodellamento secondario a una disfunzione ventricolare. Si tratta di un fenomeno per cui il ventricolo sinistro progressivamente si ipertrofizza e si dilata e quindi le sue pareti tendono ad assottigliarsi. La progressione dell'insufficienza cardiaca è legata alla perdita progressiva e generalizzata delle cellule muscolari cardiache, attraverso i processi di necrosi parcellare e apoptosi³⁻⁵. Ciò può portare a un rapido deterioramento emodinamico, ma nella maggior parte dei casi conduce a uno stato di relativa stabilità che tende comunque a evolvere nel tempo e fatalmente conduce alla morte del paziente per il coinvolgimento progressivo di tutti i sistemi e gli apparati.

L'introduzione dei dispositivi di assistenza meccanica (VAD, *ventricular assist device*) di ultima generazione, che sembrano offrire una nuova prospettiva ai pazienti affetti da insufficienza cardiaca terminale, rende necessaria la disponibilità di strumenti diagnostici in grado di fornire una misura oggettiva della capacità di pompa del ventricolo sinistro, in modo da identificare precocemente quali pazienti evolve-

ranno verso le forme più avanzate di disfunzione ventricolare.

DISPOSITIVI DI ASSISTENZA VENTRICOLARE

I VAD sono strumenti che permettono di fornire un supporto al circolo nelle condizioni di squilibrio emodinamico. Attualmente, tali dispositivi hanno dimostrato di costituire un'efficace alternativa ai trattamenti farmacologici ed elettrici dell'insufficienza cardiaca, in una fase in cui la carenza delle donazioni rende sempre più arduo l'accesso al trapianto cardiaco. Si calcola che negli USA il numero dei potenziali candidati a questa terapia sia stimato a circa 200 000 pazienti⁶.

La storia delle assistenze meccaniche per il supporto circolatorio esordì nel 1930 quando fu messo a punto il primo bypass cardiopolmonare di un cuore animale. Il primo dispositivo di assistenza ventricolare venne utilizzato nel 1963 quando De Bakey lo inserì nel torace di un paziente affetto da insufficienza ventricolare sinistra terminale. Nel 1967 fu introdotto il contropulsatore aortico (*intraortic balloon pump*) come assistenza per la disfunzione ventricolare sinistra.

L'uso principale dei dispositivi di supporto è il sostegno alla circolazione quando il danno subito dal miocardio ventricolare è stato di entità tale da ridurre in maniera critica la capacità del cuore di esplicare la sua funzione di pompa. Secondo le patologie e la situazione fisica del paziente, il dispositivo si può porre come semplice aiuto o come supporto totale. Un supporto minimo (25%) è quello utilizzato con il contropulsatore aortico, i VAD possono fornire un supporto variabile tra il 50 e il 100%, secondo che si assista un solo ventricolo (LVAD, *left ventricular assist device*, o, più raramente RVAD, *right ventricular assist device*) oppure che si assistano entrambi i ventricoli (biVAD, *biventricular assist device*).

I dispositivi si distinguono per ulteriori caratteristiche come le modalità di funzionamento (pulsatile o continuo), il sistema di attivazione (pneumatico o elettromeccanico), il posizionamento (extracorporeo o impiantabile), la durata di impianto attesa (breve o

lungo termine), la minore o maggiore emo- e biocompatibilità e il rischio di complicanze.

I supporti meccanici al circolo sono pompe artificiali che suppliscono la funzione di un cuore compromesso in maniera più o meno irreversibile, ristabilendo un flusso ematico vicino a quello fisiologico. I VAD comunemente utilizzati constano di una camera di afflusso e di una pompa ventricolare, a flusso pulsatile o continuo, e di una cannula di efflusso (che porta il sangue dal ventricolo artificiale all'aorta o all'arteria polmonare).

Esistono due principali categorie di VAD: gli extracorporei, con la camera di pompaggio esterna al corpo, e gli impiantabili. I VAD extracorporei sono utilizzati prevalentemente nelle forme di disfunzione ventricolare potenzialmente reversibile.

I VAD extracorporei sono composti da una o due pompe a doppia camera, situate esternamente al paziente e collegate a una consolle di comando. Ciascuna pompa è provvista di valvole unidirezionali e può garantire una portata di 5-7 litri al minuto.

I VAD impiantabili sono perlopiù disegnati per assistere il ventricolo sinistro (LVAD); essi sono dotati di un piccolo motore elettrico situato al loro interno, che è alimentato da un sistema di batterie ed è connesso a un computer che il paziente porta con sé. Il VAD riceve il sangue del ventricolo sinistro e lo spinge in aorta. Quando un VAD viene impiantato, esso può avere la funzione sia di ponte al trapianto cardiaco sia di terapia di destinazione. In alcuni casi, sono stati utilizzati come ponte al recupero funzionale del cuore nativo.

L'introduzione delle pompe impiantabili ha permesso di garantire l'assistenza ventricolare anche per periodi assai prolungati, variabili da mesi a oltre due anni. Soprattutto in passato, si trattava di VAD pneumatici e pulsatili; le alternative sono le pompe assiali non pulsatili (a flusso continuo). Nei sistemi a flusso continuo, non vi è la camera ventricolare e, quindi, non c'è la necessità delle valvole artificiali.

In passato, si è a lungo pensato che le pompe pulsatili fossero più vantaggiose, in quanto dotate di un flusso più simile a quello fisiologico; tale atteggiamento sta rapidamente cambiando con l'introduzione dei nuovi dispositivi miniaturizzati a flusso continuo.

L'evoluzione tecnologica ha permesso lo sviluppo di VAD a flusso continuo, di dimensioni molto contenute, facilmente impiantabili e maneggevoli, alcuni addirittura a inserzione percutanea, per un supporto circolatorio a breve termine. Tali dispositivi possono essere ulteriormente suddivisi in due categorie: pompe rotazionali centrifughe e pompe microassiali. Le turbine microassiali, per le loro dimensioni contenute e il profilo tubulare, sono molto maneggevoli: talvolta possono essere introdotte dall'albero vascolare periferico e avanzate a cavallo della valvola aortica in modo da aspirare sangue dal ventricolo sinistro e immetterlo in aorta ascendente⁷⁻⁸.

SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI ALL'IMPIANTO

Il fattore più importante per il buon esito dell'impianto di un VAD dipende dall'accurata selezione dei pazienti candidati. I principali criteri che indicano l'impianto di un VAD riguardano:

- la presenza di una classe funzionale avanzata generalmente una NYHA IV per 60-90 giorni;
- la dipendenza cronica da un supporto con farmaci inotropi;
- una frazione di eiezione inferiore al 25%;
- una pressione capillare polmonare ≥ 20 mmHg;
- una pressione arteriosa sistolica ≤ 80 mmHg;
- un indice cardiaco $< 2,0$ l/min/m².

Sono criteri di minore importanza per l'impianto di un VAD: una NYHA III, una dipendenza parziale dal supporto farmacologico, un VO_2 di picco < 12 ml/kg/min.

Con l'istituzione del registro INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*), è stata creata un'ulteriore classificazione degli stadi dell'insufficienza cardiaca avanzata per livelli di stabilità/instabilità clinica che è oggi ampiamente utilizzata per l'indicazione all'impianto dei VAD. Tale classificazione prevede sette livelli: dal livello 1 che caratterizza il paziente più severo, in shock cardiogeno, fino al livello 7 che include i

soggetti con insufficienza cardiaca avanzata clinicamente stabili⁹.

Molte delle controindicazioni all'impianto dei VAD saranno superate in virtù dell'introduzione dei miglioramenti tecnologici. Attualmente, le principali controindicazioni sono costituite: shock cardiogeno accompagnato da possibili complicanze neurologiche, malattie concomitanti con aspettativa di vita sensibilmente ridotta, infezioni sistemiche di difficile controllo, sanguinamenti acuti severi, disfunzione ventricolare destra severa, trombosi ventricolare.

Le maggiori complicazioni post-impianto di un VAD riguardano specialmente il ventricolo destro. La frequenza di insufficienza ventricolare destra nei pazienti sottoposti all'impianto di un VAD è molto variabile: dal 7 al 50%. Un'insufficienza ventricolare destra può complicarsi con l'insorgenza di un'insufficienza epatica e renale, la comparsa di linfedema e di ascite.

L'assistenza meccanica con VAD è risultata associata a una significativa riduzione di mortalità rispetto alla terapia medica. La sopravvivenza a 1-2 anni è significativamente maggiore di quella osservata con il solo trattamento medico (52 vs 25% a un anno; 23 vs 8% a due anni). Gli ultimi modelli di VAD sono giunti a garantire una sopravvivenza a un anno dell'88% e a due anni dell'80%¹⁰.

Le pompe pulsatili impiantabili hanno mostrato miglioramenti della sopravvivenza e, in alcuni casi, hanno permesso un'assistenza a lungo termine anche in ambiente extraospedaliero. Tuttavia, i dati più interessanti sono stati ottenuti con i supporti miniaturizzati a flusso continuo.

Dopo l'applicazione di un VAD, sono stati osservati notevoli miglioramenti del regime emodinamico e una significativa riduzione dell'attivazione neuroendocrina e dell'elevazione dei peptidi natriuretici cardiaci nel plasma. Nei pazienti sottoposti a impianto di VAD, è stato osservato un miglioramento della qualità della vita e della funzionalità degli organi. In pazienti selezionati, la riduzione del carico di lavoro del ventricolo ha permesso un recupero della funzione miocardica. Nelle cardiomiopatie con disfunzione ventricolare severa, l'impianto dei VAD ha consentito di ottenere effetti favorevoli sul processo di rimodellamento ventricolare.

Modificazioni istomorfologiche favorevoli sono state descritte dopo il decaricamento (*unloading*) ventricolare con i sistemi di assistenza meccanica. La riduzione del carico ventricolare è risultata associata a un decremento del volume dei cardiomiociti del 20-30% e a una riduzione della fibrosi miocardica. Sono stati anche descritti effetti di riduzione del processo di apoptosi. In cardiomiociti umani isolati, è stato osservato un miglioramento della contrazione e del rilasciamento dopo la riduzione di carico con i dispositivi di supporto circolatorio¹¹.

Tutto questo permette di prospettare un prossimo notevole ampliamento nelle applicazioni dei VAD ai pazienti affetti da insufficienza cardiaca avanzata, giacché nessuna delle terapie attualmente indicate, a parte il trapianto cardiaco, sembra capace di modificare la loro storia naturale. In passato, il momento dell'impianto è stato dettato dallo scadimento irreversibile delle condizioni cliniche del paziente. Attualmente, specialmente da quando è divenuto evidente il vantaggio in termini di sopravvivenza, vi è una certa tendenza a ricorrere alla terapia con VAD anche nei pazienti meno compromessi¹². L'ecocardiografia potrebbe rappresentare uno strumento di notevole importanza ai fini di un'adeguata selezione dei pazienti¹³.

BASI FISICHE DELLA DISFUNZIONE VENTRICOLARE

Sebbene parametri come la frazione di eiezione, il *wall motion score index* e il volume telesistolico rivelino un significato clinico nella stima della funzione ventricolare, si tratta di grandezze con scarso significato fisico nella valutazione dell'energetica della prestazione ventricolare¹⁴⁻¹⁶. Al contrario, è il lavoro cardiaco (esterno) il parametro che meglio esprime l'equivalente energetico della funzione di pompa ventricolare. Il lavoro svolto nell'unità di tempo è il cosiddetto *cardiac power output* (CPO):

$$\text{CPO (watt)} = K \times \text{portata cardiaca (l/min)} \times \text{PAM (mmHg)}$$

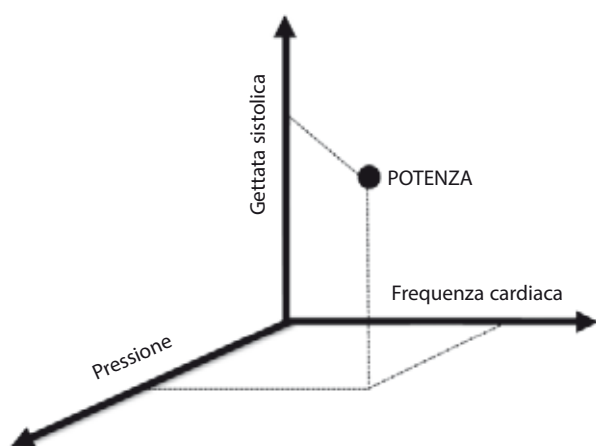


Figura 1 - Determinanti del cardiac power output (CPO).

dove PAM è la pressione arteriosa media, che si ottiene come: pressione diastolica + 1/3 pressione differenziale e $K=2,22 \times 10^{-3}$, tenendo conto che è necessario provvedere alla conversione delle unità di misura in quelle del Sistema Internazionale MKS (metro, chilogrammo, secondo): 10^6 ml/m^3 per la gettata sistolica, e $133 \text{ pa (pascal)/mmHg}$ per la pressione (figura 1).

Tale indice, che è stato per la prima volta introdotto da Tan¹⁷ nel 1987 (nel corso di studi invasivi con il catetere di Swan-Ganz), è risultato in condizioni normali variabile tra 1,0 watt a riposo fino a 6,0 watt in corso di esercizio massimale. La misura non invasiva del CPO può essere ottenuta mediante ecocardiografia o con l'impiego del test cardiopolmonare (CPX) in associazione alla valutazione della portata cardiaca mediante il CO_2 rebreathing¹⁸⁻²⁰.

L'ecocardiografia è una metodica che può permettere l'acquisizione del CPO in modo semplice e rapido²¹⁻²². Il procedimento pratico per il calcolo ecodoppler della gettata sistolica consiste nel misurare il tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT, *left ventricular out flow tract*) e l'integrale velocità-tempo del flusso, misurato allo stesso livello. La formula, che è disponibile su tutte le apparecchiature ecografiche di ultima generazione, consiste nel moltiplicare il quadrato della misura del LVOT per l'integrale velocità-tempo e questo per 0,785.

Recentemente, il nostro gruppo ha sviluppato un nuovo indice di funzione ventricolare denominato

cardiac output-to-left ventricular mass (CPOM) o potenza ventricolare su massa. Tale indice, che rappresenta la potenza sviluppata da 100 grammi di miocardio ventricolare ed è espresso in watt/100 g, è dato da:

$$\text{CPOM (watt/100 g)} = K_1 \times \text{portata cardiaca (l/min)} \times \text{PAM (mmHg)} \times \text{massa}^{-1} \text{ (g)}$$

In questo caso, la costante è $K_1=2,22 \times 10^{-1}$. La massa ventricolare sinistra può essere facilmente calcolata utilizzando i metodi a disposizione su qualunque ecocardiografo.

La maggiore utilità della misura ecocardiografica del CPO è legata all'utilizzo che ne può essere fatto in corso di stress test, sia farmacologico sia fisico (figura 2).

Per la sua stima durante stress, è richiesto di misurare l'integrale velocità-tempo, la pressione arteriosa media e la frequenza cardiaca all'acme del test, mentre per i valori di LVOT si utilizzano i valori rilevati a riposo. Tali misurazioni possono essere integrate con il calcolo della massa ventricolare a riposo, che può essere ricavato anche con l'ecocardiografia tridimensionale. Il parametro, che in questo modo si ottiene, è il picco di potenza su massa o *peak cardiac output-to-left ventricular mass* (PCPOM).

Il PCPOM è una misura della velocità con cui il ventricolo esprime lavoro rispetto all'energia potenziale che deve ritenersi racchiusa nel miocardio ventricolare sinistro²³. Il concetto, apparentemente non semplice, è facilmente intuibile ed è lo stesso che i progettisti e i costruttori di autoveicoli e motocicli utilizzano per esprimere la prestazione dei loro manufatti. In maniera del tutto simile a un motore a combustione interna di un veicolo, la cui prestazione è misurata dal rapporto tra la potenza sviluppata dal motore e il peso del veicolo, il ventricolo sinistro può essere interpretato come un generatore di potenza, la cui prestazione risulta proporzionale al numero di unità contrattili miocardiche.

L'interesse per la misura del PCPOM risiede nella possibilità di valutare quanto, e in quale misura, l'aumento della massa ventricolare in corso di ipertrofia miocardica sia realmente espressione di un potenziamento della capacità contrattile (come accade per

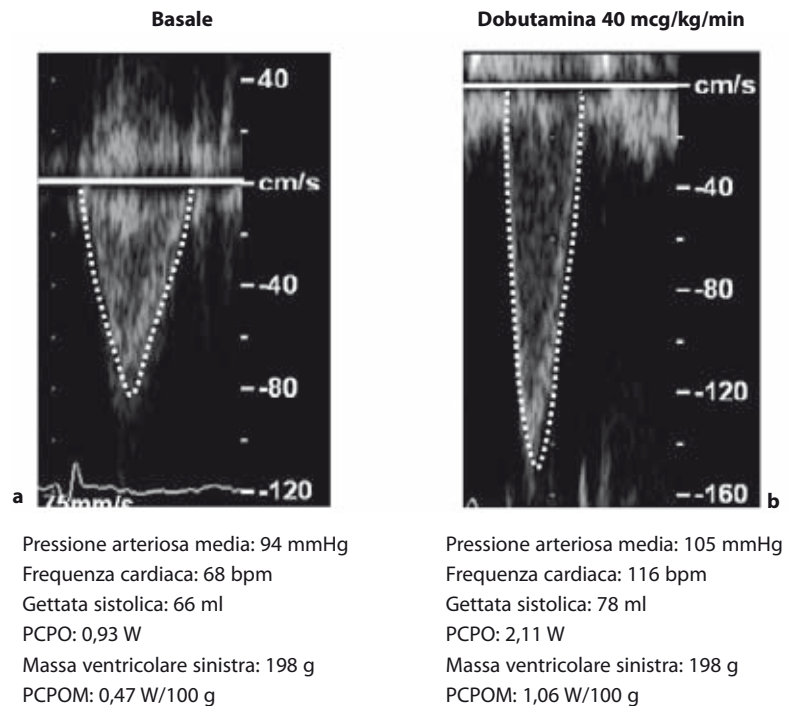


Figura 2 - Valutazione della potenza di picco (PCPO, peak cardiac power) e del picco di potenza su massa ventricolare (PCPOM, peak cardiac output-to-left ventricular mass) in condizioni basali (**a**) e sotto stimolo inotropo con dobutamina (**b**) in un paziente affetto da insufficienza cardiaca cronica e disfunzione ventricolare sinistra (PCPO, peak cardiac power; PCPOM, peak cardiac output-to-left ventricular mass).

esempio nel cuore d'atleta). In presenza di un'ipertrofia fisiologica, infatti, a un aumento della massa ventricolare corrisponde un diretto e lineare incremento del CPO in corso di stress fisico o farmacologico. Invece, quando il valore di CPO di picco è notevolmente basso in rapporto alla massa ventricolare significa che tale massa è incapace di sostenere adeguatamente il circolo, in termini di portata cardiaca e di pressione arteriosa (tabella 1). In tali condizioni, è verosimile che una fibrosi interstiziale si sia sviluppata in una parte cospicua del miocardio ventricolare.

Nel corso degli studi effettuati in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica secondaria a disfunzione ventricolare sinistra, sono stati osservati valori di CPO di picco $>2,5$ watt e PCPOM $>1,0$ watt/100 g, espressione di una riserva contrattile conservata, che sono risultati associati a una prognosi favorevole. Al contrario, valori di CPO di picco $<1,5$ watt e PCPOM $<0,50$ watt/100 g, espressione di una notevole compromissione della riserva contrattile, hanno mostrato di essere potenti predittori di prognosi avversa.

Nella stratificazione prognostica, il PCPOM è risultato superiore a tutti gli altri parametri ecocar-

diografici di funzione ventricolare, ottenuti a riposo e sotto stress²⁴. Recentemente, il valore prognostico del PCPOM è stato confrontato con il VO_2 di picco al CPX, che è considerato lo standard di riferimento nella valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata²⁵. I risultati dello studio hanno indicato la superiorità del parametro ecocardiografico nella stratificazione prognostica dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

CONCLUSIONI

La cosiddetta insufficienza cardiaca terminale è caratterizzata dall'incapacità del cuore di mantenere una portata cardiaca adeguata a soddisfare le esigenze metaboliche dell'organismo. In tali condizioni, l'impianto di un VAD può costituire un'opzione terapeutica in grado di modificare la storia naturale dei pazienti. Tali strumenti sono stati proposti con l'intento di affiancare e coadiuvare la capacità di pompa del ventricolo sinistro, in modo da alleviare il carico cui è soggetto il miocardio disfunzionante. La crescente

Tabella 1 - Risultati dell'eco stress per la valutazione della potenza di picco e del picco di potenza su massa ventricolare

	Pazienti/caso			
	Severa disfunzione ventricolare sinistra candidato a impianto di VAD	Severa disfunzione ventricolare sinistra non candidato all'impianto di VAD	Cardiomiopatia dilatativa asintomatica	Atleta
Età	61	79	52	20
FE%, % (basale)	20	26	25	60
Massa ventricolare, g	328	268	417	157
Carico, watt	50	50	110	225
Gettata sistolica, ml (picco)	42	111	154	103
Portata cardiaca, ml/min (picco)	4,5	11,0	22,1	20,0
Pressione sistolica, mmHg (picco)	135	160	178	175
Pressione diastolica, mmHg (picco)	80	70	95	85
Frequenza cardiaca, bpm (picco)	109	100	144	167
PCPO, watt	0,9	2,5	6,1	4,6
PCPOM, watt/100 g	0,30	0,92	1,46	2,70

FE, frazione di eiezione; PCPO, *peak cardiac power*; PCPOM, *peak cardiac output-to-left ventricular mass*; VAD, *ventricular assist device*.

sicurezza e la progressiva diminuzione del rapporto costo-efficacia dei VAD renderà probabilmente questa scelta terapeutica un'opzione ampiamente praticabile entro il prossimo decennio.

