

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 19 N. 1 GENNAIO-MARZO 2011

DIRETTORE RESPONSABILE
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Ettore Antoncetti
Ferruccio Berti
Alfio Bianchi
Vincenzo Carbone
Alberico Catapano
Salvatore Cocuzza
Antonio Curnis
Achille Dato
Giovanni Fumo
Giovanni Gazale
Luigi Mansi
Sebastiano Marra
Igor Monducci
Paolo Mormino
Stefano Nistri
Enrico Orsini
Bruno Trimarco
Eugenio Uslenghi
Mario Verza
Massimo Volpe
Alfonso Zito

MARKETING E PUBBLICITÀ

Luisa Berretta, Paola Monferrato, Paolo Motta

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

Finito di stampare nel mese di marzo 2011

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., V.le 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., divisione Centro Scientifico Editore.

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.arcanazionale.org>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisari

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Orazio Bonaccorso

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Maurizio Marconi

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
Giovanni Fumo

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 19 N. 1 GENNAIO-MARZO 2011

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- I IL MONDO REALE E LE DICHIARAZIONI D'INTENTI
G.B. Zito

RASSEGNE

- 3 CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA:
ALLA RICERCA DEL TRATTAMENTO OTTIMALE.
COURAGE E BARI-2D RIAFFERMANO
IL RUOLO DEL CARDIOLOGO CLINICO
E. Orsini
- 11 GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE
ORALE, EPARINA NON FRAZIONATA, EPARINA
A BASSO PESO MOLECOLARE E FONDAPARINUX
M. Campanini
- 18 UTILITÀ E PREDITTIVITÀ
DELL'ELETTROCARDIOGRAMMA
NEL SOGGETTO DIABETICO
A. Bianchi, M. Marconi, G. Leonetti

ARTICOLI ORIGINALI

- 24 INCIDENZA DELLE SINDROMI CORONARICHE
ACUTE IN UNA POPOLAZIONE DELL'ITALIA
MERIDIONALE E IN UNA FINLANDESE
*G. Colletti, M. Guglielmo, G.S. Cannone,
F. Cosentino, E. La Franca, E.C. Bertolino,
S. Novo, E. Hoffmann, F. Biancari, H.V. Huikuri*
- 29 ANGIOPLASTICA PRIMARIA
E RIPERFUSIONE MIocardica EFFICACE:
MIocardial BLUSH E TISSUE DOPPLER IMAGING
*S. Evola, M. Meschisi, A. Peritore, F. Macaione,
D. Di Lisi, R. Bonanno, F. Cuttitta, D. Piraino,
G. Evola, G. Novo, E. Hoffmann, S. Novo*
- 35 ANGIOPLASTICA PRIMARIA CON UTILIZZO
DELLA TROMBOASPIRAZIONE MANUALE
IN CORSO DI STEMI
*E. Hoffmann, P. Pieri, G. Fonte, M. Pieri,
M. Caruso, G. Colletti, E.C. Bertolino,
F. Cosentino, G. Andolina, S. Novo*

CASI CLINICI

- 40 PROGRESSIONE DEL DANNO CARDIACO
IN UN PAZIENTE AFFETTO
DA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY
*C. Marciano, M. Imbriaco, M.A. Losi, M. Cecere,
F. Musella, A. Parente, S. Mosca, L. Casaretti,
S. Conte, A. Bologna, E. Pirozzi, P. Perrone Filardi*

CARDIOLOGIA FORENSE

- 43 LA RESPONSABILITÀ DEL MEDICO NEL CASO
DI COOPERAZIONE CON ALTRI COLLEGHI
(COSIDDETTA RESPONSABILITÀ IN ÉQUIPE)
M. Massera

RECENSIONE

- 50 UNA MELA AL GIORNO...
S. Fontana

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 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 parentesi. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori, citandoli tutti se il loro numero non è superiore a 6, 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 e devono riportare una didascalia esplicativa.

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: a.lombardi@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.

Il mondo reale e le dichiarazioni d'intenti

Giovanni Battista Zito

*Presidente Nazionale dell'ARCA
e cardiologo nell'ASL Napoli 5*

ARCA, dopo 19 anni di vita, ha raggiunto una maturità e una solidità che è tipica delle grandi Società scientifiche: è rappresentata in ogni Regione, ha una sede di sua proprietà, ha un'efficiente Segreteria, ha una sua rivista trimestrale "Cardiologia Ambulatoriale" che ha raggiunto un eccellente standard qualitativo, ha un ottimo sito internet di rappresentanza, ha un Centro Servizi a cui è delegata una specifica parte delle attività, organizza un Congresso Nazionale reputato uno degli appuntamenti più importanti della Cardiologia italiana, organizza annualmente un evento dal nome *ARCA Imaging* che prevede un aggiornamento al meglio delle conoscenze per quel che concerne la diagnosi per immagini, è l'unica Società scientifica che organizza annualmente un Congresso dedicato alla Genetica cardiovascolare, ha in corso di approvazione una sua Fondazione dal nome "Obiettivo cuore" onlus, organizza tantissime attività nelle sezioni regionali. Insomma, in tempi decisamente brevi, abbiamo completato il nostro percorso di crescita e stabilizzazione.

La strada da percorrere non è certamente ultimata! Considerando però la qualità delle cose fatte e i tempi impiegati, c'è buon motivo per ritenere che anche le prossime scadenze saranno affrontate con la stessa determinazione.

Una delle cose che più ci rende fieri del lavoro sin qui portato avanti è che, indiscutibilmente, ARCA in questi anni è riuscita a "sdoganare" il Cardiologo ambulatoriale dall'emarginazione in cui per anni

era stato costretto. Pensate quale era il ruolo che avevamo venti anni fa! Eravamo visti dalla quasi totalità del mondo cardiologico come il fanalino di coda della cardiologia. Oggi la realtà è decisamente diversa e le competenze della Cardiologia ambulatoriale sono riuscite ad affermarsi in modo fortemente gratificante, senza assolutamente invadere il "campo" degli altri colleghi ospedalieri e universitari, il cui lavoro fortemente stimiamo. È di grande rilievo il fatto che oggi la stessa stima è ricambiata nei nostri confronti a eccezione, forse, di qualche isolata sacca di resistenza che ha a cuore più la gestione del potere acquisito piuttosto che un vero e fattivo rapporto di collaborazione per migliorare la qualità dell'assistenza al malato.

Noi riteniamo certamente che è importante conoscere sempre meglio le malattie ma, al tempo stesso, pensiamo sia indispensabile, oggi più che mai, curare molto meglio il malato con le sue peculiarità, le sue diversità che spesso il mondo cardiologico cerca di costringere nel contenitore del suo sapere che si è dimostrato non capace di dare risposte a tutto.

A partire da quanto detto fino a ora, da un punto di vista organizzativo e degli investimenti, non è più giustificabile la penalizzazione che la Cardiologia del territorio, quella a più stretto contatto con il malato cronico, continua a subire. Si continua a investire, elettivamente, sugli acuti e sugli ospedali (per l'amor del cielo, è cosa buona e giusta!). Ma non basta! Si lasciano sempre, in isolata solitudine e con pochi fondi, tutte

le strutture territoriali costrette a lavorare “con mezzi inadeguati” e nella totale indifferenza di qualsivoglia Decisore pubblico.

L'ARCA da anni porta avanti questa sua protesta e continuerà a combattere questa impossibilità di lavorare in un modo dignitoso sul territorio. Noi

crediamo che la comunità cardiologica non si deve adoperare solo a curare le malattie secondo linee guida e protocolli, ma deve avere l'obiettivo di seguire con la massima attenzione l'ammalato dando concreti esempi di una diversa gestione che vale molto più delle dichiarazioni d'intenti.

Cardiopatía ischemica cronica: alla ricerca del trattamento ottimale. COURAGE e BARI-2D riaffermano il ruolo del cardiologo clinico

*In search for the optimal management of ischemic heart disease.
COURAGE and BARI-2D reaffirm the clinical cardiologist's primary role*

Enrico Orsini

*Unità Operativa Malattie Cardiovascolari 1, Dipartimento Cardioracico
e Vascolare - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

Abstract

Il trattamento interventistico e chirurgico della cardiopatía ischemica ha subito progressi considerevoli negli ultimi decenni. Il risultato è un incremento progressivo e incessante in tutto il mondo delle procedure di rivascularizzazione coronarica, in particolare per via percutanea. Al tempo stesso, d'altra parte, anche le conoscenze sulla patogenesi dell'aterosclerosi e sulla fisiopatologia della cardiopatía ischemica hanno fatto registrare acquisizioni importanti. L'aterosclerosi, classicamente considerata una malattia degenerativa focale da deposito di colesterolo, è in realtà un processo infiammatorio attivo, responsabile della formazione, dell'evoluzione e delle complicazioni delle lesioni arteriose. Le stenosi aterosclerotiche sono soltanto la punta dell'iceberg di una malattia arteriosa a distribuzione diffusa e polidistrettuale. Anche la fisiopatologia della cardiopatía ischemica ha subito recentemente una revisione profonda. La stenosi coronarica è soltanto uno dei molteplici fattori che partecipano alla complessa fisiopatologia dell'ischemia miocardica. Particolare attenzione è stata rivolta in anni recenti alla funzione endoteliale e microcircolatoria. Alterazioni funzionali o strutturali del microcircolo coronarico sono state documentate in numerose condizioni, come le miocardiopatie, le ipertrofie secondarie e la cardiopatía ischemica stabile e instabile. In queste condizioni la disfunzione microcircolatoria può autonomamente contribuire alla patogenesi dell'ischemia miocardica, anche in assenza di aterosclerosi coronarica. Numerose evidenze fisiopatologiche, anatomiche, epidemiologiche, prognostiche e cliniche confermano la fragilità del rapporto fra aterosclerosi coronarica e cardiopatía ischemica. In considerazione di tutto ciò, è ovvio che l'intervento isolato su una coronaria può transitoriamente risolvere l'angina e l'ischemia sostenute da una stenosi limitante il flusso, ma non è in grado di proteggere da eventi aterotrombotici futuri né, tanto meno, di influire sulla storia naturale di una malattia che interessa diffusamente il distretto arterioso e microcircolatorio. Queste evidenze sono state recentemente confermate, sul piano clinico, dai risultati di alcuni grandi trial che nella cardiopatía ischemica cronica hanno dimostrato l'equivalenza di una strategia terapeutica conservativa rispetto a una strategia sistematicamente invasiva. Il cardiologo è oggi chiamato al difficile compito di integrare l'approccio emodinamico classico al trattamento della cardiopatía ischemica con le strategie di prevenzione primaria e secondaria volte a modificare la prognosi della malattia e a influire sulla sua storia naturale.

Parole chiave: cardiopatía ischemica; aterosclerosi coronarica; fisiopatologia; medicina basata sulle evidenze

Our current understanding of the pathophysiology of ischemic heart disease has greatly evolved, from the traditional hemodynamic approach based on the degree of coronary stenosis to a more comprehensive knowledge regarding the nature of atherosclerosis as well as the role of coronary microcirculation. Pathogenesis of myocardial ischemia goes far beyond the role of coronary artery stenosis and invariably involves coronary microcirculation as well as the myocardium. Isolated revascularization of a coronary artery can relieve angina and ischemia caused by a flow-limiting stenosis, but is often unable to protect against future atherothrombotic events and to modify the natural history of disease. These pathophysiologic observations have been recently confirmed on a clinical ground by the conclusions of important intervention trials that in patients with chronic ischemic heart disease showed the equivalence of a conservative as compared to an invasive treatment strategy. Global management of ischemic heart disease should incorporate primary and secondary prevention measures aimed at long-term risk reduction with optimal revascularization therapies.

Key words: ischemic heart disease; coronary atherosclerosis; pathophysiology; evidence based medicine

INTRODUZIONE

Il trattamento chirurgico e interventistico della cardiopatia ischemica ha fatto registrare progressi impressionanti negli ultimi decenni, soprattutto grazie all'evoluzione delle tecnologie, alla maggiore esperienza degli operatori e all'estensione delle indicazioni. Il risultato è un incremento progressivo e incessante, in tutto il mondo, degli interventi coronarici, in particolare delle procedure di rivascolarizzazione mediante angioplastica e impianto di stent¹. La confidenza degli emodinamisti con lesioni coronariche estese e complesse ha prodotto due effetti congiunti: la tendenza a considerare l'aterosclerosi coronarica (*coronary artery disease*, CAD) sinonimo di cardiopatia ischemica (*ischemic heart disease*, IHD) e, conseguentemente, la tendenza a rivascolarizzare ogni stenosi anatomicamente "critica", indipendentemente dal suo significato funzionale.

Tuttavia, parallelamente ai progressi terapeutici, anche le conoscenze sulla fisiopatologia dell'aterosclerosi e della cardiopatia ischemica hanno subito un'evoluzione significativa. Le acquisizioni sulla natura diffusa e polidistrettuale dell'aterosclerosi e sul ruolo dell'infiammazione nella sua patogenesi (non semplice malattia focale da deposito di colesterolo), sulla biologia della placca, sulla complessa patogenesi dell'ischemia miocardica e sul ruolo altrettanto importante del microcircolo coronarico, impongono in realtà una revisione radicale dell'approccio emodinamico classico al trattamento della cardiopatia ischemica. Una serie di evidenze fisiopatologiche, epidemiologiche, anatomiche e cliniche sottolineano in particolare l'elusività del rapporto fra aterosclerosi coronarica e cardiopatia ischemica. È evidente che la rivascolarizzazione isolata di una stenosi coronarica può transitoriamente migliorare l'angina e l'ischemia da essa sostenuta, ma non è in grado di proteggere da eventi aterotrombotici futuri né, tanto meno, di influire sulla storia naturale di una malattia (IHD), la cui patogenesi coinvolge globalmente il distretto arterioso coronarico, il microcircolo e il miocardio.

Le evidenze sopra ricordate sono state recentemente confermate, sul piano clinico, dai risultati di due grandi

trial di intervento, il BARI-2D² e il COURAGE³, che nella cardiopatia ischemica cronica hanno concordemente dimostrato la non inferiorità di una strategia di trattamento conservativo rispetto a una strategia terapeutica sistematicamente invasiva.

GLI INSEGNAMENTI DEI GRANDI TRIAL: BARI-2D E COURAGE

I risultati del *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes (BARI 2D) - A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease*, presentati preliminarmente al 69° meeting dell'American Diabetes Association, sono stati pubblicati nel giugno 2009 sul "New England Journal of Medicine"². In breve, i risultati di questo importante trial confermano, in pazienti con cardiopatia ischemica stabile e diabete tipo 2, l'assenza di vantaggi di un trattamento aggressivo (rivascolarizzazione coronarica sistematica) rispetto a un trattamento più conservativo rappresentato dalla terapia medica ottimale seguita dalla rivascolarizzazione solo in casi selezionati.

Nel BARI-2D, 2368 pazienti con IHD stabile, CAD significativa e diabete tipo 2 sono stati randomizzati a un trattamento aggressivo consistente nella rivascolarizzazione coronarica sistematica per mezzo dell'angioplastica o del bypass aortocoronarico, associata con terapia medica ottimale, o a un trattamento conservativo, consistente inizialmente nella sola terapia medica ottimale, seguita dalla rivascolarizzazione solo in casi selezionati (persistenza di angina resistente alla terapia medica e/o ischemia severa ed estesa). Durante un follow-up di 5 anni, la mortalità (rivascolarizzazione: 11,7%; terapia medica: 12,1%; $p=0,97$) e l'incidenza di eventi avversi maggiori (rivascolarizzazione: 22,8%; terapia medica: 24,1%; $p=0,70$) sono risultati simili nei due gruppi. Quando le due metodiche di rivascolarizzazione sono state analizzate separatamente, di nuovo nessuna differenza è stata osservata fra angioplastica e terapia medica, sia sulla mortalità sia sugli eventi avversi maggiori. Solo il bypass è risultato superiore alla terapia medica, ma soltanto verso l'incidenza di

eventi avversi maggiori (22,4% vs 30,5%; $p=0,01$) e non nei confronti della mortalità, risultata simile fra i due gruppi. È da sottolineare inoltre che i risultati favorevoli del bypass sugli eventi avversi maggiori sono stati completamente supportati dalla riduzione dell'incidenza di infarto non fatale, senza effetti sugli altri end point dello studio.

Il BARI-2D è stato presentato alla comunità cardiologica e diabetologica internazionale due anni dopo la pubblicazione sullo stesso giornale del *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial – Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease*³. I risultati del COURAGE, trial con disegno sperimentale simile, anche se condotto su una popolazione con diverso profilo di rischio, confermano le stesse evidenze emergenti dal BARI-2D. Nel COURAGE, 2287 pazienti con IHD stabile, evidenza di ischemia e CAD significativa sono stati randomizzati alla rivascolarizzazione coronarica sistematica mediante angioplastica associata a terapia medica ottimale o alla sola terapia medica ottimale, seguita dall'angioplastica solo in casi selezionati. Durante un follow-up medio di 4,6 anni non sono state osservate differenze significative fra i due gruppi nell'incidenza dell'end-point primario (mortalità totale e infarto non fatale) e nell'incidenza dell'end-point composito costituito da mortalità, infarto non fatale e stroke. In altre parole, nei pazienti con IHD stabile, l'aggiunta dell'angioplastica non è in grado di apportare benefici prognostici significativi rispetto alla sola terapia medica ottimale.

I risultati del BARI-2D non solo confermano, ma addirittura estendono le conclusioni del COURAGE a una popolazione con profilo di rischio ancora più elevato, perché affetta contemporaneamente da IHD e diabete. In questa popolazione ad alto rischio, solo il bypass è stato in grado di conferire, rispetto alla terapia medica, un beneficio, peraltro limitato alla riduzione dell'infarto miocardico, in assenza di vantaggi significativi sulla mortalità, mentre angioplastica e terapia medica sono risultati equivalenti su tutti gli end-point studiati.

Dopo la sua pubblicazione nel 2007, il COURAGE suscitò un vero clamore, non solo nella comunità

cardiologica internazionale, ma anche nella stampa non specialistica e nell'opinione pubblica. Il mondo scientifico si divise allora in accesi sostenitori dello studio (i cardiologi clinici, che finalmente potevano rivendicare il supporto della evidencebased medicine, solitamente cavalcata dalla cardiologia invasiva) e accesi detrattori (i cardiologi interventisti, che hanno rivolto al COURAGE ogni sorta di critiche metodologiche). A quasi due anni dalla sua pubblicazione, il BARI-2D non è stato seguito dallo stesso clamore mediatico. Certamente la conferma di una evidenza scientifica già provata può non suscitare ulteriore stupore. Tuttavia un altro motivo, senza dubbio più preoccupante, è in grado di spiegare l'assenza di dibattito scientifico intorno a un trial così importante come il BARI-2D, e cioè che a una evidenza impopolare è prudente non riservare eccessiva pubblicità. Ciò accade frequentemente nel mondo della ricerca farmacologica, ogni volta che un trial con risultati negativi rimane impubblicato.

LA RELAZIONE DI GOULD FRA STENOSI E RISERVA CORONARICA, OVVERO LA GRANDE ILLUSIONE DELL'EMODINAMISTA

La comunità cardiologica non sembra aver elaborato riflessioni critiche convincenti dopo la pubblicazione del COURAGE e del BARI-2D, dal momento che il ricorso alla rivascolarizzazione coronarica nella IHD stabile non ha subito alcuna flessione.

La **figura 1** illustra la sequenza logica e iconografica di un intervento di angioplastica coronarica: la stenosi prossimale dell'arteria interventricolare anteriore (a); un pallone gonfiato all'interno del vaso con lo scopo di distendere lo stent (b); la risoluzione finale della stenosi (c). La dilatazione di una stenosi coronarica, intesa come procedura rivolta al trattamento della cardiopatia ischemica, riconosce una precisa base fisiopatologica in una relazione dimostrata sperimentalmente da Lance Gould oltre 30 anni fa⁴. Questo autore accertò nel cane una relazione diretta fra severità della ste-

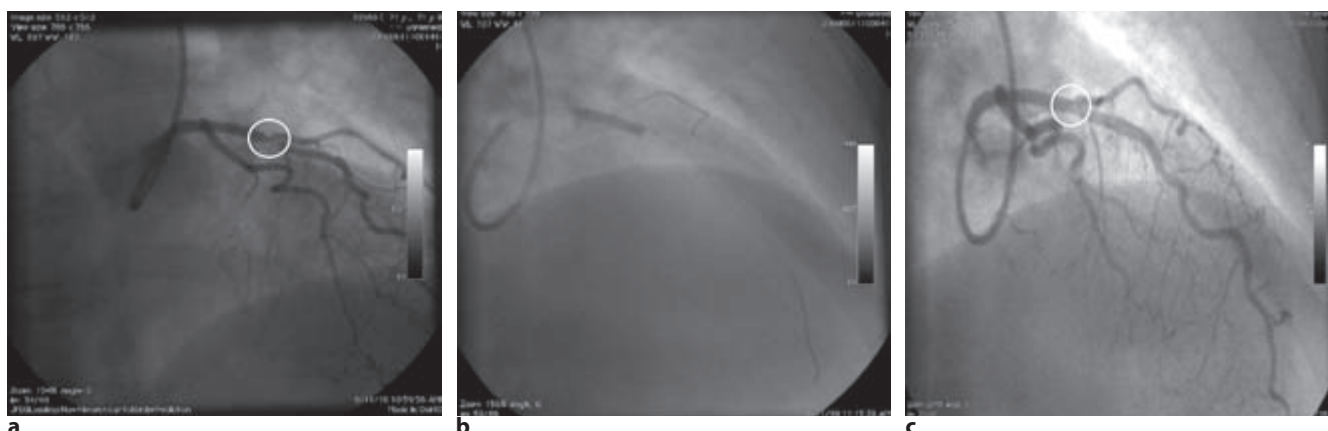


Figura 1 - Stenosi prossimale dell'arteria interventricolare anteriore. Con stima angiografica quantitativa la stenosi è risultata dell'86% (a); due guide sono avanzate nell'arteria interventricolare anteriore e nel ramo diagonale. Il pallone, gonfiato all'interno del vaso, sta depositando uno stent (b); l'immagine angiografica finale dimostra il buon risultato ottenuto (c).

nosi prodotta sperimentalmente mediante costrizione coronarica esterna ed entità di compromissione della riserva coronarica. Nel preparato di Gould il flusso massimo e la riserva coronarica iniziavano a ridursi per stenosi >60% ("stenosi critiche"), mentre il flusso basale era ridotto solo da stenosi estremamente serrate (>90%). La **figura 2** rappresenta graficamente questi dati sperimentali.

