



Organo Ufficiale
dell'ANCE

Periodico
Anno 1, Numero 1
Ottobre 2012

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

on-line

Italian Journal of Practice Cardiology

on-line

EDITORIALE

Carlo Fernandez
Il giornale on-line

Pag. 6

Pasquale Coppolino, Francesco Coppolino, Angelo Agretto,
Raffaele Chianese, Giandomenico Iannaccone, Maria
Giovanna Russo, Raffaele Calabrò.

L'ecocardiografia nella valutazione
delle protesi cardiache

Pag. 8

Giuliana Pace, Debora Cangemi, Giovanna Evola,
Salvatore Evola, Marco Caruso, Vincenzo Sucato,
Giuseppe Riccardo Tona, Angelo Quagliana, Salvatore Novo.

Valutazione dell'appropriatezza clinica
dell'indagine coronarografica

Pag. 43

Alessandra Giamundo MD, Maria-Angela Losi MD,
Carlo Di Nardo MD, Valentina Parisi MD, Fabio Pastore MD,
Alessandra Scatteia MD, Mariella Prastaro MD, Ilaria Ronga BS,
Grazia Canciello BHS, Sandro Betocchi MD.

Visualizzazione dell'arco aortico durante
l'ecocardiografia transtoracica

Pag. 49

Gianni Sarasso

Rischio trombo embolico e nuovi anticoagulanti orali.
Focus sul dabigatran: si può migliorare
la qualità della vita?

Pag. 51

Laura Ajello, Egle Corrado, Giuseppe Coppola,
Fabio Fazzari, Cinzia Nugara, Alfonso Lo Presti,
Antonino Rotolo, Pasquale Assennato

Diagnosi e terapia della disfunzione ventricolare
sinistra asintomatica dopo infarto miocardico

Pag. 58

Claudio Fabris

L'Onda Q è sempre espressione
di necrosi miocardica?

Pag. 67

Claudio Di Gioia, Massimo Romano, Giuseppe De Simone,
Antonio Di Sorbo, Gabriele Borzillo, Giovanni D'Addio,
Guglielmo Elefante, Maria De Martino, Annibale Pepe,
Ilernando Meoli, Andrea Bianco

Valore predittivo dei parametri di funzionalità respiratoria
dopo trattamento riabilitativo in relazione alla funzione
sistolica e diastolica del ventricolo sinistro in pazienti
con scompenso cardiaco cronico.

Pag. 72

Dario Buccheri, Rosario Russo, Patrizia Carità, Patrizia Toia,
Fabrizio Rabita, Carmelo La Greca; Pasquale Assennato,
Salvatore Novo

L'anemia nell'insufficienza cardiaca: ipotesi eziologiche,
patogenetiche e conseguenze prognostiche.

Pag. 82

Riccardo Guglielmi, Paolo Colonna, Angela Guglielmi,
Sirio Semplicio, Massimo Piccioni, Mattia Nisi,
Donato Vittore

Il ruolo dell'esercizio fisico alla luce delle nuove linee
guida ESC/EAS 2011 per la gestione delle dislipidemie.
Osservazioni cliniche, psicologiche e medico legali

Pag. 90

OPINIONE

Paolo Teoni

Vivere una società scientifica

Pag. 97

Giornale
Italiano di
Cardiologia
Pratica
on-line

*Italian
Journal of
Practice
Cardiology
on-line*

Periodico

Anno I, Numero I
Ottobre 2012

Direttore Responsabile:
Carlo Fernandez

Organo Ufficiale
dell'ANCE

Sede Nazionale:
Via Dora, 2
00198 Roma
Tel. 06 844691
Fax 06 84469243
segreteria@ancecardio.it

SITO WEB:
www.sicex.it

Editore e pubblicità:
Editorial offices
Sicex s.r.l.
Via Arno, 76
00198 Roma
E-mail: segreteria.direzione
@ancecardio.it
Presidente
Prof. V. Romano

Grafica ed Impaginazione:
Litho Gar srl
80040 Cercola (Na)
Tel. 081.7748985
Fax 081.7738694
e-mail: info@lithogar.it

Inviare
la corrispondenza
e i lavori a:
Giornale Italiano di
Cardiologia Pratica On Line
Via Dora, 2
00198 Roma
Tel. 06.94354924
Fax 06 94354928
E-mail: segreteria.direzione
@ancecardio.it

Impaginato il
16 11 2012

Editor-in-Chief

Carlo Fernandez

Scientific Editor

Pasquale Perrone Filardi,
Antonio Rebutti

Co-Editors

Giuseppe Calcaterra, Ottavio Di Cillo, Giuseppe Nicotra

Associate Editors

S. Castaldo, C. de Gregorio, F. Enia, A. Finzi, R. Guglielmi, F.M. Massari,
M. Piccioni, P. Predotti, M. Romano, F. Sarullo