Il punto focale da cui dipende il buon esito o il fallimento di tale pratica è largamente dipendente dalla precocità dell'indicazione chirurgica.

Attualmente, l'indicazione all'impianto di un VAD è prevalentemente basata su criteri clinici ed emodinamici. Tuttavia questi criteri appaiono oggi eccessivamente restrittivi anche nei pazienti con indicazione a VAD come ponte al trapianto.

Allo stato attuale, l'impianto di un VAD dovrebbe essere preso in considerazione prima che le condizioni cliniche del paziente rendano la procedura a rischio troppo elevato. È infatti ragionevole che un paziente, privo di alternative terapeutiche, venga sottoposto a un intervento di per sé complesso nelle condizioni cliniche più favorevoli possibili, in modo da ridurre il

rischio di complicanze postoperatorie e di migliorare l'aspettativa di vita.

La possibilità di valutare, in maniera non invasiva, l'effettiva capacità propulsiva della pompa ventricolare può costituire un ausilio di notevole rilevanza. Tale obiettivo può essere raggiunto con l'ecocardiografia da stress, in modo semplice e pratico.

Tra tutti i parametri, quello proposto, il PCPOM, condividendo le medesime basi fisiche del funzionamento delle macchine a fluido, come sono gli stessi VAD, permette di pervenire a una stima oggettiva della capacità propulsiva del ventricolo. È in questo modo che tale misura può consentire di apprezzare il reale vantaggio che potrà essere successivamente ottenuto con l'impianto di un VAD.

La selezione dei pazienti candidati all'impianto dei VAD e al trapianto cardiaco mediante l'ecocardiografia da stress costituisce una prospettiva di notevole interesse per il prossimo futuro.

Bibliografia

1. Dini FL, Barsotti A. Fisiologia clinica dell'apparato cardiovascolare: un'introduzione alla cardiologia razionale. Roma: Casa Editrice Scientifica Internazionale, 2007.
2. Knaapen P, Germans T, Knuuti J, et al. Myocardial energetic and efficiency: current status of the noninvasive approach. *Circulation* 2007; 115: 918-27.
3. Katz AM. Heart failure: pathophysiology, molecular biology, and clinical management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
4. Katz AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322: 100-10.
5. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994; 89: 151-63.
6. Stevenson LW. Left ventricular assist device as destination therapy for end-stage heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; 6: 471-9.
7. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatroles AJ, et al. HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS Registry (interagency registry for mechanically assisted circulatory support). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1751-7.
8. Sorensen EN, Pierson RN, Feller ED, Griffith BP. University of Maryland surgical experience with Jarvik 2000 axial flow assist device. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 133-140.
9. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current practice. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 535-41.
10. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 584-603.
11. Ambardekar AV, Buttrick PM. Reverse remodeling with left ventricular assist device: a review of clinical, cellular and molecular effects. *Circ Heart Failure* 2011; 4: 224-33.
12. Alba AC, Alba LF, Delgado DH, et al. Cost-effectiveness of ventricular assist device therapy as a bridge to transplantation compared with nonbridged cardiac recipients. *Circulation* 2013; 127: 2424-35.
13. Kirkpatrick JN, Wieggers SE, Lang RM. Left ventricular assist devices and other devices for end-stage heart failure: utility of echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 257-64.
14. Scrutinio D, Napoli V, Passantino A, Ricci A, Lagioia R, Rizzon P. Low-dose dobutamine responsiveness in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to exercise capacity and clinical outcome. *Eur Heart J* 2000; 21: 927-34.
15. Pinamonti B, Perkan A, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G. Dobutamine echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2001; 4: 49-61.
16. Pratali L, Picano E, Otasevic P, et al. Prognostic significance of dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1374-8.
17. Tan LB. Clinical and research implications of new concepts in the assessment of cardiac pumping performance in heart failure. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 615-22.
18. Armstrong GP, Carlier SG, Fukamachi K, Thomas JD, Marwick TH. Estimation of cardiac reserve by peak power: validation and initial application of a simplified index. *Heart* 1999; 82: 357-64.
19. Williams SG, Cooke GA, Wright DJ, et al. Peak exercise cardiac power output: A direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1496-503.
20. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, et al. A noninvasively determined surrogate of cardiac power (circulatory power) at peak exercise is a power prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 806-14.
21. Marmor A, Schneeweiss A. Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 422-8.
22. Armstrong GP, Carlier SG, Fukamachi K, Thomas JD, Marwick TH. Estimation of cardiac reserve by peak power: validation and initial application of a simplified index. *Heart* 1999; 82: 357-64.
23. Dini FL. Assessment of cardiac dynamics during stress echocardiography by the peak power output-to left ventricular mass ratio. *Future Cardiol* 2011; 7: 347-56.
24. Dini FL, Mele D, Conti U, et al. Peak power output-to left ventricular mass: An index to predict ventricular pumping performance and morbidity in advanced heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1259-65.
25. Dini FL, Mandoli GE, Guarini G, et al. Prognostic value of echo-derived peak cardiac power output-to-left ventricular mass compared to cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic stable systolic heart failure (Abstract). *Eur Heart J* 2014 [Epub ahead of print].

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Frank Lloyd Dini
 Unità Operativa di Cardiologia Generale
 Dipartimento Cardiotoracico
 Azienda Universitaria Ospedaliera Pisana
 Via Paradisa 2
 56124 Pisa
 Tel.: 050995321
 Fax: 050995308
 E-mail: f.dini@ao-pisa.toscana.it

Predizione del rischio cardiovascolare: quale ruolo per i fattori di rischio emergenti?

Cardiovascular risk prediction: there is a role for the emerging risk factors?

Andrea Passantino, Domenico Scrutinio

*Unità Operativa di Cardiologia, Fondazione S. Maugeri IRCCS,
Istituto Scientifico di Cassano delle Murge (Bari)*

Abstract

Negli ultimi anni sono stati studiati numerosi fattori di rischio emergenti, nel tentativo di migliorare le possibilità di predizione del rischio cardiovascolare. Quando vengono condotti, con metodi statistici rigorosi, studi per valutare adeguatamente il loro reale valore incrementale rispetto ai modelli basati sui fattori di rischio tradizionale, i risultati sono deludenti. A oggi nessuno dei nuovi fattori di rischio può realmente essere impiegato in quel processo di classificazione del rischio cardiovascolare, così necessario per scegliere le strategie più adeguate per ogni singolo paziente. È verosimile che in futuro sarà necessario allungare il periodo di osservazione, nella valutazione del rischio, per ottimizzare gli interventi preventivi, soprattutto quando si studiano fattori di rischio a basso o incerto impatto prognostico.

Parole chiave: rischio cardiovascolare, fattori di rischio, prevenzione cardiovascolare

Many new risk factors have been studied in last years to improve cardiovascular risk prediction. However, when proper and rigorous statistical methods are used in order to evaluate their incremental value in comparison with traditional risk markers, disappointing results are often obtained. Nowadays, no new risk factor should be used to classify patients and to choose preventive therapy. Redefining temporal interval of risk evaluation, prolonged to a lifetime duration, could optimize preventive strategies.

Key words: cardiovascular risk, risk factor, cardiovascular prevention

PREDIZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: MODELLI TRADIZIONALI

L'identificazione dei soggetti a maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari a eziologia aterosclerotica, la più importante causa di mortalità e morbidità nei Paesi occidentali, è una priorità nella gestione della salute pubblica. Predire il rischio cardiovascolare significa rispondere alla seguente domanda: quali sono le probabilità che un individuo apparentemente sano abbia un evento cardiovascolare nei prossimi anni?

È bene chiarire subito che la predizione individuale del rischio è, al momento, fortemente elusiva: le

predizioni oggi possibili grazie ai modelli di rischio attualmente in uso hanno infatti valore solo se applicate in un contesto di popolazione. Le conoscenze attuali non consentono ancora un approccio personalizzato al calcolo del rischio. Lo studio del rischio cardiovascolare è utile e importante per aumentare la consapevolezza nella popolazione riguardo a patologie ad alta morbidità e mortalità e per motivare l'aderenza a modificazioni dello stile di vita o a terapie di prevenzione primaria. Esso inoltre consente nella pratica clinica di selezionare i soggetti a maggiore rischio, da avviare a interventi preventivi più aggressivi, come per esempio l'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti.

La probabilità di un evento cardiovascolare può

Tabella 1 - Caratteristiche dei più comuni *score* di rischio cardiovascolare

Modello	Variabili nel modello	End-point
Framingham ²	Età, sesso, CT, HDL, PAS, tabagismo, diabete, trattamento antipertensivo	Rischio a 10 anni di cardiopatia ischemica (prima versione) Rischio a 10 anni di malattie cardiovascolari (ultima versione)
SCORE ³	Età, sesso, CT o CT/HDL, PAS, tabagismo	Rischio a 10 anni di mortalità cardiovascolare
ASSIGN – SCORE ⁴	Sesso, età, CT, HDL, tabagismo (numero di sigarette), diabete, indice di povertà area geografica, storia familiare	Rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari
QRISK1 QRISK2 ^{5,11}	QRISK1: sesso, età, CT/HDL PAS, abitudine tabagica, diabete, indice di povertà area geografica, BMI, trattamento antipertensivo QRISK2: include l'etnicità e la storia di malattia cronica	Rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari
PROCAM ⁶	Età, sesso, LDL, HDL, diabete, tabagismo, PAS	Due <i>score</i> separati calcolano il rischio a 10 anni di eventi coronarici maggiori e di eventi cerebrovascolari
WHO/ISH ⁷	Sesso, età, PAS, tabagismo, diabete ± CT; <i>score</i> differenziati per aree geografiche	Rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari
Reynolds Risk Score ⁴⁴	Sesso, età, PAS, hsCRP, CT, HDL, storia familiare di infarto prematuro (<60 anni), HbA1C per i diabetici	Rischio a 10 anni di infarto miocardico incidente, <i>stroke</i> , rivascolarizzazione miocardica, o morte cardiovascolare

BMI, *body mass index*; CT, colesterolo totale; HDL, *high-density lipoprotein*; hsCRP, proteina C reattiva ad alta sensibilità; LDL, *low-density lipoprotein*; PAS, pressione arteriosa sistolica.

essere espressa sia in termini relativi, attraverso la stima del rischio relativo, sia in forma categorica, suddividendo i soggetti in gruppi di rischio assoluto con *cut-off* arbitrari (per esempio >10%: rischio molto alto; 5-10%: rischio alto; 1-5%: rischio moderato; <1%: basso rischio).

La malattia aterosclerotica è un processo multifattoriale, cui partecipano fattori genetici, sociali, fisiopatologici e ambientali; un approccio multicomprendivo alla prevenzione dovrebbe quindi considerare tutte queste componenti, ma le conoscenze attuali limitano la reale possibilità d'intervento solo ad alcuni fattori oggi ben definiti.

La storia del calcolo del rischio cardiovascolare inizia nei primi anni Sessanta, quando furono pubblicati i primi dati dello studio di Framingham¹. Da allora numerose ricerche hanno confermato come l'esposi-

zione ad alcuni fattori aumenti il rischio incidente di malattie cardiovascolari. Sono stati pertanto sviluppati modelli predittivi finalizzati a classificare gli individui in classi di rischio (tabella 1). Gli *score* a oggi validati e approvati dalle linee guida delle principali società scientifiche e recepiti anche dagli organi istituzionali dei diversi Paesi, pur con alcune differenze, hanno incluso i fattori che potremmo definire tradizionali (FRT): età, sesso, pressione arteriosa, abitudine tabagica, malattia diabetica, colesterolemia e ipertensione.

Altri fattori di rischio ben consolidati e confermati da ricerche epidemiologiche, come la sedentarietà, l'obesità e le abitudini alimentari, non sempre entrano nella composizione degli *score* perché fortemente correlati alle altre variabili²⁻¹². L'importanza dei FRT è stata confermata dall'osservazione che la loro modificazione, in particolare per quanto riguarda l'abitudine

Tabella 2 - Fattori di rischio emergenti

Correlati al metabolismo lipidico	Colesterolo-non HDL, HDL, trigliceridi, ApoB, ApoA/ApoB, Lp(a), oxLDL
Correlati all'infiammazione	hsCRP, citochine, molecole di adesione, globuli bianchi
Genetici	Varianti cromosomiche 9p21, 12p13..
Correlati alla trombosi	Fibrinogeno, PAI-1, marker di fibrinolisi
Vari	Storia familiare, inquinamento, vitamina D, acido urico, OSAS, BNP...

ApoA, apolipoproteina A1; ApoB, apolipoproteina B; BNP, *brain natriuretic peptide*; HDL, *high-density lipoprotein*; hsCRP, proteina C reattiva ad alta sensibilità; oxLDL, *oxidized low density lipoprotein*; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*; OSAS, *obstructive sleep apnea syndrome*.

tabagica, l'ipercolesterolemia e la pressione arteriosa, può significativamente ridurre la mortalità cardiovascolare. Secondo lo studio Interheart, condotto in un'ampia popolazione di pazienti con esiti di infarto miocardico, ai FRT è possibile attribuire circa il 90% degli eventi¹³.

Da molti anni la ricerca ha cercato di identificare nuovi fattori di rischio cardiovascolare (NFR, tabella 2) per migliorare la stratificazione prognostica, in particolare in pazienti a rischio intermedio, in modo da poterli riclassificare nel gruppo a basso o ad alto rischio. L'identificazione di NFR inoltre potrebbe migliorare la conoscenza della fisiopatologia del processo aterosclerotico e delle sue complicanze, proporre nuovi *target* terapeutici, e favorire la ricerca di nuove terapie.

Tabella 3 - Definizione di un fattore di rischio: criteri di Bradford Hill¹⁴

- Relazione temporale
- Forza dell'associazione
- Plausibilità biologica
- Relazione dose risposta
- Replicabilità dei risultati
- Valutazione di ipotesi esplicative alternative
- Effetto della rimozione del fattore di rischio
- Specificità dell'associazione
- Consistenza con altre conoscenze

CONSIDERAZIONI METODOLOGICHE

Per accertare l'utilità epidemiologica e clinica di un fattore di rischio devono essere superate alcune verifiche, rimanendo validi i classici criteri proposti da Bradford Hill¹⁴ (tabella 3). Questi includono la consistenza dei dati prospettici, la forza e la grandezza dell'associazione, l'indipendenza dell'associazione negli studi epidemiologici. Inoltre la variabile candidata dovrebbe poter essere dosata in modo standardizzato con bassa variabilità ed elevata riproducibilità. È inoltre necessaria un'ipotesi biologicamente plausibile che associ la variabile con l'*outcome* clinico. Infine, le metodiche di *screening* dovrebbero avere basso costo e ridotto rischio biologico.

In considerazione dell'eccellente discriminazione di rischio fornita dai modelli multivariati preesistenti, questi devono necessariamente costituire lo standard cui un possibile NFR deve essere aggiunto e si deve confrontare, dimostrando di poter fornire un incremento del valore discriminatorio. Infatti, l'isolata dimostrazione del valore predittivo di un *biomarker*, indipendentemente dai fattori di rischio convenzionali, non è sufficiente per affermare che questo abbia valore incrementale rispetto ai preesistenti modelli e quindi utilità clinica.

Il passaggio dall'evidenza di un'associazione con gli eventi all'uso clinico di un *marker* deve, infatti, prevedere una successione di studi metodologicamente appropriati¹⁵. Da un punto di vista metodologico, le principali tecniche statistiche per valutare un candidato *marker* sono la discriminazione, la calibrazione e la riclassificazione.

Discriminazione

È l'abilità del modello di identificare i soggetti che raggiungono l'*end-point*; viene generalmente misurata mediante la statistica C (equivalente all'AUC, area sotto la *receiver operating characteristic curve*), in cui il valore predittivo di un modello va da 1 (perfetta discriminazione) a 0,5 (associazione casuale). La discriminazione è

considerata accettabile per un valore $>0,70$ e ottima per valori $>0,80$. Il *c-index* misura la probabilità che un soggetto – scelto casualmente – che abbia avuto un evento, abbia elevato valore predittivo di rischio secondo il modello prescelto, rispetto a un individuo che nello stesso intervallo di tempo non abbia presentato eventi.

Calibrazione

Mentre la discriminazione misura l'abilità di assegnare un rango di rischio ai singoli individui, la calibrazione (o accuratezza) misura come gli *outcome* predetti si correlino con quelli osservati; per esempio si avrà una buona calibrazione se un gruppo di soggetti, con rischio predetto del 5%, effettivamente presenterà un'incidenza di eventi pari al 5% nel corso del *follow-up*. Esistono diversi strumenti statistici per misurare la calibrazione, come il test di Hosmer-Lemeshow, o la *goodness of fit*. La calibrazione si può ridurre significativamente se un modello di stratificazione del rischio è applicato a popolazioni differenti da quella di derivazione o se l'incidenza di eventi cardiovascolari si modifica significativamente nell'intervallo di tempo tra la derivazione del modello e la sua applicazione. Gli *score* tradizionali, che assumono costanti gli effetti dei fattori di rischio per differenti età e/o per diversi valori degli altri fattori, tendono ad avere buoni valori di discriminazione e bassi parametri di calibrazione.

Riclassificazione

Misura l'attitudine di un nuovo modello a migliorare la predizione del rischio, riclassificando i soggetti in una categoria più corretta. Un indice adeguato per misurarla è il *net reclassification improvement*¹⁶, che indica quanto più frequentemente la riclassificazione di un soggetto da una classe di rischio sia appropriata piuttosto che errata. Dal punto di vista della salute pubblica, quest'ultima metodica è la più interessante perché indica il numero di soggetti da avviare a diverse strategie preventive, potendo quindi far significativamente mutare i costi sanitari¹⁷.

L'aggiunta agli *score* esistenti dei NFR ha generalmente un effetto molto limitato sulla *performance* complessiva, incrementando solo di minimi valori la capacità discriminativa e la calibrazione¹⁸, nonostante l'esistenza di un evidente *bias* di pubblicazione: molti studi con risultati negativi non raggiungono la pubblicazione, aumentando la reale significatività della variabile studiata¹⁹.

Nello studio ARIC²⁰ l'*hazard ratio* di eventi cardiovascolari per la proteina C reattiva (PCR) isolata era di 1,29 ma, quando veniva corretto per i FRT si riduceva a 1,19; nello stesso studio, il valore della statistica C per coronaropatia incidente a cinque anni per un modello con i FRT era di 0,767 che diveniva 0,770 dopo l'inserimento della PCR, con un modesto incremento del potere di discriminazione di solo 0,003. Nello stesso studio, l'aggiunta della LpPLA2 (*lipoprotein-associated phospholipase*), un nuovo *marker* lipidico, determinava incremento della statistica C di solo 0,006 punti. Il limitato valore incrementale dei nuovi fattori di rischio non deve sorprendere poiché molti nuovi *marker* di rischio sono significativamente correlati con i fattori di rischio tradizionali.

NUOVI FATTORI DI RISCHIO

La proteina C reattiva e i nuovi marcatori lipidici sono, tra i fattori di rischio emergenti, i principali candidati a entrare nella pratica medica quotidiana essendo stati valutati più di altre variabili in molti studi prospettici, di adeguata numerosità, condotti con la corretta metodologia statistica.

Proteina C reattiva

La proteina C reattiva è uno dei NFR più studiati; l'importanza dell'attivazione dei meccanismi infiammatori nella fisiopatologia dell'aterosclerosi e delle sue complicanze trombotiche fornisce solide basi teoriche all'uso di un *marker* di infiammazione come possibile variabile predittiva di eventi cardiovascolari. L'infiammazione può causare instabilità di placca; le

placche instabili hanno infiltrati leucocitari, *T cell* e macrofagi che sono predominanti in sede di rottura del cappuccio fibroso, la cui degradazione è influenzata da citochine e metallo-proteinasi²¹⁻²². Nel 1997 Ridker dimostrò che i valori basali di proteina C reattiva erano predittivi del rischio di un futuro infarto del miocardio o di *stroke* in uomini apparentemente sani. Inoltre, la riduzione degli eventi associata con l'uso di aspirina era direttamente correlata ai livelli basali di PCR²³. Il dosaggio della PCR, oltretutto, sembrava avere un valore incrementale rispetto al dosaggio del colesterolo LDL, come evidenziato in una sottoanalisi dello studio PROVE-IT²⁴. Valori elevati di PCR sono stati utilizzati in un *trial* clinico per selezionare soggetti ritenuti ad alto rischio cardiovascolare, ma con normali valori di LDL, che potessero beneficiare del trattamento con statine²⁵.

Si è aperto un acceso dibattito sull'opportunità di incorporare il dosaggio della PCR nei modelli predittivi di eventi cardiovascolari, con differenti posizioni tra diverse società scientifiche. Nel 2003 l'*American Heart Association* concludeva che la PCR poteva essere incorporata nella valutazione globale del rischio cardiovascolare da parte del medico²⁶, mentre nel 2007 la Società Europea di Cardiologia considerava questa scelta prematura²⁷.

Un gruppo di ricercatori, *The Emerging Risk Factors Collaboration*, ha analizzato i dati estratti da 52 studi prospettici che includevano complessivamente 246.669 partecipanti senza storia di malattia cardiovascolare, per studiare l'impatto dell'aggiunta della proteina C reattiva o del fibrinogeno ai fattori di rischio convenzionali, per la predizione del rischio cardiovascolare, utilizzando severi criteri metodologici, con misure di discriminazione e riclassificazione.

Nello stesso studio, inoltre, è stato quantificato il beneficio della prescrizione di statine in pazienti con un profilo di rischio riclassificato in base ai valori della PCR e del fibrinogeno²⁸. L'aggiunta della PCR e del fibrinogeno al modello tradizionale aumentava il *c-index* di 0,0039 e 0,0027 punti, rispettivamente, con un miglioramento della classificazione di 1,52 e 0,83%, rispettivamente, per le categorie di rischio intermedio a dieci anni. Applicando a questa popo-

lazione le linee guida *Adult Treatment Panel* (ATP)-III per il trattamento dell'ipercolesterolemia, la misurazione della PCR o del fibrinogeno in soggetti a rischio cardiovascolare intermedio avrebbe consentito di prevenire un solo evento per ogni 400 persone sottoposte a *screening*.