Sulla base dei risultati ottenuti nell'animale da Gould, è stato ipotizzato nell'uomo uno stretto rapporto fra la severità delle stenosi coronariche e le sindromi ischemiche. La relazione di Gould dimostra infatti un effetto prevedibile della stenosi sul flusso

basale, sul flusso massimo e sulla riserva coronarica e quindi giustifica su basi sperimentali il tentativo di rivascularizzazione di ogni stenosi critica.

In realtà, la relazione fra stenosi coronarica da un lato, riserva coronarica e ischemia miocardica dall'altro è molto più complessa rispetto alle evidenze ottenute da Gould nel preparato sperimentale. La relazione di Gould non ha resistito in particolare quando si è tentato di riprodurla nell'uomo. In condizioni cliniche è stata al contrario accertata l'assenza di ogni rapporto prevedibile fra la severità delle stenosi documentate alla coronarografia e il flusso iperemico massimo, cioè la riserva coronarica

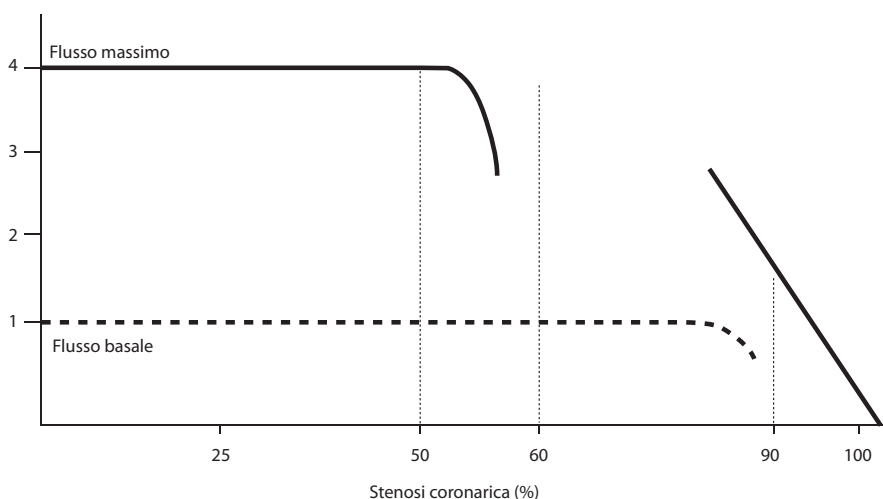
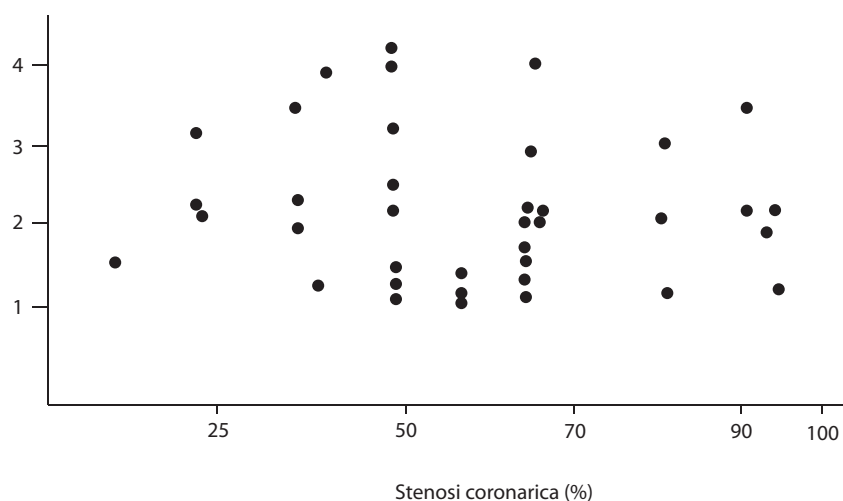


Figura 2 - Relazione ottenuta da Gould nel cane fra stenosi coronarica e flusso iperemico massimo relativo (riserva coronarica). Il flusso massimo (e quindi la riserva coronarica) inizia a ridursi per stenosi >60%. Il flusso basale inizia a ridursi per stenosi >90% (modificata da Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 1974;34(1):48-55).

Figura 3 - Relazione, nell'uomo, fra severità anatomica delle stenosi rilevate alla coronarografia (ascisse) e flusso iperemico massimo relativo (ordinate). A differenza del preparato sperimentale di Gould, nell'uomo non esiste alcuna relazione prevedibile fra stenosi e riserva (modificata da White CW et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? N Engl J Med 1984; 310: 819-824).



(figura 3)⁵. Come risulta evidente dalla figura, stenosi coronariche di severità ampiamente diversa possono compromettere in misura sovrapponibile la riserva di flusso e, all'opposto, stenosi di identica severità possono alterare la riserva coronarica in misura ampiamente variabile. Numerosi fattori sono in grado di interferire, nell'uomo, con la relazione stenosi/riserva: la presenza ed efficienza del circolo collaterale, le variazioni dinamiche della placca causate da aggregazione piastrinica, trombosi non occlusiva ed emorragia intraplaacca, i fenomeni di vasomotricità e spasmo coronarico (stenosi dinamica), la funzione endoteliale, le alterazioni microcircolatorie, la stima angiografica della stenosi eccetera.

È essenziale sottolineare, a questo proposito, che le stenosi coronariche devono essere considerate "critiche" (e quindi suscettibili di trattamento interventistico o chirurgico) non semplicemente se superano un determinato cut-off anatomico (60% di riduzione del diametro luminale secondo Gould), ma solo se possiedono un significato fisiopatologico concreto, ovvero se sono responsabili di conseguenze funzionali documentabili: angina e/o ischemia miocardica e/o disfunzione contrattile.

È dunque ovvio che l'approccio emodinamico al trattamento della cardiopatia ischemica, basato sulla severità e sull'estensione anatomica dell'aterosclerosi coronarica, non è suffragato da convincenti basi fisiopatologiche.

ELUSIVITÀ DEL RAPPORTO FRA ATEROSCLEROSI CORONARICA E CARDIOPATIA ISCHEMICA. IL PROBLEMA NON È SOLO LA STENOSI

Il termine *coronary artery disease* (CAD) è spesso utilizzato, dagli Autori anglosassoni, come sinonimo di *ischemic heart disease* (IHD). In realtà, aterosclerosi coronarica non è equivalente di cardiopatia ischemica, in quanto la malattia ischemica può sussistere in assenza di coronaropatia e, viceversa, una aterosclerosi coronarica anche severa è frequente in assenza di ischemia documentabile.

L'assenza di rapporti diretti fra malattia coronarica e ischemia miocardica è confermata, sul piano clinico, da due osservazioni frequenti: la prevalenza tutt'altro che trascurabile di sindromi ischemiche anche severe come l'angina instabile e l'infarto miocardico in pazienti con coronarie normali⁶ e, all'opposto, l'assenza di manifestazioni cliniche della malattia in presenza di coronaropatia severa e complicata⁷.

Come discusso precedentemente, il legame fra stenosi e ischemia è particolarmente fragile. Questa affermazione non può stupire se solo si considera che la malattia coronarica è soltanto una delle tre strade principali che conducono alla genesi dell'ischemia. Elementi altrettanto importanti sono il microcircolo coronarico (basti pensare alle numerose sindromi

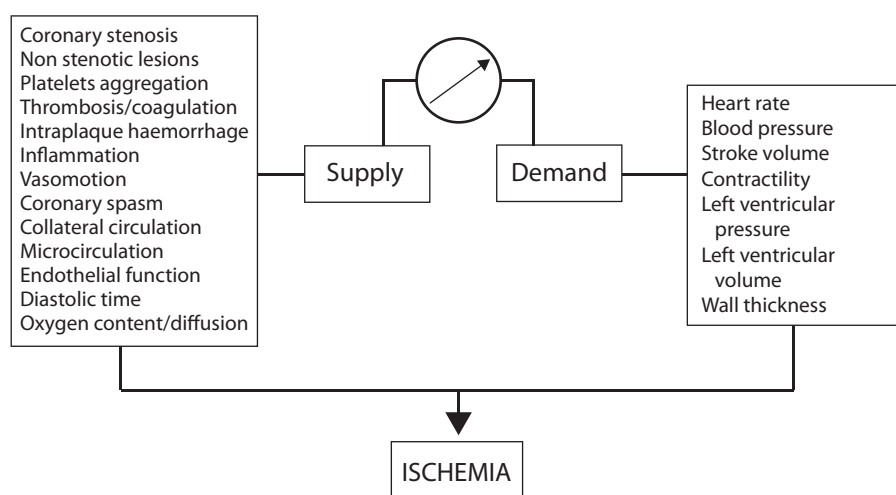


Figura 4 - I molteplici fattori che concorrono alla complessa fisiopatologia della cardiopatia ischemica e alla genesi dell'ischemia miocardica sono raffigurati raggruppandoli, secondo l'interpretazione classica, in fattori che controllano l'offerta di flusso e fattori che controllano la domanda di flusso.

ischemiche microcircolatorie)⁸⁻⁹ e il miocardio (basti pensare alle numerose evidenze di ischemia che caratterizzano le cardiomiopatie ipertrofiche e dilatative e le ipertrofie secondarie)¹⁰. La patogenesi dell'ischemia miocardica nella cardiopatia ischemica è complessa e multifattoriale e la stenosi coronarica è soltanto una delle molteplici variabili che concorrono alla fisiopatologia della malattia (**figura 4**).

L'elusività del rapporto fra CAD e IHD è suffragata da numerose osservazioni di natura fisiopatologica, anatomica, epidemiologica, prognostica e clinica.

La prima osservazione, di ordine *fisiopatologico*, è già stata discussa e consiste nell'assenza di una relazione prevedibile nell'uomo fra stenosi, riserva coronarica e ischemia miocardica⁵.

Anche la seconda osservazione, di natura *anatomica*, è già stata accennata, ed è rappresentata dall'assenza, tutt'altro che infrequente (10-60% dei casi), di coronaropatia in forme anche avanzate di cardiopatia ischemica, come le sindromi coronariche acute. Nello studio GUSTO IIb, il 7-14% dei maschi e l'11-31% delle femmine con sindrome coronarica acuta (STEMI, NSTEMI, angina instabile) aveva coronarie prive di stenosi angiografiche⁶.

Una terza osservazione, di natura *epidemiologica*, conferma la fragilità del rapporto fra CAD e IHD. È un dato ampiamente accertato la marcatissima discrepanza fra la prevalenza della cardiopatia ischemica nella popolazione generale (1-2%) e la pre-

valenza dell'aterosclerosi coronarica, che è 30 volte più frequente (30-70% nelle varie casistiche). Stenosi coronariche di entità anche severa sono state spesso documentate negli studi anatomopatologici in individui non affetti da cardiopatia ischemica. Occorre rilevare che queste lesioni, in oltre il 90% dei casi, sono clinicamente silenti e tali rimarranno nel corso della vita intera^{7,11}.

Un'altra osservazione da considerare attentamente concerne l'impatto *prognostico* pressoché nullo delle stenosi coronariche isolate, non associate cioè ad angina e/o a ischemia da limitazione del flusso. È quanto documentato in un recente studio pubblicato nel 2008 in pazienti con IHD stabile, in cui il rischio di mortalità e infarto a 4 anni è stato 7% nei pazienti con coronaropatia isolata, 10% nei pazienti che presentavano anche angina, 21% nei pazienti con ischemia inducibile e 23% nei pazienti con angina e ischemia¹². Se dunque la malattia coronarica esercita un impatto prognostico significativo solo quando è responsabile di conseguenze funzionali sul miocardio (angina, ischemia, disfunzione contrattile), al contrario il trattamento meccanico della coronaropatia mediante angioplastica con pallone, stent metallici (BMS) e stent medicati (DES) non ha mai dimostrato di apportare benefici prognostici sugli end-point maggiori nella IHD stabile. È quanto emerge concordemente da tutti gli studi randomizzati di confronto fra terapia medica, angioplastica, BMS e DES condotti fin dagli

anni Novanta, che sono stati recentemente confermati da autorevoli metanalisi¹³.

Infine, se il trattamento meccanico della malattia coronarica non ha dimostrato di apportare alcun beneficio sulla prognosi nella IHD stabile, va sottolineato che dal punto di vista *clinico* esercita un impatto molto limitato anche sui sintomi. È quanto emerge ormai concordemente da numerose osservazioni che hanno documentato la persistenza e/o ricomparsa di angina dopo angioplastica efficace, quindi dopo rimozione della stenosi, in una percentuale variabile fra 35-55% dei casi^{2,14}.

EVIDENCE BASED MEDICINE E FISIOPATOLOGIA PER UNA GESTIONE OTTIMALE DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

L'approccio corrente al trattamento della cardiopatía ischemica è ancora prevalentemente emodinamico, basato cioè sulla supposizione, mai dimostrata in maniera convincente nell'uomo, che la severità delle ostruzioni coronariche costituisca il principale determinante dell'ischemia miocardica e debba essere considerato il marker fondamentale del rischio di eventi. Questo approccio tradizionale alla comprensione e al trattamento della malattia, che interpreta l'aterosclerosi come processo degenerativo focale da deposito di colesterolo, deve essere radicalmente rivisto. In realtà, la stenosi arteriosa è solo la punta dell'iceberg dell'aterosclerosi che ha invece, invariabilmente, distribuzione diffusa e polidistrettuale. La maggior parte delle lesioni aterosclerotiche si accrescono in senso eccentrico, tanto che un carico ateromatoso anche severo può sussistere in assenza di stenosi documentabili. Da studi autoptici e di ecografia intravascolare sappiamo oggi che le placche vulnerabili, suscettibili di complicazioni acute, sono solitamente rappresentate da lesioni scarsamente stenotizzanti¹⁵. La cardiopatía ischemica ha inoltre, come sottolineato più volte, una patogenesi complessa e multifattoriale (**figura 4**). Tra i fattori che concorrono alla complessa fisiopatologia della cardiopatía ischemica, un'attenzione particolare ha ricevuto negli ultimi anni

la funzione endoteliale e microcircolatoria. Alterazioni funzionali del microcircolo coronarico, consistenti in una vasocostrizione paradossa globale, non limitata cioè al distretto vascolare stenotico, sono state accertate nella cardiopatía ischemica sia stabile sia instabile. In queste condizioni cliniche, la disfunzione microcircolatoria non ha solo il significato di marker aggiuntivo di rischio, ma può autonomamente contribuire a precipitare o mantenere l'ischemia, anche in assenza di aterosclerosi coronarica^{8-9,16}.

Di fronte a queste evidenze, è chiaro che l'intervento meccanico e isolato su una stenosi, in presenza di una malattia aterosclerotica diffusa e di una alterazione microvascolare globale, può forse risolvere transitoriamente l'angina e l'ischemia sostenute da una stenosi limitante il flusso, ma non è in grado di proteggere da eventi aterotrombotici futuri né, tanto meno, di influire sulla storia naturale della malattia.

Le molteplici evidenze fin qui discusse, che concordemente sottolineano la fragilità del rapporto fra CAD e IHD, sono state clamorosamente confermate, sul piano clinico, dai risultati del COURAGE² e del BARI-2D³. Gli insegnamenti di questi due grandi trial sottolineano il ruolo insostituibile di una terapia medica ottimale nella cardiopatía ischemica stabile. In realtà, ciò non significa che l'angioplastica e il bypass sono inutili in questi pazienti. Significa invece che è inutile la rivascolarizzazione sistematica di ogni paziente con coronaropatia stabile, perché gli stessi risultati sono ottenibili con la terapia medica e con il successivo ricorso selettivo alla rivascolarizzazione in caso di angina resistente e/o ischemia severa.

Nel lungo processo evolutivo dell'aterosclerosi e della cardiopatía ischemica, la *somministrazione di terapie meccaniche locali* (angioplastica, stent, bypass) rappresenta un provvedimento circoscritto nel tempo e indirizzato focalmente a una porzione molto limitata del carico aterosclerotico complessivo. Il *bagaglio terapeutico globale* ha invece come target specifico la malattia aterosclerotica nel suo complesso e come strumenti insostituibili la conoscenza della sua patogenesi, delle sue fasi evolutive, dell'intensità del rischio individuale e delle cause di instabilizzazione. L'obiettivo, ambizioso ma oggi in gran parte realizza-

bile, è modificarne la storia naturale e migliorarne la prognosi. Gli strumenti a disposizione comprendono le misure di prevenzione primaria e secondaria, l'utilizzo di farmaci con provata efficacia preventiva nei soggetti ad alto rischio (statine, ACE-inibitori, ATII-antagonisti), il ricorso appropriato alle terapie meccaniche e farmacologiche antischemiche, l'uso dei moderni farmaci antitrombotici nelle fasi di instabilizzazione della malattia. La cardiologia moderna ha il difficile compito di coniugare le misure di prevenzione primaria e secondaria indirizzate alla riduzione del rischio futuro con il ricorso intelligente alle strategie di rivascolarizzazione.

Bibliografia

1. Elenco generale delle procedure effettuate nei Laboratori italiani nel 2009. Il Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva. Suppl. al n. 2/2010. Aprile-Giugno.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al, for the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503-1516.
3. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2009;360:2503-2515.
4. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 1974;34(1):48-55.
5. White CW, Wright CB, Doty DB et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? N Engl J Med 1984;310:819-824.
6. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD et al, for the GUSTO IIb Investigators. Sex, Clinical Presentation, and Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 1999;341(4):226-232.
7. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors With Microscopic Qualities of Coronary Atherosclerosis in Youth. Circulation 2000;102:374-379.
8. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med 2007;356:830-840.
9. Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in patients with cardiomyopathies. Circ Heart Fail 2008;1:150-152.
10. Markus ML. The coronary circulation in health and disease. New York: McGraw Hill ed, 1983.
11. Baroldi G. From atherosclerotic silent plaque to disrupted and activated plaque: histology versus angiographic, angioscopic and intravascular ultrasound imaging. Int J Card 1998;65(suppl. 1):S3-S6.
12. Gehi AK, Ali S, Na B, et al. Inducible Ischemia and the Risk of Recurrent Cardiovascular Events in Outpatients With Stable Coronary Heart Disease. The Heart and Soul Study. Arch Intern Med 2008;168:1423-1428.
13. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-years synopsis and a network meta-analysis. Lancet 2009;373(9667):911-918.
14. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. Seven-years outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol 2003;42:1161-1170.
15. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. Circulation 2000;101:598-603.
16. Marzilli M, Sambucetti G, Fedele S, L'Abbate A. Coronary Microcirculatory Vasoconstriction During Ischemia in Patients With Unstable Angina. J Am Coll Cardiol 2000;35:327-334.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Enrico Orsini
U.O. Malattie Cardiovascolari 1
Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Via Paradisa 1
56124 Pisa
Tel.: 050 995307
E-mail: enrico.orsini@alice.it

Gestione della terapia anticoagulante orale, eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare e fondaparinux

*Oral anticoagulation therapy management, non fractionated heparin,
low molecular weight heparin and fondaparinux*

Mauro Campanini

*Direttore Dipartimento Medico, Direttore Medicina Interna 2, Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità",
Novara; Presidente Nazionale eletto FADOI (Federazione Associazione Dirigenti Ospedalieri Internisti)*

Abstract

I farmaci anticoagulanti orali presentano una notevole variabilità di azione che richiede un attento monitoraggio del valore di INR. È sempre opportuno adattare il dosaggio del farmaco al singolo paziente valutando con attenzione l'età, il peso corporeo e le comorbidità in modo da ottimizzare il trattamento e ridurre al minimo le complicanze emorragiche.

Gli anticoagulanti parenterali quali l'eparina non frazionata, le eparine a basso peso molecolare e il fondaparinux sono farmaci estremamente efficaci nella pratica clinica. Anche in questo caso il trattamento deve essere modulato in funzione delle caratteristiche del paziente considerando vari fattori quali, per esempio, la presenza di insufficienza renale e adeguare di conseguenza il dosaggio dei farmaci in modo tale da ottenere il massimo effetto anticoagulante con il minor rischio possibile di complicanze emorragiche. È opportuno poi conoscere in dettaglio le controindicazioni relative e assolute del trattamento anticoagulante orale e parenterale.

Parole chiave: anticoagulanti orali; INR; eparina non frazionata; eparina a basso peso molecolare; fondaparinux; dosaggio profilattico e terapeutico; effetti collaterali

The oral anticoagulants offer a wide variability of action that requires a punctual INR value monitoring. It's always appropriate to adapt the dosage to each patient carefully evaluating his age, body weight and comorbidities in order to optimize the treatment maximally reducing hemorrhagic complications.

Parental anticoagulation, with non-fractionated heparin, low molecular weight heparins and fondaparinux, is highly effective in clinical practice. Also in this case the therapy must be tailored on patient's characteristics considering different factors, such as renal failure. The chosen posology must provide the maximum anticoagulatory effect associated with the lowest risk for hemorrhagic complications. It's also suitable to fully know the relative and absolute contraindications for the oral and parental anticoagulation treatment.

Key words: oral anticoagulants; INR; non fractionated heparin; low molecular weight heparin; fondaparinux; prophylactic and therapeutic dosage; adverse events

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

I farmaci anticoagulanti orali (AO) inibiscono la reazione di riduzione della vitamina K ossidata, funzionalmente inattiva, alla forma ridotta funzionalmente attiva. La vitamina K attivata agisce come cofattore nella reazione di gamma-carbossilazione dei residui globulinici dei fattori della coagulazione II, VII, IX e

X, i cosiddetti fattori vitamina K dipendenti. Questo rende funzionalmente attivi questi composti determinando la capacità di legare il calcio e i fosfolipidi che intervengono nei processi emocoagulativi. Gli AO interferiscono con il metabolismo della vitamina K, causando una riduzione dei livelli plasmatici dei fattori II, VII, IX e X funzionalmente attivi, determinando pertanto il loro effetto anticoagulante¹.

I farmaci AO attualmente disponibili in Italia sono

la warfarina sodica (Coumadin cpr 5 mg) e l'acenocumarolo (Sintrom cpr 4 e 1 mg). Sono rapidamente assorbiti dal tratto gastrointestinale e arrivano al fegato ove vengono metabolizzati attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450; sono quindi eliminati per via biliare e urinaria. Le mutazioni del sistema enzimatico del fegato sono responsabili delle differenze individuali nel rapporto dose-risposta degli AO².

Terapia e paziente

Prima di iniziare il trattamento anticoagulante orale (TAO), il paziente deve essere adeguatamente informato sul significato della terapia, sul meccanismo d'azione degli anticoagulanti orali, sulla necessità di monitorare il valore di INR con notevole frequenza data la possibile variabilità della risposta alla TAO e sui rischi connessi a tale terapia (emorragie minori e maggiori)³.