Deputy Editors

C. Fabris, V. Panno, P.V. Santoro, P. Teoni, P. Vivona

Consulting Editors

A. Cristiano, A. Gombacci, L. Greco, P. Martini

Scientific Board

E. Agabiti Rosei	L. Dei Cas	M. Marzilli	F. Rovelli
G. Ambrosio	P. Di Pasquale	A. Maseri	S. Scardi
G. Andreozzi	M. Disertori	G. Mercurio	M. Scherillo
E. Arbustini	M. Fedele	M. G. Modena	G. Schillaci
D. Ardissino	R. Ferrari	R. Nami	P. J. Schwartz
F. Arrigo	M. Fini	G. G. Neri Serneri	G. Sesti
G. Bellieni	F. Gaita	A. Notarbartolo	G. Sinagra
A. Boccanelli	G. Galanti	S. Novo	F. Sonntag
C. Borghi	A.R. Galassi	G. Oreto	Pl. Stefano
F. Camerini	G.F. Gensini	L. Pagliaro	L. Tavazzi
S. Carery	E. Geraci	R. Paoletti	G. Thiene
A. Castello	G. Giuffrida	S. Pede	G. Tognoni
A.L. Catapano	M. Guazzi	M. Penco	B. Trimarco
G. Cerasola	E. Hoffman	G. P. Perna	P. Verdecchia
L. Chiariello	S. Iliceto	A. C. Pessina	F. Violi
M. Chierchia	A. L'Abbate	A. Pezzano	O. Visioli
V. Cirrincione	R. Lauro	E. Piccolo	M. Volpe
S. Coccheri	B. Lefèvre	A. Poli	A. Zanchetti
V. Costa	G. Licata	C. Poli	P. Zardini
F. Crea	F. Lombardi	P. Puddu	C. Zoccali
S. Dalla Volta	B. Magnani	P. Recalcati	A. Zuccalà
G. Davi	G. Mancina	G. Reforzo	A. Zuppiroli
R. De Caterina	M. Mancini	M. Rocchi	
G. de Gaetano	M. Mariani	V. Romano	

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica *Italian Journal of Practice Cardiology*

Il *Giornale Italiano di Cardiologia Pratica* è l'Organo Ufficiale dell'ANCE - *Cardiologia Italiana del Territorio*, con Sede Nazionale: Via Dora, 2 - 00198 Roma - Tel. 06 94354924 – Fax 0694354928.

Direttore Responsabile
Carlo Fernandez

Editorial office
Via Dora, 2 - 00198 ROMA

Chief of Secretary
Laura Vecchi

On-line
Gli abstract ed i lavori in extenso pubblicati sul *Giornale Italiano di Cardiologia Pratica* sono disponibili sul sito www.ancecardio.it

COPYRIGHT

Copyright©2005 byANCE. All rights reserved. No part of the published material can be reproduced in any form without prior written permission from the Publisher. The Publisher does not hold himself responsible for opinions, data and the contents in general of the articles published in the *Italian Journal of Practical Cardiology* which express only the views of the authors.

Photocopying. Single photocopies of single articles may be made for noncommercial use without obtaining permission. Permission of the Publisher and payment of a fee are required for all other use, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery.

NORME REDAZIONALI PER GLI AUTORI

I lavori dovranno essere originali e mai pubblicati e dovranno essere accompagnati in allegato dalla seguente dichiarazione firmata da tutti gli autori:

"I sottoscritti autori... cedono tutti i diritti dell'articolo..., qualora questo venga pubblicato, alla ANCE".

Senza il permesso scritto dell'editore, nessuna parte del lavoro pubblicato potrà essere riprodotto altrove. L'Autore potrà indicare i nomi di possibili Revisori.

Norme di citazione bibliografica: 1. Le voci bibliografiche devono essere indicate nel testo con numeri arabi ed elencate in una sezione separata, usando la doppia spaziatura, in numero progressivo secondo l'ordine di comparsa nel testo; 2. Citare tutti gli autori se sono 6 o meno di 6, altrimenti citare solo i primi 3 ed aggiungere et al.; 3. Comunicazioni personali, dati o osservazioni non pubblicati, siti internet e articoli inviati per la possibile pubblicazione non possono essere inclusi nella lista delle voci bibliografiche, ma devono essere citati solo nel testo; 4. le abbreviazioni delle riviste devono essere conformi a quelle usate da *Index Medicus*, National Library of Medicine. Per lo stile e la punteggiatura delle voci bibliografiche seguire gli esempi riportati.

Articoli da riviste: Cosin J, Gimeno V, Alegre S, Breto M, Perez-Gomez F. Reflex cardiovascular response to acute myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1984; 18:555-60

Capitoli di libro: Lown B. Cardiovascular collapse and sudden death. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1980: 778-817.

Libri: Pujadas G. Coronary angiography. New York, NY: McGraw-Hill, 1980:10.

Abstracts: Ferrari R, Nayler WG. The protective effect of nifedipine on ischaemic and reperfused heart muscle. (abstr) In: Abstracts of the International Congress of Pharmacology. Tokyo, 1981: 265.

Testi: i manoscritti dovranno corrispondere a criteri di sinteticità e dovranno essere redatti a interlinea 2 e con 3 cm di margine, in cartelle (massimo 7) da 2000 battute, eventualmente corredate da iconografia.

Dopo il titolo dovranno essere indicate da una a cinque parole chiave.

Dovrà essere indicato l'indirizzo completo del primo autore, da pubblicare a piè di pagina.

I testi completi di eventuale iconografia devono essere inviati in due copie cartacee a:

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica: Segreteria ANCE, Via Dora, 2 - 00198 ROMA

Insieme al manoscritto dovrà essere inviato il relativo floppy o CD Rom composto in Word.

Unità standard di misura e simboli chimici saranno abbreviati secondo le norme indicate dall'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors, elaborate dall'International Committee of Medical Journal Editors, pubblicate da *ANN Intern Med* 1982; 96: 766-71 e *BMJ* 1982; 284: 1766-70.