Recentemente sono state impiegate metodiche di randomizzazione mendeliana per verificare l'associazione tra PCR e malattie cardiovascolari; questo approccio è basato sulla seconda legge di Mendel, che afferma come alleli di geni differenti si distribuiscano indipendentemente gli uni dagli altri durante la formazione del gamete per cui l'ereditarietà di un *trait* è indipendente da quella di altri *trait*. Questi studi consentono di ridurre i fattori confondenti, in quanto le varianti genetiche, espressione di diverse concentrazioni di PCR non sono correlate ad altri fattori che possono comparire nel corso della vita. Con questo metodo sperimentale, la *C-Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration* (CCGC) ha evidenziato che il rischio di coronaropatia per valori geneticamente elevati di PCR non era significativo: il rischio relativo era infatti pari a 1,00 (0,90-1,13) per ogni deviazione standard (SD) di incremento della log concentrazione di PCR²⁹. Questi valori erano discordanti dal rischio di coronaropatia osservato per i valori circolanti di PCR, che era pari a 1,33 (1,23-1,43). I dati genetici indicano pertanto che l'associazione tra PCR e rischio cardiovascolare sia mediata da altre variabili non ancora conosciute. Non esiste, inoltre, alcuno studio che abbia dimostrato che ridurre i valori di PCR porti a una riduzione degli eventi cardiovascolari.

Alla luce di queste evidenze sembra più ragionevole la cautela della Società Europea di Cardiologia che, nelle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare, assegna una classe IIb, con grado di evidenza debole, al dosaggio della proteina C per ridefinire il rischio cardiovascolare in pazienti con rischio moderato³⁰, rispetto alla scelta della *American Heart Association/American College of Cardiology* che assegna una raccomandazione di tipo IIa per il dosaggio della PCR nella selezione di soggetti apparentemente sani, con più di 50 anni, con colesterolo LDL inferiore a 130 mg/dl, a cui prescrivere statine³¹.

In ambito di prevenzione secondaria la PCR predice il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con angina stabile e instabile oltre che in pazienti con pregresso infarto del miocardio³²⁻³⁴, rischio che si attenua con l'assunzione di statine³⁵.

A ogni modo, in pazienti con precedenti eventi cardiovascolari, così come in soggetti sani a elevato rischio cardiovascolare, vanno sempre e comunque implementate le misure di prevenzione più aggressive indipendentemente dai valori di PCR, il cui dosaggio non modificherebbe pertanto le scelte terapeutiche.

Nuovi marcatori lipidici

La dislipidemia è uno dei principali fattori di rischio per malattia aterosclerotica. Il ruolo del colesterolo LDL nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi è stato ben definito in lavori sperimentali e confermato in studi epidemiologici; numerosi *trial* hanno dimostrato che la riduzione del colesterolo LDL e del colesterolo totale è associata a una minore incidenza di eventi cardiovascolari.

Nuovi *marker* lipidici, espressione più accurata del sottostante processo aterosclerotico, potrebbero essere usati in alternativa alle tradizionali strategie di valutazione del colesterolo totale e LDL. Per esempio, il colesterolo non-HDL riflette il contenuto di colesterolo di numerose sottofrazioni lipoproteiche proaterogene. Il dosaggio dell'*apolipoproteina B*, la primaria componente proteica delle lipoproteine aterogene LDL e VLDL, potrebbe meglio riflettere il numero di particelle aterogene presenti in un dato volume di plasma. La *lipoproteina (a)*, una glicoproteina adesa a particelle simili a LDL, può promuovere trombosi, infiammazione e formazione di cellule schiumose³⁶⁻³⁸. La *performance* del rapporto *ApoB:ApoA1* per la predizione del rischio cardiovascolare è risultata comparabile a quella delle tradizionali misure lipidiche, senza offrire utilità incrementale rispetto al rapporto tra colesterolo totale e HDL³⁹.

La lipoproteina (a) ha mostrato un'associazione continua e indipendente, anche se modesta con gli *outcome* cardiovascolari⁴⁰. Aggregando i risultati di dif-

ferenti studi comprendenti un numero complessivo di 165.000 soggetti senza storia di cardiopatia, l'aggiunta dei dosaggi di apolipoproteina B, di lipoproteina(a), o di fosfolipasi A2 associata alla lipoproteina agli *score* di rischio tradizionali, comprendenti colesterolo totale e colesterolo HDL, portava solo a un lieve miglioramento della predizione del rischio⁴¹. Utilizzando i nuovi marcatori lipidici per riclassificare soggetti a rischio intermedio secondo i fattori di rischio tradizionali, la combinazione di apolipoproteina B riclassificherebbe solo l'1,1% dei soggetti, la lipoproteina (a) il 4,1% dei soggetti e la fosfolipasi A2 associata alla lipoproteina il 2,7% dei soggetti, ricollocandoli nel gruppo a rischio più elevato e quindi da trattare con statine secondo le linee guida ATP-III. Inoltre, lo stesso studio ha dimostrato che nessun nuovo marcatore lipidico era superiore al colesterolo totale e HDL, quando lo sostituisceva completamente negli *score* di rischio.

CAMBIARE IL PROFILO TEMPORALE DELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO?

L'utilità dei NFR è risultata, nel complesso, modesta e deludente rispetto alle aspettative generatesi dopo i primi studi. Sembra dunque che altre strade, non solo la ricerca di nuove variabili, debbano essere percorse per ottimizzare il calcolo del rischio cardiovascolare. Un possibile limite agli attuali modelli predittivi è dato dall'intervallo temporale utilizzato. Poiché l'età rimane un potente predittore, nei soggetti adulti più giovani modeste modificazioni dei fattori di rischio hanno un limitato effetto sulla prognosi a dieci anni: giovani adulti, con un significativo *clustering* di fattori di rischio, possono avere un rischio a dieci anni inferiore al 10%. Per questo motivo, varie linee guida⁴² hanno iniziato a raccomandare la valutazione del rischio cardiovascolare relativo a tutta la vita, al fine di scegliere il più opportuno intervento preventivo. Questo approccio dovrebbe consentire di identificare soggetti giovani con rischio basso nel medio periodo (per esempio, dieci anni), ma elevato rischio se valutato su un profilo temporale più lungo.

Esistono conferme epidemiologiche alla validità di questo approccio. Dai dati dello studio di Framingham risulta che i soggetti che a 50 anni presentavano un profilo ottimale dei fattori di rischio, continuavano ad avere una bassa incidenza di eventi cardiovascolari per l'intera durata della vita in confronto a coloro che, alla stessa età, presentavano più di due fattori di rischio (5,2 verso 68,9% negli uomini; 8,2 verso 50,2% nelle donne)⁴². Nel *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*, il 90% dei partecipanti di età compresa tra 32 e 47 anni aveva un rischio a dieci anni inferiore del 10%. Tra i soggetti con basso rischio a dieci anni, quelli con elevato rischio per tutta la vita, rispetto a quelli con basso rischio per tutta la vita, avevano un maggior carico aterosclerotico, confermato dal maggiore spessore intima-media, dalle calcificazioni coronariche o dalla progressione dell'aterosclerosi subclinica⁴³.

CONCLUSIONI

I medici dovrebbero interpretare con cautela e spirito critico le *performance* dei fattori di rischio emergenti, il cui valore incrementale nel predire il rischio cardiovascolare di un singolo individuo è minimo e spesso non sufficiente a ridefinire il più opportuno intervento preventivo. D'altra parte, i modelli basati sui fattori di rischio tradizionali funzionano relativamente bene, avendo innegabili vantaggi: l'approccio è semplice, il costo è basso, l'interpretazione è comprensibile per medici e pazienti.

Esistono ancora ampi margini per migliorare il controllo dei FRT in una percentuale più alta della popolazione, riducendo il carico di malattie cardiovascolari. Tale miglioramento deve essere un obiettivo prioritario in salute pubblica.

La ricerca di nuovi, singoli *marker* in grado di migliorare significativamente la predizione del rischio è probabilmente inutile e causa di dispersione di risorse economiche.

Un'importante scelta strategica potrebbe essere quella di allungare l'orizzonte temporale della predizione del rischio, indirizzando interventi preventivi

più aggressivi in soggetti giovani con rischio cardiovascolare elevato, valutato sul profilo temporale esteso a tutta la vita.

Bibliografia

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease-Six-year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55 (1): 33-50.
2. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-53.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
4. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93: 172-6.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336: 1475-82.
6. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
7. World Health Organization: Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/Prevention_of_Cardiovascular_Disease/en/
8. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-8.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
10. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
11. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335:136.
12. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118: 2243-51.
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART STUDY): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
14. Austin Bradford Hill. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58(5): 295-300.
15. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 2408-16.
16. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC

- curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27(2): 157-72.
17. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular Risk Prediction: Basic concepts, current status and future directions. *Circulation* 2010; 121: 1768-77.
18. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res* 2012; 110: 658-62.
19. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations cardiovascular disease. *JAMA Intern Med* 2013; 173(8): 664-71.
20. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1368-73.
21. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
22. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
23. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 973-9.
24. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 35:220-8.
25. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
26. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
27. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
28. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367: 1310-20.
29. Wensley F, Gao P, Burgess S, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2011; 342: d548.
30. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
31. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; 122(25): e584-636.
32. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW, for the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41.
33. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
34. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331(7): 417-24.
35. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98(9): 839-44.
36. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem* 2004; 37(5): 333-43.
37. Poon M, Zhang X, Dunsky KG, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997; 96(8): 2514-9.
38. Nielsen LB, Juul K, Nordestgaard BG. Increased degradation of lipoprotein(a) in atherosclerotic compared with nonlesioned aortic intima-inner media of rabbits: in vivo evidence that lipoprotein(a) may contribute to foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(4):641-9.
39. Ingelsson I, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2004; 298 (7): 776-85.
40. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302(4): 412-23.
41. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307: 2499-506.
42. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068-72.
43. Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of sub-clinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the CARDIA and MESA studies. *Circulation* 2009; 119:382-9.
44. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297:611-9.

INDIRIZZO PER CORRISPONDENZA

Andrea Passantino
UO Cardiologia, Fondazione S. Maugeri IRCCS
Istituto Scientifico di Cassano delle Murge
Km 2 strada per Mercadante
70020 Cassano delle Murge (BA)
E-mail: andrea.passantino@fsm.it

La funzione renale nella regolazione neurovegetativa cardiocircolatoria: la cardioprotezione renale

Renal function in cardiovascular neurovegetative regulation: renal cardioprotection

Maurizio Mingarelli

*Ambulatori Nefrologia Territoriale
Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Bari*

Abstract

La funzione cardiocircolatoria e quella renale sono collegate da complessi meccanismi non solo emodinamici e ormonali, ma anche neurovegetativi. Questa condizione comporta una stretta correlazione funzionale tra i due apparati che, in condizioni di normalità, si integrano e si compensano reciprocamente. Anche in condizioni di patologia primitiva di un apparato, vengono messi in opera meccanismi compensatori da parte dell'altro, almeno fino a quando la patologia diviene sintomatica ed è necessario intervenire terapeuticamente su entrambi i versanti di questo complesso sistema integrato. Recenti evidenze hanno documentato la regolazione renale della funzione cardiovascolare non solo attraverso i noti meccanismi del sistema reninico e della eritropoietina, ma anche attraverso meccanismi più recentemente studiati, quali la regolazione delle catecolamine circolanti mediata dalla renalase e il riflesso neurovegetativo reno-renale. I danni ipossico-ipertensivi primitivamente a carico del parenchima renale comportano una profonda alterazione di questi meccanismi regolatori renali, per cui le regolazioni neurovegetative cardiovascolari non solo vengono perse, ma si verifica un patologico aumento degli stimoli sensitivi attraverso le fibre renali afferenti, che genera un'iperattività simpatica cardiovascolare e, quindi, un doppio meccanismo di cardiopatia.

Parole chiave: funzione renale, sistema nervoso vegetativo, renalase, riflesso reno-renale

Cardiovascular and renal function are connected by complex mechanisms not only of hemodynamic and hormonal nature, but also on an autonomic basis. This connection involves a close functional relationship between the two systems that, in normal conditions, integrate and compensate each other. Even in situations of primary disease of an apparatus, compensatory mechanisms are placed in work by the other, at least until the disease becomes symptomatic and needs appropriate drugs treatment on both sides of this integrated system. Recent evidence has documented the renal regulation of cardiovascular function not only through the known mechanisms of the renin and erythropoietin systems, but also through mechanisms recently studied, such as the regulation of circulating catecholamine mediated by renalase and the reno-renal reflex. The hypoxic-hypertensive damage, primitively affecting renal parenchyma, causes profound alterations of these regulatory mechanisms. Cardiovascular regulatory functions not only are blunted, but a pathological increase of sensitive stimuli through renal afferent fibers generates an sympathetic cardiovascular hyperactivity and, therefore, a double mechanism of heart disease.

Key words: renal function, autonomic nervous system, renalase, reno-renal reflex

LINK CARDIO-RENALE

Numerosi studi di fisiologia cardiaca e renale, e le relative applicazioni cliniche in cardiologia e in nefrologia, hanno da tempo descritto il concetto di

correlazione cardio-renale. Uno storico fondamento veniva già enunciato da A.G. Guyton, secondo il quale "esiste la frazione renale, ovvero l'aliquota della portata cardiaca totale che passa attraverso il rene, e viene calcolata in circa il 21% della portata

cardiaca, in quanto la portata cardiaca in un soggetto sano, adulto, di sesso maschile è circa 5600 cc/min e il corrispondente flusso ematico nei due reni è circa 1200 cc/min; questa frazione renale varia dal 12 al 30% anche nel soggetto normale a riposo¹. Per molto tempo questo concetto di base ha condotto a ritenere che la funzione “depurativa” renale, svolta attraverso un processo di filtrazione del plasma pervenuto all’interno dei glomeruli, fosse unicamente correlata alla massa ematica che giungeva ai glomeruli stessi, proporzionale quindi alla massa ematica trasferita dal cuore nella circolazione periferica. Da questo concetto scaturiva poi, in clinica, il concetto di “insufficienza renale pre-renale”, ovvero le disfunzioni renali secondarie a condizioni cardiache e/o sistemiche tali da comportare una riduzione della portata cardiaca. Era pertanto opinione comune che il rene fosse un organo emodinamicamente passivo, la cui efficacia funzionale dipendesse unicamente dalla quantità di sangue che il cuore gli destinava, riducendo o incrementando la filtrazione glomerulare in proporzione costante alla riduzione o all’aumento della funzionalità cardiaca.

Già a partire dal 1984, tuttavia, Katoli documentò che fibre nervose renali afferenti possono trasmettere – dal rene al diencefalo – impulsi nervosi generatisi all’interno del parenchima renale sotto l’azione dell’adenosina e che tali impulsi provocano ipertensione arteriosa con incremento dei valori plasmatici di norepinefrina². Nel 1987 lo stesso Autore completò i suoi dati confermando l’esistenza di un “riflesso renale”, tra tessuto renale, sistema nervoso simpatico e tessuto renale stesso³. In epoca più recente, Ciriello⁴, Johns⁵ e Phillips⁶ hanno descritto come tali afferenze neuronali renali giungano ai vari livelli del sistema nervoso centrale, dove interagiscono con altri impulsi giunti da altri distretti, per generare le efferenze neuronali discendenti simpatiche che partecipano alla regolazione del flusso ematico sistemico, del tono vascolare e della pressione arteriosa.

Grazie a queste conoscenze, nasce nell’ambito della moderna nefrologia, un primo concetto secondo cui il rene non assiste passivamente alle oscillazioni della portata ematica renale, limitandosi a filtrare il

sangue che gli arriva, ma possiede sensori chemocettivi e meccanocettivi tramite i quali percepisce le variazioni del flusso ematico renale, in grado di generare in sede renale impulsi nervosi diretti al diencefalo e al tronco cerebrale prossimale. Questi impulsi afferenti concorrono alla modulazione dell’attività simpatica, provocando effetti cardiovascolari in grado di correggere le variazioni del flusso ematico renale, nonostante ampie variazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Questa sequenza di impulsi efferenti simpatici, che dal diencefalo e dal tronco cerebrale prossimale giungono al rene e che sono generati dal rene stesso, una volta pervenuti al tessuto renale si distribuiscono attraverso fasci di fibre nervose che arrivano a specifiche aree intrarenali (arteriola afferente, arteriola efferente, macula densa, tubulo distale) e sono in grado di regolarne le singole specifiche funzioni⁷⁻⁹.

Da tutto questo emerge quindi un altro concetto funzionale, secondo cui il rene modula l’attività simpatica sistemica, autoregolando le proprie unità funzionali e non solo la semplice perfusione ematica parenchimale.

CARDIOPROTEZIONE RENALE

Successivi studi di fisiologia clinica renale, a opera di Xu¹⁰⁻¹¹ e Li¹² tra il 2005 e il 2008, hanno evidenziato l’esistenza di un altro ormone prodotto dal rene (oltre alla renina e all’eritropoietina), che è stato chiamato renalase e che catabolizza in circolo la norepinefrina e altre catecolamine, con un meccanismo analogo alle monoamminossidasi (MAO) e la cui produzione renale è stimolata dall’incremento del livello ematico delle catecolamine stesse. Il rene può pertanto contrastare incrementi dell’attività simpatica, proteggendo dai danni renali e sistemici causati dall’ipertensione arteriosa e dallo scompenso cardiaco.

Gli ulteriori studi di Johns¹³ hanno confermato la presenza di specifici recettori sensoriali in gran parte collocati a livello della pelvi renale. Questi recettori sono attivati da processi di stiramento sulle pareti della pelvi (per aumento del filtrato glomerulare), la

cui risposta genera stimoli nervosi su fibre afferenti che inibiscono il riflesso reno-renale nel rene interessato, mentre nel rene controlaterale tale riflesso comporta una natriuresi e diuresi compensatoria. Questo meccanismo determina un diverso comportamento funzionale dei singoli reni e regola in modo molto più fine il volume ematico circolante, associandosi agli altri meccanismi adattativi rappresentati dall'ADH e dai peptidi natriuretici.

L'insieme di questi diversi meccanismi garantisce, in condizioni di normalità, che il ritorno venoso alle cavità atriali sia costantemente proporzionato alla funzione meccanica cardiaca. Nelle condizioni di insufficienza renale avanzata (stadi 3°/b, 4° e 5° K/DOQI) la funzione regolatoria renale diminuisce fino a esaurirsi e, pertanto, la modulazione della *performance* cardiaca nel suo insieme viene marcatamente alterata, con il conseguente instaurarsi di patologie cardiache anche di grado avanzato.

SIMPATICTOMIA RENALE

Il danno del parenchima renale da cause ipossico-ipertensive, primitivamente soltanto intrarenale, comporta una profonda alterazione dei meccanismi di regolazione nervosa renale, a cui consegue un patologico aumento degli stimoli sensitivi delle fibre renali afferenti, che genera iperattività simpatica, aumento del lavoro cardiaco e marcata ipertensione arteriosa sistemica.

È stata recentemente proposta una tecnica invasiva di "simpatiectomia renale", concettualmente analoga alla nota tecnica di cardioablazione delle aritmie, utilizzabile in pazienti con eGFR ≥ 45 cc/min¹³. La tecnica di questa denervazione, eseguibile mediante accesso percutaneo e utilizzo delle radiofrequenze, ha dato buoni risultati nel *follow-up* a breve termine

(circa 6 mesi) sia sul piano cardiologico e antipertensivo, sia per l'assenza di significative riduzioni dell'eGFR¹⁴.

Studi con *follow-up* più prolungato (SIMPLICITY-HTN1) riferiscono invece una riduzione dell'eGFR di circa 15-16 cc/min dopo 12-24 mesi¹⁵, suggerendo quindi la necessità di usare molta cautela nella selezione dei pazienti da sottoporre a tale procedura. Inoltre, è opportuno ricordare che quando la tecnica di denervazione renale è stata valutata in un *trial* prospettico controllato, come lo studio SYMLICITY HTN-3, i cui risultati sono stati presentati al 63° Congresso dell'*American College of Cardiology*, non sono stati osservati vantaggi significativi nel trattamento dell'ipertensione resistente¹⁶.

CONCLUSIONI

La moderna fisiologia renale, dopo trenta anni dagli enunciati di Guyton¹, considera il rene come un "sensore" chemocettivo e meccanocettivo, che percepisce le oscillazioni chimiche ed emodinamiche sistemiche e concorre alla loro regolazione neurovegetativa con le seguenti finalità:

- preservare un'ottimale perfusione renale finalizzata a garantire la filtrazione glomerulare;
- regolare e coordinare l'azione dei vari comparti funzionali (arteriola afferente, arteriola efferente, macula densa, tubulo distale);
- prevenire e contrastare l'insorgenza dell'ipertensione arteriosa sistemica;
- svolgere una concreta azione cardioprotettiva.