Nelle fasi iniziali della TAO i controlli dell'INR

(*International Normalized Ratio*, tempo di protrombina del paziente/tempo di protrombina normale) devono essere particolarmente ravvicinati per evitare la possibilità di un sovradosaggio. Sia il warfarin sia l'acenocumarolo presentano una latenza nell'effetto anticoagulante legata alla diversa velocità con la quale i vari fattori della coagulazione vengono rimossi dal sangue. La TAO deve essere avviata lo stesso giorno di inizio della terapia con eparina non frazionata (ENF) o eparina a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux, che deve essere a sua volta proseguita per almeno 5 giorni e sospesa dopo che l'INR ha raggiunto un valore >2 per almeno 2 giorni consecutivi.

Il dosaggio iniziale di warfarin deve essere effettuato con dosi basse, 5-10 mg, onde evitare il rischio di sovradosaggio. Il dosaggio dell'INR deve essere iniziato dopo 2 o 3 dosi del farmaco anticoagulante.

Nelle persone anziane, negli epatopatici e nei pazienti a basso peso (<50 kg) o con malnutrizione la dose iniziale deve essere più bassa e mai superiore a

Tabella 1 - Farmaci di particolare rilevanza clinica che interferiscono con l'effetto degli anticoagulanti orali²

Farmaci che potenziano l'effetto			
Cardiovascolari	Antibiotici	Antiinfiammatori	Gastrointestinali
Amiodarone	Cotrimossazolo	Aspirina	Cimetidina
Chinidina	Ciprofloxacina	Piroxicam	Omeprazolo
Propranololo	Eritromicina		
Propafenone	Tetraciclina		
Aspirina	Isoniazide		
Sulfinpirazone	Amoxicillina		
Fibrati	Fluconazolo		
simvastatina	Metronidazolo		
Farmaci che inibiscono l'effetto			
Antistaminici			
Contraccettivi orali			
Rifampicina			
Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital			
Sucralfato			

5 mg, ed è sempre preferibile un dosaggio inferiore a 5 mg. È infatti opportuno ricordare che nelle persone con più di 60 anni la dose iniziale di warfarin deve essere ridotta in funzione dell'aumento dell'età, e che le donne a parità di età presentano un aumentato rischio di sovradosaggio⁴.

Esistono diversi nomogrammi che permettono di adeguare il dosaggio della TAO in funzione di un controllo quotidiano dell'INR.

Le linee-guida ACCP 2008, in attesa che vengano condotti trials dedicati, non raccomandano lo studio farmacogenetico per individuare il dosaggio iniziale ottimale di anticoagulante orale (Grado 2C)⁴.

Gli anticoagulanti orali presentano una piccola finestra terapeutica, nel senso che un'eccessiva scagulazione espone al rischio di emorragie mentre una ridotta anticoagulazione espone al rischio trombotico. Pertanto, in funzione del fatto che la risposta dei singoli pazienti alla TAO è estremamente variabile, il dosaggio ottimale del farmaco anticoagulante deve essere continuamente rivalutato ed è fondamentale un attento monitoraggio. È stato inoltre dimostrato che un controllo computerizzato della TAO fornisce vantaggi sostanziali rispetto ai controlli tradizionali da parte del medico. La frequenza dei controlli è in funzione della variabilità dell'INR e va periodicamente rivalutata. È comunque sconsigliabile superare le quattro settimane fra un controllo e l'altro.

Numerosi fattori influenzano la dose di anticoagulante orale nei singoli pazienti e pertanto la stabilità dell'INR:

- *compliance* del paziente;
- comorbidità;
- farmaci interferenti (**tabella 1**, al proposito si rimanda al testo di Airolidi⁵);
- variazioni dietetiche e introduzione di vitamina K;
- qualità dell'operatore nell'approccio terapeutico.

Fattori predittivi di eventi avversi di tipo emorragico

I fattori predittivi di eventi avversi di tipo emorragico sono i seguenti:

- intensità della TAO soprattutto evidente con INR >5,0;
- storia di sanguinamento soprattutto del tratto gastrointestinale;
- storia di ictus;
- comorbidità quali insufficienza renale, anemia o ipertensione.

L'età è un fattore di rischio controverso. Sembra che, se la terapia è ben condotta anche in persone con età >65 anni, non sia presente un rischio emorragico maggiore. Inoltre, se il fattore età è corretto per le comorbidità pare perdere di potenza statistica. Anche i dati delle metanalisi sono contrastanti, ma un elemento fortemente limitante è che negli studi sono poco rappresentati i pazienti con età >80 anni, a differenza della pratica clinica ove l'uso della TAO in questa fascia di età è estremamente frequente. Negli anziani sono però sicuramente più frequenti le emorragie cerebrali.

Gestione dei pazienti con INR sopra il range terapeutico con o senza sanguinamento

Per la gestione di pazienti con INR sopra il range terapeutico, occorre considerare quanto segue⁴:

- per pazienti con INR a valori superiori al range terapeutico, ma <5,0 e senza sanguinamenti significativi, si raccomanda di ridurre la dose o sospendere il trattamento, un monitoraggio più frequente e di ricominciare la terapia a una dose appropriata quando il valore di INR è ritornato ai livelli terapeutici. Se il valore di INR è solo poco al di sopra del range terapeutico non è richiesta una riduzione della dose (tutti Grado 1C);
- per i pazienti con INR >5,90 però <9,0 ma senza sanguinamenti significativi, si raccomanda di non somministrare due o tre dosi, di monitorare con maggiore frequenza il valore di INR e di ricominciare la terapia con una dose appropriata quando il valore di INR è ritornato a valori terapeutici (Grado 1C). Oppure, si suggerisce di omettere la somministrazione di una dose e di somministrare

vitamina K per via orale (da 1 a 2 mg), soprattutto se il paziente presenta un aumentato rischio di sanguinamento (Grado 2A). Qualora fosse invece necessario antagonizzare rapidamente la coagulazione perché il paziente deve essere sottoposto a un intervento chirurgico, si suggerisce la somministrazione di vitamina K orale (<5 mg) considerando che la riduzione dei valori di INR si manifesta in 24 ore. Se il valore di INR è ancora elevato, si suggerisce una dose aggiuntiva di vitamina K per via orale (da 1 a 2 mg) (Grado 2C);

- per i pazienti con INR >9,0 ma senza sanguinamenti significativi si raccomanda di sospendere la terapia con warfarin e di somministrare dosi elevate di vitamina K orale (2,5-5 mg), con l'aspettativa che l'INR verrà ridotto in modo significativo in 24-48 ore (Grado 1B). La situazione clinica deve essere monitorata con attenzione e particolare frequenza, e se necessario somministrare un supplemento di vitamina K;
- nei pazienti con INR elevato e sanguinamenti maggiori, indipendentemente dal valore di INR, si raccomanda la sospensione del warfarin e di somministrare vitamina K (10 mg) in infusione endovenosa lenta con aggiunta di plasma fresco congelato, complesso protrombinico concentrato o fattore VIIa ricombinante, in rapporto all'urgenza della situazione. Si raccomanda di ripetere la somministrazione di vitamina K ogni 12 ore se il valore di INR persiste elevato (tutti Grado 1C);
- in pazienti con sanguinamenti pericolosi per la vita (per esempio, emorragia cerebrale) e un valore elevato di INR, indipendentemente dall'entità dell'aumento di INR, si raccomanda la sospensione del warfarin e la somministrazione di plasma fresco congelato o fattore VIIa ricombinante in aggiunta a vitamina K (10 mg) a infusione lenta, se necessario ripetendo il trattamento in funzione dei valori di INR (Grado 1C).

Controindicazioni

Per quanto riguarda le controindicazioni relative alla TAO⁵, occorre considerare i seguenti casi:

- condizioni cliniche associate ad elevata difficoltà di

emostasi in caso di emorragia;

- condizioni cliniche favorevoli allo sviluppo di emorragie rapidamente fatali in presenza di deficit della coagulazione;
- trauma ad alto rischio di sanguinamento fatale nei precedenti 10 giorni;
- trauma ad alto rischio di sanguinamento massivo nei precedenti 7-10 giorni;
- primi tre mesi di gravidanza;
- recente emorragia maggiore (la TAO non va somministrata per circa un mese dall'insorgenza dell'evento).

È importante inoltre informare il paziente di alcune norme pratiche nella gestione della TAO²:

- assumere la dose dell'anticoagulante a stomaco vuoto nel pomeriggio e possibilmente sempre alla stessa ora;
- cercare di avere un'alimentazione il più possibile costante, soprattutto per i vegetali e la frutta evitando gli alimenti ricchi di vitamina K;
- evitare le iniezioni intramuscolari;
- se vengono prescritte nuove terapie ricordare ai medici di essere in TAO;
- in caso di emorragie anche minori informare il centro di riferimento;
- in caso di estrazione dentarie informare il centro per eseguire un'adeguata preparazione.

GESTIONE DELLA TERAPIA CON EPARINA NON FRAZIONATA, EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE E FONDAPARINUX

Eparina non frazionata

L'eparina non frazionata (ENF) esercita la propria azione legandosi all'antitrombina (AT) e formando con essa un complesso eparina-AT. Questo legame accelera di circa 1000 volte l'effetto inibitorio della AT nei confronti della trombina e del fattore Xa.

Dopo iniezione e.v. la ENF ha un effetto anticoagulante immediato e un'emivita di circa 60 minuti. La velocità di eliminazione è concentrazione-dipendente e variabile da un soggetto all'altro. Per questo motivo l'effetto anticoagulante della ENF non è prevedibile e pertanto richiede un monitoraggio mediante aPTT che va eseguito dopo 6 e 12 ore dall'inizio del trattamento e ripetuto ogni 12-24 ore. L'intervallo terapeutico consigliato è espresso in secondi ed è di 46-76 secondi.

Le dosi iniziali del trattamento con ENF sono basate sul peso del paziente: 80 U/kg a bolo seguite da 18 U/kg/h in infusione che è circa equivalente per un uomo di 70 kg a 5000 U a bolo e a un'infusione di 32.000 U per 24 ore⁵.

Il rischio di sanguinamento con ENF aumenta con la dose di eparina e con la concomitante somministrazione di agenti fibrinolitici e inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.

Il rischio emorragico aumenta nei pazienti con:

- recente intervento di chirurgia;
- trauma;
- procedure invasive;
- diatesi emorragica.

Eparine a basso peso molecolare

Anche le eparine a basso peso molecolare (EBPM) si legano, per esercitare la loro azione anticoagulante con l'AT formando un complesso eparina-AT. Le EBPM, molecole a più corta catena rispetto alla ENF, possiedono un effetto prevalente anti-Xa (rapporto anti-IIa/anti-Xa >1). Le EBPM sono somministrate per via s.c. e presentano una maggiore biodisponibilità e costanza nell'effetto anticoagulante rispetto all'ENF. L'emivita plasmatica è da due a quattro volte maggiore rispetto all'ENF e il farmaco è metabolizzato a livello epatico e quindi eliminato per via renale. L'eliminazione è costante e il legame con le proteine plasmatiche è minore; l'insieme di questi elementi determina una maggiore prevedibilità dell'azione anticoagulante e pertanto non necessitano di monitoraggio di laboratorio e non determinano un allungamento dell'aPTT. L'effetto del farmaco può essere monitorato attraverso

misurazione dell'attività anti-Xa.

Le EBPM sono somministrate a dosaggio fisso aggiustato per il peso nella profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) o a dosi aggiustate per il peso corporeo per le indicazioni terapeutiche⁶⁻⁷.

Il monitoraggio di laboratorio non è generalmente proposto. Viene consigliato il monitoraggio con valutazione dell'attività anti-Xa misurata quattro ore dopo la somministrazione del farmaco, in particolari situazioni quali:

- donne gravide;
- pazienti obesi;
- pazienti con insufficienza renale severa con CrCl <30 ml/min.

Il valore di picco di attività anti-Xa, con un dosaggio anticoagulante, per le singole molecole di EBPM è:

- enoxaparina 0,6-1,0 U/ml;
- tinzaparina 0,85 U/ml;
- nadroparina 1,3 U/ml;
- dalteparina 1,05 U/ml.

Nei pazienti obesi (peso corporeo >100 kg) è preferibile un dosaggio profilattico basato sul peso rispetto a dosi fisse.

Pazienti con insufficienza renale (IR) severa (CrCl <30 ml/min) dimostrano una ridotta clearance delle EBPM con un aumentato rischio di sanguinamento. Nei pazienti con IR severa che richiedono terapia anticoagulante, è preferibile utilizzare ENF, e più in generale è preferibile utilizzare ENF rispetto a una EBPM quando il paziente è:

- instabile;
- richiede un intervento in emergenza;
- presenta un rischio emorragico aumentato.

La ENF, infatti, può essere interrotta rapidamente, ha un'emivita più breve e può essere antagonizzata.

Se si deve utilizzare una EBPM nei pazienti con IR è opportuno il monitoraggio anti-Xa ed è consigliabile una riduzione della dose per evitare problemi di accumulo. I pazienti con IR presentano infatti sia un elevato rischio di eventi trombotici sia di complicanze emorragiche.

In generale, si deve valutare la funzione renale prima di iniziare una terapia anticoagulante e la stessa va costantemente monitorata nel tempo⁸.

Nel caso dell'enoxaparina la riduzione della dose deve essere effettuata nei pazienti con CrCl <30 ml/min. La dose raccomandata per i pazienti con CrCl <30 ml/min e che richiedono un trattamento anticoagulante per una sindrome coronarica acuta o per il TEV è del 50% rispetto alla dose abituale (per esempio, 1 mg/kg una volta al giorno).

Più recentemente è stato suggerito che una riduzione del 50% nei pazienti con IR può determinare un sottodosaggio di enoxaparina e questo potrebbe aumentare il rischio trombotico. Pare pertanto preferibile utilizzare un dosaggio pari al 65% di quello abituale sempre monitorizzando l'attività anti-Xa. Anche per la profilassi del TEV del paziente medico con CrCl <30 ml/min si consiglia un dosaggio ridotto ma pari a 30 mg una volta al giorno in quanto un dosaggio di 20 mg, che corrisponde al 50% del dosaggio abituale, espone al rischio di un sotto-dosaggio e quindi a un aumentato rischio trombotico⁹.

La tinzaparina è stata usata per 10 giorni alla dose terapeutica in pazienti con CrCl 20-29 ml/min senza un evidente accumulo¹⁰. Non esistono dati per le altre formulazioni di eparina.

Non esistono antidoti sicuramente dimostrati per antagonizzare gli effetti delle EBPM, quali:

- emorragie lievi-moderate: solo sospensione EBPM;
- emorragie severe: solfato di protamina: 1 mg per 100 UI di eparina da inibire, seguito da dose 50% della precedente se dopo 2-4 ore il aPTT risulta superiore alla norma.

L'attività anti-IIa può essere quasi completamente neutralizzata. La neutralizzazione dell'attività anti-fattore Xa è solo parziale e in parte reversibile.

La massima percentuale di neutralizzazione dell'attività anti-Xa è pari a:

- enoxaparina: 30-54%;
- reviparina: 51%;
- dalteparina 40-74%.

Circa il 70% dell'attività anti-Xa inizialmente neu-

tralizzato ricompare nelle successive 3 ore, per la quale evenienza occorre:

- nuova somministrazione di solfato di protamina o infusione continua;
- fattore VIIa 90-120 mcg/kg;
- complesso protrombinico 50 U di fattore IX/kg (fattore II, IX, X e VII);
- 30 ml/kg plasma fresco;
- 10 U crioprecipitato.

L'effetto collaterale più importante è l'emorragia. Tale effetto è meno frequente con le EBPM rispetto alla ENF. Altri effetti collaterali sono l'alopecia (reversibile) e la trombocitopenia.

La piastrinopenia da eparina (HIT) può essere:

- *di tipo 1*: di entità lieve o moderata (conta <100.000/micron), compare in genere 1-4 giorni dopo l'inizio della terapia eparinica e può essere transitoria;
- *di tipo 2*: è un evento avverso serio, anticorpo-mediato (IgG contro il complesso eparina/fattore piastrinico 4).

È più frequente con ENF rispetto a EBPM, nei pazienti chirurgici rispetto ai pazienti medici, mentre l'incidenza in gravidanza è estremamente ridotta. Una diagnosi di HIT deve essere sospettata quando il numero delle piastrine si riduce del 50% o più rispetto al valore basale dopo 5 o 10 giorni dall'inizio del trattamento con eparina o quando compaiono manifestazioni trombotiche arteriose e venose, o lesioni cutanee necrotiche nella sede di iniezione dell'eparina o una reazione sistemica acuta dopo la somministrazione di eparina a bolo. Nel 25-30% dei casi le manifestazioni cliniche avverse si manifestano prima della riduzione del numero delle piastrine. La sospensione rapida dell'eparina è fondamentale per l'evoluzione clinica¹¹.

Fondaparinux

Il fondaparinux¹² è utilizzato alla dose di 2,5 mg/die per la profilassi.

Per il trattamento della TVP ed EP il farmaco è

utilizzato alla dose di:

- 7,5 mg/die per i pazienti con peso 50-100 kg;
- 5 mg/die per i pazienti con peso <50 kg;
- 10 mg/die per i pazienti con peso >100 kg;
- nella SCA 2,5 mg una volta al giorno.

Non deve essere monitorato il suo effetto anticoagulante.

Il fondaparinux è eliminato dalle urine ed è pertanto controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min). In profilassi nei pazienti con insufficienza renale lieve (*clearance* creatinina tra 30 e 50 ml/min) sarebbe necessario considerare la somministrazione di una dose ridotta di 1,5 mg/die e in quelli con insufficienza renale moderata (*clearance* creatinina tra 20 e 30 ml/min) si raccomanda la dose di 1,5 mg/die.

Il fondaparinux presenta una bassa affinità per il PF4 e non *cross* reagisce con anticorpi HIT.

In caso di sanguinamenti:

- emorragie lievi-moderate: sospensione del farmaco;
- emorragie gravi:
 - epatocog alfa (fattore VIIa) 90-120 mcg/kg ripetibile ogni 6-8 ore;
 - complesso protrombinico 50 U di fattore IX/kg (fattore II, IX, X e VII);
 - 30 ml/kg plasma fresco;
 - 10 U crioprecipitato.

Il solfato di protamina è inefficace.

Le controindicazioni sono comuni alla terapia con ENF, EBPM e fondaparinux⁵:

- trauma ad alto rischio di sanguinamento rapidamente fatale nei precedenti 10 giorni (trauma cranico o spinale, intervento di chirurgia endocranica o spinale);
- emorragia acuta in atto;
- recente episodio di emorragia maggiore (emorragia del tratto gastrointestinale, emorragia cerebrale, emorragia intraoculare, emoperitoneo, emopericardio, emotorace, metrorragia);
- recente trauma cranico;
- ipertensione arteriosa non controllata;

- deficit coagulativo congenito o acquisito;
- condizioni cliniche associate a elevata difficoltà di emostasi in caso di emorragia (per esempio posizionamento di accesso venoso in vasi non comprimibili, biopsie di organi profondi nei precedenti 10 giorni, varici esofagee, interventi chirurgici oculari nei precedenti 10 giorni).

Bibliografia

1. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. American Heart Association. Circulation 1994;89:1469-80
2. Lettino M, Cantù F, Toschi V. Trombosi e farmaci antitrombotici. Milano: Ed. KOR; 2003.
3. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006;25:101-161
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonist: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133(6):160s-198s.
5. Airoldi G. Manuale di farmacologia clinica. Tutti i farmaci secondo l'evidenza scientifica (Seconda edizione). Torino: C.G. Edizioni Medico Scientifiche; 2007.
6. Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy (8th edition). Hamilton: BC Decker Inc; 2008
7. Antithrombotic and Thrombolytic therapy: Parental anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133(suppl 6):160s
8. Schmid P, Fischer A.G, Willemin W.A. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. Swiss Med WKLY 2009;139(31-32):438-452
9. Bazinet A, Almanzi K, Brunet C et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. Thromb Res 2005;116:41-40
10. Martel, Lee J, Weels PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood 2005; 106: 2710-2715
11. Airoldi G, Campanini M. Farmacologia clinica. Fondaparinux. Italian Journal of Medicine 2008;2(1):44-52
12. Linee Guida per la Diagnosi, la Profilassi e la Terapia del Tromboembolismo Venoso. Gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi. Haematologica 2003;88(suppl 18):50-53.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Mauro Campanini
Medicina Interna 2
AOU "Maggiore della Carità"
Corso Mazzini 18
28100 Novara
Tel.: 0321 3733310 - 0321 3733412
E-mail: mauro.campanini@maggioreosp.novara.it

Utilità e predittività dell'elettrocardiogramma nel soggetto diabetico

Utility and predictability of the electrocardiogram in diabetics

Alfio Bianchi¹, Maurizio Marconi², Gastone Leonetti³

¹Ospedale San Luca, Milano; ²Ospedali Civili, Brescia; ³Centro Studi sull'Iperensione, Università degli Studi, Milano

Abstract

L'esame elettrocardiografico è un approccio semplice, facile ed economico di diagnostica per le malattie cardiovascolari. Nel paziente diabetico vi è bisogno di una prevenzione precoce della malattia coronarica e la valutazione di alcuni parametri di elettrocardiogramma è importante per prevenire la progressione delle malattie cardiovascolari. Sottoslivellamento ST, ipertrofia ventricolare sinistra, aumento della frequenza cardiaca, allungamento del tratto QT, QT dispersion, allargamento del QRS, aumento di voltaggio dell'onda R, scarsa progressione dell'onda R e onda T alternante sono i parametri elettrocardiografici che possono essere utilizzati per prevenire e per meglio curare la malattia cardiovascolare nel paziente diabetico.

Parole chiave: diabete mellito; elettrocardiogramma; prevenzione delle malattie cardiovascolari

The electrocardiographic examination is a simple, easy and cheap diagnostic approach in cardiovascular disease. In diabetic patient is need precocious prevention of coronary artery disease and the evaluation of some parameters of the electrocardiogram is important to prevent cardiovascular disease progression. ST depression, left ventricular hypertrophy, heart rate increase, QT prolongation, QT dispersion, QRS enlargement, R increase, R poor progression and T wave alternans are the electrocardiographic parameters that can be utilized to prevent and to better treat cardiovascular disease in diabetic patient.

Key words: diabetes mellitus; electrocardiogram; cardiovascular disease prevention

Il vero viaggio di scoperta non consiste nel cercare nuove terre ma nell'avere nuovi occhi.

Marcel Proust

L'importanza del diabete mellito di tipo 1 o 2 nella comparsa di malattia cardiovascolare è ormai un dato incontrovertibile. Circa un terzo dei pazienti con infarto miocardico acuto è diabetico e la mortalità per malattia cardiovascolare è decisamente superiore per i soggetti con diabete mellito rispetto alla popolazione generale.

Il 6,3% della popolazione americana è diabetica e nel 29% di questa popolazione il diabete è non diagnosticato.