Pagina del testo: la pagina del titolo deve comprendere: titolo, nome per esteso e cognome degli Autori, nome della Istituzione presso la quale il lavoro è stato eseguito, indirizzo postale completo, numero di telefono, di fax e indirizzo e-mail dell'Autore cui va indirizzata la corrispondenza.

Abstract: ogni lavoro dovrà essere accompagnato da un breve abstract di non più di 200 parole in italiano e in inglese.

Figure: le figure, anch'esse in duplice copia, dovranno essere spedite in originale, non superando il formato 22 x 28 cm.

Ogni figura in originale recherà sul retro il numero progressivo e il nome del primo Autore.

Se l'invio delle immagini originali dovesse essere impossibile, si può inviare un file separato dal testo, formato TIFF, corredate da una bozza a colori.

La risoluzione di fotografie e immagini digitali (foto originali, scansioni, riproduzione etc.) deve essere di almeno 300 dpi.

Non sono utilizzabili immagini salvate anche ad alta risoluzione ma all'interno di un documento Word.

Per la pubblicazione di figure già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

Tabelle: per la pubblicazione di tabelle già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

Indice

EDITORIALE

Il giornale on-line

Carlo Fernandez

Pag. 6

L'ecocardiografia nella valutazione delle protesi cardiache

Pasquale Coppolino, Francesco Coppolino, Angelo Agretto, Raffaele Chianese, Giandomenico Iannaccone, Maria Giovanna Russo, Raffaele Calabrò.

Pag. 8

Valutazione dell'appropriatezza clinica dell'indagine coronarografica

Giuliana Pace, Debora Cangemi, Giovanna Evola, Salvatore Evola, Marco Caruso, Vincenzo Sucato, Giuseppe Riccardo Tona, Angelo Quagliana, Salvatore Novo.

Pag. 43

Visualizzazione dell'arco aortico durante l'ecocardiografia transtoracica

Alessandra Giamundo MD, Maria-Angela Losi MD, Carlo Di Nardo MD, Valentina Parisi MD, Fabio Pastore MD, Alessandra Scatteia MD, Mariella Prastaro MD, Ilaria Ronga BS, Grazia Canciello BHS, Sandro Betocchi MD.

Pag. 49

Rischio trombo embolico e nuovi anticoagulanti orali. Focus sul dabigatran: si può migliorare la qualità della vita?

Gianni Sarasso

Pag. 51

Diagnosi e terapia della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica dopo infarto miocardico

Laura Ajello, Egle Corrado, Giuseppe Coppola, Fabio Fazzari, Cinzia Nugara, Alfonso Lo Presti, Antonino Rotolo, Pasquale Assennato

Pag. 58

L'Onda Q è sempre espressione di necrosi miocardica?

Claudio Fabris

Pag. 67

Valore predittivo dei parametri di funzionalità respiratoria dopo trattamento riabilitativo in relazione alla funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro in pazienti con scompenso cardiaco cronico.

Claudio Di Gioia, Massimo Romano, Giuseppe De Simone, Antonio Di Sorbo, Gabriele Borzillo, Giovanni D'Addio, Guglielmo Elefante, Maria De Martino, Annibale Pepe, Ilernando Meoli, Andrea Bianco

Pag. 72

L'anemia nell'insufficienza cardiaca: ipotesi eziologiche, patogenetiche e conseguenze prognostiche.

Dario Buccheri, Rosario Russo, Patrizia Carità, Patrizia Toia, Fabrizio Rabita, Carmelo La Greca, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Pag. 82

Il ruolo dell'esercizio fisico alla luce delle nuove linee guida ESC/EAS 2011 per la gestione delle dislipidemie.

Osservazioni cliniche, psicologiche e medico legali

Riccardo Guglielmi, Paolo Colonna, Angela Guglielmi, Sirio Simplicio, Massimo Piccioni, Mattia Nisi, Donato Vittore

Pag. 90

OPINIONE

Vivere una società scientifica

Paolo Teoni

Pag. 97

Il giornale on-line

Carlo Fernandez
Editor in Chief

E' molto difficile scrivere l'Editoriale nel quale il Direttore del Giornale, che da oltre 10 anni è edito su carta stampata, deve comunicare ai suoi lettori ed a tutti coloro che hanno inviato articoli, agli Autori, che questa volta il Giornale non sarà stampato su carta ma verrà inviato via internet utilizzando il sistema online.

Sono queste quelle occasioni nelle quali sarebbe bello poter chiamare un'altra persona, uno dei lettori o uno degli autori e dire "fallo tu !" Perché? perché nel 1400 Gutenberg inventò la stampa avviando l'uso dei caratteri mobili al posto di quelli su blocchi di legno, determinando una vera e propria rivoluzione nella produzione e nella diffusione dei libri e delle idee.

Molti sostengono che questa innovazione fu uno dei pilastri del rinascimento in Europa, ma in particolare in Italia (in Foligno nel 1463 la prima tipografia dopo quella in Germania) con la facile accessibilità della popolazione ai testi, con la possibilità della lettura critica degli stessi e la formulazione o la diffusione, con altri testi, delle proprie idee anche in modo critico o creativo, con marcato aumento dell'alfabetizzazione e la sempre più ampia diffusione della cultura e delle ideologie.