La perdita di un'adeguata funzionalità renale, compromettendo tali funzioni di cardioprotezione, rappresenta un concreto fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di patologie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Guyton AG. Trattato di Fisiologia Medica traduzione italiana. IV edizione. Padova: Piccin Editore, 1977.
2. Katoli RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods WT. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertension* 1984; 2(4): 349-59.
3. Katoli RE, Woods WT. Afferent renal nerves and hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1987; 9(1): 221-6.
4. Ciriello J, de Oliveira CV. Renal afferents and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4(29): 136-42.
5. Johns EJ. Angiotensin II in the brain and the autonomic control of the kidney. *Exp Physiol* 2005; 90(2): 163-8.
6. Phillips JK. Pathogenesis of hypertension in renal failure: role of the sympathetic nervous system and renal afferents. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32(5-6): 415-8.
7. DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279(5): R1517-24.
8. Denton KM, Luff SE, Shweta A, Anderson WP. Differential neural control of glomerular ultrafiltration. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31(5-6): 380-6.
9. Eppel GAI, Malpas SC, Denton KM, Evans RG. Neural control of renal medullary perfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31(5-6): 387-96.
10. Xu J, Li G, Wang P, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest* 2005; 115(5): 1275-80.
11. Xu J, Desir GV. Renalase, a new renal hormone: its role in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 373-8.
12. Li G, Xu J, Wang P, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation* 2008; 117(10): 1277-82.
13. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural control of renal function. *Compr Physiol* 2011; 1(2): 731-67.
14. Rivoli L. Simpaticectomia renale: promesse e preoccupazioni nell'insufficienza renale cronica moderata e severa. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2013; 30 (2): 79-81.
15. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911-7.
16. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-401.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Maurizio Mingarelli
ASL Bari
Distretto Socio Sanitario nr. 7
Via Federico Vecchio 3
70124 Bari
E-mail: ming.nefrologia@libero.it

Valutazione ecocardiografica del danno da ischemia-riperfusione nell'infarto miocardico acuto

Echocardiographic assessment of ischemia-reperfusion injury in acute myocardial infarction

Francesco Galli¹, Doralisa Morrone¹, Enrico Orsini¹,
Laura Campinoti¹, Paola Capozza², Mario Marzilli¹

¹ Unità operativa di Malattie Cardiovascolari 1 Universitaria, Dipartimento Cardioracico e Vascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

² Unità di Cardiologia, ASL 9 Grosseto, Ospedale San Giovanni di Dio, Orbetello

Abstract

Introduzione - L'aumento precoce dello spessore della parete infartuata dopo riperfusione coronarica ottenuta mediante angioplastica primaria (p-PCI) è un evento noto da tempo ma sul quale è stato a lungo dibattuto. Questo dato è stato interpretato da alcuni Autori come un evento positivo, espressione di riperfusione miocardica efficace e correlato a irrigidimento e minore discinesia parietale; altri autori ritengono invece che l'aumento di spessore rappresenti un fattore negativo in quanto espressione di edema intramiocardico secondario al danno da ischemia-riperfusione.

Scopo - Valutazione, mediante ecocardiogramma transtoracico, di parametri indicativi del danno da ischemia-riperfusione in pazienti con infarto miocardico acuto (STEMI) trattato con p-PCI, al fine di stimarne il ruolo predittivo nei confronti dell'*outcome* funzionale ventricolare e del rimodellamento cardiaco postinfartuale a un mese.

Materiali e metodi - È stato condotto uno studio clinico prospettico nel quale sono stati arruolati 63 pazienti (45 maschi, 18 femmine, età media 63±12,5 anni) con STEMI, trattato con p-PCI e che non avevano infarto pregresso o precedenti interventi di rivascularizzazione coronarica. I pazienti sono stati sottoposti a ecocardiogramma transtoracico entro 12 ore dall'angioplastica primaria, in pre-dimissione e a un mese di *follow-up*. Fra i vari parametri ecocardiografici, sono stati in particolare valutati lo spessore telediastolico della parete miocardica infartuata (i-EDWT), lo spessore telediastolico della parete miocardica controlaterale irrorata da un'arteria coronaria angiograficamente indenne (c-EDWT), la frazione di eiezione (FE), il *Wall Motion Score Index* (WMSI) e il volume telediastolico del ventricolo sinistro (EDV). Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il *t-test* di Student e il *test* di correlazione di Pearson.

Risultati - L'i-EDWT è aumentato significativamente in pre-dimissione, rispetto al valore evidenziato entro 12 ore dalla p-PCI, con un incremento (i-delta) di 2,65±1,82 mm ($p<0,0001$), mentre non è stata osservata alcuna variazione dello spessore della parete controlaterale (c-delta 0,17±0,35 mm, $p=ns$). L'i-EDWT in pre-dimissione e, in particolare, l'i-delta sono risultati correlati sia con la FE (correlazione inversa) che con l'EDV (correlazione diretta) misurati a un mese (i-EDWT-FE: $r=-0,3201$, $p=0,0105$; i-EDWT-EDV: $r=0,5180$, $p<0,0001$; i-delta-FE: $r=-0,5001$, $p<0,0001$; i-delta-EDV: $r=0,5954$, $p<0,0001$). L'aumento dell'i-EDWT e l'i-delta non sono invece risultati predittivi della riduzione del WMSI a un mese.

Conclusioni - Nei pazienti con STEMI trattato con p-PCI, l'aumento di spessore della parete miocardica, rilevato mediante ecocardiografia transtoracica, si realizza soltanto nella regione infartuata, avvalorando l'ipotesi che esso sia causato da edema intramiocardico e che quindi rappresenti una manifestazione del danno da ischemia-riperfusione. L'i-EDWT, e in particolare l'i-delta, sono risultati predittivi della riduzione della FE e dell'aumento dell'EDV, valutati a un mese. L'ecocardiogramma transtoracico è una metodica semplice, non invasiva e di basso costo in grado di predire in fase acuta l'*outcome* funzionale ventricolare e il rimodellamento cardiaco postinfartuale.

Parole chiave: danno da ischemia-riperfusione, STEMI, p-PCI, ecocardiografia

Background - The increase in the thickness of the infarct wall after primary angioplasty (p-PCI) is a well-known, although pathophysiologically uncertain issue. In the literature, it has been variably interpreted: on one side is considered as a positive event, due to successful reperfusion and wall stiffening with less bulging and parietal dyskinesia; according to other Authors, the increase of the infarct wall thickness instead represents a negative factor, as expression of intramyocardial edema and ischemia-reperfusion injury.

Aim - To evaluate, in patients with acute myocardial infarction (STEMI) treated with p-PCI, the predictive role of echocardiographic parameters indicative of ischemia-reperfusion injury, with regard to functional outcome and ventricular remodelling at 1 month.

Materials and methods - Sixty-three patients (45 males, 18 females, mean age 63 ± 12.5 yrs) with STEMI treated by p-PCI were enrolled. Patients with previous myocardial infarction or previous coronary revascularization were excluded. Each patient underwent transthoracic echocardiography within 12 hours from p-PCI, before hospital discharge and at 1 month follow-up. The following parameters were evaluated: end-diastolic thickness of the infarct myocardial wall (i-EDWT), end-diastolic thickness of the controlateral myocardial wall (c-EDWT), ejection fraction (EF), Wall Motion Score Index (WMSI) and left ventricular end-diastolic volume (EDV). Student's t-test and Pearson correlation test were used for statistical analysis.

Results - i-EDWT significantly increased before discharge, as compared to the value within 12 hours after p-PCI, with an increase (i-delta) of 2.65 ± 1.82 mm ($p < 0.0001$), while no change was observed in the thickness of the controlateral wall (c-delta 0.17 ± 0.35 mm, $p = \text{ns}$). i-EDWT before discharge and i-delta resulted predictive of both EF (inverse correlation) and EDV (direct correlation) at 1 month (i-EDWT-EF: $r = -0.3201$, $p = 0.0105$; i-EDWT-EDV: $r = 0.5180$, $p < 0.0001$; i-delta-EF: $r = -0.5001$, $p < 0.0001$; i-delta-EDV: $r = 0.5954$, $p < 0.0001$).

Conclusions - In patients with STEMI treated with p-PCI, myocardial wall thickening, evaluated by transthoracic echocardiography, occurs only in the infarct wall, supporting the hypothesis that it is caused by intramyocardial edema and therefore represents a manifestation of ischemia-reperfusion injury. i-EDWT, and in particular i-delta, are predictive of the reduction of EF and the increase of EDV at 1 month. Transthoracic echocardiography is a simple, non-invasive and low-cost technique, able to predict functional outcome and ventricular remodelling after an acute myocardial infarction.

Keywords: ischemia-reperfusion injury, STEMI, p-PCI, echocardiography

INTRODUZIONE

Le variazioni dello spessore delle pareti miocardiche, evidenziabili nei pazienti con infarto miocardico acuto (STEMI) trattato con interventi di rivascolarizzazione percutanea o farmacologica, hanno ricevuto interpretazioni contrastanti. Alcuni studi hanno infatti correlato l'aumento di spessore e il conseguente irrigidimento della parete infartuata con una maggiore preservazione della cinesi ventricolare¹⁻³. Altri Autori hanno invece identificato, nell'aumento di spessore dei segmenti infartuati, la manifestazione macroscopica dell'edema di parete e del danno da ischemia-riperfusion che consegue al ripristino del flusso⁴⁻⁶. Questo studio clinico si propone di indagare l'ipotesi che l'aumento di spessore della parete infartuata, valutato con ecocardiogramma nelle fasi iniziali di uno STEMI trattato con PCI primaria, sia espressione di edema intramiocardico correlato al danno da ischemia-riperfusion⁷⁻¹² e quindi sia predittivo di un peggior recupero funzionale a breve termine e di un maggior rimodellamento cardiaco postinfartuale¹³⁻¹⁴. Nello studio le variazioni dello spessore delle pareti miocardiche sono state monitorate nel tempo mediante ecocardiografia transtoracica, al fine di ottenere un indice predittivo semplice, riproducibile e facilmente indagabile della funzione ventricolare sinistra (valutata mediante la frazione di eiezione e il *wall motion*

score index- WMSI) e del rimodellamento ventricolare postinfartuale (valutato mediante stima del volume ventricolare)¹⁵.

MATERIALI E METODI

Sono stati considerati eleggibili nello studio pazienti con infarto miocardico acuto con evidenza elettrocardiografica di sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza¹⁶, trattato con intervento di rivascolarizzazione percutanea primaria (PCI primaria) entro 12 ore dall'inizio dei sintomi¹⁷. Sono stati considerati criteri di esclusione: sintomi insorti da più di 12 ore; pregresso infarto del miocardio; blocco di branca sinistra preesistente; cardiomiopatia ipertrofica o ipertrofia ventricolare sinistra secondaria con spessori parietali >12 mm in telediastole; valvulopatia mitralica o aortica di entità almeno moderata; pazienti con cattiva finestra acustica.

In ogni paziente arruolato nello studio sono stati valutati, mediante ecocardiogramma transtoracico, alcuni indici ecocardiografici bidimensionali (B-mode), monodimensionali (M-mode) e PW-CW Doppler. I parametri ecocardiografici sono stati ottenuti entro 12 ore dall'intervento di rivascolarizzazione, alla dimissione e al controllo a un mese.

Acquisizione dei dati

I pazienti sono stati sottoposti in fase acuta (entro 12 ore dall'intervento di rivascolarizzazione coronarica percutanea), al momento della dimissione e a un mese di *follow-up* a visita cardiologica completa, esami di laboratorio, elettrocardiogramma a 12 derivazioni ed ecocardiogramma.

I dati ecocardiografici sono stati acquisiti mediante ecocardiografo portatile Vivid i (GE Healthcare con sonda 3.5 MHz) ECG-gated, con acquisizione delle immagini in finestra parasternale asse lungo, parasternale asse corto (a livello dei piani valvolare, medio-papillare e apicale) e apicale (4, 2 e 5 camere). L'acquisizione delle immagini è stata effettuata con paziente in decubito supino e laterale sinistro. Il *timing* dell'acquisizione è stato entro 12 ore dall'intervento di rivascolarizzazione primaria, in pre-dimissione e al controllo a un mese. In particolare, sono state eseguite le misurazioni dello spessore parietale ventricolare in bidimensionale e in M-mode sia nei segmenti miocardici di pertinenza dell'arteria coronaria responsabile dell'infarto sia nei segmenti controlaterali perfusi da un'arteria angiograficamente indenne, utilizzati come controllo. Per l'analisi della cinetica è stato utilizzato il modello di segmentazione standard del ventricolo sinistro a 17 segmenti e i segmenti interessati sono stati zoomati con acquisizione degli spessori ventricolari in M-mode, che risulta la tecnica in grado di fornire la

maggiore definizione del bordo endocardico e quindi la migliore accuratezza nelle misurazioni della parete ventricolare.

Sono stati valutati i seguenti parametri ecocardiografici¹⁸⁻²⁰: spessore ventricolare telediastolico, sia della parete infartuata (i-End *diastolic wall thickness*: i-EDWT), sia delle pareti remote (c-End *diastolic wall thickness*: c-EDWT); frazione di eiezione ventricolare sinistra calcolata mediante il metodo di Simpson (FE); volume telediastolico ventricolare sinistro (EDV); WMSI valutato nel modello a 17 segmenti ventricolari.

Analisi statistica

Le variabili continue sono espresse come media $\pm$ deviazione standard (DS). La significatività statistica delle differenze tra gruppi di variabili continue è stata analizzata mediante il *test t* di Student per dati appaiati e mediante analisi della varianza per misure ripetute con correzione di Bonferroni. La predittività dei dati di fase acuta verso i dati di *follow-up* è stata analizzata mediante il *test* di correlazione di Pearson. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il programma commerciale GraphPad Prism Version 5.0.

RISULTATI

Il campione esaminato è costituito da 63 pazienti (45 maschi, 18 femmine), di età compresa tra 36 e 89 anni (media 63 ± 12 anni). Il sopraslivellamento medio del tratto ST al momento della diagnosi era di $4,72 \pm 2,1$ mm. Il tempo precoronarico medio (tempo dall'inizio dei sintomi al primo gonfiaggio del pallone da angioplastica) è stato di 220 ± 224 minuti. Le caratteristiche generali della popolazione sono riportate nella tabella 1.

La prevalenza dei fattori di rischio nella popolazione arruolata nello studio è illustrata nella figura 1: il 56% dei pazienti aveva un'ipertensione arteriosa, il 59% è

Tabella 1 - Caratteristiche generali della popolazione in studio

Numero di pazienti	63
Età (anni)	$63 \pm 12,5$
Sesso maschile (%)	45 (72%)
Ritmo sinusale all'ingresso (%)	55 (87%)
PA sistolica all'ingresso (mmHg)	$127 \pm 20,4$
PA diastolica all'ingresso (mmHg)	$72,4 \pm 2,1$
Sopraslivellamento ST (mm)	$4,7 \pm 2,1$
Tempo precoronarico (min)	$219,7 \pm 223,6$

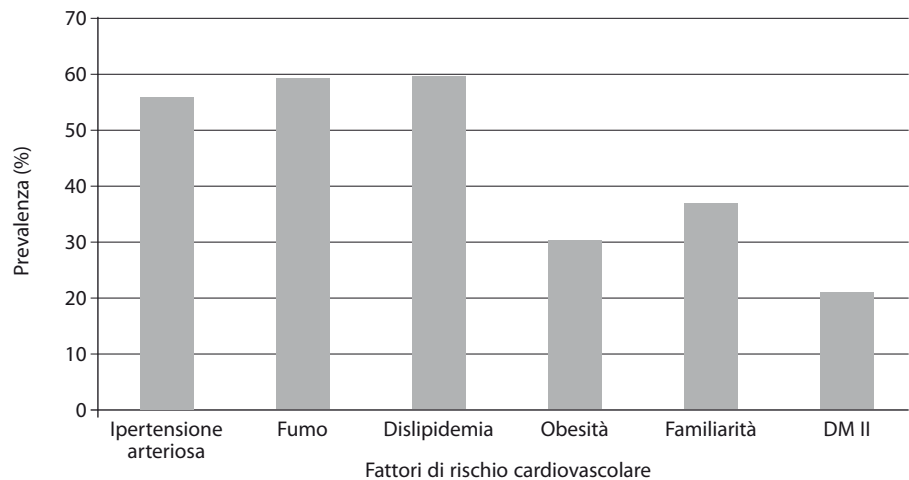


Figura 1 - Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con STEMI.

risultato fumatore, il 58% aveva dislipidemia, il 30% era obeso, il 37% presentava familiarità per cardiopatia ischemica e il 21% dei pazienti era affetto da diabete mellito di tipo II. Il fumo di sigaretta si è presentato come unico fattore di rischio in due pazienti, così come l'ipertensione arteriosa; la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa sono risultati, tra tutti i fattori di rischio considerati, quelli più frequentemente combinati (21 pazienti). Un paziente presentava una storia di abuso di cocaina.

Per ciò che riguarda gli esami di laboratorio, i valori medi di picco degli indici di miocardiocitonecrosi, per i quali è stata riscontrata una notevole variabilità interindividuale, sono risultati $1,777 \pm 2,747$ ng/l per la troponina HS e 170 ± 184 ng/ml per la creatinfosfochinasi MB.

La sede dell'IMA è riportata nella tabella 2: come risulta evidente, la maggior parte degli infarti (59%) aveva sede inferiore.

L'estensione della coronaropatia è mostrata nella tabella 3: la maggior parte dei pazienti (63,5%) presentava all'indagine coronarografica una malattia coronarica monovasale. Nel 30,2% dei pazienti la coronaropatia risultava bivasale e nel 4,8% trivasale. Solo un paziente (di sesso femminile) aveva coronarie prive di stenosi significative. Dei 40 pazienti affetti da coronaropatia monovasale, il 55% presentava occlusione dell'arteria coronaria destra, il 40% dell'arteria discendente anteriore e il 5% dell'arteria

circonflessa. Dal punto di vista terapeutico, nel 77,8% dei pazienti è stato impiantato uno *stent* a rilascio di farmaco (DES) e nel 20,7% dei pazienti uno *stent* metallico (BMS).

Tabella 2 - Sede dello STEMI

Sede dell'IMA	Pazienti	%
Globale	63	100
STEMI inferiore	37	58,7
STEMI anteriore	26	41,3

Tabella 3 - Caratteristiche angiografiche

	Pazienti	%
Globale	63	100
CAD monovasale	40	63,5
CAD bivasale	19	30,2
CAD trivasale	3	4,8
Coronarie indenni	1	1,5
DES	49	77,8
BMS	13	20,7
Nessuno <i>stent</i>	1	1,4

Tabella 4 - Dati ecocardiografici (WMSI, FE e EDV)

Dati ECO	12 ore	Pre-dimissione	1 mese
WMSI	1,56 ± 0,30	1,37 ± 0,28	1,25 ± 0,24
FE (%)	46 ± 8,19	50 ± 7,08	53 ± 7,57
EDV (ml)		95,76 ± 18	126,7 ± 23,15

L'incremento dei valori medi della FE a un mese e la riduzione dei valori medi del WMSI a un mese sono espressione del recupero della funzione ventricolare postinfartuale; l'aumento dei valori medi dell'EDV a un mese è espressione del rimodellamento cardiaco postinfartuale.

Dati ecocardiografici

I dati ecocardiografici relativi a FE, WMSI e EDV sono riportati nella tabella 4 e nella figura 2. Nei pazienti esaminati è stato evidenziato un recupero

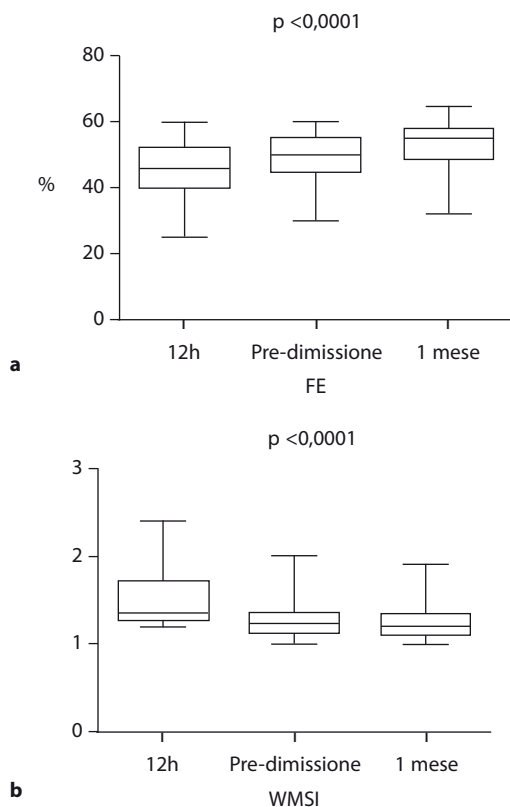


Figura 2 - Variazione della FE media (a): l'incremento progressivo della FE nei pazienti con STEMI è espressione del recupero della funzione contrattile alla dimissione e a un mese; variazione del WMSI medio (b): la riduzione progressiva del WMSI è espressione del miglioramento della cinesi ventricolare sinistra.

progressivo della funzione contrattile, dimostrabile mediante l'analisi sia della frazione di eiezione (FE) sia del WMSI. Come mostrato nella tabella 4, la FE media è risultata $46 \pm 8\%$ all'ingresso, $50 \pm 7\%$ in pre-dimissione e $53 \pm 8\%$ a un mese ($p < 0,0001$ ingresso *vs* pre-dimissione; $p < 0,001$ pre-dimissione *vs* un mese; $p < 0,0001$ ingresso *vs* un mese). La tabella 4 mostra anche la progressiva riduzione del WMSI medio che, da $1,56 \pm 0,3$ entro le 12 ore dalla procedura di rivascolarizzazione, si è ridotto a $1,37 \pm 0,28$ in pre-dimissione e ulteriormente a $1,25 \pm 0,24$ a un mese ($p < 0,0001$ per ognuno dei tre confronti). Il volume telediastolico ventricolare sinistro (EDV) è stato valutato in pre-dimissione e a un mese di *follow-up*. Nei pazienti arruolati nello studio, come mostrato nella tabella 4, l'EDV medio è aumentato da 96 ± 18 ml in pre-dimissione a 127 ± 23 ml a un mese ($p < 0,0001$). L'aumento del volume telediastolico, espressione del rimodellamento cardiaco postinfartuale, è stato evidenziato in 58 pazienti su 63. Parallelamente alla dilatazione e al rimodellamento, è stata anche dimostrata una correlazione inversa tra l'aumento del volume telediastolico e il peggioramento della funzione ventricolare sinistra, come mostrato nella figura 3 che illustra la relazione inversa tra EDV e FE a un mese.