Nello studio Survey Euroaspire III, il diabete mellito è presente, nel periodo 2006-2007, in una percentuale del 28% della popolazione studiata, mentre nel periodo

1996-97 era del 17,4% e nel periodo 1999-2000 era del 20,1%. Il diabete, come si può vedere, è stato l'unico fattore di rischio (assieme all'obesità) che non ha mostrato una riduzione di incidenza, ma anzi ha mostrato un incremento rispetto ad altri fattori di rischio quali il fumo, l'ipertensione arteriosa e l'ipercolesterolemia¹.

Gli effetti del diabete sul cuore possono essere raggruppati in due grandi categorie: la malattia coronarica e la cardiomiopatia diabetica; quest'ultima, in particolare, è caratterizzata da ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione diastolica e neuropatia autonoma.

L'elettrocardiogramma (ECG) rappresenta il più semplice ed economico mezzo di indagine per la malattia cardiovascolare; esso può essere utilizzato sia a riposo che durante sforzo e per miglior definizione diagnostica può essere usato in associazione a

metodiche di imaging. L'anormalità dell'ECG di base può diventare dunque, nello screening del paziente diabetico, un marker precoce di iniziale malattia cardiovascolare.

La presenza di anormalità dell'ECG è stata valutata in uno studio condotto su 565 soggetti di età media $45 \pm 10,51\%$ di sesso maschile e che avevano una anzianità diabetica di circa 30 anni. Il 3,2% ebbe evidenza di onda Q, il 3% ebbe isolata anormalità di ST e l'1,2% mostrò anomalia dell'onda T. Furono peraltro messi in evidenza un allungamento del tratto QT e una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV)².

In un altro studio condotto su 1427 soggetti diabetici asintomatici mediante SPECT, si mise in evidenza come il 18% di questi soggetti all'imaging cardiaco fosse ad alto rischio cardiovascolare. All'analisi multivariata i due parametri che erano indipendentemente associati ad alto rischio erano la presenza di onde Q all'ECG di base e la presenza di arteriopatia periferica. In particolare le onde Q erano presenti nel 9% dei soggetti e nel 34% erano presenti anomalie del tratto ST e dell'onda T³.

Sull'ECG di base è stato indagato il sottoslivellamento del tratto ST; infatti, in 994 soggetti diabetici la presenza di questo parametro determinò un incremento di mortalità 3,68 volte superiore rispetto a soggetti non diabetici⁴.

Quando elevata, la frequenza cardiaca (FC), a riposo, sembra essere associata a incremento di morbilità e mortalità cardiovascolare. L'incremento di FC si associa ad aumento del consumo di O_2 , a una ridotta perfusione miocardica, a un aumento di severità e progressione della aterosclerosi coronarica, a minor sviluppo di collaterali, ad aumento di possibilità di rottura di placca, a un aumento di rigidità arteriosa e può divenire possibile mediatore di iperattività adrenergica. Nel soggetto diabetico l'aumento della FC si associa a incremento della glicemia basale e dell'insulinemia.

In uno studio condotto su 614 soggetti sani, seguiti per vent'anni, una FC basale superiore a 80 b/m si è dimostrata associata a obesità con hazard ratio di 2,34 ($p < 0,05$), a diabete con hazard ratio di 5,39 ($p < 0,001$) e

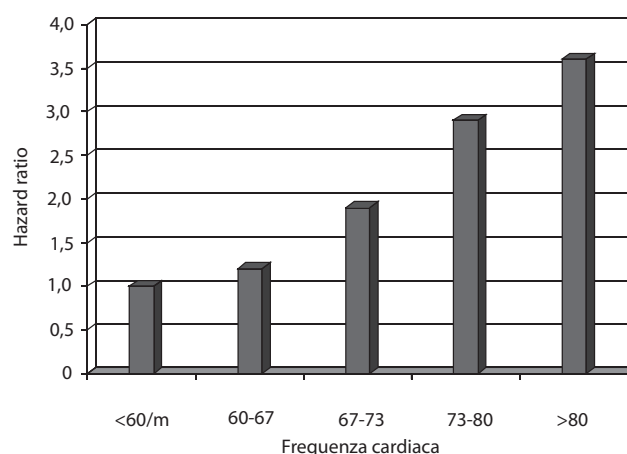


Figura 1 - Frequenza cardiaca e incidenza di sindrome metabolica.

a insulino-resistenza con hazard ratio di 2,20 ($p < 0,05$)⁵.

Il rapporto fra FC basale e sindrome metabolica è stato valutato in uno studio condotto su 7700 soggetti sani. Il 13% dei soggetti di sesso maschile e l'8,9% dei soggetti di sesso femminile che presentavano una FC elevata avevano parametri tipici della sindrome metabolica. Suddividendo la FC in quintili e fatto pari a 1 per FC <60 bpm, la possibilità di sviluppare sindrome metabolica per FC tra 60 e 67 bpm era pari a 1,2, tra 67 bpm e 73 bpm era pari a 1,9, per FC compresa tra 73 bpm e inferiore a 80 bpm era pari a 2,9 e per FC superiore a 80 bpm era pari a 3,6⁶ (figura 1).

La disfunzione autonoma è frequentemente associata ad aumento di insulinemia e ad aumento di insulino-resistenza, a significare che la stessa disfunzione autonoma può essere non solo conseguenza, ma anche responsabile dell'iperglicemia. Nello Studio ARIC, condotto su 8185 soggetti di età compresa tra 45 e 64 anni, con un follow-up di 11 anni e con glicemia basale nella norma, è stata valutata la possibilità di sviluppo di diabete in base a valori di FC a riposo e alla presenza HRV ridotta all'ECG dinamico. L'incremento di FC a riposo era valutato considerando il più basso quartile pari a FC <60 bpm e il più alto pari a FC >72,7 bpm. Il 60% dei soggetti con FC al più elevato quartile presentò insorgenza di diabete mellito, mentre la comparsa di diabete per soggetti con riduzione di HRV (al più basso quartile) era superiore di 1,2 volte rispetto a soggetti con HRV al più alto quartile. Una variabile presa in considerazione dagli Autori, inoltre,

era l'attività fisica che, quando correttamente condotta, era in grado di ridurre la FC all'ECG a riposo e di aumentare la HRV all'ECG dinamico⁷.

La HRV è stata anche utilizzata per valutare la presenza o meno di disautonomia in 15 soggetti diabetici in confronto con 15 soggetti normali. I valori di HRV sono risultati decisamente inferiori per soggetti diabetici e ciò a conferma della presenza di disfunzione autonoma⁸.

La disfunzione autonoma può anche essere rappresentata, all'ECG di base, dall'allungamento del tratto QT. In uno studio condotto su 80 pazienti diabetici insulino-dipendenti fu dimostrata evidente correlazione tra neuropatia autonoma e allungamento del tratto QT. I soggetti con neuropatia autonoma mostrarono un QT pari a 436 ± 23 ms, mentre era di 384 ± 23 ms per soggetti senza neuropatia ($p < 0,001$). Non fu trovata correlazione tra allungamento QT e presenza di potenziali tardivi⁹.

Lo studio EURODIAB IDDM ha preso in considerazione 415 soggetti diabetici che avevano all'ECG di base un QTc normale (< 440 ms), poi seguiti per un periodo di 7 anni. Nel 18,7% dei soggetti vi fu un incremento patologico di QTc e questo era 2 volte più elevato nelle donne che negli uomini (24,5% vs 13,9) ($p < 0,0001$). L'allungamento del tratto QT era più frequentemente correlato con ipertensione arteriosa e aumento di emoglobina glicosilata¹⁰.

In un altro studio, condotto su 217 soggetti diabetici, è stata valutata la correlazione di QT dispersion (QTd) con ischemia miocardica, ipertrofia del ventricolo sinistro e neuropatia autonoma. La presenza di QTd era positivamente correlata a ischemia miocardica (maggiore numero di vasi coronarici interessati e sottoslivellamento di ST all'ECG dinamico) e a neuropatia autonoma. Le conclusioni dello studio furono che nel soggetto diabetico con QTd aumentato erano necessari ulteriori approfondimenti diagnostici e una maggiore aggressività terapeutica¹¹.

Un altro studio ha posto soggetti non diabetici e diabetici a confronto in merito a QTc e QTd. In un follow-up di 9 anni morirono il 10,5% dei non diabetici e il 30,6% dei soggetti diabetici con allungamento del tratto QT. Inoltre, il QTc allungato, ma non il QTd, si

dimostrò correlato alla mortalità (hazard ratio 3 vs 0,46) ($p < 0,02$)¹².

La neuropatia autonoma nel soggetto diabetico rappresenta un'importante progressione di malattia e in uno studio condotto su 100 soggetti con diabete di tipo 1 fu dimostrata importante associazione tra neuropatia autonoma con età avanzata (hazard ratio 15,75), con allungamento dell'intervallo QTc (hazard ratio 5,55), con durata del diabete da oltre 10 anni (hazard ratio 2) e con neuropatia periferica ($p < 0,001$). Per il diabete di tipo 2 vi fu una associazione significativa con neuropatia periferica (hazard ratio 14), con allungamento dell'intervallo QTc (hazard ratio 9,75) e con durata di malattia di oltre 10 anni (hazard ratio 1,92). La sensibilità, la specificità e il potere predittivo dell'allungamento di QTc furono, nel diabete tipo 1, rispettivamente del 77%, 62,5% e 77%, mentre per il diabete tipo 2 furono del 76,5%, 75 % e 81,3%¹³.

In un gruppo di 3250 soggetti diabetici di tipo 1 è stata valutata la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e la sua associazione con altri fattori di rischio. La presenza di IVS (valutata con il Cornell voltage) si dimostrò tre volte superiore rispetto alla popolazione generale e, aggiustata per età e sesso, fu dimostrata una associazione positiva con la malattia coronarica (hazard ratio 2,85), con l'ipertensione arteriosa (hazard ratio 1,6), con la microalbuminuria (hazard ratio 2,2) e con l'allungamento dell'intervallo QTc (hazard ratio 3,24)¹⁴.

L'aumento di voltaggio dell'onda R, che sembra riflettere un incremento della massa cardiaca, è presente in vari score diagnostici per IVS, anche se con sensibilità e specificità basse. Questi valori aumentano se il voltaggio dell'onda R si associa a incremento dell'intervallo QTc e aumento QTd. È opportuno tenere presente che l'obesità (frequente nel soggetto diabetico) può essere un fattore confondente nella diagnosi di IVS¹⁵.

Nella cardiomiopatia diabetica è stato valutato il valore prognostico della scarsa progressione dell'onda R, che sembra essere espressione di perdita di cellule miocardiche contrattili. Sono stati indagati, in merito a scarsa progressione di R, 76 soggetti con diabete mellito tipo 2, datante da almeno 5 anni, nei quali non erano

presenti né ipertensione arteriosa né ischemia miocardica (quest'ultimo reperto validato con scintigrafia perfusionale). I pazienti sono stati suddivisi in base a valutazione dell'elettrocardiogramma a riposo in due gruppi: gruppo 1 senza riduzione di progressione di R e gruppo 2 con riduzione di progressione di R. La scarsa progressione di R nel gruppo 2 si è dimostrata un marker di disfunzione diastolica alla valutazione ecocardiografica (19% vs 3%) e un predittore importante nella progressione della cardiomiopatia diabetica. Inoltre, in questo gruppo vi fu dimostrazione di FC più elevata e insulinemia a valori superiori alla norma rispetto al gruppo 1¹⁶ (**figura 2**).

Non solo l'aumento di voltaggio dell'onda R sembra essere predittivo di eventi, ma anche l'allargamento del QRS. L'allargamento di QRS si dimostrò forte predittore di mortalità in uno studio condotto su 44.220 pazienti (senza blocco di branca o WPW) e in particolare fu messo in evidenza come a ogni aumento del QRS di 10 ms corrispondeva un incremento di mortalità del 18%¹⁷.

In un altro studio l'anormalità di conduzione intraventricolare è stata studiata in 105 soggetti diabetici confrontati con 105 controlli di donatori di sangue. Erano ovviamente state escluse altre possibilità di allargamento del QRS, come blocco di branca, WPW, interferenze farmacologiche, presenza oltre al diabete di altri fattori di rischio importanti, insufficienza renale e disfunzione autonoma. I soggetti diabetici avevano un'età di $32 \pm 6,5$ anni e per il 51% si trattava di soggetti di sesso maschile. Le anormalità di conduzione intraventricolare erano suddivise in due gruppi: gruppo A con QRS >112 ms e gruppo B con QRS <112 ms (disturbo minore di conduzione intraventricolare). I soggetti diabetici presentarono un maggior numero di QRS (>112 ms) ($p < 0,001$) e una più elevata frequenza cardiaca ($p < 0,05$). L'allargamento del QRS era maggiore nei soggetti di sesso maschile, ma non nei controlli, ed era presente (>110 ms) prevalentemente in soggetti diabetici con età superiore a 25 anni, rispetto a quelli con età inferiore ($p < 0,7$). Non vi erano differenze per allargamenti inferiori a 112 ms tra soggetti con emoglobina glicosilata superiore o inferiore a 7 % ($p < 0,80$)¹⁸.

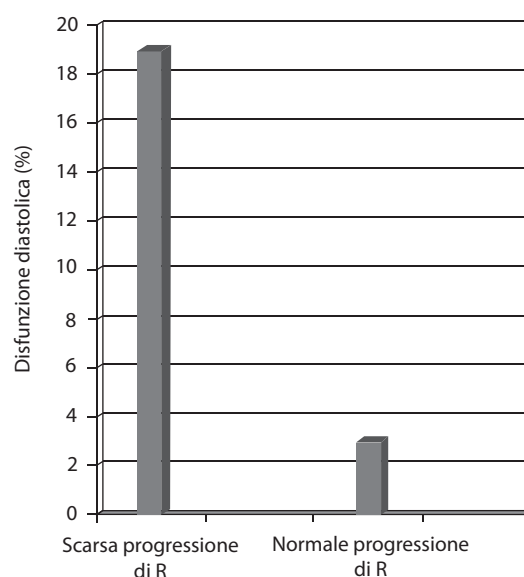


Figura 2 - Scarza progressione onda R e disfunzione diastolica.

Un'altra conferma della importanza del riconoscimento dell'allargamento del QRS nel soggetto diabetico viene dal Diabetes Heart Study in cui, su 1123 soggetti valutati, l'85% erano portatori di diabete tipo 2. In questo studio fu riconosciuta una stretta correlazione tra allargamento di QRS (e anche allungamento del QTc) e aumento di calcificazioni coronariche, in particolare nel soggetto di sesso maschile e diabetico. Non fu trovata alcuna correlazione invece con il sesso femminile o con i non diabetici. L'associazione tra allargamento del QRS e incremento dello score per calcificazioni coronariche sembra essere dovuto a remodeling cardiaco e modificazioni elettrofisiologiche indotte dall'ischemia¹⁹.

In un editoriale comparso sul Journal of the American College of Cardiology viene messo in evidenza come l'insulina sia fattore favorente il flusso coronarico, dal che sembra si possa dedurre che la ridotta produzione di insulina, nel soggetto diabetico, possa divenire causa di ridotto flusso coronarico (e quindi di ischemia) con successivo rimodellamento strutturale miocardico²⁰.

Altrettanto importante nel soggetto diabetico è riconoscere la presenza o meno di ischemia silente. Il sottoslivellamento di ST presente a riposo, ma in particolare durante test ergometrico, è un marker importante di cardiopatia ischemica. Nel soggetto

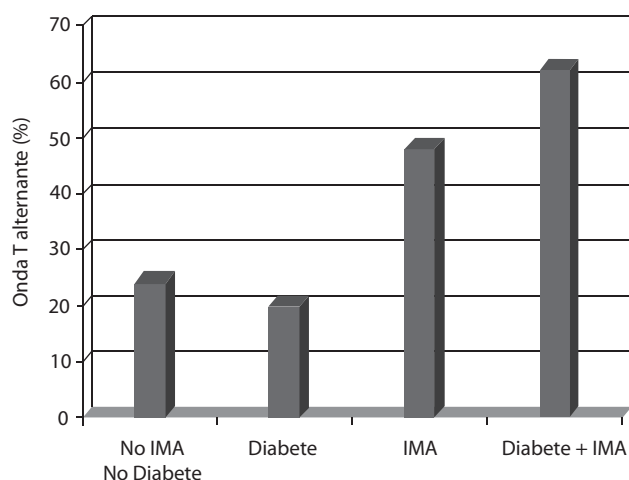


Figura 3 - Diabete, cardiopatia ischemica e onda T alternante.

diabetico asintomatico il test ergometrico rappresenta la prima opzione per la diagnosi di ischemia silente. Nel DIAD Study, condotto su soggetti diabetici e asintomatici, i più elevati predittori di ischemia silente si dimostrarono la durata del diabete, la disfunzione autonoma e il sesso maschile²¹.

Anomalie all'ECG a riposo e un test ergometrico anche dubbio per ischemia si associano a incremento statisticamente significativo di mortalità e morbilità cardiaca²².

La capacità di esercizio è un forte e indipendente predittore di mortalità per tutte le cause. Essa si considera ridotta quando in corso di test ergometrico viene tollerato un carico di lavoro <9,5 mets per l'uomo e <7,5 mets per la donna. Va ricordato che ciascun met guadagnato si associa a incremento di sopravvivenza pari al 12%. In uno studio condotto su 2854 soggetti diabetici, in follow-up di 25 anni, una capacità funzionale ridotta è associata a evidente riduzione della sopravvivenza²³. I pazienti con ridotta capacità funzionale più frequentemente sono di sesso femminile, ipertesi, diabetici e con comorbidità associata.

Un altro parametro prognosticamente sfavorevole in corso di test ergometrico è la ridotta riduzione della FC al primo min di recupero (*heart rate recovery*). Quando è inferiore a 12 bpm questo parametro si associa a incremento di mortalità per tutte le cause, come dimostrato in un lavoro condotto su 2333 diabetici

di età media 49,4 anni e in un follow-up di 14 anni²⁴.

L'associazione di ridotta *heart rate recovery* e anormale risposta cronotropa (mancato raggiungimento dell'85% della FC massimale) è talora presente in soggetti diabetici ed è frequentemente indice di disfunzione autonoma²⁵.

Un altro parametro preso in considerazione nei soggetti diabetici è stata l'onda T alternante che come è noto, quando presente e con malattia strutturale sottostante, si associa a incremento di morte improvvisa. Un recente studio, infatti, ha preso in considerazione 140 soggetti pervenuti a controllo cardiologico e suddivisi in 4 gruppi: soggetti senza pregresso IMA né diabete, soggetti con solo diabete mellito, soggetti con solo infarto miocardico pregresso e soggetti con infarto miocardico pregresso e diabete mellito. Il riscontro di onda T alternante è stata rappresentata per i quattro gruppi rispettivamente per il 24%, 20%, 48% e 62%, a conferma di come la presenza di cardiopatia ischemica e diabete (quando presenti assieme) sia importante predittore di morte improvvisa (**figura 3**)²⁶.

CONCLUSIONI

L'ECG, ad anni di distanza dalla sua introduzione nella pratica clinica, è ancora un mezzo insostituibile per la diagnosi, la prognosi e per le indicazioni terapeutiche in patologia cardiovascolare.

L'attento utilizzo di questa metodica, in particolare nel paziente diabetico che è un paziente ad alto rischio cardiovascolare, permette un approccio precoce, semplice e affidabile ai fini della prevenzione e del rallentamento della progressione della malattia cardiovascolare.

Bibliografia

1. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. Cardiovascular preventive guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III Surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-940.
2. Klein BEK, Klein R, Brice PE et al. Electrocardiographic abnormalities in individuals with long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:145-147.
3. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye LR, Gibbons RJ. Identifying

- high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005(January 4);45:43-49.
4. Okin PM, Devereux RB, Lee ET, Galloway JM, Howard BV. Electrocardiographic repolarization complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes. *The Strong Heart Study. Diabetes* 2004(February);53:434-440.
 5. Shigetoh Y et al. Cardiovascular risk factors associated with heart rate increase. *Am J Hyp* 2008;22:151.
 6. Rogowski O, Steinvil A, Berliner S et al. Elevated resting heart rate is associated with the metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology* 2009;8:55.
 7. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system. Function and development of type 2 diabetes. *The Atherosclerotic Risk in Communities Study* 1987-1998. *Circulation* 2003;107:2720.
 8. Migliaro EM, Canetti R, Contreras P, Hakas M. Heart rate variability: Short term studies are as useful as Holter to differentiate diabetic patients from healthy subjects. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2003;8(4):313-320.
 9. Grossmann G, Schwentkowski M, Keck FS et al. Signal-averaged electrocardiogram in patients with insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus with or without diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine* 1997;14:364-269.
 10. Giunti S, Bruno G, Lillaz E et al. Incidence and risk factors of prolonged QTc interval in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2057-2063.
 11. Rana SB, Band MM, Ogston S et al. Relation of QT interval dispersion to the number of different cardiac abnormalities in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:483-487.
 12. Ziegler D, Zental PC, Perz S et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and non-diabetic population. *Diabetes Care* 2008;31:556-561.
 13. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J* 2008;84:205-210.
 14. Giunti S, Bruno G, Veglio M et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes. Prevalence and relation to coronary heart disease and cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 2005;28:2233-2237.
 15. Somaratne JB, Whalley GA, Bagg W, Doughty RN. Early detection and significance of structural cardiovascular abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(1):109-125.
 16. Bildirici U, Ural D, Acar E, Agacdiken A, Ural E. Diagnostic value of poor R-Wave progression in electrocardiograms for diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes patients. *Clinical Cardiol* 2010;33:559-564.
 17. Desai AD, Swee Yaw T, Yamazaki T et al. Prognostic significance of quantitative QRS duration. *Am J Med* 2006;119:600-606.
 18. Coluzzi G, Pelargonio G, Pitocco D et al. Intraventricular conduction abnormalities in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal Cardiovascular Medicine* 2008;9:714-715.
 19. Nelson MR, Daniel KR, Carr JJ et al. Association between electrocardiographic interval duration and coronary calcium score. *The Diabetes Heart Study. PACE* 2008;31:314-321.
 20. Taegtmeier H. Glucose for heart: Too much of a good thing? *J AM Coll Cardiol* 2005;46:49-50.
 21. Wackers FHT, Young LH, Inzucchi SE et al. Detection of silent Myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.
 22. Stern S, Sclarowski S. The ECG in diabetes mellitus. *Circulation* 2009;120:1633-1636.
 23. Lyster GW, X Sui, Church TS et al. Maximal exercise electrocardiography responses and coronary artery disease mortality among men with diabetes mellitus. *Circulation* 2008;117:2734.
 24. Cheng Y, Lauer MS, Earnest CP et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003(Jul);26(7):2052-2057.
 25. Roeller E. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum* 2008;21:166-171.
 26. Martin DT, Shoraki A, Nesto WR, Rutter MK. Influence of diabetes and/or myocardial infarction on prevalence of abnormal T-Wave alternans. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2009;14(4):355-359.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alfio Bianchi
Via Mac Mahon 5
20155 Milano
E-mail: alfiobianchi@tin.it

Incidenza delle sindromi coronariche acute in una popolazione dell'Italia meridionale e in una finlandese

Incidence of acute coronary syndromes in two different populations: south of Italy and Finland

Giuseppe Colletti¹, Marco Guglielmo¹, Gaspare Sergio Cannone¹, Fabiola Cosentino¹,
Eluisa La Franca¹, Emanuela C. Bertolino¹, Salvatore Novo¹, Enrico Hoffmann¹,
Fausto Biancari², Heikki V. Huikuri³

¹Unità Operativa di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico,
Università degli Studi di Palermo

²Unità di Chirurgia Cardio-toracica e Vascolare, Dipartimento di Chirurgia, Oulu University Hospital, Oulu (Finlandia).