Nel contempo, attorno a noi accadono, o forse sono già accadute, sia pure in versione apparentemente pacifica, delle vere e proprie rivoluzioni.

La rivoluzione culturale, quella sociale ed antropologica, il passaggio epocale, così veloce come raramente accade tanto da non essere percepito singolarmente nella sua interezza, nella sua universalità, nonché per l'influenza che ha su gli stili di vita, sulla società e su i comportamenti del singolo, ma soprattutto sull'economia.

Siamo oggi alla didattica computerizzata ed alla teledidattica. Il termine teledidattica: "imparare sfruttando la rete internet", nasce dal vocabolo inglese: e- learning, che si può tradurre in italiano come : imparare per mezzo della diffusione di informazioni a distanza.

L'obiettivo della teledidattica è un processo di informazione che implica l'utilizzo delle tecnologie di rete per progettare, distribuire, scegliere, gestire ed ampliare l'apprendimento. In quest'ottica vanno posti gli elementi principali nella progettazione di contenuti erogabili via rete, i quali rendono la Formazione a Distanza (abbreviata in FAD) non più assimilabile ai monolitici corsi tradizionali da distribuire indistintamente a tutti gli studenti, ma con :

- l'interattività , vale a dire la necessità di coinvolgere il discente, generalmente avvalendosi del *learning by doing*;
- la dinamica, ovvero il bisogno da parte del discente di acquisire nuove competenze mirate *just in time*;
- la modularità, ossia la possibilità di organizzare i contenuti di un corso secondo gli obiettivi formativi e le necessità dell'utenza *learning object*.

E' ovvio chiederci quali sono i motivi di questo cambiamento. La risposta a questo quesito è molto semplice e la troviamo ben esposta in un recente lavoro, da G. Brunfield, su Nature, sintetizzata con una sola parola "economici" (1).

Il crollo delle entrate pubblicitarie ha messo in ginocchio la stampa su carta per cui è stato necessario ridurre le pubblicazioni anche se la richiesta di informazione non solo non diminuisce ma al contrario è in costante aumento, sia in termini di qualità che di tempestività.

Il prodotto di un centro di ricerca, il risultato del lavoro dell'equipe che è giunto a finalità diagnostiche o terapeutiche o ad entrambe, non può essere comunicato con 12 mesi di ritardo, ma deve esser diffuso in poche ore, in tempo reale, o comunque nel più breve tempo possibile in quanto averne nozione può significare indurre operatività più corretta con finalità operative migliori, e questo nel nostro campo non è da sottovalutare.

Ovviamente le critiche al nuovo modello di formazione e comunicazione sono infinite ad iniziare dalla necessità dal rapporto diretto tra strumento (computer) e soggetto (lettore) senza l'identificazione temporanea ed ambientale diretta, a differenza del testo a stampa, trasferibile e da poter leggere anche in tempi dilazionati. Il rapporto su accennato si spezza e per ripristinarlo si richiedono entità di spazio e di tempo, sempre minori ma comunque non insignificanti.

Di contro non va sottovalutata la severa critica che si è fatta e si fa allo spazio che occupa tutto ciò che viene stampato e che deve essere conservato, con sempre maggiori difficoltà mentre la memoria computerizzata non ne occupa essendo pressochè inesistente, proprio per le nuove capacità tecniche con impiego di spazi oggi davvero inesistenti.

Altro fattore di grande peso è la veridicità di ciò che si comunica che, per un giornale scientifico online, richiede le medesime severe norme editoriali, già utilizzate dalla tradizionale equipe dirigenziale della testata e di ogni singolo articolo, per ogni numero. Quanto prodotto non ha più soltanto la popolazione di lettori ai quali il giornale viene recapitato per posta, ma può rimbalzare in rete, da un capo all'altro del mondo, essere ripreso in tempo reale, essere indicizzato e rimanere memorizzato sul file personale, per tempi imprevedibili.

La responsabilità del Direttore e di tutti i suoi collaboratori diviene enorme in quanto, l'errata corregge è pressochè impossibile, comunque sempre in ritardo, e la severità dell'informazione deve essere concreta e disposta ad accogliere le critiche, le correzioni o addirittura la cancellazione del messaggio se ad altri risulta errato da successivi accertamenti più precisi.

Le conclusioni di quanto su esposto sono difficili; come in tanti altri campi dell'economia, della politica, dell'urbanistica, dei trasporti, di tutto ciò che fa società e cultura e fanno sì che ci si trovi oggi in un mondo totalmente diverso da quello di ieri e l'adattamento per chi è nato già da qualche anno è difficile da comprendere anche se è indispensabile adeguarsi.

E' necessario farlo e riuscire a tentare di capire la mutazione nella quale viviamo che permea noi e tutto ciò che ci circonda: anche il Giornale!

1) G. Brunfield, Supplanting, The old media ? Nature, vol 458, pp-274-277 March 2009

A TUTTI I LETTORI

Nel nostro Editoriale, in questo che è qui sopra, mettiamo al primo punto "l'interattività" vale a dire la speranza di coinvolgere colui che ci legge e dargli la possibilità di esprimere immediatamente ciò che a lui suscita quello che noi, con il nostro Giornale, gli proponiamo.

Questo potranno farlo tutti inviando un e-mail all' homepage (www.sicex.it) con commenti, pareri favorevoli, critiche e l'individuazione di errori, affidandogli, in altre parole, l'errata corregge fino alla proposta della cancellazione dei testi la dove questi possano essere errati.