Fra i dati ecocardiografici analizzati, è stato valutato in particolare lo spessore telediastolico della parete miocardica infartuata (i-EDWT) e la sua variazione

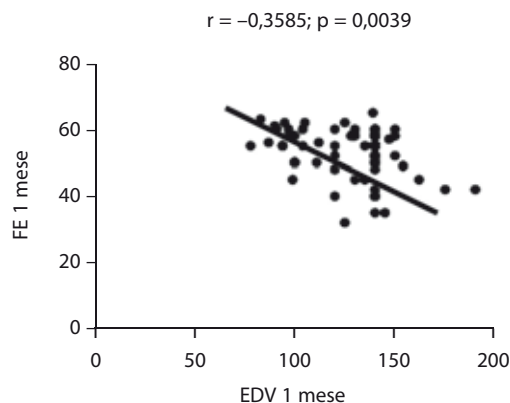


Figura 3 - Relazione fra EDV e FE nei pazienti con STEMI. La relazione inversa tra l'EDV e la FE misurati a un mese è espressione del rimodellamento cardiaco negativo postinfartuale.

fra la fase acuta e la fase pre-dimissione (i-delta). Nella maggior parte dei pazienti (57 su 63 pazienti) si è realizzato l'aumento di spessore della parete infartuata. L' i-EDWT è risultato $10,1 \pm 1,3$ mm all'ingresso e $12,73 \pm 1,8$ mm in pre-dimissione, con un i-delta medio di $2,6 \pm 1,8$ mm ($p < 0,0001$).

Nel *follow-up* a un mese l'i-EDWT medio si è nuovamente ridotto, fino a tornare a valori simili alla fase acuta ($10,08 \pm 1,3$). La variazione dell' i-EDWT è mostrata nella figura 4.

L'EDWT è stato valutato anche a carico dei segmenti cardiaci remoti rispetto alla parete infartuata (c-EDWT). A differenza dei segmenti infartuati, nei segmenti remoti non è stata evidenziata alcuna variazione di spessore telediastolico: il c-EDWT è rimasto infatti invariato in pre-dimissione ($9,6 \pm 1,3$ mm) e a un mese ($9,5 \pm 1,2$ mm) rispetto alla fase acuta ($9,6 \pm 1,3$ mm) ($p = ns$).

Come mostrato nella figura 5, i valori di i-delta e c-delta differiscono quindi notevolmente ($2,65$ mm nell'area infartuata e $0,17$ mm nell'area di controllo; $p < 0,0001$). L'aumento dello spessore telediastolico si verifica quindi solo nella parete infartuata, confermando l'ipotesi che esso sia l'espressione indiretta dello sviluppo in tale regione, precedentemente sottoposta a procedura di rivascolarizzazione percutanea, dell'edema da ischemia-riperfusion.

Correlazione fra spessori di parete, funzione cardiaca e volume ventricolari

Nella figura 6 sono illustrate le correlazioni fra lo spessore telediastolico della parete infartuata in pre-dimissione, sia come valore assoluto (i-EDWT), sia come variazione rispetto all'ingresso (i-delta) e la frazione di eiezione a un mese.

È stato in particolare evidenziato che fra i-EDWT in pre-dimissione e FE a un mese sussiste una relazione inversa in quanto l'aumento dell'i-EDWT in pre-dimissione è risultato predittivo della riduzione della FE a un mese ($r = -0,3201$; $p = 0,0105$). Per quanto riguarda l'i-delta, anche questo indice è risultato

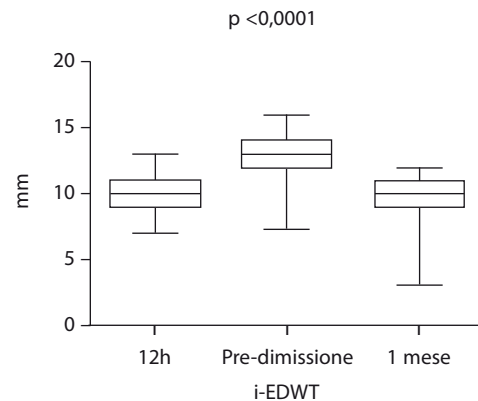


Figura 4 - Variazione dello spessore telediastolico della parete infartuata: il valore massimo di i-EDWT è stato rilevato in pre-dimissione, mentre a un mese è stata evidenziata una riduzione fino a valori simili a quelli in fase acuta.

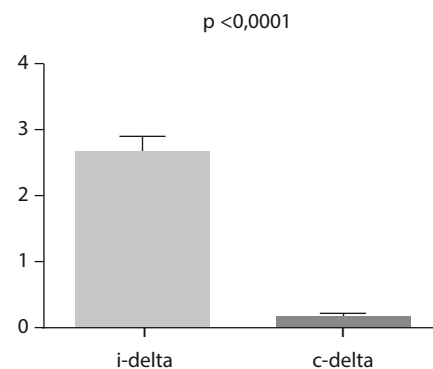


Figura 5 - Differenza fra i-delta e c-delta: l'assenza di aumento di spessore nella parete di controllo (c-delta) rende verosimile l'ipotesi che l'aumento di spessore nella parete infartuata (i-delta) sia espressione dell'edema miocardico da ischemia-riperfusion.

predittivo della riduzione della FE, in misura statisticamente ancor più significativa ($r = -0,5001$; $p < 0,0001$).

I valori di i-EDWT in pre-dimissione e i-delta sono stati inoltre correlati con il volume ventricolare a un mese (figura 7). I dati ottenuti dimostrano in questo caso una correlazione diretta in quanto sia i-EDWT in pre-dimissione ($r = 0,5180$; $p < 0,0001$) e soprattutto i-delta ($r = 0,5954$; $p < 0,0001$) sono risultati predittivi dell'aumento di EDV a un mese. Non è stata invece evidenziata alcuna correlazione tra i-EDWT ($p = 0,9740$) e i-delta ($p = 0,5643$) e il WMSI valutato a un mese.

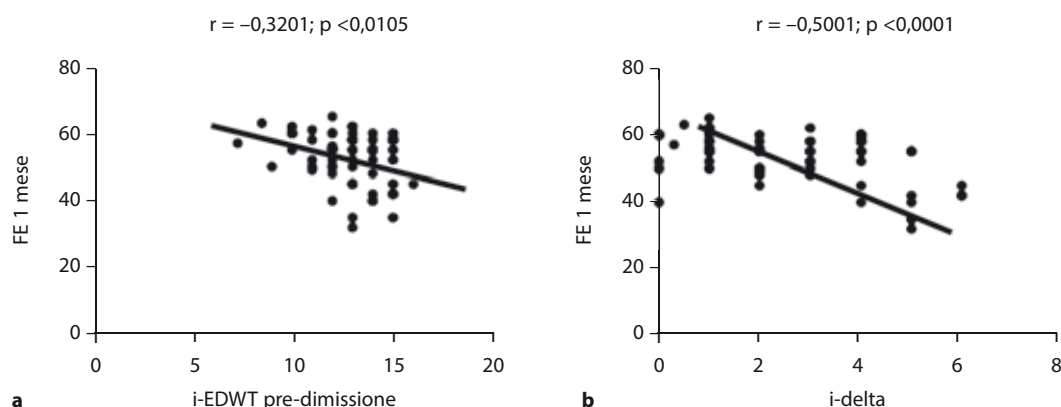


Figura 6 - Correlazione inversa tra i-EDWT in pre-dimissione e FE a un mese (a) e tra i-delta e FE a un mese (b).

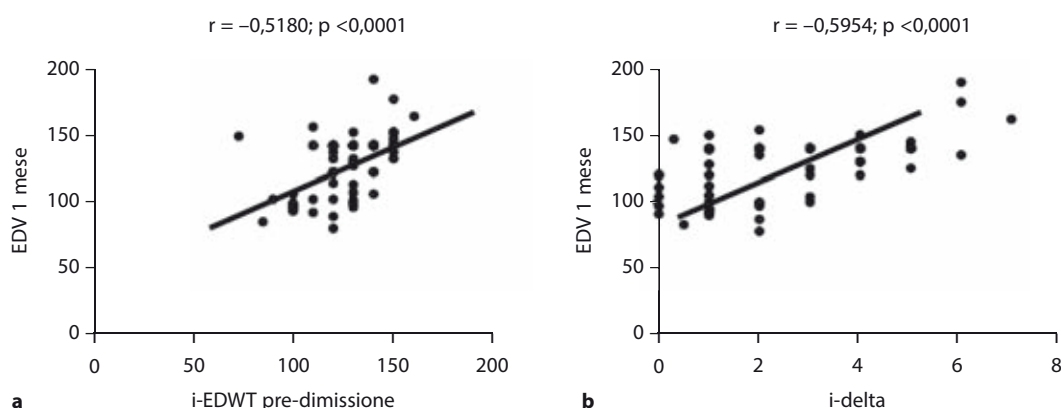


Figura 7 - Correlazione diretta tra i-EDWT in pre-dimissione e EDV a un mese (a) e tra i-delta e EDV a un mese (b).

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio hanno confermato, nei pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria, il precoce e progressivo incremento dello spessore telediastolico della parete miocardica infartuata, che si verifica nei primi giorni dopo la fase acuta⁴⁻⁶. Tale incremento raggiunge il livello massimo da 7 a 10 giorni dopo l'angioplastica primaria ed è di entità tale da poter essere visualizzato e quantitativamente valutato con ecocardiografia transtoracica¹⁵. L'aumento di spessore è presente soltanto nei segmenti miocardici infartuati e non è evidenziabile nelle regioni remote, utilizzate come controllo. Questa osservazione rende verosimile l'ipotesi che l'aumento di spessore della parete infartuata sia sostenuto da edema intramio-

dico secondario al danno da ischemia-riperfusion¹¹⁻¹². La riduzione a un mese dello spessore della parete infartuata, dopo il raggiungimento del massimo ispessimento in pre-dimissione, è espressione della progressiva risoluzione dell'edema e della formazione della cicatrice postinfartuale.

Le variazioni dello spessore di parete sono risultate di entità tale da essere rilevabili con ecocardiogramma transtoracico. Tale metodica diagnostica, essendo in grado di quantizzare l'ispessimento postinfartuale precoce del miocardio, è dunque una tecnica utilizzabile per la stima non invasiva del danno da ischemia-riperfusion¹⁵.

I dati ottenuti in questo studio hanno inoltre dimostrato che lo spessore telediastolico della parete ventricolare infartuata (i-EDWT), valutato prima della

dimissione e, in misura statisticamente ancora più significativa, l'aumento dell'i-EDWT in pre-dimissione (i-delta) correlano inversamente con la frazione di eiezione a un mese. Infatti, i pazienti in cui si è verificato l'incremento maggiore dell'i-EDWT in pre-dimissione hanno evidenziato i valori più bassi di frazione di eiezione a un mese. Essendo la FE un buon indicatore della funzione ventricolare, si può concludere che maggiore è l'aumento di spessore della parete ventricolare in fase precoce, peggiore sarà l'*outcome* funzionale del ventricolo a medio termine. Al contrario, i pazienti con infarto miocardico acuto che presentano un minore aumento di spessore della parete ventricolare infartuata tra l'ingresso e la pre-dimissione, hanno migliori probabilità di preservazione della FE nel *follow-up* a un mese. Dopo un infarto miocardico trattato mediante angioplastica primaria, l'incremento dello spessore ventricolare sembra dunque in grado di predire il successivo peggioramento della funzione ventricolare e questo avvalorata la teoria che considera l'aumento di spessore un indicatore del danno da ischemia-riperfusion e quindi un fattore negativo per l'*outcome* del paziente⁴⁻⁶.

Questo studio ha inoltre dimostrato una correlazione diretta tra l'aumento di spessore della parete infartuata e il volume ventricolare telediastolico (EDV) a un mese. Essendo l'EDV un indicatore di rimodellamento cardiaco, si può concludere che l'aumento di spessore della parete ventricolare infartuata correla direttamente, e quindi è in grado di predire, un maggiore rimodellamento cardiaco negativo post-infartuale^{14, 20}.

La variazione precoce dell'i-EDWT (i-delta), quale parametro indicatore del danno da ischemia-riperfusion e predittore in acuto del rimodellamento cardiaco postinfartuale, gode di indubbi vantaggi in termini di semplicità, non invasività, ripetibilità e costi. Ha tuttavia il limite di essere un indice indiretto, non consentendo di dimostrare con certezza la natura dell'aumento di spessore. Un altro limite è rappresentato dalla difficoltà di misurare con precisione, mediante tecnica ecocardiografica, lo spessore miocardico nelle pareti dove non è possibile un allineamento adeguato del fascio ultrasonoro e quindi l'utilizzo

della tecnica M-mode. La metodica di elezione per la valutazione dell'edema intramiocardico e per la misura degli spessori di tutte le pareti ventricolari è la risonanza magnetica nucleare cardiaca, che però presenta problematiche di tipo sia clinico sia organizzativo in fase acuta¹². La grande rapidità di esecuzione dell'esame ecocardiografico e la sua relativa semplicità, unitamente alla diffusione capillare in centri di ogni livello dell'ecocardiografia transtoracica, rendono in definitiva il delta di i-EDWT, valutato ecocardiograficamente, un indice più facilmente utilizzabile, anche se indiretto, per la stima dell'edema di parete e del danno da ischemia-riperfusion nei pazienti con infarto miocardico acuto.

Bibliografia

1. Biagini E, Galema TW, Schinkel AF, et al. Myocardial wall thickness predicts recovery of contractile function after primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(8): 1489-93.
2. Baks T, van Geuns RJ, Biagini E, et al. Effects of primary angioplasty for acute myocardial infarction on early and late infarct size and left ventricular wall characteristics. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 40-4.
3. Merli E, Sutherland GR, Bijnens B, et al. Usefulness of changes in left ventricular wall thickness to predict full or partial pressure reperfusion in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 102(3): 249-56.
4. Pislaru C, Bruce CJ, Seward JB, Greenleaf JF. Distinctive changes in end-diastolic wall thickness and postsystolic thickening in viable and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(8): 855-62.
5. Turschner O, D'hooge J, Dommke C, et al. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury. *Eur Heart J* 2004 May; 25(9): 794-803.
6. Streb W, Marciniak M, Claus P, et al. Full or pressure limited reperfusion of an acute myocardial infarct results in a different wall thickness and deformation of the distal myocardium. Implications for clinical reperfusion strategies. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(4): 458-65.
7. Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C Jr, Reimer KA. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res* 1985; 56(2): 262-78.
8. Buja LM. Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14(4): 170-5.
9. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105(20): 2332-6.
10. Garcia-Dorado D, Oliveras J. Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury? *Cardiovasc Res* 1993; 27(9): 1555-63.
11. Bijnens B, Sutherland GR. Myocardial oedema: a forgotten entity essential to the understanding of regional function after ischaemia or reperfusion injury. *Heart* 2008; 94(9): 1117-9.
12. Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, et al. Edema as a very early marker

- for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(14): 1194-201.
13. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res* 2009; 81(3): 482-90.
14. Lobo-Grudzien K, Kowalska A, Brzezinska B, et al. Early predictors of adverse left ventricular remodelling after myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Cardiol J* 2007; 14(3): 238-45.
15. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE et al. ACCF/ ASE / AHA/ ASNC/ HFS/ HRS/ SCAI/ SCCM/ SCCT/ SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(9): 1126-66.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC/ ACCF/ AHA/ WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial infarction: Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2551-67.
17. Bhatt DL. Timely PCI for STEMI: still the treatment of choice. *N Eng J Med* 2013; 368(15): 1446-7.
18. Bourdillon PD, Broderick TM, Sawada SG, et al. Regional wall motion index for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: comparison with global wall motion index. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2(6): 398-407.
19. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College

- of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7(2): 79-108.
20. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997; 18(3): 507-13.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Francesco Galli

U.O. Malattie Cardiovascolari 1° Universitaria

Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Via Paradisa 2

56124 Pisa

E-mail: francesco.g885@gmail.com

Gestione clinica dell'ipertensione arteriosa in Italia

Clinical management of hypertension in Italy

Giuliano Tocci^{1,2}, Andrea Ferrucci¹, Chiara Rossi¹, Allegra Battistoni¹,
Jasmine Passerini¹, Giovanni Battista Zito³, Massimo Volpe^{1,2}

¹*Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Università di Roma Sapienza, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma*

²*IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

³*Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA), Roma*

Abstract

Il controllo dell'ipertensione arteriosa rappresenta un obiettivo difficile da raggiungere nella pratica clinica quotidiana. La percentuale di pazienti affetti da questa patologia, in trattamento farmacologico, che raggiunge un controllo efficace e persistente dei valori pressori, si attesta intorno al 30% in Italia. Tale scarso controllo dei valori di pressione arteriosa (PA) si traduce in un rischio ancora persistentemente e inaccettabilmente elevato di sviluppare complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari, in particolare ictus cerebrale.

Le ragioni di questo scarso controllo dei valori di PA sono diverse, in parte riconducibili a fattori legati al medico (scarsa conoscenza e applicazione delle linee guida, inerzia clinica, impiego eccessivo di monoterapie, spesso a dosaggio non adeguato, uso di terapie di associazione non razionali, limitazioni prescrittive imposte dal sistema regolatorio in ambito di prescrizioni sanitarie) e in parte a fattori riconducibili al paziente (presenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolare concomitanti, alterazioni metaboliche, stili di vita non favorevoli, scarsa aderenza e persistenza alla terapia farmacologica prescritta). L'analisi approfondita di questi fattori potrebbe contribuire in modo importante a migliorare la gestione ambulatoriale e clinica dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa a diverso profilo di rischio cardiovascolare.

Nel 2008 è stata condotta un'indagine clinica sulle abitudini e le preferenze nell'ambito della gestione clinica dell'ipertensione arteriosa e della prevenzione dell'ictus cerebrale in Italia. Tale studio, che si basava sulla somministrazione di un questionario anonimo rivolto ai medici cardiologi afferenti alle Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA), ha fornito diversi spunti interessanti di riflessione sulle modalità di gestione clinica di queste patologie. Gli obiettivi principali del presente articolo di rassegna della letteratura sono quelli di considerare tali risultati alla luce delle raccomandazioni delle recenti edizioni delle linee guida internazionali per l'ipertensione arteriosa e introdurre una nuova edizione dello studio da condurre nel 2014.

Parole chiave: ipertensione arteriosa, ictus cerebrale, terapia antipertensiva, studio osservazionale, Italia

Control of hypertension represents a difficult-to-achieve target in daily clinical practice. Proportion of treated hypertensive patients who achieve effective and sustained blood pressure (BP) control is about 30% in Italy. Such poor BP control rate leads to a persistently and unacceptable high risk of developing major cardiovascular and cerebrovascular complications, particularly ischemic stroke, in hypertensive patients, even if treated.

Several reasons can be advocated to explain such poor BP control, some of which related to treating physicians (poor adherence to guidelines' recommendations, clinical inertia, large use of monotherapies, often at low dose, use of non-rational combination therapies, prescriptive limitations due to regulatory rules of national or local Health Care System) and some others related to treated outpatients (concomitant presence of multiple risk factors, metabolic abnormalities, unhealthy life-styles, poor adherence and persistence to prescribed medications). Comprehensive analysis of these factors may contribute to improve clinical management of hypertensive outpatients at different cardiovascular risk profile.

In 2008 we performed a clinical survey on physicians' attitudes and preferences in the clinical management of hypertension in Italy. This survey, which was based on the administration of a survey questionnaire to cardiologists afferent to *Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA)*, produced different relevant information on how Italian physicians approach the clinical management of hypertension. The primary aims of this review article are to analyse these findings in the light of new international hypertension guidelines and to introduce a new edition of the clinical survey, to be ruled out within 2014.

Key words: hypertension, stroke, antihypertensive therapy, observational study, Italy

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio modificabili, la cui presenza è correlata in modo significativo, indipendente e progressivo con un aumento del rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari¹. Di contro, un trattamento efficace dell'ipertensione arteriosa riduce in modo sostanziale il rischio di sviluppare tali complicanze²⁻⁵. Tuttavia, il controllo della pressione arteriosa (PA) rimane largamente insoddisfacente nella maggior parte dei Paesi occidentali, tra cui anche l'Italia.

Recenti analisi dei dati raccolti a livello europeo sul controllo della PA hanno, infatti, dimostrato come solamente nel 20-30% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico vengano raggiunti gli obiettivi pressori raccomandati⁶⁻⁹.

Nel nostro Paese, un'analisi di studi osservazionali, disponibili dal 2000 al 2005, ha confermato questa tendenza, riportando come – su oltre 52.000 pazienti – circa il 39% mostrava ipertensione arteriosa di grado 1 e circa il 32% ipertensione arteriosa di grado 2¹⁰. Una successiva analisi, che ha preso in considerazione studi condotti in Italia dal 2005 al 2011 e che ha incluso circa 160.000 pazienti con ipertensione arteriosa seguiti prevalentemente nell'ambito della Medicina Generale, ha dimostrato come solo il 57% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa fosse adeguatamente trattato e di questi solo il 37% raggiungesse un controllo efficace dei valori pressori in terapia¹¹.

Tali osservazioni confermano, peraltro, come il controllo della PA nella popolazione di pazienti affetta da ipertensione arteriosa sia ancora largamente insufficiente e sottolineano la necessità di intraprendere interventi multidisciplinari, volti a migliorare il controllo della PA in Italia.

Le ragioni che possono essere chiamate in causa per spiegare lo scarso controllo dei valori di PA sono diverse, non del tutto identificabili e in parte riconducibili a fattori sia legati al medico (scarsa conoscenza e applicazione delle linee guida, inerzia clinica, impiego eccessivo di monoterapie, spesso a dosag-

gio inadeguato, uso di terapie di associazione non razionali, limitazioni imposte dal sistema regolatorio nazionale o locale in ambito di prescrizioni sanitarie) sia riconducibili al paziente (presenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolare e metabolico concomitanti, stili di vita non favorevoli, scarsa aderenza e persistenza alla terapia farmacologica prescritta)¹². L'analisi di questi fattori potrebbe contribuire in modo importante a migliorare la gestione ambulatoriale e clinica dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa a diverso profilo di rischio cardiovascolare¹³.