³Unità di Cardiologia, Istituto di Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Interna,
Oulu University Hospital, Oulu (Finlandia)

Abstract

Background: la diversa distribuzione dei fattori di rischio convenzionali nelle varie aree geografiche può determinare notevoli differenze nell'incidenza e prevalenza delle malattie cardiovascolari. Nel nostro studio abbiamo realizzato un confronto fra due popolazioni (una finlandese e una italiana) di pazienti andati incontro a infarto miocardico, valutando le differenze esistenti nell'età d'insorgenza dell'evento cardiovascolare acuto.

Materiali e metodi: sono stati analizzati due campioni di pazienti, 145 giunti all'osservazione della nostra unità operativa di Emodinamica e Cardiologia Interventistica del Policlinico Universitario "P. Giaccone" di Palermo e 146 presso lo "Oulun yliopistollinen sairaala" (OYS) di Oulu, andati incontro a infarto acuto del miocardio con o senza sopraslivellamento persistente del segmento ST. Per ogni paziente sono stati valutati il sesso e l'età.

Risultati: l'età media dei pazienti è risultata maggiore nei pazienti finlandesi (72 vs 63 anni) con differenza statisticamente significativa ($p < 0,0000$).

Conclusioni: dal nostro lavoro si evince come l'epoca d'insorgenza dell'evento cardiovascolare in questione sia ritardata mediamente di 9 anni nei soggetti finlandesi. Questa risulta molto probabilmente essere una delle conseguenze del North Karelia Project che abbandona in Finlandia le strategie di prevenzione primaria indirizzate quasi esclusivamente agli individui ad alto rischio cardiovascolare, privilegiando piuttosto un approccio di tipo "community-based".

Parole chiave: sindromi coronariche acute; prevenzione; cardiopatia ischemica; infarto miocardico acuto

Background: the different distribution of the conventional risk factors within various geographic areas can establish remarkable differences on the incidence and prevalence of the cardiovascular diseases. In our study we carried out a comparison among two populations (a Finnish and an Italian one) of patients went through a myocardial infarction valuing the existing differences in the onset age of the acute cardiovascular event.

Materials and methods: we analysed datas of two patients' samples, 145 who came to our Emodynamics and Interventional Cardiology division of the University Hospital "P. Giaccone" in Palermo and 146 to the "Oulun yliopistollinen sairaala" (OYS) of Oulu, went through an acute myocardial infarction event with or without persistent ST segment elevation. For each patient, sex and age have been considered.

Results: the age resulted to be higher on average in the Finnish patients (72 vs 63 years) with a statistically significant difference ($p < 0,0000$).

Conclusions: in our work is clearly showed how the onset age of the cardiovascular event is delayed on average of 9 years in the Finnish subjects. This might be very likely a consequence of the Finnish "North Karelia Project" that abandoned the primary prevention strategies addressed mostly to high cardiovascular risk subjects privileging rather a "community-based" approach.

Key words: acute coronary syndromes; prevention; ischemic heart disease; acute myocardial infarction

INTRODUZIONE

Il progressivo aumento dell'incidenza e con esso della prevalenza, morbilità e mortalità delle patologie cardiovascolari (CVD) rappresenta una realtà del mondo odierno¹⁻². L'identificazione, a seguito del Framingham Heart Study, dei fattori di rischio cardiovascolare convenzionali ha permesso l'attuazione di una medicina preventiva che, agendo con razionalità proprio alle radici del problema, ha lo scopo di ridurre l'incidenza e le eventuali complicanze degli eventi. Il profilo di rischio cardiovascolare presenta una notevole variabilità nel contesto delle diverse popolazioni ed etnie, come conseguenza delle differenze genetiche, dello stile di vita e di abitudini alimentari differenti.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Obiettivo del presente studio è analizzare e comparare il profilo di rischio di due popolazioni, una italiana e una finlandese, localizzate all'estremo Nord e Sud dell'Europa, verificando se le eventuali differenze esistenti possano determinare una diversa epoca d'insorgenza di infarti miocardici acuti.

MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato due popolazioni di pazienti andati incontro a infarto acuto del miocardio con o senza sopraslivellamento persistente del segmento ST: 145 pazienti giunti all'osservazione della nostra unità operativa di Emodinamica e Cardiologia Interventistica del Policlinico Universitario "P. Giaccone" di Palermo e 146 pazienti presso lo "Oulun yliopistollinen sairaala" (OYS) di Oulu.

Si tratta di uno studio retrospettivo condotto attraverso esame delle cartelle cliniche in pazienti continui partendo da quelle risalenti al febbraio 2010.

Per ogni paziente sono stati valutati il sesso e l'età. I dati raccolti sono stati inseriti in un database informatizzato costruito con Microsoft Excel 2007. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utiliz-

zando R software package e scegliendo un livello di significatività $p < 0,05$. Le variabili categoriche sono state analizzate usando il test del Chi-quadro e, ove necessario, il test esatto di Fisher.

RISULTATI

Nel gruppo di Palermo i soggetti di sesso maschile erano 96 (66,2%), 49 (33,8%) i soggetti di sesso femminile. A Oulu 103 erano i soggetti di sesso maschile (52,8%), 43 quelli di sesso femminile (46,7%).

L'età media è risultata maggiore nei pazienti finlandesi (72 vs 63 anni) con differenza statisticamente significativa ($p < 0,0000$).

L'età media delle pazienti di sesso femminile a Oulu era di 78 anni vs 67 anni a Palermo ($p < 0,0000$), nei soggetti di sesso maschile l'età media era di 69 anni a Oulu vs 61 anni a Palermo ($p < 0,0001$).

Nella **tabella 1** vengono riportati tutti i parametri analizzati per una più rapida e pratica visione dei dati.

DISCUSSIONE

Come confermato dai dati provenienti dalle più consistenti banche dati nel settore, il Progetto Cuore (nello specifico i dati provenienti da Sud e isole) in Italia e il Finrisk in Finlandia, il profilo di rischio cardiovascolare risulta nettamente migliore in Finlandia (**tabella 2**) dove ritroviamo una percentuale di soggetti ipercolesterolemici, diabetici, fumatori, obesi e sedentari nettamente minore rispetto alla popolazione italiana. Fanno eccezione invece i dati sull'ipertensione da cui, malgrado risultino sovrapponibili i livelli medi della pressione arteriosa sistolica e diastolica, si registra una maggiore prevalenza dell'ipertensione nei Finlandesi. Non sono purtroppo presenti nel Finrisk dati sulla familiarità per malattie cardiovascolari nella popolazione finlandese. A riguardo i dati presenti in letteratura risultano scarsi e discordanti, motivo per cui non è stato possibile effettuarne il confronto.

Le motivazioni di una così netta differenza nel profilo di rischio cardiovascolare delle due popolazioni

Tabella 1 - Distribuzione per sesso ed età media nei due campioni di pazienti

		Palermo (n. 145) n. (%)	Oulu (n. 146) n. (%)	P
Sesso	Uomini (n. 199)	96 (66,2)	103 (52,8)	
	Donne (n. 92)	49 (33,8)	43 (46,7)	
Età (media)	Generale	63	72	<0,0000
	Uomini	61	69	<0,0000
	Donne	67	78	<0,0000

è da ritenersi una conseguenza di un importante progetto portato avanti in Finlandia negli ultimi 35 anni, il North Karelia Project³. Grazie all'innovativa strategia preventiva utilizzata (community-based e non focalizzata soltanto su soggetti ad alto rischio cardiovascolare) si è infatti assistito a una continua e progressiva riduzione dei fattori di rischio che risultavano essere i più diffusi (**tabella 3**) e che 35 anni fa

ponevano la Finlandia al primo posto fra i paesi con più alta mortalità cardiovascolare. Come conseguenza di ciò, a oggi, la mortalità per cardiopatia coronarica ha subito nella popolazione finlandese una riduzione dell'80% in poco più di un trentennio (**figura 1**).

Dal confronto dell'epoca d'insorgenza dell'evento cardiovascolare fra le due popolazioni emerge una notevole differenza (**figura 2**). Nei soggetti palermitani

Tabella 2 - Confronto dell'epidemiologia per le malattie cardiovascolari fra Italia meridionale e Finlandia*

		Italia meridionale (Progetto Cuore)		Finlandia (Finrisk)	
		Uomini	Donne	Uomini	Donne
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	136	130	136	131
	Diastolica	85	82	81	77
Ipertensione (%)		32	31	49,8	34,7
Assetto lipidico (mg/dl)	Colesterolemia	205	199	203	201
	HDL	50	55	53	63
Ipercolesterolemia (%)		18	22	10,4	9,3
Borderline (%)		36	31	48,6	47,2
Diabete (%)		9	12	4,4	2,9
Fumatori (%)		37	22	27,8	23,8
Sovrappeso e obesità	BMI (Kg/m ²)	28	27	27	26,5
	Sovrappeso (%)	52	35	46	31,3
	Obesi (%)	19	30	19,3	21,1
Sedentarietà (%)		40	57	22,5	21,5

* Nel primo caso i dati sono stati ottenuti dal Progetto Cuore (<http://www.cuore.iss.it/fattori/fattori.asp>), nel secondo dal Finrisk (<http://www.ktl.fi/attachments/finriski/2008b34.pdf>).

Tabella 3 - Principali fattori di rischio in Nord Karelia fra il 1972 e il 2007 (30-59 anni).

Anno	Uomini			Donne		
	Abitudine al fumo (%)	Colesterolemia (mg/dl)	Pressione arteriosa (mmHg)	Abitudine al fumo (%)	Colesterolemia (mg/dl)	Pressione arteriosa (mmHg)
1972	52	267	149/92	10	263	153/92
1977	44	251	143/89	10	247	141/86
1982	36	244	145/87	15	236	141/85
1987	36	244	144/88	16	232	139/83
1992	32	228	142/85	17	216	135/80
1997	31	220	140/84	16	216	133/80
2002	33	220	137/83	22	213	132/78
2007	31	209	138/83	18	201	134/78

infatti l'età media d'insorgenza dell'evento cardiovascolare è di 63 anni contro i 72 anni nei soggetti finlandesi. Nella popolazione palermitana, dunque, l'infarto sembra incorrere in media nove anni prima rispetto alla Finlandia. Un p-value molto basso ($<0,000$) consolida quanto emerso dal confronto statistico. Probabilmente tale differenza è da riferire agli effetti benefici del *North Karelia Project*, che ha portato in Finlandia oltre che, come detto precedentemente, alla riduzione di alcuni dei principali fattori di rischio per malattia cardiovascolare riducendo la mortalità per CHD, anche a uno spostamento in avanti dell'epoca d'insorgenza degli eventi infartuali.

Come prevedibile l'incidenza degli eventi cardiovascolari è risultata maggiore nel sesso maschile in entrambe le popolazioni. Tuttavia, per i pazienti finlandesi la differenza fra i due sessi risulta essere leggermente più sfumata.

CONCLUSIONI

La differenza media di nove anni nell'epoca d'insorgenza dell'infarto miocardico acuto è un dato sicuramente rilevante. La campagna di prevenzione *community-based* si è mostrata efficiente innanzitutto nel migliorare il profilo di rischio cardiovascolare in Finlandia e ha anche contribuito a modificare il

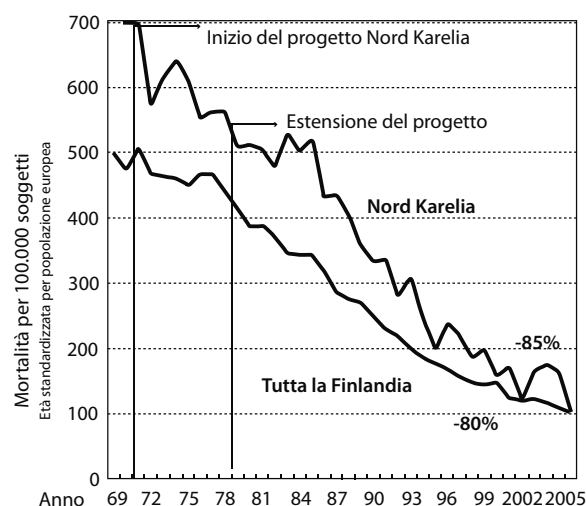


Figura 1 - Tassi di mortalità per cardiopatia coronarica corretti per età in Nord Karelia e in tutta la Finlandia in uomini dai 35 ai 64 anni, 1969-2006.

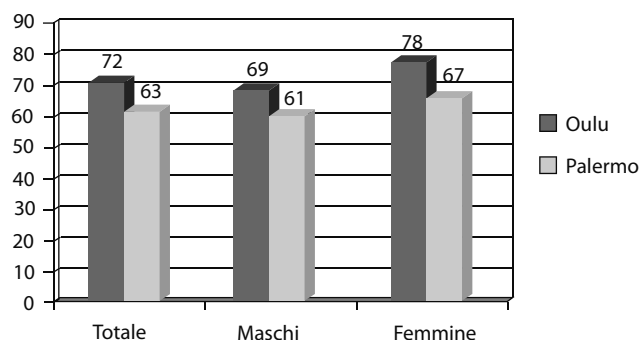


Figura 2 - Età media dei pazienti neoinfartuati a Palermo e a Oulu.

processo evolutivo della malattia riducendone l'incidenza e la mortalità e, come abbiamo visto dai nostri dati, ritardandone l'insorgenza. Essendo validata dunque l'efficienza del modello finlandese basato su un approccio esteso a tutta la comunità, viene messo in discussione il *modus operandi* odierno, diffuso oltre che in Italia in molti altri paesi, che indirizza gli interventi preventivi principalmente ai soggetti con alto rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180.
3. Pekka Puska. From Framingham to North Karelia From Descriptive Epidemiology to Public Health Action. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:15-20

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuseppe Colletti
Piazza Franz Liszt 21
92010 Montevago (AG)
Tel.: 380 3605123
E-mail: giucol85@hotmail.it

Angioplastica primaria e riperfusione miocardica efficace. Myocardial Blush e Tissue Doppler Imaging

*Primary Angioplasty and efficacy myocardial reperfusion.
Myocardial Blush and Tissue Doppler Imaging*

Salvatore Evola, Mariacristina Meschisi, Angelica Peritore,
Francesca Macaione, Daniela Di Lisi, Rosario Bonanno,
Francesco Cuttitta, Davide Piraino, Giovanna Evola,
Giuseppina Novo, Enrico Hoffmann, Salvatore Novo

*Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Scuola di Specializzazione
in Cardiologia, U.O.C. di Cardiologia con U.O. di Cardiologia Interventistica
ed Emodinamica e U.O. di UTIC dell'A.U.O. Policlinico "P. Giaccone",
Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche
dell'Università di Palermo*

Abstract

Scopo: il presente studio nasce per valutare se il TDI, applicato al follow-up di pazienti trattati con PCI primaria per STEMI, sia in grado di confermare il ruolo predittivo del Myocardial Blush Grade (MBG), valutato immediatamente dopo l'esecuzione della PCI.

Materiali e metodi: lo studio ha incluso 226 pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria, dal febbraio 2003 al maggio 2010. Dapprima sono stati presi in esame i parametri angiografici, clinici ed ecografici, del post operatorio. In seguito, un sottogruppo di 100 pazienti è stato rivalutato con follow-up ecocardiografico-TDI, col quale è stato analizzato il microcircolo miocardico.

Risultati: dopo la PTCA è stato individuato un flusso TIMI 3 in 172 pazienti, un valore di MBG 3 è stato rilevato in 88 pazienti, e nel 44% dei pazienti si è registrato una risoluzione del tratto ST all'ECG >70% dopo la PCI. Dall'analisi statistica sono emerse relazioni significative tra i parametri analizzati, soprattutto tra TDI e MBG.

Conclusioni: il TDI conferma quanto predetto dal MBG a proposito del microcircolo di pazienti con STEMI. In tutti i pazienti che presentano uno stato di ottimale di riperfusione dopo esecuzione di PCI, e che quindi hanno MBG ≥ 2 , si può prospettare un'ottimale ripresa funzionale ventricolare, che sarà confermata dal TDI nel follow-up. Il TDI, quindi, si può definire predittore di affidabilità del Blush.

Parole chiave: Tissue Doppler Imaging; Myocardial Blush Grade; STEMI; Percutaneous Coronary Intervention

Background: this study is designed to assess whether the TDI, applied to the follow-up of patients treated with primary PCI for STEMI, is able to confirm the predictive role of Myocardial Blush Grade (MBG), quantified immediately after PCI.

Materials and methods: the study enrolled 226 patients with STEMI treated with primary angioplasty from February 2003 to May 2010. Firstly, has been examined the angiographic, clinical and ultrasound parameters of post-operative. Then, a subgroup of 100 patients was revalued with follow-up echocardiography-TDI, with which it was analyzed the myocardial microcirculation.

Results: after PTCA has identified a TIMI 3 flow in 172 patients, a value of MBG 3 was detected in 88 people, and in 44% of patients there was a resolution of the ST segment to ECG >70 % after PCI. Statistical analysis revealed significant relationships between the parameters analyzed, especially between TDI and MBG.

Conclusions: the TDI confirmed as predicted by MBG in respect of the microcirculation of patients with STEMI. In all patients presenting a state of optimal performance of PCI after reperfusion, and which have also a MBG ≥ 2 , it could envisage an optimal ventricular functional recovery, which will be confirmed by TDI at follow-up. Finally, the TDI can be defined as reliable predictor of Blush.

Key words: Tissue Doppler Imaging; Myocardial Blush Grade; STEMI; Percutaneous Coronary Intervention

INTRODUZIONE

L'infarto miocardico acuto è causato prevalentemente dalla formazione improvvisa di un trombo nel lume coronarico. Oggi, in questi casi, si considera trattamento d'elezione l'angioplastica coronarica percutanea primaria, se eseguita entro 12 ore dall'insorgenza della sintomatologia, accompagnata dall'impiego degli inibitori del recettore delle glicoproteine IIb/IIIa¹. Talvolta però con queste tecniche, considerate infallibili nel 90% dei casi, non si ottiene la completa riperfusione miocardica. Ciò è giustificato dal fenomeno del "no-reflow"².

Pertanto andrebbe rivalutato il concetto della riperfusione miocardica in termini di pervietà delle arterie epicardiche; al contrario deve essere tenuta in considerazione l'integrità del microcircolo in presenza di normale perfusione dei vasi epicardici.

A tal proposito, si deve prestare maggiore attenzione al MBG 3 (Myocardial Blush Grade), ottimo indicatore di riperfusione microcircolatoria, piuttosto che tenere in considerazione il solo flusso TIMI, che invece è più importante per la valutazione del flusso epicardico.

Poiché diretta conseguenza della cardiopatia ischemica acuta è l'alterazione della cinesi parietale cardiaca, trova un razionale l'esame ecocardiografico con valutazione TDI (Tissue Doppler Imaging) dei territori interessati dall'infarto. Con il TDI si valutano la funzione sistolica e diastolica ventricolare e atriale, utilizzando le diverse modalità di rappresentazione del Doppler (spettrale e color); mediante TDI e Strain Rate Imaging, cioè la deformazione tissutale della parete miocardica sotto stress, si riesce a eseguire una caratterizzazione tissutale del muscolo cardiaco³.

Tramite il confronto delle velocità in aree diverse del ventricolo si definiscono i ritardi meccanici intra-ventricolari e interventricolari, che sono espressione di dissincronia⁴.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio era valutare la funzione miocardica dell'area infartuata, e la sua eventuale ripresa, tramite ecocardiografia-TDI.

Si è voluto verificare se il TDI, eseguito a una certa distanza di tempo dall'evento acuto, fosse in grado di confermare quanto predetto dal MBG nell'immediato post-PCI, a proposito delle prospettive di funzionalità del tessuto irrorato dall'arteria sede di *culprit lesions*⁵

Pertanto, si è analizzato che relazione esistesse tra il TDI e il Blush.

MATERIALI E METODI

Nello studio sono stati arruolati 226 pazienti con diagnosi di STEMI che, tra il febbraio 2003 e il maggio 2010, sono stati sottoposti ad angioplastica primaria, presso l'U.O. di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica del Policlinico di Palermo.

Lo studio retrospettivo ha preso in esame, per ogni singolo paziente, gli esiti di PCI, i tracciati ECG grafici e i referti dell'esame ecocardiografico eseguito immediatamente dopo la PCI.

Le caratteristiche demografiche della popolazione e le patologie associate sono riportate nella **tabella 1**.

I criteri d'inclusione sono stati:

- tipico dolore toracico con durata >30' e resistente al trattamento con nitrati;
- sopraslivellamento del tratto ST >0,2 mV in almeno due derivazioni ECG grafiche vicine;
- esecuzione dell'intervento di PCI primario entro 12 ore dell'insorgenza dei sintomi;
- flusso TIMI di grado 0 o 1 nell'arteria sede d'infarto, valutato nell'angiogramma basale;
- adeguata riperfusione epicardica come valutato attraverso il grado ≥ 2 ;
- risoluzione ST >70%.

I parametri considerati nello studio sono stati analizzati da due gruppi di ricercatori, che hanno lavorato ignorando le condizioni cliniche dei pazienti e in autonomia di giudizio. I gruppi di lavoro erano composti da due cardiologi emodinamisti, per la valutazione dei dati angiografici, e da due cardiologi clinici, per la valutazione dei parametri ecocardiografici ed elettrocardiografici (risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST).

La procedura PCI è stata eseguita a discrezione dell'operatore, nei termini di utilizzo della tromboaspirazione, laddove ci fosse evidenza angiografica di trombo, o semplicemente della dilatazione con catetere a palloncino.

Tutti i pazienti sono stati trattati con eparina e doppia antiaggregazione piastrinica con aspirina e clopidogrel.

L'esito della rivascolarizzazione e della perfusione miocardica sono stati giudicati sulla base di:

- TIMI, secondo TIMI Group Study⁶;
- TFC⁷⁻⁸ e MBG⁹ secondo Gibson;
- risoluzione dello ST (Δ ST), secondo i criteri del GISSI¹⁰.