Il Comitato Editoriale

L'ecocardiografia nella valutazione delle protesi cardiache

Echocardiography in evaluation of prosthetic heart valves

Pasquale Coppolino, Francesco Coppolino, Angelo Agretto, Raffaele Chianese, Giandomenico Iannaccone, Maria Giovanna Russo, Raffaele Calabrò.

Cattedra di Cardiologia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Ospedale Monaldi, Napoli.

I pazienti sottoposti ad interventi di sostituzione valvolare con protesi meccaniche o biologiche, possono presentare dei sintomi che rendono difficile distinguere se tali sintomi sono secondari ad una valvola protesica mal funzionante o ad una disfunzione ventricolare da altre cause. Poiché un esame clinico non è sufficiente a valutare lo stato funzionale di una valvola protesica, sono necessari metodi diagnostici diversi per valutarne la funzionalità.

Questa review offre una rassegna delle tecniche ecocardiografiche e Doppler utili alla valutazione delle protesi valvolari cardiache. Rapportate ai criteri di valutazione delle valvole native, l'esame ecocardiografico delle valvole protesiche è senz'altro più complesso, sia per l'esecuzione che per l'interpretazione. L'ecocardiografia, inoltre, permette di discriminare i rigurgiti trans-protesici, presenti nella maggioranza delle valvole meccaniche ed in molte valvole biologiche, come intra o periprotesici. L'ecocardiografia trans-toracica (TTE) consente inoltre di stabilire se un rigurgito presente nella maggioranza delle valvole meccaniche, è intra e/o periprotesico. L'ecocardiografia trans-esofagea (TEE) è d'aiuto per studiare valvole protesiche in presenza di difficoltà tecniche (vedi artefatti)

Patients submitted to valve replacement with mechanical or biological prosthesis, may present symptoms related either to valvular malfunction or ventricular dysfunction from other causes.

Because a clinical examination is not sufficient to evaluate a prosthetic valve, several diagnostic methods have been proposed to assess the functional status of a prosthetic valve.

This review provides an overview of echocardiographic and Doppler techniques useful in evaluation of prosthetic heart valves.

Compared to native valves, echocardiographic evaluation of prosthetic valves is certainly more complex, both for the examination and the interpretation. Echocardiography also allows to discriminate between intra- and/or peri-prosthetic regurgitation, present in the majority of mechanical valves. Trans-thoracic echocardiography (TTE) requires different angles of the probe with unconventional views.

Trans-esophageal echocardiography (TEE) is the method of choice in presence of technical difficulties (i.e. artifacts).

Key words: Prosthetic heart valve; Prosthetic conduit; Echocardiography; Endocarditis

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 18/7/2011
accettato il 10/2/2012

Corresponding author:
PASQUALE COPPOLINO

VIA LIBERTÀ 18
81024 MADDALONI (CE)
TEL. – FAX: 0823402873
E-MAIL:
PASCOPPOLINO@GMAIL.COM

Questo documento rappresenta una review delle tecniche ecocardiografiche e doppler usate per un'esatta valutazione delle valvole protesiche secondo raccomandazioni e linee guide ricavate dalla letteratura scientifica e da pareri di esperti (1-2).

Grazie all'ecocardiografia, è possibile ricevere informazioni più esaurienti circa la presenza e il grado di disfunzione di prote-

si, anche se per uno studio TTE completo sono necessarie diverse angolazioni della sonda e l'uso di proiezioni, a volta, non schematizzate.

In presenza di un quadro clinico ad esordio drammatico in un paziente con protesi valvolare, si può solo supporre un mal funzionamento protesico. Con l'ecocardiografia affiancata ad un eco trans esofageo dove è necessario, come in caso di ri-

verberi o di altri artefatti causati da materiali protesici e nella valutazione delle strutture valvolari protesiche e delle eventuali complicanze (rigurgiti) specie in protesi in posizione mitralica, metodiche precedentemente usate per una corretta valutazione del funzionamento delle valvole protesiche, come il cateterismo, sono passate in secondo piano.

Indispensabile rimane conoscere il tipo di protesi e le relative misure.

Anche se sono state sviluppate diverse varietà di protesi valvolari, per cercare di migliorarne l'emodinamica, aumentarne la durata e ridurre le complicanze, a tutt'oggi, non esiste una valvola ideale e tutte le valvole protesiche possono andare incontro a disfunzione.

Le protesi valvolari si distinguono in biologiche e meccaniche.

BIOLOGICHE	MECCANICHE
Porcine xenograft	Doppio disco oscillante
Stented	Singolo disco oscillante
Pericardial xenograft	A palla ingabbiata
Stentless	Porcine xenograft
	Pericardial xenograft
	Homograft (allograft)
	Autograft
	Percutanee

Le bioprotesi valvolari cardiache sono costituite con materiale biologico e montate su un supporto (di solito metallico) a forma di anello rivestito di tessuto (stent). A livello delle commissure, perpendicolarmente all'anello fuoriescono tre supporti metallici. Successivamente le protesi sono state costruite prive di struttura di supporto (stentless) con il vantaggio di una durata maggiore e, grazie alla maggiore flessibilità, di una migliore emodinamica.

Le protesi meccaniche possono essere a palla in-

gabbiata, a disco oscillante o a doppio emidisco. Ad oggi, le valvole meccaniche più frequentemente impiantate sono quelle bileaflet.