Nel 2008 è stato condotto uno studio sulle abitudini e le preferenze nell'ambito della gestione clinica dell'ipertensione arteriosa e della prevenzione dell'ictus cerebrale in Italia¹⁴. Tale studio, che si basava sulla somministrazione di un questionario anonimo rivolto ai cardiologi afferenti alle *Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali* (ARCA)¹⁴, ha fornito diversi spunti interessanti di riflessione sulle modalità di gestione clinica dell'ipertensione arteriosa in Italia, anche al fine di ridurre l'incidenza delle comorbidità correlate alla presenza di valori pressori elevati.

Lo scopo del presente articolo di rassegna della letteratura è quello di considerare tali risultati alla luce delle raccomandazioni delle recenti edizioni delle linee guida internazionali per l'ipertensione arteriosa¹⁵ e introdurre una nuova edizione dello studio da condurre nel 2014.

RISULTATI PRINCIPALI DELLO STUDIO CONDOTTO SUI CARDIOLOGI AMBULATORIALI

Metodologia dello studio

La metodologia dello studio è stata precedentemente descritta¹⁴. In breve, lo studio è stato condotto mediante la somministrazione in forma anonima di un questionario predefinito a un gruppo di cardiologi ambulatoriali, operanti su tutto il territorio nazionale italiano.

I medici che hanno aderito a questo studio, in forma

volontaria e senza il riconoscimento di alcun tipo di compenso, afferivano alla comunità di medici membri delle *Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali* (ARCA).

I medici sono stati invitati a contribuire allo studio tramite un messaggio di posta elettronica (e-mail), contenente una lettera aperta e una copia del questionario.

Il questionario, che comprendeva 15 domande a risposta multipla, è stato preparato appositamente per gli obiettivi dello studio dal personale afferente al Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Ipertensione Arteriosa, Struttura Complessa di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma Sapienza, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma, che ha agito come centro coordinatore.

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di analizzare le principali aree della gestione clinica dell'ipertensione arteriosa e della prevenzione dell'ictus cerebrale.

Tra gli oltre 2500 membri iscritti al momento dell'esecuzione dello studio, 900 soggetti sono stati selezionati sulla base della loro pratica clinica (media di almeno 60 pazienti a settimana); nell'ambito di tale gruppo, sono stati identificati i soggetti che avevano fornito un indirizzo di posta elettronica valido e attivo e sono stati, quindi, inviati 250 messaggi di posta elettronica, contenenti l'invito a compilare il questionario allegato e a rispondere in modo anonimo inviando i risultati alla Segreteria della Società. I questionari raccolti sono stati, infine, trasmessi per la revisione dei dati e l'analisi statistica.

Complessivamente, un totale di 203 cardiologi (81,2% del campione) ha fornito risposte complete a tutte le 15 domande; l'indagine ha pertanto generato un totale di 3000 risposte valide, le quali riflettono approssimativamente una pratica ambulatoriale di circa 12.000 pazienti a settimana.

Il questionario è stato somministrato nel periodo compreso tra aprile e maggio 2007; i risultati dello studio sono stati pubblicati nel febbraio 2009¹⁴. Il questionario originale 2007 è riportato nell'Appendice 1. La nuova edizione del questionario 2014 è riportata in Appendice 2.

Risultati dello studio

Prevalenza dell'ipertensione arteriosa e priorità nella pratica clinica

I cardiologi ambulatoriali inclusi nello studio hanno confermato che l'ipertensione arteriosa rappresenta una condizione estremamente frequente nella loro pratica clinica quotidiana; in particolare, oltre la metà dei medici ha dichiarato che più del 50% dei loro pazienti ambulatoriali è affetto da tale condizione clinica, mentre circa la metà dei medici ha riportato come tale patologia sia presente nel 30-50% dei propri pazienti ambulatoriali (figura 1) [domanda n. 01].

I cardiologi hanno riportato le seguenti priorità cliniche nella gestione clinica di tale condizione clinica: raggiungimento degli obiettivi pressori raccomandati (34,8%), prevenzione o regressione del danno d'organo correlato all'ipertensione arteriosa (24,6%), correzione dei fattori di rischio (9,8%) e riduzione del rischio cardiovascolare globale (9,8%) (figura 2) [domanda n. 03]. Altri interventi, tra cui la corretta stratificazione del rischio cardiovascolare globale individuale, la verifica dell'aderenza e della tollerabilità della terapia farmacologica prescritta, le modificazioni dello stile

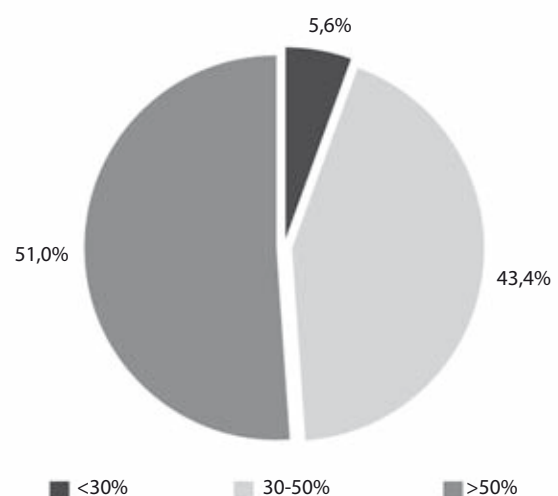


Figura 1 - Quanti pazienti con ipertensione arteriosa vede nella sua pratica clinica? [domanda n. 01]. Derivata da referenza 14.

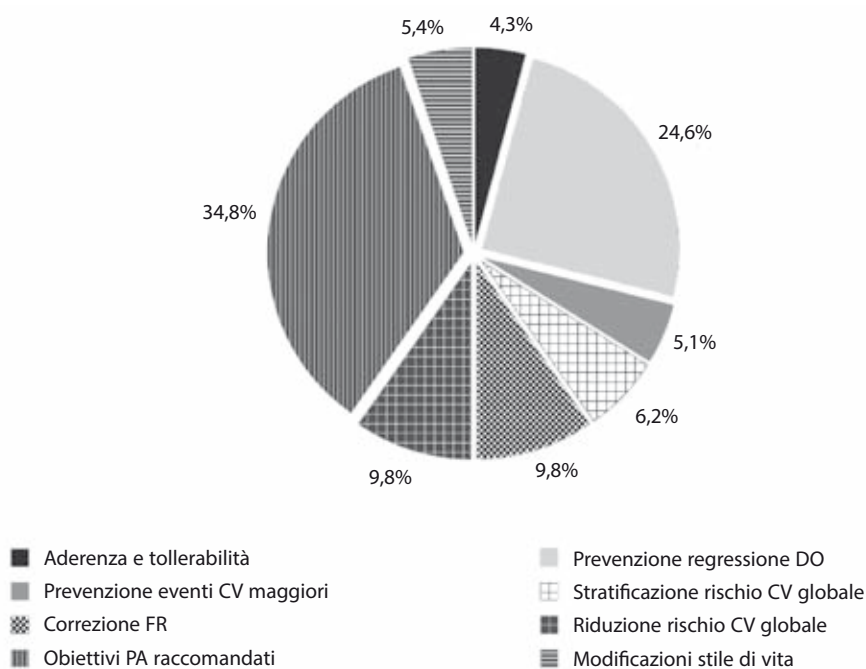


Figura 2 - Qual è la vostra priorità nella gestione clinica di ipertensione arteriosa? [domanda n. 03]. Derivata da referenza 14.

di vita e la prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori, sono stati giudicati meno prioritari da parte dei cardiologi inclusi nello studio.

Controllo dei valori pressori nei pazienti ambulatoriali con ipertensione arteriosa

È interessante notare come quasi la totalità dei cardiologi ambulatoriali inclusi nello studio abbia riferito di raggiungere un tasso sorprendentemente elevato di controllo dei valori pressori nei loro pazienti affetti da ipertensione arteriosa (figura 3) [domanda n. 02]. Il raggiungimento dei valori pressori raccomandati (definiti al momento dello studio per valori di PA <140/90 mmHg nella popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa e 130/80 mmHg nei pazienti con ipertensione arteriosa e diabete mellito o a elevato rischio cardiovascolare¹⁶⁻¹⁷) è stato, infatti, riportato in una percentuale superiore al 50% dei pazienti da circa il 45% dei medici, e in una percentuale compresa tra 25-50% da circa il 46% dei medici. Solo una minoranza ha riferito un tasso di controllo della PA in linea con le stime più comunemente riportate negli studi clinici italiani¹⁰⁻¹¹.

Profilo cardiovascolare globale nei pazienti ambulatoriali con ipertensione arteriosa

Come mostrato nella figura 4 [domanda n. 04], l'obesità è stata riportata come il più frequente fattore

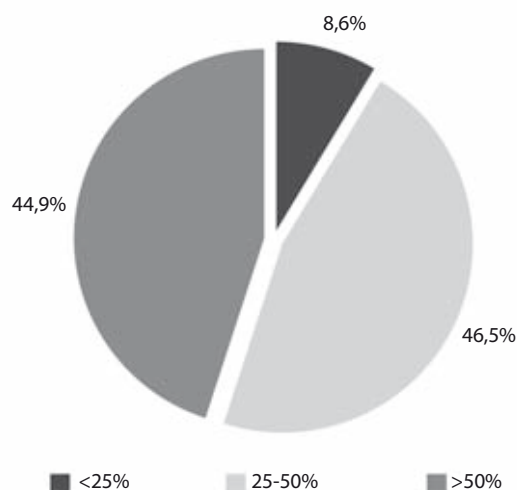


Figura 3 - In che percentuale di pazienti con ipertensione arteriosa raggiunge gli obiettivi pressori raccomandati? [domanda n. 02]. Derivata da referenza 14.

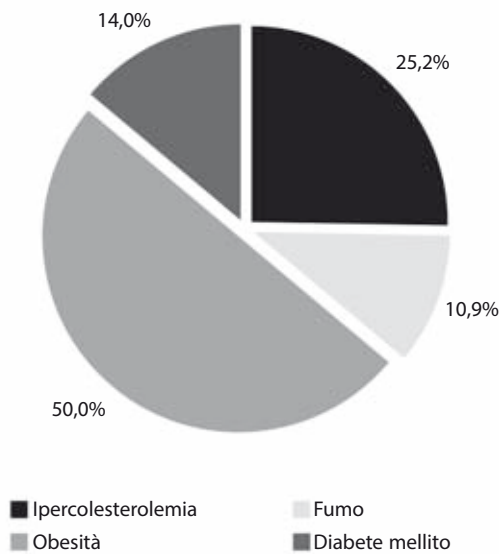


Figura 4 - Qual è il più frequente fattore di rischio CV nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? [domanda n. 04]. Derivata da referenza 14.

di rischio cardiovascolare aggiuntivo (50,0%) nella popolazione di pazienti con ipertensione arteriosa seguiti dai cardiologi ambulatoriali inclusi nello studio, seguita dalla ipercolesterolemia (25,2%), dal diabete mellito (14,0%) e dal fumo (10,9%).

La prevalenza stimata delle principali condizioni cliniche correlate all'ipertensione arteriosa è riportata nella tabella 1. Circa la metà dei cardiologi ambulatoriali intervistati ritiene che la fibrillazione atriale sia presente nel 5-15% dei propri pazienti [domanda n. 07], che il diabete mellito sia presente nel 10-20% dei pazienti [domanda n. 08], che il danno d'organo sia presente in oltre il 20% dei pazienti [domanda n. 09] e che le comorbidità (pregresso evento cardiovascolare maggiore) sia presente nel 10-20% dei loro pazienti con ipertensione arteriosa [domanda n. 10].

Influenza del danno d'organo nella gestione clinica dell'ipertensione arteriosa

Come mostrato nella figura 5 [domanda n. 06], l'esame diagnostico utilizzato con maggiore facilità dai

Tabella 1 - Prevalenza stimata delle principali condizioni cliniche correlate all'ipertensione arteriosa. Derivata da referenza 14.

In che percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa è presente fibrillazione atriale? [domanda n. 07]	
<5%	77 (38,9)
5-15%	110 (55,6)
>15%	11 (5,6)
In che percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa è presente diabete mellito? [domanda n. 08]	
<10%	21 (10,6)
10-20%	103 (52,0)
>20%	74 (37,4)
In che percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa sono presenti segni di danno d'organo? [domanda n. 09]	
<10%	10 (5,1)
10-20%	63 (31,8)
>20%	125 (63,1)
Quale percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa ha sofferto in precedenza di un qualsiasi evento cardiovascolare maggiore? [domanda n. 10]	
<10%	61 (30,8)
10-20%	98 (49,5)
>20%	39 (19,7)

cardiologi ambulatoriali per accertare la presenza del danno d'organo correlato all'ipertensione arteriosa è il riscontro ecografico di ipertrofia ventricolare sinistra (51,2%), seguito dalla ricerca di microalbuminuria (20,0%), di ispessimento miointimale carotideo (12,6%) e di alterazioni del fondo oculare (10,6%); proporzioni del tutto marginali di cardiologi hanno, invece, considerato importante la ricerca della presenza di ispessimento miointimale a livello femorale o la valutazione del profilo pressorio al di fuori dell'ospedale.

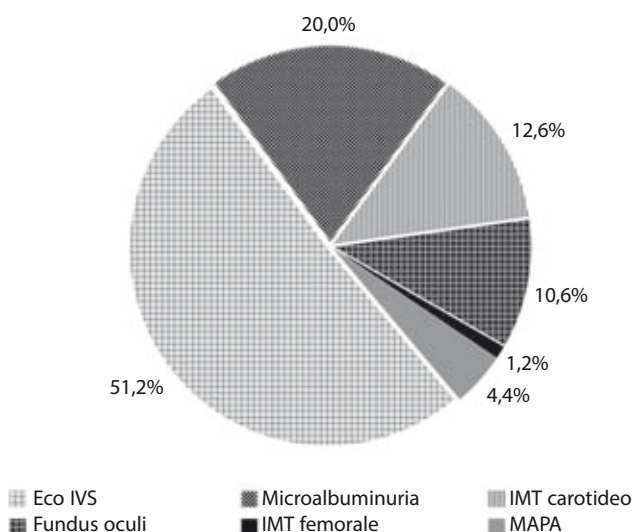


Figura 5 - Quale esame si usa preferenzialmente per valutare il danno d'organo nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? [domanda n 06]. Derivata da referenza 14.

È interessante notare come una distribuzione simile delle preferenze espresse dai cardiologi ambulatoriali sia stata osservata anche quando sono stati valutati i marcatori usati preferenzialmente per monitorare l'andamento del danno d'organo nel tempo (figura 6) [domanda n. 05]. In particolare, i cardiologi ambulatoriali

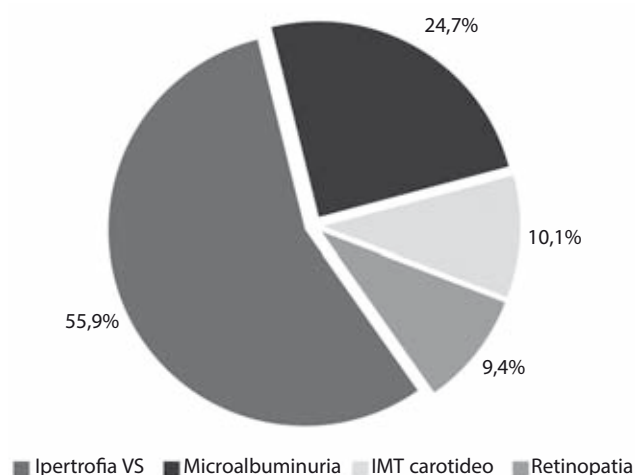


Figura 6 - Quale marcatore usa preferenzialmente per monitorare il danno d'organo nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? [domanda n. 05]. Derivata da referenza 14.

riali hanno espresso una chiara preferenza nei confronti della valutazione seriata dell'ipertrofia ventricolare sinistra (55,9%), seguita dalla determinazione della microalbuminuria (24,7%), dell'ispessimento miointimale carotideo (10,1%) e della retinopatia (9,4%).

Influenza degli eventi cardiovascolari maggiori e del rischio di complicanze sulla gestione clinica dell'ipertensione arteriosa

La prevenzione dell'ictus cerebrale attraverso la riduzione dei valori pressori rappresenta l'obiettivo prioritario secondo circa un terzo dei cardiologi ambulatoriali inclusi nello studio (36,3%), seguito dall'infarto del miocardio (20,8%), dalla nefropatia (11,2%), dallo scompenso cardiaco (16,3%) e dalla morte cardiovascolare (15,4%) (figura 7) [domanda n. 11]. Una distribuzione simile è stata osservata nei confronti degli eventi cardiovascolari maggiori che i cardiologi ambulatoriali ritenevano poter prevenire attraverso la riduzione dei valori pressori; in particolare, l'ictus cerebrale rappresenta il principale evento cardiovascolare maggiore che è stato ritenuto di poter

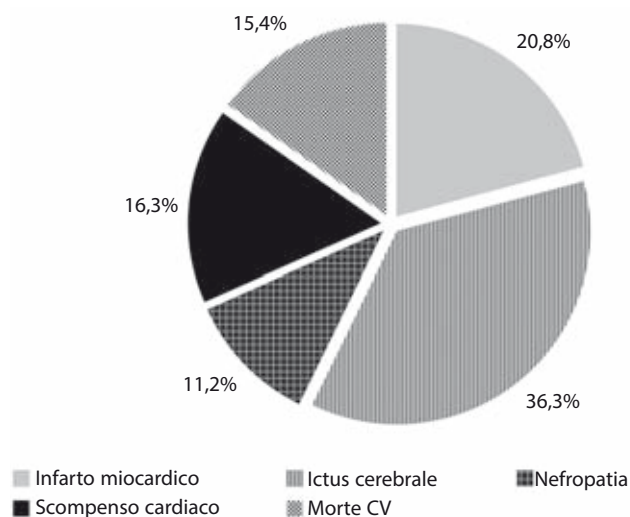


Figura 7 - Qual è l'evento CV maggiore più importante che desidera prevenire attraverso la riduzione della pressione arteriosa nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? [domanda n. 11]. Derivata da referenza 14.

prevenire attraverso la riduzione dei valori pressori (50,2%), seguito dall'infarto del miocardio (20,1%), dallo scompenso cardiaco (18,3%) e dalla nefropatia (11,5%) (figura 8) [domanda n. 12].

Parametri in grado di influenzare la scelta della strategia farmacologica antipertensiva

Le raccomandazioni derivate dalla Medicina Basata sulle Evidenze (38,6%) e l'efficacia antipertensiva (34,6%) sono state considerate dai cardiologi inclusi nello studio come i principali parametri in grado di condizionare la scelta della strategia farmacologica nella gestione clinica dell'ipertensione arteriosa (figura 9) [domanda n. 13]. È interessante notare come la sicurezza (18,3%) e la tollerabilità (8,5%) di una determinata strategia siano stati considerati aspetti relativamente secondari in tale contesto clinico.

Più della metà dei cardiologi considera gli ACE-inibitori come farmaci di prima scelta per la gestione clinica dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa (58,3%), seguiti dagli antagonisti recettoriali dell'an-

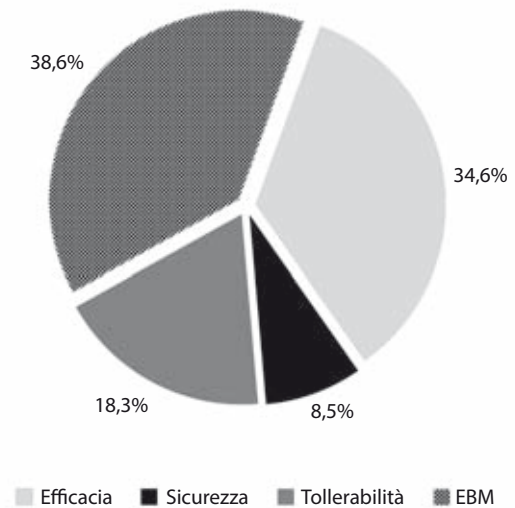


Figura 9 - Quali parametri considera nella scelta del trattamento farmacologico antipertensivo? [domanda n. 13]. Derivata da referenza 14.

giotensina (20,1%), come mostrato nella figura 10 [domanda n. 14]. Complessivamente, dunque, i farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina coprono quasi l'80% delle preferenze per i farmaci di

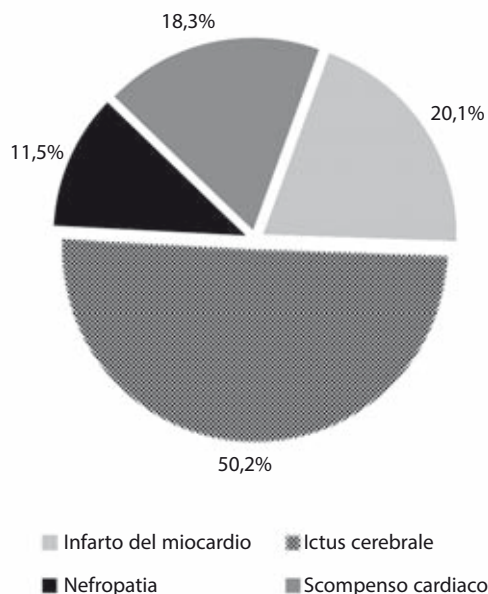


Figura 8 - Quale evento CV maggiore pensa possa essere prevenuto attraverso la riduzione della pressione arteriosa nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? [domanda n. 12]. Derivata da referenza 14.