I pazienti inoltre sono stati sottoposti a esame ecocardiografico in seguito alla PCI, nella quale sono stati valutati il VTD e il VTS, secondo la formula di Simpson; quindi è stata misurata automaticamente la frazione d'eiezione. A seguire è stata valutata l'estensione dell'area infartuata, attraverso il calcolo del WMSI, secondo l'*American Society of Echocardiography*¹¹.

Le tecniche di esecuzione, di calcolo delle dimensioni cardiache e la cinesi segmentale sono state eseguite in accordo con le raccomandazioni della American Society of Echocardiography, che assegna a ogni singolo segmento un punteggio che va da 1 a 4 per descrivere rispettivamente la normocinesia, l'ipocinesia, l'acinesia e la discinesia. Poiché convenzionalmente il ventricolo sinistro è suddiviso in 17 segmenti, è stato calcolato il WMSI, come il rapporto tra il valore ottenuto dalla somma dei punteggi assegnati a ciascun segmento e il numero totale dei segmenti.

Una sottopopolazione di 100 pazienti, già inclusi nello studio, è stata sottoposta a follow-up clinico ed ecocardiografico con TDI, per mezzo di un apparecchio ACUSON SEQUOIA C512.

Nel follow-up ci si è soffermati su FE e WMSI, e si è data attenzione a eventuali sopraggiunti segni di rimodellamento ventricolare sinistro.

È stato usato il TDI pulsato, per caratterizzare il movimento di ogni segmento miocardico ventricolare, ponendo il volume campione direttamente nello spessore del muscolo cardiaco. Sono state esplorate

Abbreviazioni e acronimi

TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

TFC = TIMI Frame Count

MBG = Myocardial Blush Grade

WMSI = Wall Motion Score Index

Δ ST = risoluzione del tratto ST

PCI = Percutaneous Coronary Intervention

TEMI = ST-segment elevation acute myocardial infarction

le cinque pareti in cui è idealmente diviso il ventricolo sinistro, secondo l'acronimo ALPIS: anteriore, laterale, posteriore, inferiore e setto interventricolare, a sua volta diviso in SIV anteriore e SIV posteriore. Inoltre, ogni parete subisce una suddivisione in senso cranio-caudale: segmento basale, medio e apicale. Per valutare i valori delle onde sistole-diastoliche si è proceduto rispettando un orientamento cranio-caudale

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche della popolazione studiata

Età	63 $\pm$ 11
Maschi/ Femmine	173/53
Diabete	68 (30%)
Iperensione	142 (63%)
Dislipidemia	114 (51%)
Fumo	140 (62%)
Onset to Balloon	277,5 $\pm$ 10,6
Door to Balloon	81,1 $\pm$ 49,5
WMSI ingresso	1,47 $\pm$ 0,3
WMSI follow-up	1,22 $\pm$ 0,27
FE ingresso	47 $\pm$ 9 %
FE follow-up	54 $\pm$ 7 %
VTD	88,6 $\pm$ 20,6
Blush 3 post-PCI	88 (39%)

Onset to balloon, intervallo di tempo tra l'insorgenza dei sintomi e la PCI; *Door to balloon*, intervallo di tempo tra il primo contatto medico e la PCI; WMSI, *wall motion score index*; FE, frazione d'eiezione; VTD, volume telediastolico.

Tabella 2 - Follow-up ecocardiografico.

	Follow-up	F-ratio	p value
Blush in acuto	FE	28,06	p<0,001
	WMSI	29,44	p<0,001
TIMI in acuto	FE	12,70	p=0,001
	WMSI	7,66	p=0,007
Δ ST in acuto	FE	16,17	p<0,001
	WMSI	15,78	p<0,001

per ciascuna parete e riconoscendo un fisiologico gradiente base-apice cardiaco. In ordine sono state analizzate la porzione basale (prossima all'anello transmitralico), la media e infine quella apicale di ciascuna parete. Sono stati considerati indicativi di buona funzionalità del microcircolo tutti i valori >8 cm/s delle onde S', E' e A' riguardanti i vari segmenti¹²⁻¹³. Mentre nei casi di alterazione i pazienti sono stati collocati in due fasce: alterazione lieve, per velocità d'onda pari a 7-4 cm/s; alterazione severa, per velocità <3 cm/s.

ANALISI STATISTICA

Le caratteristiche della popolazione sono espresse come medie $\pm$ deviazione standard (SD), per le variabili continue, e come frequenze assolute e relative, per le variabili discrete.

Il confronto delle variabili continue tra due gruppi è stato eseguito mediante t-test di Student a due code,

Tabella 3 - Relazione tra parametri angiografici e TDI.

BLUSH vs	TDI	p < 0,001
BLUSH vs	Onda S TDI*	p < 0,001
WMSI Follow-Up vs	TDI	p = 0,013
TIMI vs	TDI	p = 0,0012

*Valore numerico onda S' nei segmenti miocardici dell'area infartuata.

e analisi della varianza. Le variabili dicotomiche sono state valutate mediante test chi-quadro oppure test di Fischer, come appropriato.

Il valore di k è stato impiegato per calcolare il grado di concordanza intra- e inter-osservatore nell'interpretazione dei parametri angiografici in studio.

È stato usato anche il test per la regressione lineare, per valutare la correlazione tra parametri angiografici (TIMI, TFC e MBG) e parametri ecocardiografici (VTD, FE, WMSI e TDI). Per tale analisi è stato impiegato il software MEDCALC.

RISULTATI

Per lo studio sono stati scelti 226 pazienti.

Dopo la PCI si è individuato un flusso TIMI 3 in 172 pazienti (80%), TIMI 2 in 20 soggetti (8,8%), TIMI 1 in 6 pazienti (2,7%) e in 16 pazienti TIMI 0 (5,8%). Invece non è stato possibile determinarlo nel 2,7%.

Un valore di MBG $\geq$ 2 è stato rilevato in 136 persone (60%) dei pazienti analizzati. Nel 50% dei pazienti si è registrato un Δ ST > 70% dopo la PCI; il 42,5% ha avuto una risoluzione <70%. Mentre si è registrata nel 7,5% dei casi un'invariazione assoluta. Dai conteggi statistici sono emerse relazioni significative tra i parametri testati, infatti, tutte presentano un p value <0,05 (**tabella 2**).

Emerge che più precocemente si esegue l'intervento, migliori risultano il Blush, il Δ ST e il recupero funzionale del ventricolo.

Al TDI sono stati considerati normocinetici quei segmenti in cui E' e S' vantavano velocità $\geq$ 8 cm/s. Mentre quelli con valori <8 cm/s sono stati considerati ad alterata cinesi.

Dopo aver calcolato anche questi parametri, abbiamo eseguito un confronto diretto tra i parametri angiografici e il TDI da cui sono risultati valori statisticamente significativi (**tabella 3**). Tuttavia, tra tutti si rileva significatività maggiore nella relazione Blush-TDI (**tabella 4**).

Nella **figura 1** si vede come, al crescere del grado di Blush, si accresce la densità di valori sempre più vicini alla velocità di 8 cm/s per l'onda S' del TDI.

DISCUSSIONE

I risultati del presente studio confermano che la PCI è la terapia di elezione per lo STEMI, come già affermato da Franzosi et al.¹⁴ e dallo studio GUSTO IIb¹⁵. Questo consente un miglioramento dei parametri angiografici, ecocardiografici e clinici.

Di sicuro le procedure di tromboaspirazione applicate durante l'intervento di angioplastica sono in grado di prevenire l'embolizzazione distale, o di ridurre il rischio¹⁶⁻¹⁹. Infatti, dei pazienti selezionati, il 60%, dopo PCI, vantava buona riperfusione microcircolatoria. I nostri risultati, a tal riguardo, sono comparabili a quelli degli studi di Napodano et al.¹⁶ e Antoniucci et al.²⁰. Lo stesso EMERALD trials²¹ conferma che aspirando i frammenti embolici si riduce l'area di necrosi.

Inoltre, poiché frequente complicanza dell'IMA è il rimodellamento ventricolare sinistro, è importante poterlo prevenire o prevedere. Per fare questo ci si può riferire a MBG, TIMI, TFC (indicatori della riperfusione miocardica), che sono utili parametri di predizione di rimodellamento, recupero contrattile e funzionale.

La riperfusione del microcircolo è strettamente connessa con la funzione ventricolare sinistra. Infatti, in questo studio abbiamo potuto confermare che, per garantire una ripresa funzionale del microcircolo, non sempre è sufficiente ripristinare il flusso nelle coronarie epicardiche, ma è essenziale la riapertura del microcircolo. Infatti, è stato rintracciato un 25% di pazienti che, pur vantando un TIMI 3, non godeva di buona funzionalità microvascolare²².

La valutazione angiografica della riperfusione microvascolare, post-PCI, può predire precocemente la prognosi del paziente.

Si poteva prevedere buona funzionalità ventricolare, e buona ripresa del microcircolo, in chi aveva un MBG ≥ 2 .

Eseguendo in questi pazienti il TDI nel follow-up, dopo $29,8 \pm 18,36$ mesi dall'evento acuto, è stato testato, nel 90% di chi aveva un MBG ≥ 2 , un buon flusso microcircolatorio e normali valori velocimetrici dei segmenti ventricolari. Pertanto si può predire ai pazienti con buon risultato angiografico un'elevata probabilità di ripresa funzionale nel tempo. Dunque,

Tabella 4 - Relazione Blush-TDI

MBG ≥ 2	90% $S' \geq 8$ cm/s
MBG = 0-1	80% $S' < 8$ cm/s

se il Blush ci orienta verso il risultato anatomico della PCI, il TDI lo fa verso quello fisiologico-funzionale.

Il TDI ci fornisce le stesse informazioni che può darci la RM cardiaca in atto considerata la metodica gold standard²³. Tuttavia, rispetto a quest'ultima, il TDI gode di alcuni vantaggi: riproducibilità del test, nessuna invasività, bassi costi economici e nessuna limitazione nei portatori di protesi metalliche.

Le nostre osservazioni trovano un raffronto nel sottostudio del trial EXPIRA, condotto da Sardella²³, in cui, a differenza nostra, ai pazienti era eseguito ecocardiogramma con TDI nell'immediato post-operatorio.

Si evince, da questo, come il TDI sia un valido strumento per valutare l'efficacia della riperfusione miocardica, per quantificare il recupero funzionale ventricolare e l'estensione dell'area di necrosi.

Dunque, ci si accorge di come, sia che lo si esegua entro 90' sia a distanza di mesi, il TDI non sia altro che espressione alta della funzionalità microcircolatoria e dia conferma dei risultati angiografici.

CONCLUSIONI

Il MBG si conferma una metodica affidabile nell'individuazione dei pazienti che avranno salvataggio di miocardio con recupero funzionale.

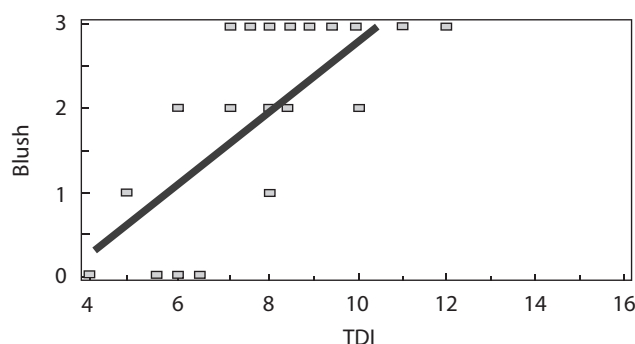


Figura 1 - Relazione tra TDI e Blush.

Il TDI nel follow-up ha confermato il valore di affidabilità del Blush nel predire il recupero anatomico e funzionale miocardico e microcircolatorio.

Bibliografia

1. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, et al. for the TIGER-PA study group. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before primary angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 2003; 107: 1497-501.
2. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in dogs. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508.
3. Mundigler G, Zehetgruber M. Tissue Doppler Imaging: Myocardial velocities and strain- Are the Clinical Applications? *J Clinical and Basic Cardiology* 2002;5(Issue2):125-32.
4. Mundigler G, Zehetgruber M. Tissue Doppler Imaging: Myocardial velocities and strain- Are the Clinical Applications? *J Clinical and Basic Cardiology* 2002;5(Issue2):125-32.
5. Evola S. et al. Angiographic evaluation of myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Int J Practice Cardiol* 2009;1:13-7.
6. TIMI study group. The Thrombolysis In myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932.
7. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
8. Gibson CM, Cannon CP, Baim DS et al. TIMI frame count: A new standardization of infarct-related artery flow grade, and its relationship to clinical outcomes in the TIMI-4 trial. *Circulation* 1994;90:220.
9. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial Blush Grade. Zwolle myocardial infarction study group. *Circulation* 1998;97:2302-6.
10. Mauri F, Maggioni AP, Franzosi MG et al. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with a thrombolytic agent. A Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2)-Derived Analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:600-7.
11. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1989;2:358-67.
12. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
13. Gibson C M. Has My Patient Achieved Adequate Myocardial Reperfusion? *Circulation* 2003;108:504-507.
14. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C et al. on behalf of the GISSI Investigators. Ten-Year Follow-Up of the First Megatrial Testing Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction: Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto- I. *Study Circulation* 1998;98:2659-2665.
15. GUSTO IIb Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621-168.
16. Napolitano M, Pasquetti G, Sacca S et al. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:84-91.
17. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E et al. Manual thrombus aspiration improves myocardial reperfusion. The randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:371-6.
18. Silva-Orrrego P, Colombo P, Bigi R et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1552-9.
19. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-67.
20. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A et al. Comparison of rheolytic Thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:1033-5.
21. Stone W, Webb J, Cox DA et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1063-72.
22. Morishima I, Sone T, Okamura A et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1202-9.
23. Sardella G, Mancone M, Lucisano L et al. Valutazione con TDI della funzione segmentaria dell'area infartuale dopo trombo aspirazione nell'angioplastica primaria. Sottostudio del trial EXPIRA. *GISE* 2009;3:6-11.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Salvatore Evola
Via del Vespro 129
90127 Palermo
Tel: 091 6554301
E-mail: salvoevola2@libero.it

Angioplastica primaria con utilizzo della tromboaspirazione manuale in corso di STEMI

Primary percutaneous coronary intervention with manual aspiration thrombectomy in patients presenting with STEMI

Enrico Hoffmann, Pietro Pieri, Giuseppe Fonte, Michela Pieri, Marco Caruso, Giuseppe Colletti, Emanuela C. Bertolino, Fabiola Cosentino, Giuseppe Andolina, Salvatore Novo

Laboratorio di Emodinamica e Cardiologia interventistica, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti "Villa Sofia – Cervello", Palermo

Unità Operativa di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Università degli Studi, Palermo

Abstract

Introduzione: l'angioplastica primaria (PCI) rappresenta il trattamento ottimale nei pazienti con STEMI. Tuttavia la riperfusione miocardica è spesso deteriorata in conseguenza dell'embolizzazione distale di frammenti di placca e trombo, limitando l'efficacia della PCI.

Numerose evidenze hanno suggerito che la trombectomia manuale rappresenti un utile presidio aggiuntivo alla terapia farmacologica capace di prevenire l'embolizzazione distale, diminuendo il danno del microcircolo e contribuendo a una migliore perfusione miocardica.

Materiali e metodi: è stata condotta un'analisi retrospettiva su un campione di 67 pazienti consecutivi con STEMI, sottoposti ad angioplastica primaria con tromboaspirazione manuale.

Risultati e conclusioni: in accordo con i risultati dello studio TAPAS, recentemente pubblicato, e con l'esperienza di numerosi centri, la semplicità e la sicurezza della tromboaspirazione ha contribuito a un favorevole outcome dei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria come dimostrato dall'alto successo procedurale (flusso TIMI e Myocardial Blush Grade ottimali) e dalla bassa mortalità intraospedaliera.

Parole chiave: PCI; tromboaspirazione manuale; no-reflow

Background: primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is goldstandard treatment in patients presenting with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). However myocardial tissue reperfusion is often decreased due to the occurrence of distal atherothrombotic debris embolization, limiting the efficacy of PPCI. Numerous evidences have suggested that manual aspiration thrombectomy, during PPCI, represents an useful adjunct to pharmacotherapy able to prevent distal embolization, decreasing microvascular damage and getting better myocardial perfusion.

Methods and materials: a retrospective analysis on 67 consecutive patients with STEMI at admission, underwent to primary PCI with manual aspiration thrombectomy, has been performed.

Results and conclusions: according with results of the recently published study TAPAS and the experience of numerous centers, the simplicity and safety of thrombus aspiration contribute to favorable outcome as shown by high procedural success (TIMI flow and MBG) and low hospital mortality.

Key words: PCI; manual aspiration thrombectomy; no-reflow

INTRODUZIONE

L'angioplastica primaria (PCI) rappresenta il trattamento ottimale nei pazienti con STEMI. Tale strategia si è dimostrata in grado di ridurre la morbilità e la mortalità in questa popolazione di pazienti. È stato infatti dimostrato che una ottimale ripercussione del tessuto miocardico è un indice predittivo di risultati a lungo termine e rappresenta l'obiettivo principale della PCI primaria.

Negli ultimi anni, l'utilizzo routinario degli inibitori del ricettore piastrinico glicoproteico IIb-IIIa (vedi abciximab) e l'impianto dello stent hanno permesso di ottenere alte percentuali di successo tecnico procedurale con tassi di ricanalizzazione del 96-98%, che si sono tradotti in più favorevole decorso clinico¹. Tuttavia la tecnica convenzionale di angioplastica primaria con predilatazione e successivo impianto dello stent comporta il rischio di dislocare frammenti di trombo, di placca che embolizzando possono determinare l'occlusione macroscopica di rami epicardici distali o l'ostruzione del microcircolo contribuendo a una incompleta ripercussione miocardica con fenomeno del no-reflow presente nel 16% dei pazienti². Da alcuni anni gran parte della ricerca clinica interventistica sul trattamento dello STEMI si è dedicata alla sperimentazione di strumenti e di tecniche in grado di ridurre o abolire il fenomeno dell'embolizzazione distale, al fine di migliorare la ripercussione miocardica. Gli sforzi principali sono indirizzati alla prevenzione dell'embolizzazione mediante l'utilizzo, durante PCI, di sistemi in grado di rimuovere il trombo e la placca (sistemi di trombectomia) e di sistemi capaci di intrappolare frammenti di trombo o ateroma nella parte distale della coronaria responsabile dell'evento infartuale (sistemi di protezione).

Viene presentata la casistica del laboratorio di emodinamica dell'Ospedale "Villa Sofia" di Palermo relativamente all'esperienza di angioplastica primaria in pazienti con STEMI facendo uso liberale di device di tromboaspirazione manuale (**tabella 1**).

OBIETTIVI

L'ipotesi iniziale della nostra analisi è che nel trattamento dei pazienti con STEMI accanto all'utilizzo dei potenti farmaci antiaggreganti piastrinici è necessario l'uso dei device di tromboaspirazione che consentono di ridurre notevolmente il milieu trombotico minaccioso per l'integrità del microcircolo coronarico e quindi di ottenere una ripercussione ottimale in termini di flusso epicardico, ma soprattutto in termini di perfusione miocardica tissutale, al fine di scongiurare il temibile evento del no-reflow. Questo è causato da una combinazione di tre principali componenti patogenetiche: l'embolizzazione distale aterotrombotica, l'insulto dell'ischemia-ripercussione, la suscettibilità del microcircolo coronarico a questo insulto ischemico³⁻⁴.

MATERIALI E METODI

La casistica presentata si riferisce al laboratorio di emodinamica dell'Ospedale "Villa Sofia" di Palermo, relativamente all'esperienza di angioplastica primaria con l'utilizzo dei device di tromboaspirazione manuale.

In una casistica recente, che va dal giugno 2008 al maggio 2010, comprendente 348 procedure effettuate in corso di STEMI, il 60% sono state effettuate con

Tabella 1 - Materiali e metodi

Numero pazienti	67
Età media (anni)	60
Sesso	Maschi 84% Femmine 16%
PCI primaria	82%
Rescue PCI	18%
Somministrazione inibitori glicoproteici 2b-3a	92%
Diabete mellito	18%
IMA anteriore	42%
Mediana Door to balloon time	60 min
Mediana tempo procedurale	29 min
Mediana tempo fluoroscopico	13 min

l'ausilio della tromboaspirazione.

Si presenta di seguito un campione rappresentativo della casistica, per il quale sono stati valutati diversi parametri clinico-angiografici.

Tra marzo 2009 e luglio 2009, sono stati arruolati 67 pazienti consecutivi con STEMI sottoposti ad angioplastica percutanea con approccio radiale (82% PCI primaria, 18% rescue PCI). Sono stati analizzati i dati clinici, procedurali, angiografici e la mortalità ospedaliera.

L'età media dei soggetti era di 60 anni, l'84% erano maschi. Il 18% affetti da diabete mellito, il 42% da infarto miocardico anteriore. La mediana del *Door to balloon time* è stata di 60 minuti, la mediana del tempo procedurale di 29 minuti e quella del tempo fluoroscopico di 13 minuti. Nel 92% dei soggetti sono stati somministrati gli inibitori glicoproteici 2b-3a (**tabella 1**).

RISULTATI

È stato raggiunto il 98,5% di successo procedurale. La mortalità intraospedaliera è stata dell'1,5%. La tromboaspirazione (Export Medtronic 2%, Pronto V3 98%) è stata effettuata nell'80% dei pazienti. Il flusso TIMI basale 0-1 era presente nel 69% dei soggetti e dopo la trombectomia si registrava un flusso TIMI 3 nel 72% dei pazienti. Infine il flusso TIMI 3 post-procedurale era presente nell'88% dei pazienti e il 75% presentava un MBG ≥ 2 (**tabella 2**).

DISCUSSIONE

I risultati di questa analisi monocentrica di un campione di pazienti con STEMI, estrapolato da una casistica più ampia, sono in linea con quelli dello studio TAPAS. Quest'ultimo, recentemente pubblicato da Svilaas e collaboratori, condotto su 1071 pazienti con STEMI, monocentrico, randomizzato ha confrontato i risultati dell'angioplastica convenzionale, con solo predilatazione e impianto di stent con l'angioplastica primaria preceduta da tromboaspirazione manuale⁵. Per quanto riguarda gli end-points dello studio, l'an-

Tabella 2 - Risultati.