Esse differiscono tra loro nella composizione, nel modello, nell'angolo di apertura dei dischi, nel disegno dei perni e, infine, nella forma e dimensione dell'alloggio dell'anello. Ancora usate sono le protesi con un singolo disco inclinato mentre, la protesi a palla di Starr-Edwards è raramente usata anche se, grazie alla sua durata, continua ad essere presente.

Sia le bioprotesi che le protesi meccaniche sono costituite da un orificio attraverso il quale scorre il sangue, e da un occlusore che apre e chiude l'orificio. Nelle protesi meccaniche l'occlusore è rigido in quanto ricavato da materiale artificiale, mentre in quelle biologiche, essendo costituito da materiale derivato da tessuti animali, è più duttile. Le protesi metalliche hanno una zona di efflusso su cui poggia l'occlusore, che può essere a sovrapposizione (se il suo diametro è maggiore di quello dell'orificio) o a orificio pieno (se il diametro dell'occlusore è minore di quello dell'orificio e, in questo caso, c'è necessità di utilizzo di perni o cerniere). Nelle protesi moderne ha preso il sopravvento la protesi ad orificio pieno che dà un maggiore vantaggio in termini di emodinamica, perché riduce il danneggiamento fisico dei GR e, grazie a un piccolo jet da lavaggio, il rischio di eventi tromboembolici.

L'impianto valvolare per via percutanea è una tecnica emergente la cui fattibilità è stata già ampiamente dimostrata (3).

Le valvole percutanee, ad oggi, sono state impiantate in posizione aortica e polmonare e, grazie all'ecocardiografia, è possibile guidare la procedura e valutare successivamente il gradiente ed eventuali rigurgiti (fig 1). Attualmente sono disponibili solo valori riferiti ad una piccola popolazione, tuttavia, i dati a disposizione, suggeriscono la presenza di gradienti bassi.

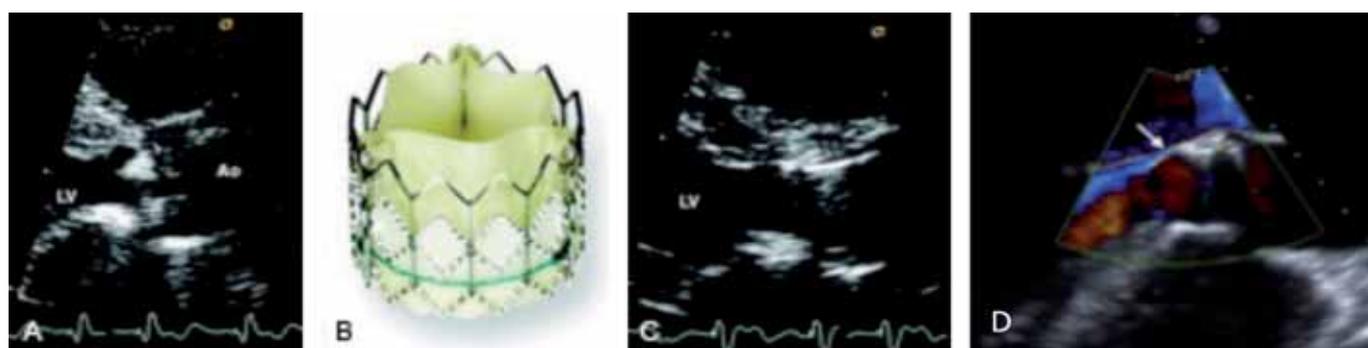


Figura 1: (A) Stenosi aortica calcifica (AS)
 (B) valvola cardiaca trans catetere Edwards SAPIEN
 (C) posizionamento percutaneo di una protesi valvolare aortica biologica
 (D) minimo rigurgito aortico perivalvolare.

CONSIGLI UTILI DA SEGUIRE NEI PAZIENTI CON PROTESI

Per una valutazione completa di funzionamento di una protesi è necessario ottenere informazioni cliniche associate a quelle ecocardiografiche.

E' necessario, innanzitutto conoscere:

- il peso, l'altezza e l'area della superficie corporea, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca
- la data di sostituzione della valvola, il tipo e le dimensioni della protesi, (ricordiamoci che le dimensioni della protesi sono riportate in mm e che si riferiscono al diametro esterno dell'anello valvolare).

Successivamente, fare una descrizione della valvola, cioè:

- segnalare il movimento dei lembi o dell'occlusore,
- evidenziare la presenza di calcificazione o di ispessimenti più marcati dei lembi o di altri punti della protesi,
- osservare l'integrità della cucitura dell'anello,
- ed infine, con il doppler, valutare il profilo di velocità del jet e misurare il picco di velocità e il gradiente massimo e medio, il VTI del jet, l'indice di velocità doppler (DVI), il PHT nelle valvole mitraliche e tricuspidaliche, l'area dell'orificio effettivo (EOA), e segnalare la presenza, il punto e la severità di un rigurgito.

Altri indici ecocardiografici utili sono le dimensioni, il funzionamento ed eventuale ipertrofia del ventricolo dx e sin., le dimensioni dell'atrio dx e sin., malattie di altre valvole, pressione in arteria polmonare; possibilità di comparare, se disponibile, l'esame ecocardiografico con qualche altro precedente.