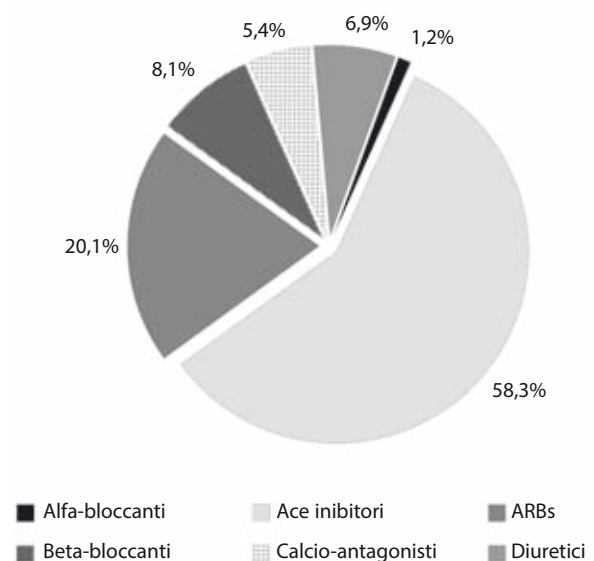


Figura 10 - Qual è il farmaco antipertensivo di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nella sua pratica clinica? [domanda n. 14]. Derivata da referenza 14.

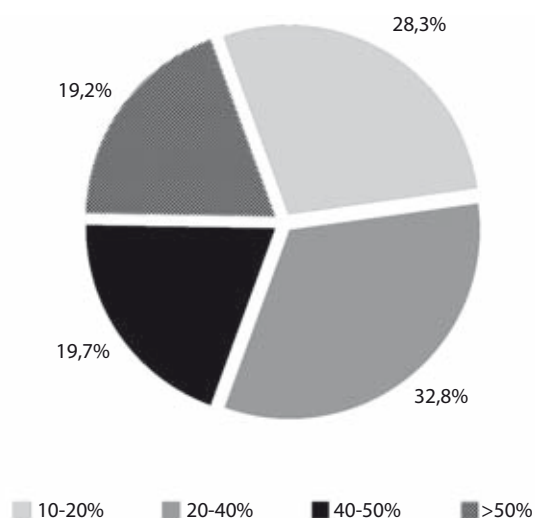


Figura 11 - In quale percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa usa la terapia di combinazione? [domanda n. 15]. Derivata da referenza 14.

prima scelta per la terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa. I farmaci beta-bloccanti (8,1%), diuretici (5,9%), e calcio-antagonisti (5,4%) sono stati considerati solo da percentuali relativamente basse di cardiologi, mentre i farmaci alfa-bloccanti non sono stati considerati farmaci di prima scelta, se non da una proporzione del tutto marginale di cardiologi (1,2%).

Infine, la terapia di combinazione è risultata un approccio relativamente poco utilizzato per la gestione clinica dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa (figura 11) [domanda n. 15]. In particolare, il 32,8% dei cardiologi ha riportato di utilizzarla nel 20-40% dei pazienti, mentre il 28,3% dei cardiologi ha dichiarato di impiegarla in meno del 20% dei pazienti; il 40% circa dei medici ha dichiarato, invece, di utilizzarla in percentuali maggiori del 40-50% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa seguiti in un contesto ambulatoriale.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I risultati dello studio condotto nel 2007 su un campione di cardiologi ambulatoriali afferenti alle *Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali* (ARCA)¹⁴ si dimostrano ancora oggi attuali e interessanti, non

soltanto per il fatto che ribadiscono la notevole importanza e l'elevata prevalenza dell'ipertensione arteriosa rispetto alle altre condizioni cliniche nella gestione clinica dei pazienti ambulatoriali, ma anche per alcuni aspetti specifici riguardo l'approccio diagnostico e le scelte terapeutiche per il controllo della PA in Italia.

In primo luogo, i medici intervistati hanno riportato un tasso sorprendentemente elevato di controllo della PA rispetto a quanto dimostrato in studi osservazionali condotti in Italia¹⁰⁻¹¹. Questo aspetto risulta di particolare interesse, in quanto sottolinea la differenza (spesso marcata) esistente tra la "percezione di controllo" e il "tasso reale di controllo" della PA nel nostro Paese e ribadisce ancora una volta la necessità di avviare interventi multidisciplinari e integrati, volti a migliorare il controllo dell'ipertensione arteriosa e la prevenzione delle comorbidità a essa correlate. Occorre, peraltro, sottolineare che al momento in cui lo studio è stato condotto (2007)¹⁴, le precedenti edizioni delle linee guida europee per la gestione clinica dell'ipertensione arteriosa¹⁶⁻¹⁷ ponevano, come obiettivi da raggiungere per mezzo del trattamento farmacologico, valori di PA <140/90 mmHg nella popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa e 130/80 mmHg nei pazienti con ipertensione arteriosa e diabete o a elevato rischio cardiovascolare. La nuova edizione delle linee guida europee per la gestione clinica dell'ipertensione arteriosa¹⁵ ha rivisto tali valori, alla luce delle evidenze derivanti dagli studi clinici randomizzati che si sono resi disponibili negli ultimi anni, posizionando i valori di PA da raggiungere per mezzo del trattamento farmacologico antipertensivo pari a 140/90 mmHg (o inferiori, se tollerati) sostanzialmente in tutti i pazienti affetti da ipertensione arteriosa, anche in quelli affetti da diabete mellito o con comorbidità. Sarebbe, pertanto, interessante valutare oggi come tale aspetto sia stato recepito dai cardiologi ambulatoriali coinvolti nella gestione clinica dell'ipertensione arteriosa.

In secondo luogo, è interessante osservare come, nell'ambito della gestione clinica ambulatoriale dell'ipertensione arteriosa, i cardiologi inclusi nello studio siano molto focalizzati sulla valutazione del danno d'organo cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra) e delle complicanze cardiache (fibrillazione atriale), sia

APPENDICE 1 Edizione originale del questionario 2007 (Derivato da referenza 14)**Domanda n. 01**

Quanti pazienti con ipertensione arteriosa vede nella sua pratica clinica?

- A. <30%
- B. 30-50%
- C. >50%

Domanda n. 02

In che percentuale di pazienti con ipertensione arteriosa raggiunge gli obiettivi pressori raccomandati?

- A. <25%
- B. 25-50%
- C. >50%

Domanda n. 03

Qual è la vostra priorità nella gestione clinica di ipertensione arteriosa?

- A. Stratificazione del rischio CV globale
- B. Cambiamenti dello stile di vita
- C. Raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati
- D. Correzione dei fattori di rischio
- E. Prevenzione o regressione del danno d'organo
- F. Prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori
- G. Riduzione del rischio CV globale
- H. Aderenza e tollerabilità

Domanda n. 04

Qual è il più frequente fattore di rischio CV nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa?

- A. Ipercolesterolemia
- B. Fumo
- C. Obesità
- D. Diabete mellito

Domanda n. 05

Quale marcatore usa preferenzialmente per monitorare il danno d'organo nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa?

- A. Ipertrofia ventricolare sinistra
- B. Spessore intima-media carotideo
- C. Microalbuminuria
- D. Retinopatia

Domanda n. 06

Quale esame si usa preferenzialmente per valutare il danno d'organo nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa?

- A. Riscontro ecocardiografico di ipertrofia ventricolare sinistra
- B. Microalbuminuria
- C. ispessimento miointimale carotideo
- D. Fondo oculare
- E. Ispessimento miointimale femorale
- F. Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa

Domanda n. 07

In che percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa è presente fibrillazione atriale?

- A. <5%
- B. 5-15%
- C. >15%

Domanda n. 08

In che percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa è presente diabete mellito?

- A. <10%
- B. 10-20%
- C. >20%

Domanda n. 09

In che percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa sono presenti segni di danno d'organo?

- A. <10%
- B. 10-20%
- C. >20%

Domanda n. 10

Quale percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa ha sofferto in precedenza di un qualsiasi evento CV maggiore?

- A. <10%
- B. 10-20%
- C. >20%

(segue)

(seguito)

Domanda n. 11

Qual è l'evento CV maggiore più importante che desidera prevenire attraverso la riduzione della pressione arteriosa nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa?

- A. Infarto del miocardio
- B. Ictus cerebrale
- C. Nefropatia
- D. Scompenso cardiaco
- E. Morte

Domanda n. 12

Quale evento CV maggiore pensa possa essere prevenuto attraverso la riduzione della pressione arteriosa nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa?

- A. Infarto del miocardio
- B. Ictus cerebrale
- C. Nefropatia
- D. Scompenso cardiaco
- E. Morte

Domanda n. 13

Quali parametri considera nella scelta del trattamento farmacologico antipertensivo?

- A. Efficacia
- B. Sicurezza
- C. Tollerabilità
- D. Medicina basata sulle evidenze

Domanda n. 14

Qual è il farmaco antipertensivo di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nella sua pratica clinica?

- A. ACE-inibitori
- B. ARBs
- C. Beta-bloccanti
- D. Calcio-antagonisti
- E. Diuretici
- F. Alfa-bloccanti

Domanda n. 15

In quale percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa usa la terapia di combinazione?

- A. 10-20%
- B. 20-40%
- C. 40-50%
- D. >50%

nelle fasi iniziali della diagnosi sia nel *follow-up* dei pazienti affetti da tale condizione clinica. Gli stessi cardiologi danno notevole importanza alla prevenzione delle complicanze cerebrovascolari, in particolare l'ictus cerebrale, che risulta fortemente correlato al rischio derivante dalla presenza di ipertrofia ventricolare in pazienti con ipertensione arteriosa.

Un ulteriore aspetto interessante riguarda le preferenze per la scelta della strategia terapeutica per la riduzione dei valori pressori. A differenza di quanto raccomandato dalle linee guida internazionali¹⁵⁻¹⁷, che hanno ribadito nel corso delle ultime edizioni una sostanziale equivalenza tra le cinque classi di farmaci antipertensivi, i cardiologi ambulatoriali inclusi nello studio hanno riportato una chiara e netta preferenza

verso i farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina, tra cui soprattutto ACE-inibitori, ma anche antagonisti recettoriali dell'angiotensina, nell'ambito dei farmaci di prima scelta. Inoltre, contrariamente a quanto sostenuto dalle ultime edizioni delle linee guida internazionali¹⁵⁻¹⁶, che raccomandano l'uso della terapia di combinazione, anche come strategia di prima scelta, particolarmente in pazienti a elevato rischio cardiovascolare o con marcato aumento dei valori pressori, i cardiologi inclusi nello studio hanno riportato un uso sorprendentemente basso della terapia di combinazione per il controllo della PA in Italia. Anche in questo caso, sarebbe interessante valutare oggi come le evidenze disponibili che dimostrano un controllo ancora troppo scarso della PA in Italia¹⁰⁻¹¹ e

APPENDICE 2 Nuova edizione del questionario 2014

Domanda n. 01

Quanti pazienti con ipertensione arteriosa vede nella sua pratica clinica? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. <30%
- B. 30-50%
- C. >50%

Domanda n. 02

In che percentuale di pazienti con ipertensione arteriosa raggiunge gli obiettivi pressori raccomandati? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. <25%
- B. 25-50%
- C. >50%

Domanda n. 03

Qual è la vostra priorità nella gestione clinica di ipertensione arteriosa? *(indicare anche più di una risposta, se opportuno)*

- A. Stratificazione del rischio cardiovascolare globale
- B. Cambiamenti dello stile di vita
- C. Raggiungimento obiettivi pressori raccomandati
- D. Correzione dei fattori di rischio
- E. Prevenzione o regressione del danno d'organo
- F. Prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori
- G. Riduzione del rischio cardiovascolare globale
- H. Aderenza e tollerabilità

Domanda n. 04

Qual è il più frequente fattore di rischio CV nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. Ipercolesterolemia
- B. Fumo
- C. Obesità
- D. Diabete mellito

Domanda n. 05

Quale marcatore usa preferenzialmente per monitorare il danno d'organo nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. Ipertrofia ventricolare sinistra
- B. Spessore intima-media carotideo
- C. Microalbuminuria
- D. Retinopatia

Domanda n. 06

Quale esame usa preferenzialmente per valutare il danno d'organo nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. Riscontro ecocardiografico di ipertrofia ventricolare sinistra
- B. Microalbuminuria
- C. ispessimento miointimale carotideo
- D. Fondo oculare
- E. Ispessimento miointimale femorale
- F. Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa

Domanda n. 07

In che percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa è presente fibrillazione atriale? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. <5%
- B. 5-15%
- C. >15%

Domanda n. 08

In che percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa è presente diabete mellito? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. <10%
- B. 10-20%
- C. >20%

Domanda n. 09

In che percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa sono presenti segni di danno d'organo? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. <10%
- B. 10-20%
- C. >20%

Domanda n. 10

Quale percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa ha sofferto in precedenza di un qualsiasi evento cardiovascolare maggiore? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. <10%
- B. 10-20%
- C. >20%

(segue)

(seguito)

Domanda n. 11

Qual è l'evento cardiovascolare maggiore più importante che desidera prevenire attraverso la riduzione della pressione arteriosa nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. Infarto del miocardio
- B. Ictus cerebrale
- C. Nefropatia
- D. Scompenso cardiaco
- E. Morte

Domanda n. 12

Quale evento cardiovascolare maggiore pensa possa essere prevenuto attraverso la riduzione della pressione arteriosa nei suoi pazienti con ipertensione arteriosa? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. Infarto del miocardio
- B. Ictus cerebrale
- C. Nefropatia
- D. Scompenso cardiaco
- E. Morte

Domanda n. 13

Quali parametri considera nella scelta del trattamento farmacologico antipertensivo? *(indicare anche più di una risposta, se opportuno)*

- A. Efficacia
- B. Sicurezza
- C. Tollerabilità
- D. Medicina basata sulle evidenze

Domanda n. 14

Qual è il farmaco antipertensivo di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nella sua pratica clinica? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. ACE-inibitori
- B. ARBs
- C. Beta-bloccanti
- D. Calcio-antagonisti
- E. Diuretici
- F. Alfa-bloccanti

Domanda n. 15

In quale percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa usa la terapia di combinazione? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. 10-20%
- B. 20-40%
- C. 40-50%
- D. >50%
- E.

DOMANDE AGGIUNTIVE**Domanda n. 16**

In quale percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa usa la terapia di combinazione libera? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. 10-20%
- B. 20-40%
- C. 40-50%
- D. >50%

Domanda n. 17

In quale percentuale dei suoi pazienti con ipertensione arteriosa usa la terapia di combinazione fissa (o precostituita)? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. 10-20%
- B. 20-40%
- C. 40-50%
- D. >50%

Domanda n. 18

Quale terapia di combinazione precostituita usa preferenzialmente nella sua pratica clinica? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. ACE-inibitori + diuretici
- B. ACE-inibitori + calcio-antagonisti
- C. ARBs + diuretici
- D. ARBs + calcio-antagonisti
- E. Beta-bloccanti + diuretici
- F. Calcio-antagonisti + diuretici
- G. Inibitori diretti della renina + diuretici
- H. Inibitori diretti della renina + calcio-antagonisti

(segue)

(seguito)

Domanda n. 19

Qual è il miglior posizionamento della terapia farmacologica antipertensiva basato su farmaci inibitori diretti della renina nella sua pratica clinica? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. Farmaci di prima linea (monoterapia)
- B. Farmaci di seconda scelta
- C. Farmaci di terza o quarta scelta
- D. Solo in terapia di combinazione con diuretici tiazidici
- E. Solo in terapia di combinazione con calcio-antagonisti
- F. Solo in terapia di combinazione con ACE inibitori o ARB

Domanda n. 20

Qual è il miglior posizionamento della terapia farmacologica antipertensiva basata su farmaci antialdosteronici nella sua pratica clinica? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. Farmaci di prima linea (monoterapia)
- B. Farmaci di seconda scelta
- C. Farmaci di terza o quarta scelta
- D. Solo in terapia di combinazione con diuretici tiazidici
- E. Solo in terapia di combinazione con calcio-antagonisti
- F. Solo in terapia di combinazione con ACE-inibitori o ARB

Domanda n. 21

Qual è il miglior posizionamento della terapia non farmacologica antipertensiva basata sulla denervazione delle arterie renali nella sua pratica clinica? *(indicare una sola risposta valida)*

- A. Trattamento dell'ipertensione arteriosa difficile da controllare
- B. Trattamento dell'ipertensione arteriosa secondaria
- C. Trattamento dell'ipertensione resistente a tre classi di farmaci (tra cui un diuretico) a dosaggio adeguato
- D. Trattamento dell'ipertensione resistente a tre classi di farmaci (tra cui un diuretico) a dosaggio massimale
- E. Trattamento dell'ipertensione resistente a quattro classi di farmaci (tra cui un diuretico) a dosaggio adeguato

le raccomandazioni delle recenti linee guida europee¹⁵ siano state recepite dai cardiologi ambulatoriali coinvolti nella gestione clinica dell'ipertensione arteriosa.

PROSPETTIVE FUTURE

Da parte di diverse società scientifiche è stato recentemente dedicato grande interesse all'implementazione di interventi multidisciplinari e integrati volti a migliorare il controllo della PA in Italia. Complessivamente, tali interventi si propongono di raggiungere l'ambizioso obiettivo di portare il tasso di controllo della PA dall'attuale 30% circa fino al 70% entro il 2015 nella popolazione generale di pazienti affetti da ipertensione

arteriosa¹⁸. Nell'ambito di tali interventi, un ruolo sicuramente importante è svolto dalla valutazione dei dati epidemiologici derivanti dall'analisi degli archivi clinici delle associazioni e, soprattutto, delle preferenze e delle attitudini dei medici con diverse specialità coinvolti nella gestione clinica ambulatoriale dell'ipertensione arteriosa.

Sulla base delle considerazioni fatte precedentemente, e alla luce della recente disponibilità delle nuove linee guida europee per la diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa¹⁵, sarà interessante valutare le abitudini e le preferenze dei cardiologi ambulatoriali afferenti alle *Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali* (ARCA) nell'ambito della gestione clinica dell'ipertensione arteriosa attraverso

la somministrazione di una nuova edizione del questionario (Appendice 2), che comprenda non solo le stesse domande incluse nel precedente questionario (Appendice 1)¹⁴, ma anche una integrazione di sei domande che coprono aspetti specifici della terapia farmacologica e non-farmacologica dell'ipertensione arteriosa.

La somministrazione di tale questionario e la valutazione dei risultati da esso derivati saranno condotti allo stesso modo della precedente edizione dello studio¹⁴ e confrontati con i risultati disponibili in letteratura¹⁹, al fine di valutare differenze e similitudini nella gestione clinica di una condizione estremamente complessa e integrata, come l'ipertensione arteriosa.

Bibliografia

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-13.
- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395): 1527-35.
- Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1410-9.
- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336(7653): 1121-3.
- Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29(21): 2669-80.
- Bramlage P, Bohm M, Volpe M, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12(9): 666-77.
- Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, et al. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(3): 541-50.
- Prugger C, Keil U, Wellmann J, de Bacquer D, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011; 29(8): 1641-8.
- Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox--more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361(9): 878-87.
- Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(7): 1491-8.
- Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30(6): 1065-74.
- Volpe M, Tocci G. Challenging hypertension: how to diagnose and treat resistant hypertension in daily clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(6): 811-20.
- Volpe M, Tocci G. Managing hypertension in cardiology practice according to risk profile. *Int J Clin Pract* 2008 Sep; 62(9): 1403-12.
- Tocci G, Giovannelli F, Sciarretta S, et al. Management of hypertension and stroke prevention: results of the Italian cardiologist survey. *Int J Clin Pract* 2009; 63(2): 207-16.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159-219.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9): 1751-62.
- Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; 21(10): 1779-86.
- Volpe M. The changing role of hypertension societies: shifting gears in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012; 19(1): 1-2.
- Tocci G, Borghi C, Volpe M. Clinical management of patients with hypertension and high cardiovascular risk: main results of an Italian survey on blood pressure control. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2013; [Epub ahead of print].

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuliano Tocci

Centro per la Diagnosi

e la Cura dell'Ipertensione Arteriosa

Struttura Complessa di Cardiologia

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare

Sapienza, Università di Roma

Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Tel: 0633776178

Fax: 0633776323

E-mail: giuliano.tocci@uniroma1.it

Il lavoro che Grazia Alecce propone prende spunto da un caso giudiziario reale che può riproporsi con una certa probabilità, visto il frequente ricorso alla coronarografia, divenuta metodica di elezione per la terapia dell'ischemia miocardica.

Il caso, descritto in dettaglio e con i puntuali riferimenti bibliografici dell'epoca, rende ampia dimostrazione della sussistenza di responsabilità professionale intesa come mancata diligenza e perizia in una situazione che statisticamente, in caso di integrità aortica, è oltremodo rara e che, in mani esperte, non avrebbe dovuto verificarsi.

In ambito civile, diversamente dall'ambito penale, ogni danno alla persona, inteso come danno sia patrimoniale sia non patrimoniale, comunque, risarcito da colui che lo ha causato, a condizione che sia provato il nesso di causa tra errato comportamento (medico, in questo caso) e danno evidenziato (lesioni o morte), ma soprattutto che tale comportamento risponda a un criterio di concreta probabilità verificativa dell'evento dannoso, analizzando il comportamento del sanitario e le possibilità statistiche affinché il danno stesso si realizzi.

Come a dire: maggiore è la possibilità che si verifichi un danno (casi complessi gravati da alto rischio di insuccesso, emergenze non supportate da adeguate strutture e presidi, casi che si discostano dalla media eccetera), minore sarà la responsabilità del sanitario che lo ha prodotto. In questi casi la diligenza e le capacità operative richieste non sono sufficienti all'evitamento del danno, contrariamente a quando il caso si presenta semplice e le complicità oltremodo rare, come in questa circostanza.