Successo procedurale	98,5%
Mortalità intraospedaliera	1,5%
Tromboaspirazione	80% (n=54)
Flusso TIMI basale 0-1	69% (n=46)
Flusso TIMI 3 post-tromboaspirazione	72% (n=48)
Flusso TIMI 3 post-procedurale	88% (n=59)
MBG ≥ 2	75% (n=48)

gioplastica primaria, preceduta da tromboaspirazione, si è dimostrata superiore all'angioplastica convenzionale, nel migliorare i parametri di ripercussione miocardica, sia in termini di Myocardial Blush Grade sia di risoluzione del sopraslivellamento dell'ST all'ECG. Il Myocardial Blush Grade e la risoluzione del sopraslivellamento dell'ST sono risultati comunque potenti predittori di eventi avversi maggiori e di mortalità a 30 giorni; inoltre, l'azione favorevole della tromboaspirazione sui parametri di perfusione miocardica si è dimostrata indipendente da tutte le variabili cliniche, angiografiche e in particolare dal vaso responsabile, dal flusso TIMI pre-procedurale e dalla presenza di trombo angiograficamente visibile. Questo risultato è altamente significativo perché suggerisce un possibile beneficio della tromboaspirazione nel corso di tutte le PCI indipendentemente da qualsiasi criterio di selezione.

In conclusione i risultati dello studio TAPAS assumono particolare rilievo perché ottenuti su una popolazione di pazienti con STEMI, non selezionata e pertanto alquanto simile a quella che si presenta quotidianamente nella nostra realtà. Anche la valutazione a un anno degli end-points hard, come morte e re-infarto non fatale dei pazienti arruolati nel TAPAS, ha dimostrato come la tromboaspirazione migliori l'outcome clinico⁶.

Per tutte queste considerazioni e con le necessarie

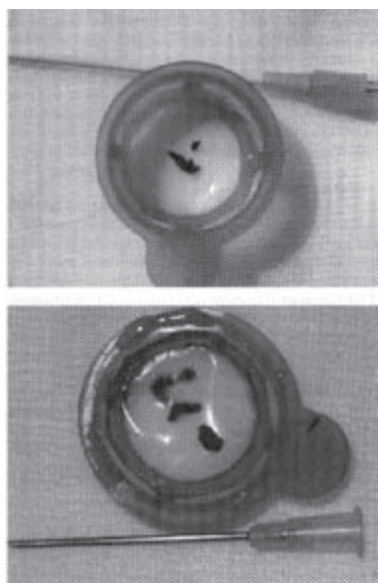


Figura 1 - Materiale trombotico aspirato.

cautele derivanti a una evidenza scientifica limitata a studi monocentrici, non appare infondata tuttavia la possibilità che le future linee guida inizino a considerare il ruolo dei sistemi di tromboaspirazione manuale nel trattamento interventistico dello STEMI⁷. Due recenti studi randomizzati, il trial REMEDIA e lo studio di De Luca⁸⁻¹², hanno mostrato che l'aspirazione dei trombi è associata a un migliore rimodellamento ventricolare sinistro (accettato end-point surrogato di tardivo outcome clinico), in confronto all'angioplastica convezionale. Infine, un recente studio di Sardella e collaboratori si è proposto di valutare l'impatto della tromboaspirazione manuale, eseguita durante angioplastica primaria nei pazienti con STEMI anteriore, oltre che sulla perfusione miocardica anche sulla funzione miocardica dell'area colpita, rispetto all'angioplastica standard, entro 90 minuti della rivascolarizzazione (sottostudio del trial EXPIRA). Lo studio è stato condotto su 75 pazienti con IMA anteriore sottoposti a tromboaspirazione¹³. Nel sottostudio dell'EXPIRA, si è osservato che, in pazienti selezionati con infarto anteriore, i vantaggi procedurali ottenuti con la tromboaspirazione, in termini di migliore perfusione miocardica e riduzione del danno microvascolare, si associano a un migliore e più rapido recupero della funzione segmentale dell'area infartuata.

CONCLUSIONI

Per concludere quindi i dati della letteratura e l'esperienza dei numerosi centri ad alto volume – e anche la nostra – mostrano che l'utilizzo routinario della tromboaspirazione manuale è sicura ed efficace, ed è praticabile anche nei pazienti molto critici, per esempio i pazienti con shock cardiogeno che usualmente rappresentano criterio di esclusione dai grandi trial randomizzati. Nella nostra esperienza questa tecnica aggiuntiva ha reso la procedura di angioplastica primaria più snella e agevole, permettendo così la visualizzazione diretta del vaso culprit e la caratterizzazione angiografica della lesione (soprattutto la sua estensione) e consentendo di conseguenza, in una buona percentuale di casi, l'impianto diretto dello stent senza predilatazione con pallone, foriera spesso di embolizzazione di materiale trombotico in periferia (figura 1).

I nostri end-points primari sono stati il successo procedurale in termini di flusso TIMI e Miocardial Blush Grade e la mortalità intraospedaliera. È in corso il follow-up a lungo termine di questi pazienti.

Bibliografia

1. Lincoff AM. Complementary clinical benefits of coronary artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in stenting Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:319.
2. Beran G. Intracoronary thrombectomy with the X-SIZER catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002;105:2355.
3. Henriques JP et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1112.
4. Rezkalla SH. No- Reflow Phenomenon. *Circulation* 2002; 105: 656.
5. Svilaas T et al. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N. Engl J Med* 2008;358:557.
6. Vlaar PJ et al. TAPAS: a 1 year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915.
7. Favero L. Reimers B. Processo ai grandi trial. Lo studio TAPAS. *G Ital Cardiol* 2008;9:521.
8. Stone GW et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial (EMERALD). *JAMA* 2005;293:1063.
9. Ali A et al. For the AIMI Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:244.
10. Burzotta F et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008;123:313.

11. Galiuto L et al. For REMEDIA Investigators. J Am Coll Cardiol 2006;48:1355.
12. DeLuca L, Sardella R et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodelling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. Heart 2006;92:951.
13. Sardella R et al. Valutazione con TDI della funzione segmentaria dell'area infartuale dopo trombo aspirazione nella angioplastica primaria; sottostudio del trial EXPIRA. Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva 2009;3:6.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Enrico Hoffmann
Via Stesicoro 4
90151 Palermo
Tel.: 328 8105689
Fax: 091 6554320
E-mail: hoffmann@unipa.it

Progressione del danno cardiaco in un paziente affetto da malattia di Anderson-Fabry

¹Caterina Marciano, ²Massimo Imbriaco, ¹Maria Angela Losi,
¹Milena Cecere, ¹Francesca Musella, ¹Antonio Parente, ¹Susanna Mosca,
¹Laura Casaretti, ¹Sirio Conte, ¹Ada Bologna,
¹Elisabetta Pirozzi, ¹Pasquale Perrone Filardi

¹Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università "Federico II", Napoli

²Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Università "Federico II", Napoli

INTRODUZIONE

La malattia di Anderson-Fabry è una rara (prevalenza 1-5/100.000) malattia da accumulo lisosomiale ad andamento progressivo, determinata dalla carenza, totale o parziale, dell'enzima α -galattosidasi A. La carenza di questo enzima causa insufficiente degradazione dei glicosfingolipidi neutri con accumulo di prodotti di scarto, in particolare del globotriaosilceramide (Gb3). La malattia è trasmessa con modalità X-linked recessiva¹.

Le maggiori manifestazioni cliniche della malattia di Fabry derivano dal progressivo accumulo del Gb3 nell'endotelio vascolare. La patologia si manifesta già in età infantile con sintomi quali parestesie e acroparestesie intermittenti, febbre ricorrente, opacità corneale (cornea verticillata), angiocheratomi, dolore gastrointestinale, ipoidrosi o anidrosi, proteinuria e alterata velocità di filtrazione glomerulare (VFG), intolleranza al caldo e al freddo. In età adulta si manifestano disfunzioni renali (ridotta capacità di filtrazione glomerulare, ridotta capacità tubulare di concentrazione delle urine) e ipertensione arteriosa, ictus precoci, TIA, emiparesi, vertigini. Il coinvolgimento cardiaco si verifica con ipertrofia cardiaca (per accumulo di Gb3 nei miocardiociti), aritmie, disfunzioni valvolari, fenomeni ischemici e fibrosi miocardica². Dal 2001 è

disponibile la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con α -galattosidasi A umano ricombinante³.

CASE REPORT

Uomo, 54 anni, ricoverato presso l'A.F. di Cardiologia dell'AOU "Federico II" di Napoli nel gennaio 2011 per dispnea ingravescente da sforzo e a riposo, episodi anginosi indipendenti dallo sforzo fisico ed edemi declivi tibiali e perimalleolari, bilaterali. Già otto anni prima (2003) il paziente veniva ricoverato presso l'A.F. di Nefrologia della stessa struttura per disfunzione renale ingravescente, con rialzo della creatinemia e azotemia, microalbuminuria; il paziente riferiva di essere in trattamento dialitico già dall'età di 36 anni e riportava una sintomatologia complessa, con acufeni, vertigini, acroparestesie, ipoanidrosi, cornea verticillata, angiocheratomi diffusi, dolori addominali e febbre ricorrenti, intolleranza al caldo e al freddo; riferiva inoltre episodi anginosi tipici, palpitazioni e dispnea a riposo e sotto sforzo, ingravescenti negli ultimi tre anni.

Eseguiva, pertanto, esame ecocardiografico che mostrava ipertrofia del ventricolo sinistro (spessore settale 16 mm, spessore della parete posteriore 15 mm), con normale frazione di eiezione (65%) e pattern di

riempimento ventricolare da alterato rilasciamento. Praticava, in occasione dello stesso ricovero, esame coronarografico e miocardioscintigrafia a riposo e dopo sforzo, che risultavano entrambi nei limiti della norma (**figura 1**). Proseguendo l'iter diagnostico cardiologico, si praticava risonanza magnetica (RM) cardiaca che concludeva: "Ventricolo sinistro: normale funzione sistolica a riposo con valori globali di frazione di eiezione pari a 65%. Massa in telediastole: 267 g. Modica ipertrofia con spessore massimo in telediastole del setto pari a 16 mm e della parete postero-laterale di 15 mm. Presenza di area di patologica impregnazione di mdc nelle rilevazioni tardive coinvolgente il segmento basale della parete postero-laterale, compatibile con presenza di fibrosi miocardica" (**figura 2**).

Contestualmente alla valutazione cardiologica, eseguiva un approfondimento dal punto di vista nefrologico. Nelle urine, ipostenuriche, era presente proteinuria intorno a 1,7 g/24 h; la clearance della creatinina risultava in media di 30,6 ml/min; l'ecotomografia addominale documentava un rene destro di dimensioni normali con iniziale accentuazione dell'ecogenicità cortico-midollare e modica ectasia delle vie escrettrici; rene sinistro con ecogenicità cortico-midollare accentuata e dilatazione della pelvi. Si rendeva necessaria la biopsia renale, che documentava in più del 60% dei glomeruli lesioni di tipo sclerotico, con evidenti proliferazioni fibro-epiteliali sostituenti la normale matassa glomerulare; a livello tubulare si osservava marcata degenerazione dell'epitelio che appariva vacuolizzato come da rigonfiamento torbido; la microscopia elettronica rilevava la presenza di una gran quantità di strutture laminate simili alla mielina.

Una consulenza oculistica documentava depositi con opacità superficiale brunescente, a vortice, a carico della cornea.

La biopsia renale e la consulenza oculistica concordavano nel suggerire la diagnosi di malattia di Anderson-Fabry, pertanto, il paziente veniva sottoposto a dosaggio dell'attività enzimatica dell' α -galattosidasi A nel plasma che risultava totalmente assente.

Si poneva, dunque, diagnosi di malattia di Anderson-Fabry.

Nel 2005 il paziente ha subito trapianto renale ed

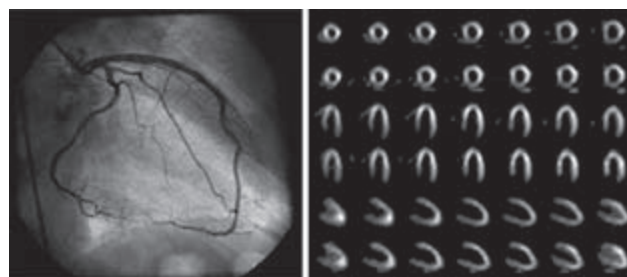


Figura 1 - Esame coronarografico e miocardioscintigrafia al dipiridamolo e nitrati: nei limiti della norma.

è seguito da allora presso l'ambulatorio dei trapianti dell'area funzionale di nefrologia dell'AOU "Federico II" di Napoli.

Dal 2003 ha cominciato terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con agalsidasi- β (Fabrazyme; Genzyme B.V, Naarden, Olanda) al dosaggio di 1 mg/Kg ogni due settimane per infusione e.v.

Dopo sei anni di ERT (nel 2009) il paziente ha effettuato una nuova RM cardiaca, dalla quale risultava un notevole peggioramento della funzione contrattile ventricolare (39%), una riduzione della massa telediastolica ventricolare (233 g), un significativo assottigliamento della parete postero-laterale con spessore massimo in tele-diastole pari a 9 mm, nonché l'estensione della fibrosi miocardica, coinvolgente la parete postero-laterale, inferiore e la regione apicale (**figura 3**).

Per il peggioramento della sintomatologia anginosa, dispnea ingravescente presente anche a riposo e la comparsa di edemi declivi agli arti inferiori, il paziente è stato nuovamente ricoverato nel gennaio 2011 presso l'A.F. di Cardiologia dell'AOU "Federico II" di Napoli; all'esame obiettivo toracico erano presenti rantoli a piccole e medie bolle ai campi polmonari medi e basali, bilateralmente; all'esame obiettivo cardiaco era udibile un soffio sistolico 5/6 Levine, diffuso a tutti i focolai di

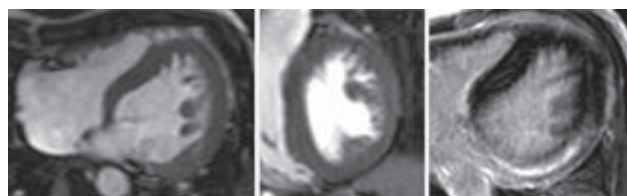


Figura 2 - Risonanza magnetica cardiaca (2003).

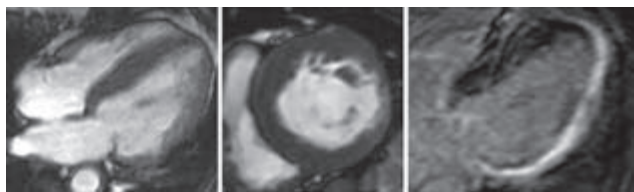


Figura 3 - Risonanza magnetica cardiaca (2009).

auscultazione; all'ECG il ritmo era sinusale, interrotto da frequente attività extrasistolica ventricolare.

Ripeteva, pertanto, esame ecocardiografico transtoracico, dal quale risultava un ventricolo sinistro severamente dilatato (44 mm/m²) e ipertrofico (spessore settale 16 mm), parete posteriore di 9 mm; frazione di eiezione severamente ridotta (27%); pattern transmitralico di tipo restrittivo; valvola mitrale con insufficienza di grado severo; valvola aortica sclerocalcifica, con stenosi di grado severo.

A pochi giorni dal ricovero, l'ECG mostrava fibrillazione atriale a bassa risposta ventricolare; nel febbraio 2011 ha subito l'impianto di un dispositivo ICD (Implantable Cardiac Defibrillator).

Nello stesso mese, per il peggioramento della cardiomiopatia, complicata dalle disfunzioni valvolari, il paziente ha effettuato una consulenza cardiocirurgica per valutare l'opportunità di un trapianto cardiaco, che concludeva: "[...] L'ipotesi del trapianto appare rischiosa per effetto dei fattori di rischio, nonché difficoltosa sul piano immunologico in considerazione del precedente trapianto renale".

Attualmente, il paziente è in terapia medica con diuretici (furosemide 125 mg/die, metolazone 10 mg/die) ed è in corso di valutazione l'impianto contemporaneo di dispositivo valvolare mitralico e aortico per via percutanea.

DISCUSSIONE

Non esiste, attualmente, un trattamento risolutivo per la malattia di Anderson-Fabry, la cui gestione

consiste essenzialmente in terapie sintomatiche e misure di supporto, quali dialisi e trapianto renale⁴. Tre sono i casi pubblicati in letteratura di trapianto cardiaco su pazienti con cardiomiopatia end-stage da malattia di Fabry⁴⁻⁶ che suggeriscono questa strategia, tuttavia l'indicazione al trapianto è ancora controversa. Esiste un punto di non ritorno, in cui il danno cardiaco provocato dalla malattia di Anderson-Fabry progredisce nonostante la ERT, pertanto, la terapia enzimatica va iniziata il prima possibile per ridurre l'incidenza di complicanze e avere effetti sulla progressione della cardiopatia. La ERT può essere utilizzata in maniera sicura dopo il trapianto per prevenire la ricorrenza dell'accumulo di sfingolipidi nell'organo trapiantato⁶.

Bibliografia

1. Linhart A, Palecek T, Bultas J et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139(6):1101-8.
2. Desnick RJ, Brady R, Barranger J et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138(4):338-46.
3. Weidemann F, Niemann M, Breunig F et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119(4):524-9. Epub 2009 Jan 19.
4. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M, Clarke JT, Cusimano RJ, Butany J. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol* 1998;14(1):81-4.
5. Karras A, De Lentdecker P, Delahousse M et al. Combined heart and kidney transplantation in a patient with Fabry disease in the enzyme replacement therapy era. *Am J Transplant* 2008;8(6):1345-8.
6. Verocai F, Clarke JT, Iwanochko RM. Case report: long-term outcome post-heart transplantation in a woman with Fabry's disease. *J Inherit Metab Dis* 2010 Sep 18.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Caterina Marciano

Via S. Pansini 5

80131 Napoli

Tel.: 081 7463755

E-mail: caterinamarciano@hotmail.it

Il lavoro è tratto dalla relazione presentata nell'ottobre 2010 al X Congresso ARCA Lazio e rappresenta solo una parte di una più ampia sessione sulla cooperazione tra sanitari finalizzata alla cura del paziente. Oramai da tre anni, il Consiglio regionale ARCA Lazio, durante il proprio congresso regionale, ha ritenuto opportuno dare ampio spazio alle problematiche forensi che quotidianamente investono e interagiscono con l'attività clinica e ambulatoriale dei suoi associati.

Tale iniziativa ha visto costantemente la partecipazione di tre illustri magistrati che, ognuno per le proprie competenze, hanno commentato diversi casi giudiziari al fine di far comprendere quale sia l'essenza dell'errore insito nella pratica medica alla luce della corrente opinione giurisprudenziale, in ambito sia civile sia penale.

Il lavoro proposto in questo numero tratta in maniera semplice e sistematica di un tema poco conosciuto, ma costantemente presente in una buona parte dell'attività del medico che, al giorno d'oggi, ha visto "settorializzato" il proprio lavoro e le proprie competenze. Fino a pochi decenni fa il medico era il professionista dotato di tutte le competenze necessarie a gestire il bene salute del singolo, ma i progressi della medicina hanno nel tempo sfatato questo "mito" cedendo il passo a una strutturazione della sanità composta da figure dotate di competenze diverse. Ci si chiede, allora, quali siano le responsabilità delle figure che intervengono alla risoluzione di un problema medico in caso di evento avverso. Le possibilità e le fattispecie di interazione multidisciplinare sono diverse e le più disparate e il consigliere Massera riesce a delinearle in maniera semplice, efficace e soprattutto alla luce delle evidenze giurisprudenziali degli ultimi 10 anni. Così sono descritte le cooperazioni in senso "verticale" e "orizzontale", l'importanza fondamentale del consenso dell'avente diritto e infine sono commentati due casi giudiziari. Il discorso è molto fluido e approfondito, denotando una grande esperienza nel settore, già apprezzata in un precedente lavoro presentato dal consigliere Massera in questa rivista.

Il problema della cooperazione multidisciplinare e dell'affidamento "esclusivo" dell'incarico sono realtà quotidiane che, caso per caso, vanno analizzate e "pensate" durante la pratica medica, per evitare il ricorso a quella che è definita "medicina difensiva", pratica assolutamente errata, da bandire e che spessissimo è fonte di spreco di risorse per la comunità e che non garantisce quasi mai un esonero di responsabilità per il medico e, cosa più grave, il ripristino del bene salute per il paziente.

Salvatore Cocuzza

La responsabilità del medico nel caso di cooperazione con altri colleghi (cosiddetta responsabilità in équipe)

Maurizio Massera

Consigliere della Corte Suprema di Cassazione

I PRINCIPI GENERALI IN TEMA DI RESPONSABILITÀ CIVILE DEL MEDICO

È ormai pacifico (Cass n. 9315 del 2010) che il rapporto che si instaura tra paziente e casa di cura (o ente ospedaliero) ha la sua fonte in un atipico contratto

a prestazioni corrispettive con effetti protettivi nei confronti del terzo, da cui, a fronte dell'obbligazione al pagamento del corrispettivo (che ben può essere adempiuta dal paziente, dall'assicuratore, dal servizio sanitario nazionale o da altro ente), insorgono a carico della casa di cura (o dell'ente), accanto a quelli di tipo *lato sensu* alberghieri, obblighi di messa a disposizione del personale medico ausiliario, del personale paramedico e dell'apprestamento di tutte le attrezzature necessarie, anche in vista di eventuali complicazioni o emergenze.

Relazione presentata al X Congresso Regionale ARCA Lazio,
Roma, 1 - 2 Ottobre 2010

Ne consegue che la responsabilità della casa di cura (o dell'ente ospedaliero) nei confronti del paziente ha natura contrattuale e può conseguire, ai sensi dell'art. 1218 c.c., all'inadempimento delle obbligazioni direttamente a suo carico, nonché, in virtù dell'art. 1228 c.c., all'inadempimento della prestazione medico-professionale svolta direttamente dal sanitario, quale suo ausiliario necessario pur in assenza di un rapporto di lavoro subordinato, comunque sussistendo un collegamento tra la prestazione da costui effettuata e la sua organizzazione aziendale, non rilevando in contrario al riguardo la circostanza che il sanitario risulti essere anche "di fiducia" dello stesso paziente, o comunque dal medesimo scelto.

La responsabilità del medico, a sua volta, presuppone che egli versi in colpa, che cioè abbia agito con imprudenza, negligenza o imperizia, e che vi sia un rapporto di causalità tra la sua condotta e l'evento lesivo.

In sede penale, per l'accertamento del nesso di causalità materiale, si ha riguardo al criterio dell'elevato grado di credibilità razionale che è prossimo alla certezza.

Nel sottosistema civilistico, il nesso di causalità consiste anche nella relazione probabilistica concreta tra comportamento ed evento dannoso, secondo il criterio (ispirato alla regola della normalità causale) del "più probabile che non".

In penale vige il principio del carattere personale della responsabilità. In civile esistono ipotesi di responsabilità presunte e anche di responsabilità oggettiva.

Uno dei più recenti arresti giurisprudenziali (Cass. n. 10060 del 2010) afferma che il nesso causale sussiste anche quando, attraverso un criterio necessariamente probabilistico, si possa ritenere che l'opera del medico, se correttamente e prontamente prestata, avrebbe avuto fondate possibilità di evitare il danno.