L'uso di diversi approcci ecocardiografici è necessario per valutare i movimenti di apertura e chiusura delle parti mobili delle protesi, come le cuspidi per le bioprotesi e, l'occlusore per le meccaniche, la presenza di calcificazioni o echi densi a livello dell'anello, delle cuspidi, dell'occlusore o della gabbia. Già la presenza di un leggero ispessimento delle cuspidi nelle bioprotesi è un primo segnale di disfunzione che ci invita a seguire il paziente più attentamente, anche se subito dopo l'inserzione di una protesi aortica stentless, può comparire un ematoma o un edema della radice aortica che scompaiono dopo 3 - 6 mesi.

La presenza di artefatti o di riverberi può rendere non ben valutabile il movimento dell'occlusore di una valvola meccanica (fig 2).

In una valvola sostituita in posizione aortica, la presenza di rocking (oscillazione) deve sempre far so-

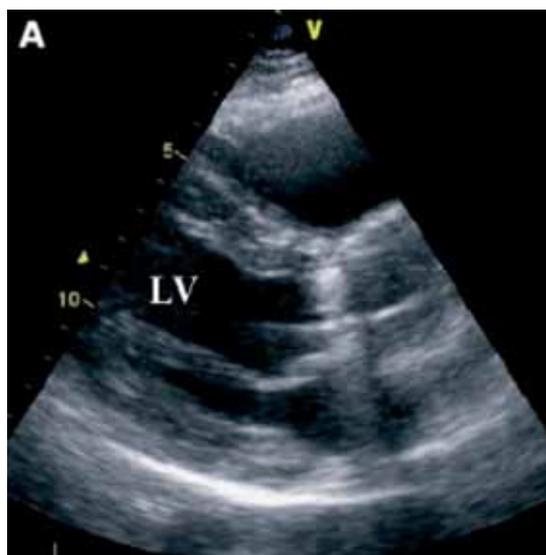


Figura 2

spettare una deiscenza (4). Mentre per gli interventi su valvole mitraliche che mantengono le cuspidi native, può presentarsi un'aumentata mobilità che è diversa dalla deiscenza per l'assenza di un jet rigurgitante. La presenza di micro bolle nel ventricolo sinistro in pazienti con valvole meccaniche è di dubbio significato.

E' necessario in pazienti con o senza storia di endocardite infettiva, ricercare un'eventuale presenza di ascessi a livello dell'anulus o delle cuciture dell'anello (freccia tratteggiata nella fig. 3) e/o di tragitto fistoloso (freccia continua).

Utile rimane sempre una valutazione complementare con il TEE.



Figura 3

Follow-up dei pazienti portatori di protesi valvolare

Durante la registrazione, la velocità dovrebbe essere di 100 mm/sec. Le misurazioni dovrebbero es-

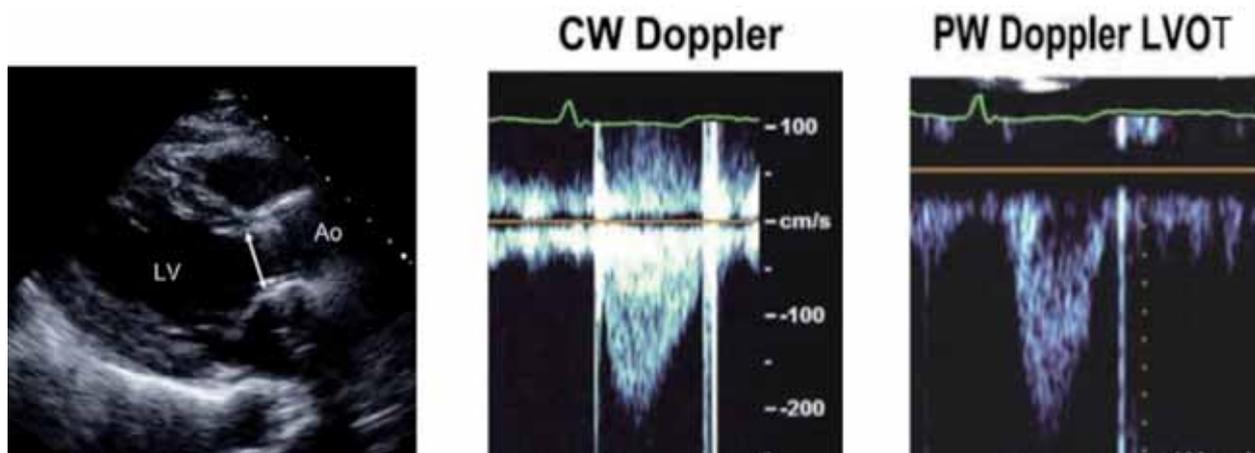


Figura 4

$$\text{Area di orifizio effettiva} = \frac{CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT}}{VTI_{JET}}$$

sere prese su 1-3 cicli in ritmo sinusale. In fibrillazione atriale, le misurazioni doppler dovrebbero essere prese durante un periodo di frequenza cardiaca fisiologica tra 65 – 85 b/m'.

Si sconsiglia di prendere le misure da una media tra 5 a 15 b/m', non solo perchè ciò è scomodo ma anche perchè il risultato potrebbe non essere veritiero in quanto le lunghezze del ciclo possono variare sensibilmente. E' opportuno, perciò, scegliere dei cicli dove esiste una variabilità del 10%.

Una valvola protesica stenotica o insufficiente viene esaminata e studiata con il doppler come una valvola nativa.