Salvatore Cocuzza

Intervento emodinamico e responsabilità civile: un caso giudiziario

Grazia Alecce

Centro Medico Legale INPS - Direzione Metropolitana - Roma

CASO CLINICO ED ELEMENTI DI GIUDIZIO

Il caso riguarda un paziente di 65 anni, affetto da diabete e da dislipidemia, recatosi presso il Pronto Soccorso ospedaliero (marzo 2000) per dolore precordiale tipico. In tale sede era riconosciuto affetto da STEMI inferiore e sottoposto a trombolisi sistemica, con segni clinico-strumentali di riperfusione.

Seguiva ricovero presso la terapia intensiva coronarica. Un esame coronarografico, effettuato a distanza di quattro giorni, documentava: "IVA: stenosi subcritica (30%) I tratto, sclerotica nell'ulteriore decorso. Cx: Occlusione completa MO2 che si visualizza per anastomosi omocoronarica. Cdx: stenosi critica 90% disomogenea lunga nel I tratto. Esente da lesioni sclerotiche significative l'ulteriore decorso. Ventricolografia:

cavità di dimensioni lievemente aumentate; ipocinesia antero-apicale. Ipocinesia postero-basale e diaframmatica. Conclusioni: aterosclerosi coronarica occlusiva critica e subcritica trivasale. Funzione sisto-diastolica moderatamente compromessa".

Contestualmente era effettuata PTCA della lesione sulla coronaria destra, con impianto di *stent* 3,5 × 31 mm, e il paziente era dimesso con indicazione a effettuare test ergometrico dopo un mese.

La positività della prova da sforzo ("segni di sofferenza miocardica in sede antero-laterale al carico di 7 METS e al 90% FC max teorica per l'età") portava il paziente a sottoporsi a un secondo esame coronarografico, sostanzialmente invariato: "TC: indenne da lesioni significative. IVA: diffusamente irregolare ma esente da stenosi significative. Cx diffusamente irregolare; il I ramo marginale ottuso di grosso calibro è occluso alla

sua origine; il vaso a valle si opacizza parzialmente attraverso circolo collaterale intracoronarico. Coronaria destra: dominante, è diffusamente irregolare e a tratti ectasica. Al suo tratto prossimale si visualizza la presenza di uno stent intracoronarico che mostra decorso e calibro regolare". L'emodinamista decideva pertanto di effettuare angioplastica di MO2, ma, nel corso delle manovre per posizionare il catetere guida procurava dissezione dell'aorta ascendente.

Il paziente era pertanto inviato a intervento cardiocirurgico urgente, durante il quale si evidenziava dissezione della parete aortica con prerottura a un cm sopra il piano valvolare, sopra la cuspidi non coronarica. Era effettuato *by-pass* sul ramo marginale in vena safena invertita. Era resecata l'aorta prossimalmente al tronco anonimo e distalmente agli osti coronarici con impianto di *graft* protesico di calibro 24. La parete aortica dissecata dall'ematoma dal piano valvolare fino all'arco aortico era accollata con *bio-glue*.

L'esame istologico della parete aortica mostrava ematoma dissecante recente dell'aorta, in assenza di una significativa aortopatia degenerativa di base, in accordo con il dato clinico d'insorgenza traumatico della lesione.

In seguito alla lesione vasale iatrogena, il paziente adiva le vie legali, rivolgendosi al Tribunale Civile.

Il consulente tecnico d'ufficio (CTU) nominato dal giudice era chiamato a rispondere ai seguenti quesiti:

- se la scelta di rivascolarizzare il ramo occluso (MO2) fosse giustificata;
- se la complicità (dissezione aortica) fosse tra quelle possibili e prevedibili in corso di esame emodinamico.

Primo quesito

Il CTU osservava che il periziando era stato sottoposto a rivascolarizzazione miocardica parziale, con residua occlusione cronica del ramo MO2. I due test provocativi d'ischemia effettuati a distanza di uno e due mesi dall'angioplastica erano risultati positivi, con comparsa di sottoslivellamento del tratto ST al 90% della FCMT in sede antero-laterale. La positività di due test provocativi di ischemia, il primo in *wash-out*

farmacologico e il secondo in terapia, test effettuati a distanza rispettivamente di un mese e due mesi dalla procedura di rivascolarizzazione, poteva indicare una rivascolarizzazione incompleta o la restenosi dello stent precedentemente impiantato (evento possibile in fase precoce, con massima incidenza entro i sei mesi dalla procedura): in tal caso era appropriato ricorrere a un secondo esame coronarografico piuttosto che ad altri accertamenti non invasivi, in quanto sarebbe stato possibile contestualmente ripetere l'angioplastica. Anche per un'ischemia inducibile ad alto carico, in un paziente reduce da una recente rivascolarizzazione percutanea, si doveva tener conto delle maggiori possibilità di restenosi dello stent entro i primi sei mesi dall'intervento; inoltre, come documentato dalla letteratura scientifica, la rivascolarizzazione era giustificata dall'impatto prognostico negativo della sofferenza ischemica sul muscolo cardiaco. Il CTU riteneva quindi corretto il ricorso a un esame coronarografico per una valutazione diagnostica.

Per quanto riguarda il tentativo di riaprire un ramo cronicamente occluso erano da considerare: la situazione clinica del paziente, l'anatomia coronarica e i fattori prognostici.

Situazione clinica del paziente

Le linee guida 1999¹ per il trattamento della angina cronica stabile classificano l'esecuzione di un'angioplastica terapeutica come indicazione di classe IIa, livello di evidenza B, per la cura di una malattia di uno o due vasi non coinvolgente la Discendente Anteriore. Ciò significa che vi era indicazione comunemente accettata. Class IIa, Level of Evidence: B: "Use of PTCA or CABG for patients with one- or two-vessel CAD without significant proximal LAD disease but with a moderate area of viable myocardium and demonstrable ischemia on noninvasive testing"²⁻³. Le stesse Linee Guida sottolineano il beneficio sintomatologico dell'angioplastica rispetto alla sola terapia medica, anche se ogni procedura porta con sé il rischio di dover essere ripetuta a distanza in caso di restenosi del vaso trattato⁴⁻⁵. L'occlusione del ramo del margine ottuso (MO) poteva essere responsabile delle alterazioni ischemiche registrate con prova da

sforzo: già all'epoca dei fatti, esisteva la possibilità di trattare lesioni croniche con un margine di rischio accettabile (v. linee guida 1999). Il CTU concludeva che, in base alle Linee Guida dell'epoca, era giustificato il trattamento, in presenza di evidenza strumentale di ischemia miocardica inducibile.

Anatomia coronarica

In base alle indicazioni delle Società scientifiche, l'angioplastica non è indicata "nel paziente infartuato con lesioni estremamente complesse nelle quali l'intervento ha ridotte probabilità di riuscita"⁶, ovvero "i casi in cui vi sia un'anatomia coronarica sfavorevole, tra questi le calcificazioni "diffuse" dell'albero coronarico"⁷.

Si sa che l'angioplastica percutanea è una procedura relativamente sicura ed esente da complicanze se applicata adeguatamente. Gli eventi maggiori sono infatti nell'ordine di 0,2-1% e le complicanze minori (per esempio, ematoma in sede di puntura percutanea), risultano inferiori all'1%. *La probabilità di complicazioni correla direttamente con la gravità della malattia coronarica: infatti è trascurabile per le lesioni coronariche dette di tipo "A" (lesioni brevi e concentriche, poste su una parte di coronaria non angolata e senza calcificazioni), mentre per le lesioni di tipo "C" (lunghezza >20 mm, tortuose, poste in una sede dove le coronarie si dividono dando origine a due o più vasi di diametro inferiore) e per le occlusioni totali di oltre 3 mesi, la percentuale è maggiore*⁸⁻⁹. Nel caso in esame si trattava di rivascularizzare un solo vaso, superando una lesione calcifica cronica: la scelta dell'angioplastica era giustificata alla luce dei dati angiografici e dall'assenza di coinvolgimento critico dell'arteria Discendente Anteriore (situazione che rendeva preferibile il ricorso all'angioplastica piuttosto che al *by-pass*), con persistenza d'ischemia residua. A ogni modo, anche all'epoca vi era evidenza che tale pratica era possibile e poteva garantire in un'elevata percentuale di casi la riapertura della coronaria occlusa. Già negli anni Novanta le esperienze effettuate mostravano un'elevata percentuale di successo procedurale (70-80%) quando queste lesioni erano trattate con sola rivascularizzazione percutanea (*With present techniques*

and proper case selection, 70% to 80% of totally occluded coronary arteries can be successfully dilated by balloon angioplasty, with a complication rate of <2%)¹⁰. Con l'introduzione degli *stent* si è ottenuto un significativo miglioramento dei risultati a distanza (*coronary artery stenting has emerged as a valuable therapeutic strategy for the management of CTO*)¹¹⁻¹³, abbattendo il tasso di restenosi¹⁴.

È possibile quindi concludere che il trattamento percutaneo dell'occlusione cronica (CTO) di MO2 era indicato, non era gravato da complicanze significative e prometteva risultati soddisfacenti a breve e lungo termine (i vantaggi a lungo termine erano stati notevolmente migliorati dell'impiego dei nuovi tipi di *stent*)¹⁵.

Fattori prognostici

Dal punto di vista prognostico il paziente presentava molteplici fattori di rischio e una patologia aterosclerotica con impegno plurivasale, patologia destinata a evolvere nel tempo. Il trattamento dell'ischemia avrebbe avuto un impatto prognostico favorevole su funzione contrattile ventricolare, sintomatologia, qualità di vita e rischio di dover ricorrere a nuove procedure interventistiche.

Secondo quesito

La dissezione aortica è una complicanza estremamente rara (0,01-0,02%), derivata, come riconosciuto dagli stessi operatori, da manovre per posizionare il catetere-guida in prossimità dell'ostio coronarico, senza aver ancora inserito lo stesso¹⁶. Non vi era evidenza di malattia vasale aortica quale fattore predisponente¹⁷. La rarità della complicanza spiega la povertà della letteratura scientifica reperibile a riguardo.

CONCLUSIONI

A seguito del cateterismo cardiaco si verificava dissezione aortica tipo A. La percentuale di complicanze

maggiori in corso di coronarografia è stimata intorno allo 0,23% ovvero un caso ogni 400 pazienti studiati¹⁸.

Relativamente alla dissezione aortica da catetere la complicità è dello 0,01-0,02%¹⁹. In relazione alla lesione, i medici hanno effettuato un intervento cardiocirurgico in urgenza per protesizzare il vaso. Il CTU concludeva per l'esistenza di una *responsabilità professionale a carico dei medici che avevano effettuato il cateterismo, causando la lesione iatrogena dell'aorta: di fatto, il nesso di causa tra il cateterismo cardiaco e lesione vasale rientra nei casi non riconducibili ad un ragionevole criterio di probabilità scientifica*, (Cass. Civ., sez. III, 30 ottobre 2009, n. 23059), essendo estremamente raro e descritto in casi in cui vi sia una patologia vasale cronica (aorte diffusamente calcifiche o con meiotragia della parete vasale, per degenerazioni mixomatose, medionecrosi cistica o patologie del connettivo quali. sindromi di Marfan o di Ehlers Danlos). Nel caso in esame non era presente nessuno dei fattori sovra descritti (v. referto istologico: "Assenza di una significativa aortopatia degenerativa di base, in accordo con il dato clinico d'innescio traumatico della lesione"). Il danno riportato (*Dissezione aortica, tipo A, trattata con impianto di protesi vascolare in Dacron* n. 24 a livello del segmento ascendente del vaso, con residua dissezione toraco-addominale estesa fino alle arterie iliache – origine del tripode celiaco dal falso lume, con origine di mesenterica superiore e renali dal lume vero; esiti d'infarto splenico parziale post-dissezione vasale) era valutato nella misura del 25%, erano considerati i risvolti sulla cenestesi lavorativa, per la necessità di ridurre i ritmi di lavoro e l'astensione dagli stress psico-fisici, nonché l'aspetto esistenziale legato al monitoraggio costante della lesione vasale e degli organi perfusi dal tratto addominale del vaso (milza, reni, apparato digerente eccetera).

Il giudice riconosceva la responsabilità del medico per aver causato la lesione iatrogena, valutando la predetta responsabilità con riguardo all'art. 1176, in relazione alla diligenza del "buon padre di famiglia, come indicato dal comma 1, c.c., e del debitore qualificato, ai sensi del comma 2, c.c., che prescrive il rispetto di tutte le regole che, nel loro insieme, costituiscono la professione medica". Non era riconosciuta la limitazione dell'articolo, 2236 c.c. trattandosi di una

prestazione che non implicava la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà.

L'orientamento oggi prevalente è quello secondo il quale il medico, in base a quanto disposto dagli artt. 1176 e 2236 c.c., sia chiamato a rispondere per colpa lieve nel caso di danni arrecati per omessa diligenza e inadeguata preparazione professionale, mentre risponde per colpa grave nel caso in cui la prestazione implichi la soluzione di problemi tecnici di particolare difficoltà. Laddove *"la prestazione dell'attività non consegue il risultato normalmente ottenibile in relazione alle circostanze concrete del caso, incombe al medico dare la prova del verificarsi di un evento imprevedibile e non superabile con l'adeguata diligenza che lo stesso ha impedito di ottenere"* (Cass. civ., sez. III, 9 ottobre 2012, n. 17143).

Si ricorda che la probabilità statistica della dissezione aortica da catetere è estremamente bassa (0,01-0,02%), tanto da trattarsi di un caso non riportato in letteratura in assenza di alterazioni degenerative marcate della parete vasale. Tale evenienza è esplicita con numerose sentenze della Cassazione Civile: *"in materia di responsabilità per colpa professionale, al criterio della certezza degli effetti della condotta si può sostituire, nella ricerca del nesso di causalità tra la condotta del professionista e l'evento dannoso, quello della probabilità di tali effetti e dell'idoneità della condotta a produrli"* (Cass. Civ. n. 4400/04: Cass. Civ. 6 febbraio 1998, n. 1286).

"Nel cosiddetto sottosistema civilistico il nesso di causalità materiale la cui valutazione in sede civile è diversa da quello penale (ove vale il criterio dell'elevato grado di credibilità razionale che è prossimo alla certezza) consiste anche nella relazione probabilistica concreta tra comportamento ed evento dannoso, secondo il criterio, ispirato alla normalità causale, del più probabile che non" (Cass. Civ. n. 21619/07).

Bibliografia

1. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999; 33(7): 2092-197.
2. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome

- in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90:762-8.
3. Knatterud GL, Bourassa MG, Pepine CJ, et al. Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 1-2-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:11-20.
 4. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(7): 1161-70.
 5. Blumenthal R, Cohn G, Schulman S. Medical therapy versus coronary angioplasty in stable coronary artery disease: a critical review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 668-73.
 6. Fuster K, O'Rourke F, Walsh, et al. *Hurst - Il cuore* 8a ed. Milano: McGraw-Hill, 1994.
 7. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8): 2215-39.
 8. Holmes DR Jr, Holubkov R, Vlietstra RE, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1149-55.
 9. Bergelson BA, Jacobs AK, Cupples LA, et al. Prediction of risk for hemodynamic compromise during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 70(20): 1540-5.
 10. Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Procedural outcome of angioplasty for total coronary artery occlusion: an analysis of 971 lesions in 905 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(4): 849-56.
 11. Medina A, Melián F, Suarez de Lezo J, et al. Effectiveness of coronary stenting for the treatment of chronic total occlusion in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73:1222-4.
 12. Ozaki Y, Violaris AG, Hamburger J, et al. Short- and long-term clinical and quantitative angiographic results with the new, less shortening Wallstent for vessel reconstruction in chronic total occlusion: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 354-60.
 13. Puma JA, Sketch MH, Tchong JE, et al. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1-11.
 14. Anzuini A, Rosanio S, Legrand V, et al. Wiktor stent for treatment of chronic total coronary artery occlusions: short- and long-term clinical and angiographic results from a large multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(2): 281-8.
 15. Puma JA, Sketch MH, Tchong JE, et al. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1-11.
 16. Vega MR. Aortic dissection: exceedingly rare complication of coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42: 416.
 17. Alfonso F, Almería C, Fernández-Ortiz A, et al. Aortic dissection occurring during coronary angioplasty: angiographic and transesophageal echocardiographic findings. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42: 412-5.
 18. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook*. Oxford: Oxford University press, 2007; pg. 1413.
 19. Simes PA, Myreng Y, Molstad P. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusion. *Eur Heart J* 1998; 18: 273-80.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Grazia Alecce
Centro Medico Legale INPS
Direzione Metropolitana
Via Amba Aradam 5
00184 Roma
Tel. 067738553
Fax: 0677382217
E-mail: grazia.ale@virgilio.it



Opera in due volumi
Formato 19 x 26 cm, cartonato olandese
Pagine totali 900, riccamente illustrato
ISBN 978-88-7640-724-6
€ 148,00

Formato 17 x 24 cm,
cartonato olandese
Pagine totali 584,
riccamente illustrato
ISBN 978-88-7640-854-0
€ 80,00



Spettabile Ufficio Abbonamenti **Edi.Ermes** Viale E. Forlanini 65 - 20134 Milano



Ordini telefonici al numero
02.70.21.12.74

(segreteria telefonica attiva durante la chiusura degli uffici)



per telefax 24 ore su 24
02.70.21.12.83



per posta c.c.p.
n. **51059202**



E-mail
eeinfo@eenet.it



On line
www.ediermes.it

Abbonamento annuale

- ☐ **Cardiologia ambulatoriale - Persone fisiche € 50,00**
- ☐ **Cardiologia ambulatoriale - Enti e Società € 60,00**

DAL CATALOGO

- ☐ Cacciatore, Miceli - Infermiere e scompenso cardiaco - € 28,50
- ☐ Cirrincione - Appropriatezza in cardiologia: percorsi pratici - € 38,00
- ☐ D'Cruz - Atlante di anatomia ecocardiografica - € 123,95
- ☐ Gaita, Oreto - La sindrome di Wolff-Parkinson-White - € 23,24
- ☐ Galati, Vigorito - Riabilitazione cardiologica - € 40,00
- ☐ Garcia, Holtz - ECG. L'arte dell'interpretazione - € 24,00
- ☐ Giammaria - Dizionario degli algoritmi dei pacemaker
Manuale per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00

- ☐ Lenzi et al. - Fibrillazione atriale - Scelte, strategie e trattamenti.
Dalle domande più frequenti alle risposte più attuali - € 15,00
- ☐ Locati, Stramba-Badiale - Test diagnostici in cardiologia - Come, quando, per chi - € 80,00
- ☐ Oreto - I disordini del ritmo cardiaco - € 145,00
- ☐ Oreto - L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere - € 148,00
- ☐ Santini, Ricci - Diagnosi e terapia elettrica delle aritmie cardiache - Manuale
per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Santini, Ricci - Manuale di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca -
Per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Stein - Le aritmie - Manuale di autoapprendimento - € 29,50
- ☐ Topol - Cardiologia interventistica - € 123,95
- ☐ Tozzi - Manuale di accreditamento professionale all'eccellenza delle strutture
cardiologiche - € 22,72
- ☐ Vergara - Il seno coronarico ed i suoi rami tributari - Da collettori venosi
a nuova frontiera in cardiologia - € 30,98

Spese di spedizione DA AGGIUNGERE A QUALSIASI ORDINE: € 7,00 (esclusi gli abbonamenti pagati anticipatamente)

- ☐ *Allego assegno n. _____
 - ☐ *Pago anticipatamente attraverso c.c.p. n. **51059202** (Allego ricevuta)
 - ☐ *Bonifico bancario: Bancoposta IBAN IT40A076010160000051059202
intestato a Edi.Ermes s.r.l.
 - ☐ *Bonifico bancario: Intesa San Paolo Spa, Rete San Paolo IMI, filiale 04,
IBAN: IT10 Q0306901604100000012831 intestato a Edi.Ermes s.r.l.
 - ☐ *Addebitate l'importo sulla mia carta di credito:
 - ☐ American Express ☐ Visa ☐ Carta Si ☐ Diners
 - n. _____ data di scadenza _____
 - autorizzando l'organizzazione emittente all'addebito sul mio conto
- Fattura ☐ SÌ ☐ NO ☐
C.F. _____
P. IVA _____
(entrambi necessari se richiesta fattura)

- ☐ *Contrassegno

***Aggiungere al totale dell'acquisto € 7,00 per le spese di spedizione**
(gli ordini senza il contributo delle spese non saranno evasi)

Nome o ragione sociale _____
C/o (ragione sociale o persona interessata) _____
Indirizzo (via e n.) _____
Città + Provincia _____
C.A.P. _____ Pref. + Telefono _____
e-mail _____
Data di nascita _____ gg _____ mm _____ aa _____ Firma _____
QUALIFICA
☐ Medico, specialità _____
☐ Studente in _____
☐ Altro (specificare) _____

Consento che i miei dati siano utilizzati per l'invio di comunicazioni della Casa Editrice e di altre operazioni di marketing; i dati saranno trattati nel rispetto del DL n. 196/2003 - Codice della privacy.
Barri questa casella solo se intende rinunciare a questa opportunità ☐

I prezzi indicati sono soggetti a variazioni: pertanto farà fede l'ultima proposta pubblicata

Diritto di recesso. L'acquirente ha la facoltà di revocare gli ordini di libri unicamente mediante l'invio di una lettera raccomandata, datata e firmata dall'acquirente, con ricevuta di ritorno o telefax o telegramma (confermato con raccomandata con ricevuta di ritorno entro le successive 48 ore) atti a consentire l'identificazione del cliente e dell'ordine (merce, data, luogo, ecc.) al seguente indirizzo: Edi.Ermes s.r.l. Viale E. Forlanini, 65 - 20134 Milano. La disdetta deve essere spedita entro e non oltre il settimo giorno successivo alla data di sottoscrizione dell'ordine del ricevimento dei volumi richiesti quando trattasi di prodotti editoriali.