LA COOPERAZIONE TRA MEDICI IN SENSO VERTICALE

Il lavoro d'équipe può attuarsi secondo due modalità diverse: al termine équipe può essere attribuito

il significato che le è proprio di squadra, di team, cioè di un'organizzazione strutturata e organizzata gerarchicamente.

È questo il caso della cosiddetta cooperazione verticale: vi è un medico in posizione apicale che dà le disposizioni ai suoi aiuti e assistenti e che, quindi, è responsabile per le attività direttamente eseguite e per le istruzioni e direttive impartite ai collaboratori. Ovviamente il primario ha un dovere di controllo della corretta esecuzione da parte dei suoi collaboratori, essendo sempre configurabile una sua *culpa in vigilando*. Così, per esempio, Cass. n. 13979 del 2005 stabilisce che il primario ospedaliero – che, ai sensi dell'art. 7 d.P.R. 27 marzo 1969 n. 128, ha la responsabilità dei malati della divisione (per i quali ha l'obbligo di definire i criteri diagnostici e terapeutici, che gli aiuti e gli assistenti devono seguire) – deve avere puntuale conoscenza delle situazioni cliniche che riguardano tutti i degenti, a prescindere dalle modalità di acquisizione di tale conoscenza (con visita diretta o interpellato degli altri operatori sanitari), essendo perciò obbligato ad assumere informazioni precise sulle iniziative intraprese dagli altri medici cui il paziente sia stato affidato, indipendentemente dalla responsabilità degli stessi, con riguardo a possibili, e non del tutto imprevedibili, eventi che possono intervenire durante la degenza del paziente in relazione alle sue condizioni, allo scopo di adottare i provvedimenti richiesti da eventuali esigenze terapeutiche.

Ma è più interessante esaminare la posizione dei collaboratori che non condividano le prescrizioni del medico in posizione apicale.

Cass. n. 6502 del 2001 ha stabilito che, ai sensi dell'art. 7, sesto comma, d.P.R. 27 marzo 1969, n. 128, l'assistente di un ente ospedaliero – che a norma dell'art. 63, terzo comma, d.P.R. 20 dicembre 1979, n. 761, appartiene alla posizione iniziale, e perciò svolge funzioni medico-chirurgiche di supporto – ha la responsabilità dei malati, ma la sua collaborazione nei compiti del primario e dell'aiuto del reparto è vincolata alle scelte terapeutiche, istruzioni e iniziative dei medesimi – salvo il dissenso a essi espresso, basato sulla necessaria diligenza e perizia – potendo provvedere direttamente soltanto nei casi di urgenza,

purché la valutazione della sussistenza della stessa non contrasti, nei predetti limiti, con le direttive ricevute. Pertanto, l'assistente che, dopo aver tempestivamente rappresentato all'aiuto le complicità insorte durante un parto, allorché l'urgenza non era ancora sorta, o sia stata da questi esclusa, esegua le direttive terapeutiche dal medesimo impartite, non è responsabile delle gravi lesioni derivatene alla partoriente, non essendogli consentito dalla normativa succitata di discostarsi dalle direttive ricevute, salvo il predetto motivato dissenso, né potendo l'assistente, con maggiori titoli o di turno, sostituire l'aiuto scegliendo una terapia diversa – quale, per esempio, la disposizione e l'esecuzione di un parto cesareo, che è un intervento chirurgico – se non ricorrono le ipotesi previste dal settimo comma del medesimo art. 7 d.P.R. n. 128/1969, e cioè l'assenza o l'impedimento dell'aiuto.

Secondo Cass. n. 4913 del 2004, in tema di responsabilità medico-chirurgica, la distribuzione dei compiti tra medico in posizione apicale e medico in posizione intermedia – quale si desume dagli artt. 7 del d.P.R. n. 128 del 1969 e 63 del d.P.R. n. 761 del 1979 – non esclude che il secondo sia tenuto a un comportamento improntato a perizia e diligenza, sicché, di fronte a scelte del primario che debbono apparirgli improprie, egli è tenuto a manifestare le proprie diverse valutazioni e, se necessario, il proprio motivato dissenso.

Da quanto sopra si evince che, in caso di dissenso, i sanitari in posizione subordinata hanno il potere-dovere di indicarne le ragioni al primario e che, ove questo mantenga ferme le proprie determinazioni, la sua responsabilità copre ed esclude quella dei dissenzienti.

È il caso di aggiungere che lo stato della giurisprudenza non è mutato dopo la riforma del 1992 della dirigenza ospedaliera. In realtà il tentativo di superare la struttura verticistica e, dunque, i vincoli gerarchici di cui si è detto attraverso l'attenuazione di essi e il riconoscimento in capo a ciascun medico di un più ampio spazio di autonomia gestionale e operativa sui singoli casi non ha comportato un effettivo cambiamento nella posizione del dirigente apicale, considerata la concentrazione dei poteri-doveri ancora inerenti a tale ruolo.

LA COOPERAZIONE TRA MEDICI IN SENSO ORIZZONTALE

L'altra situazione, che potremmo definire di cooperazione orizzontale, ricorre nel caso di plurimi interventi di medici con specializzazioni diverse. I loro interventi possono essere contestuali oppure avvenire in tempi successivi. La prima ipotesi ricorre, per esempio, nel caso dell'intervento chirurgico, che rende necessaria la presenza di anestesisti e di chirurghi. La seconda si verifica, per esempio, allorché venga richiesto un consulto specialistico.

La soluzione giuridica da adottare deve muovere dai visti principi generali in termini di riconducibilità di un evento alla condotta (commissiva od omissiva) del singolo sanitario e in tema di obbligazione solidale.

Notoriamente (art. 1292 c.c.), l'obbligazione è in solido quando più debitori sono obbligati tutti per la medesima prestazione, in modo che ciascuno può essere costretto all'adempimento per la totalità e l'adempimento da parte di uno libera gli altri.

Il principio generale individuato dalla giurisprudenza si può sintetizzare nei termini seguenti (Cass. n. 7507 del 2001): in contrapposizione all'art. 2043 c.c., che fa sorgere l'obbligo del risarcimento dalla commissione di un "fatto" doloso o colposo, il successivo art. 2055 considera, ai fini della solidarietà nel risarcimento stesso, il "fatto dannoso", sicché, mentre la prima norma si riferisce all'azione del soggetto che cagiona l'evento, la seconda riguarda la posizione di quello che subisce il danno, e in cui favore è stabilita la solidarietà; ne consegue che l'unicità del fatto dannoso richiesta dal ricordato art. 2055 per la legittima predicabilità di una responsabilità solidale tra gli autori dell'illecito deve essere intesa in senso non assoluto, ma relativo al danneggiato, ricorrendo, pertanto, tale forma di responsabilità pur se il fatto dannoso sia derivato da più azioni od omissioni, dolose o colpose, costituenti fatti illeciti distinti, e anche diversi, sempreché le singole azioni od omissioni abbiano concorso in maniera efficiente alla produzione del danno, e senza che, con tale principio, contrasti la disposizione dell'art. 187, capoverso, c.p., la quale, con lo statuire

per i condannati per uno stesso reato l'obbligo in solido al risarcimento del danno, non esclude ipotesi diverse di responsabilità solidale di soggetti che non siano colpiti da alcuna condanna o che siano colpiti da condanna per reati diversi o che siano taluni colpiti da condanna e altri no.

Le conseguenti applicazioni alla responsabilità medica sono le seguenti: secondo Cass. n. 13593 del 2007, il principio generale emergente dall'art. 1228 c.c. – secondo il quale, nell'adempimento dell'obbligazione importante la possibile insorgenza di una responsabilità di tipo contrattuale, il debitore risponde anche dell'opera dei terzi della cui collaborazione si avvale – è applicabile anche al rapporto tra medico operatore e personale di supporto messi a disposizione da una struttura sanitaria dalla quale il medico non dipende, dovendosi esigere dal chirurgo operatore un dovere di controllo specifico sull'attività e sulle iniziative espletate dal personale sanitario con riguardo a possibili e non del tutto prevedibili eventi che possono intervenire non solo durante, ma anche prima dell'intervento e in preparazione di esso.

Secondo Cass. n. 23918 del 2006, quando un medesimo danno è provocato da più soggetti, per inadempimenti di contratti diversi, intercorsi rispettivamente tra ciascuno di essi e il danneggiato, tali soggetti debbono essere considerati corresponsabili in solido, non tanto sulla base dell'estensione alla responsabilità contrattuale della norma dell'art. 2055 c.c., dettata per la responsabilità extracontrattuale, quanto perché, sia in tema di responsabilità contrattuale sia di responsabilità extracontrattuale, se un unico evento dannoso è imputabile a più persone, al fine di ritenere la responsabilità di tutte nell'obbligo risarcitorio, è sufficiente, in base ai principi che regolano il nesso di causalità e il concorso di più cause efficienti nella produzione dell'evento (dei quali, del resto, l'art. 2055 costituisce un'esplicitazione), che le azioni od omissioni di ciascuno abbiano concorso in modo efficiente a produrlo (fattispecie relativa a danno alla salute subito da una paziente per trattamenti medici inidonei, ascrivibili in parte alla casa di cura presso cui era stata ricoverata e in parte al medico curante dopo la dimissione).

CONSIDERAZIONI FINALI SUI DUE TIPI DI COOPERAZIONE

Possiamo affermare che nella cooperazione verticale i rapporti del personale organizzato in modo gerarchico vengono regolati dal principio dell'autonomia vincolata, per cui la responsabilità è del medico in posizione apicale; i subordinati rispondono dell'eventuale errore riferibile alle modalità esecutive e alle scelte adottate nei limiti della loro autonomia, ma possono dissociarsi dalla responsabilità del primario manifestando il proprio motivato dissenso dalle sue decisioni.

Nella cooperazione orizzontale nel suo duplice aspetto, ovviamente ciascun sanitario risponde della propria condotta, mentre, per quanto riguarda la sua posizione nei confronti dell'attività degli altri sanitari, vige il principio del cosiddetto "affidamento", secondo cui ciascuno può contare sull'adempimento, da parte degli altri, dei doveri su di essi incombenti. In termini semplificati, ciascuno dei medici intervenuti può fidarsi dell'operato degli altri. Ma questo principio non costituisce una sorta di scudo assoluto, idoneo a esimare il singolo da qualsiasi conoscenza, valutazione, sorveglianza e controllo di tale operato, non potendosi prescindere dalla necessità di evitare comunque errori od omissioni agevolmente rilevabili e considerato che le singole attività debbono convergere verso un fine comune e unico. Il principio dell'affidamento va, quindi, correlato al concetto di "professionista medio", per garantire l'esigenza di rilevare situazioni riconoscibili con il supporto delle conoscenze comuni e di porvi rimedio. Da ciò si ricava che resta esclusa la responsabilità degli altri sanitari allorché uno di essi abbia commesso errori "particolari" e "settoriali", cioè afferenti discipline specifiche e specialistiche e non riconoscibili con le comuni cognizioni mediche.

IL CONSENSO INFORMATO E PERCEPITO

Il tema del consenso informato è già stato trattato nel congresso di due anni fa. Ora è sufficiente ricordare che (Cass. n. 21748 del 2007) il consenso informato

costituisce, di norma, legittimazione e fondamento del trattamento sanitario: senza il consenso informato l'intervento del medico è, al di fuori dei casi di trattamento sanitario per legge obbligatorio o in cui ricorra uno stato di necessità, sicuramente illecito, anche quando è nell'interesse del paziente; la pratica del consenso libero e informato rappresenta una forma di rispetto per la libertà dell'individuo e un mezzo per il perseguimento dei suoi migliori interessi. Il consenso informato ha come correlato la facoltà non solo di scegliere tra le diverse possibilità di trattamento medico, ma – atteso il principio personalistico che anima la nostra Costituzione (la quale vede nella persona umana un valore etico in sé e guarda al limite del “rispetto della persona umana” in riferimento al singolo individuo, in qualsiasi momento della sua vita e nell'integralità della sua persona, in considerazione del fascio di convinzioni etiche, religiose, culturali e filosofiche che orientano le sue determinazioni volitive) e la nuova dimensione che ha assunto la salute (non più intesa come semplice assenza di malattia, ma come stato di completo benessere fisico e psichico, e quindi coinvolgente, in relazione alla percezione che ciascuno ha di sé, anche gli aspetti interiori della vita come avvertiti e vissuti dal soggetto nella sua esperienza) – altresì di eventualmente rifiutare la terapia e di decidere consapevolmente di interromperla, in tutte le fasi della vita, anche in quella terminale.

Pertanto (Cass. n. 24742 del 2007) la responsabilità del medico per violazione dell'obbligo contrattuale di porre il paziente nella condizione di esprimere un valido ed effettivo consenso informato è ravvisabile sia quando le informazioni siano assenti o insufficienti, sia quando vengano fornite assicurazioni errate in ordine all'assenza di rischi o complicazioni derivanti da un intervento chirurgico necessariamente da eseguire, estendendosi l'inadempimento contrattuale anche alle informazioni non veritiere.

Anche recentemente (Cass. n. 15698 del 2010) la Corte suprema ha stabilito che il medico-chirurgo viene meno all'obbligo di informare adeguatamente il paziente e ottenerne il consenso all'atto medico, ove non gli fornisca, in modo completo ed esaustivo, tutte le informazioni scientificamente possibili riguardanti le

terapie che intende praticare o l'intervento chirurgico che intende eseguire, con le relative modalità.

A tutto ciò consegue che, affinché il consenso sia veramente informato, valido ed effettivo, occorre non solo che l'informazione sia completa ed esaustiva, ma anche che il sanitario si accerti che il paziente l'abbia percepita correttamente.

A questo punto sorge il problema dell'onere probatorio. Lo stato della giurisprudenza è fermo e costante nell'attribuirlo al medico. Ritengo che, una volta che questi abbia soddisfatto tale onere, mediante l'esibizione del documento sottoscritto dal paziente che contenga tutte le informazioni obiettivamente necessarie in relazione al tipo di intervento proposto, pretendere che il medico dimostri anche la piena comprensione da parte del paziente equivarrebbe a gravarlo di una prova diabolica. Questa considerazione e l'applicazione del principio della vicinanza della prova inducono a ritenere che, nel caso indicato, sia onere del paziente addurre le ragioni che gli hanno impedito una comprensione adeguata.

LE RICADUTE DI TALI PRINCIPI SUI CASI IN ESAME

Primo caso

Il primo caso riguarda il giovane diciottenne che necessitava di un intervento di tonsillectomia per evitare complicanze endocarditiche e al quale, un mese prima del programmato intervento, l'anestesista prescrisse esami di routine e visita cardiologica, trattandosi di soggetto che aveva subito, all'età di sette mesi, un intervento cardiocirurgico per trasposizione dei grossi vasi. Nello spazio di due ore dopo l'intervento il ragazzo accusò forte dolore alla gola, fame d'aria, caldo, assopimento, pallore e sudorazione. I soccorsi non furono tempestivi come avrebbero dovuto e anche potuto essere e i successivi interventi di rianimazione non evitarono il decesso.

Naturalmente non sono in grado di esprimere valutazioni di carattere medico e mi debbo attenere

ai risultati cui pervennero le perizie espletate in sede processuale.

La diagnosi autoptica fu, in definitiva: decesso causato da sindrome da bassa portata secondaria a bradiaritmia o a tachiaritmia.

Al cardiologo è stata addebitata una scarsa e superficiale trattazione del paziente e della conseguente valutazione del rischio. Avrebbe, dunque, dovuto prescrivere ulteriori e più approfonditi accertamenti (oltre tutto era in presenza di un caso clinico non frequente) e, all'esito, redigere un referto ben diverso da quello assolutamente generico da lui scritto e che fosse idoneo a mettere in allarme il chirurgo e l'anestesista.

All'anestesista è stata attribuita, oltre alla mancata valutazione critica dell'operato del cardiologo, l'omesso approntamento di un minimo di controllo e monitoraggio nella fase post-operatoria. Analizziamo i riflessi civilistici del caso alla luce dei principi generali sopra enunciati. La contestazione ipotizza un evento causato dalla cooperazione di condotte colpose indipendenti nell'ambito di una cooperazione interdisciplinare in fasi successive.

La responsabilità del cardiologo è stata affermata in virtù dell'attribuzione di una condotta imperita e negligente ravvisata nell'omesso approfondimento dell'indagine e nella mancata segnalazione ai colleghi intervenuti successivamente di una situazione potenzialmente rischiosa. Tale contestazione, valutata alla stregua del criterio del "più probabile che non" è idonea a supportare l'affermazione di responsabilità.

La responsabilità dell'anestesista viene ravvisata in due elementi connotati da imperizia e negligenza: omessa rilevazione e correzione dell'errore in cui era incorso il cardiologo, omesso approntamento di controllo e monitoraggio nella fase postoperatoria. Avuto riguardo al criterio del "più probabile che non", sul piano astratto ciascuna delle due contestazioni è di per sé sufficiente ai fini dell'affermazione di responsabilità. Personalmente mi sarei attestato esclusivamente sulla seconda – che viene descritta in modo piuttosto eclatante – poiché la sentenza non indica adeguatamente le ragioni per cui l'anestesista si sarebbe dovuto accorgere dell'errore dello specialista che lo aveva preceduto (il

Tribunale afferma esplicitamente che il certificato non era idoneo ad allarmarlo) e come avrebbe potuto correggerlo. Entrambi possono essere condannati in solido al risarcimento del danno in favore dei genitori. La ripartizione interna del grado di responsabilità implica una valutazione di merito dell'incidenza causale di ciascuna delle due condotte sull'evento. La sentenza non aveva motivo di porsi specificamente il problema, ma l'irrogazione della medesima pena induce a ritenere che tale incidenza fosse pari.

Secondo caso

A un atleta semiprofessionista di 52 anni, che aveva effettuato un mese prima accertamenti cardiologici finalizzati a verificare l'origine di un dolore precordiale, con prescrizione di scintigrafia da sforzo, si ripresenta il dolore precordiale. Al pronto soccorso lo sottopongono a elettrocardiogramma che viene interpretato male dal medico, il quale non vede i segni dell'ischemia in corso e gli propone un test da sforzo, inviandolo a tal fine presso un'altra struttura. Qui un infermiere sottopone al paziente per la firma un generico consenso informato. Durante l'esecuzione del test egli viene colpito da sincope. Viene accertato un infarto acuto a sede posteriore e anterolaterale.

Il caso si presta a una duplice osservazione. Ci possiamo ricollegare al caso precedente per rappresentare un'altra ipotesi di cooperazione di condotte colpose indipendenti nell'ambito di una cooperazione in fasi successive. All'imprudenza e imperizia del cardiologo che ha prescritto la prova da sforzo senza rilevare i segni dell'ischemia in corso e senza effettuare alcun altro accertamento, si aggiunge la successiva condotta, negligente e imperita, del cardiologo che lo ha sottoposto alla prova sebbene il paziente accusasse ancora dolore precordiale. A differenza del precedente, in questo caso non si è neppure in presenza di una cooperazione multidisciplinare, per cui il secondo cardiologo doveva possedere le conoscenze tecniche occorrenti per rilevare l'errore del collega e correggerlo.

Sotto il profilo del consenso informato, è age-

vole rilevare che la sottoscrizione del paziente non esonera il medico da qualsiasi responsabilità e non lo legittima a eseguire qualsiasi intervento diagnostico o terapeutico. In presenza di concreti fattori di rischio, il principio di completezza ed esaustività

dell'informazione esige che al paziente venisse sottoposto un documento che facesse esplicito riferimento alla sua situazione specifica, ai vantaggi e svantaggi dell'accertamento, ai rischi cui esso l'avrebbe esposto.



Antonio Tripodina

Una mela al giorno...

Rimedi e segreti

per vivere meglio e più a lungo

Priuli & Verlucca Editori

pag 367, 2010

È assolutamente dimostrata l'importanza di una dieta corretta sia nella prevenzione sia nel trattamento delle malattie cardiovascolari, ma siamo ben lontani dal raggiungere per questa via risultati significativi. Indagini in ambito psicologico hanno dimostrato la sostanziale inefficacia di interventi volti a utilizzare la paura come deterrente per persuadere le persone ad adottare comportamenti sani. Soltanto se vengono compresi i meccanismi attraverso i quali i danni biologici si determinano – dice Antonio Tripodina – può instaurarsi la convinzione che tali danni possono essere evitati o attenuati: questa è la filosofia che ha ispirato l'Autore e che fa di questo

libro non un elenco di prescrizioni o un ricettario dietetico, bensì un originale trattato di fisiologia della nutrizione, anzi del benessere.

“La salute dell'uomo si fa con le cose mangiate”, scriveva Leonardo da Vinci (molte sono le citazioni dotte, ma opportune e finalizzate, quasi sempre di laici rispetto alla medicina, ma proprio per questo più comprensibili, più incisive, più digeribili per usare un termine medico). Partendo da questo assioma l'Autore comincia a esaminare la composizione dei cibi, il loro valore calorico, la loro importanza funzionale. Per esempio, “l'energia per attivare i cento miliardi di neuroni di cui è composto il cervello è fornita da 140 grammi di glucosio al giorno: se il glucosio scarseggia l'attività cerebrale è debole e le emozioni sono spente condizionando anche la vita affettiva e di relazione”. Detta in questo modo è più facile ricordare l'importanza di certi nutrienti.

Prendendo in rassegna le esigenze nutritive in particolari periodi della vita – età evolutiva, gravidanza, vecchiaia eccetera – esamina anche gli errori più comuni spiegandone le conseguenze in modo scientifico ma comprensibile.

A proposito dell'aterosclerosi, con logica elegante, mette in evidenza che tutto quello che è contenuto nelle linee guida dietologiche

approvate dall'American Heart Association è già presente nella dieta mediterranea con il gusto come valore aggiunto.

Un altro capitolo interessante è quello dedicato all'attività fisica, ai benefici da questa arrecati, ma anche ai pericoli legati a errori o eccessi: il tutto arricchito da notizie storiche e scientifiche e da una ricca aneddotica che contribuisce a fissare i concetti.

Dopo un capitolo sugli stretti rapporti tra psiche e soma il volume termina con un capitolo che riguarda inevitabilmente l'invecchiamento, o meglio l'arte di invecchiare bene. Una buona vecchiaia viene da lontano, dice l'Autore, dopo aver citato le ricerche più avanzate sui vari tentativi di prolungare la vita, seguendo un percorso che abbia come traccia costante la consapevolezza acquisita attraverso la conoscenza di che cosa è bene per il nostro corpo e per la nostra mente.

Antonio Tripodina, figura straordinaria di medico con interessi che spaziano in vari campi della medicina, ma sostenuti da una visione olistica dell'uomo, è anche pubblicista e collabora con vari periodici come divulgatore scientifico: questa sua duplice veste rende ragione della chiarezza e della godibilità della lettura di questo libro, lettura che consigliamo caldamente.