La velocità del sangue attraverso una valvola protesica dipende da diversi fattori che comprendono il flusso, le dimensioni e il tipo di valvola. Come per le valvole native, così anche per le biologiche, per il calcolo del gradiente pressorio si usa l'equazione di Bernoulli semplificata $4 \times V^2$, dove V è la velocità del jet in metri al secondo. Nelle protesi bidisco o in quelle a canestro il gradiente può essere sovrastimato, specie in presenza di valvole piccole e di elevata gittata cardiaca. L'EOA di una protesi calcolata con l'equazione di continuità, è un indice di funzione valvolare senz'altro migliore del solo calcolo del gradiente; esso è calcolato come stroke volume/VTI_{prv}. Lo stroke volume è calcolato misurando, in sezione parasternale asse lungo, il diametro del tratto d'efflusso in prossimità della protesi valvolare aortica o polmonare in sistole (Fig. 4 – aorta: giunzione dell'anulus con il SIV e la base del lembo mitralico anteriore) che elevato al quadrato e moltiplicato per 0.785, ne determina l'area. Mediante doppler pulsato in sezione apicale 3 camere viene misurato il flusso in LVOT di cui si calcola il VTI. Il VTI moltiplicato per il diametro di LVOT indica la gittata sistolica, che divisa per l'integrale di ve-

locità attraverso la protesi calcolato con il doppler continuo darà l'EOA.

Nelle protesi in sede mitralica può essere usato lo stroke volume calcolato a livello dell'anulus aortico o polmonare (a patto che non siano presenti rigurgiti importanti).

Per le protesi in sede aortica si usa anche il DVI (indice di velocità doppler) che non tiene conto della misura del LVOT, ed è dato dal rapporto tra la velocità misurata con il doppler pulsato in prossimità della protesi e la velocità attraverso la protesi con il doppler continuo. Concettualmente, questo indice può essere applicato anche alle valvole protesiche polmonari, anche se non esistono ancora studi validanti.

Pressure Recovery. Non vada sottovalutato il ruolo del fenomeno del recupero pressorio nella valutazione del gradiente pressorio transvalvolare. Un'apparente sovrastima da parte del doppler è stata segnalata per alcuni tipi di protesi valvolari cardiache, quali la protesi a palla ingabbiata e quelle a doppio emidisco. La teoria del pressure recovery parte dal presupposto che tutta l'energia pressoria a monte della stenosi venga convertita in energia cinetica nella vena contratta quindi, dopo il passaggio attraverso l'orifizio valvolare, tale fenomeno comporterà una dissipazione in calore dell'energia cinetica iniziale (5). In realtà, solo una parte dell'energia cinetica è dispersa in calore per l'attrito fra il jet e gli strati di sangue fermi nella camera a valle della stenosi, mentre una certa quantità viene recuperata e riconvertita in pressione statica (6). L'entità di tale recupero dipenderà dalla geometria dell'orifizio e della camera ricevente che determineranno le caratteristiche del flusso a monte. Il gradiente pressorio misurato con il cateterismo diminuirà se il catetere sarà spinto più a valle dell'orifizio protesico e diventerà minore del gradiente di velocità misurato con il doppler continuo a livello della vena contratta che rappresenta l'area più piccola occupata dal flusso.

Da segnalare che nel caso di protesi bidisco, soprattutto aortiche (7), per il particolare disegno, ci saranno fenomeni separati di recupero di pressione; infatti, nel tunnel compreso tra i due emidischi si avranno gradienti elevati con precoce recupero di pressione, che non saranno presenti invece nei due orifizi laterali. Concludendo, il doppler continuo registrerà un jet di alta velocità con conseguente sovrastima dei gradienti e conseguente sottostima dell'EOA se confrontata con il cateterismo. Questi effetti di recupero di pressione non creano però, grossi problemi nella valutazione di una protesi in quanto i valori normali doppler standardizzati tengono conto di questo fenomeno. Comunque, in situazioni in cui le valvole bidisco sono molto piccole (19mm) e con alto flusso, per essere certi che la protesi funzioni normalmente, è opportuno osservarne bene il movimento e la struttura con il TEE, la fluoroscopia e/o la tomografia.

Mismatch protesi-paziente (PPM). Si presenta quando l'area dell'orifizio effettivo (EOA) della protesi è troppo piccola se rapportata alla superficie corporea, con il risultato di un gradiente post intervento elevato, nonostante la protesi funzioni bene (8).

Sebbene i principi fondamentali del mismatch possono essere applicati a tutte le valvole nelle varie posizioni, molti studi hanno focalizzato l'attenzione sulla valvola aortica, e si è visto che i gradienti aumentano in maniera esponenziale in base all'EOA indicizzata. L'area dell'orifizio effettivo non deve essere confusa con l'area geometrica segnalata dalla casa produttrice.

Per esempio per una Sorin Bicarbon 21, l'area dell'orifizio effettivo è solo 1.66 cm², quindi meno della metà del numero calcolato considerando che un cerchio con un diametro di 21 mm dovrebbe avere un'area di 3.46 cm². Conoscendo l'EOA fornita dal costruttore della protesi e il BSA del paziente, l'IEOA può essere calcolata prima dell'intervento (IEOA = EOA/BSA) per i dettagli, vedi pag 49. Il mismatch viene considerato emodinamicamente insignificante se l'IEOA è > 0.85 cm²/m², moderato se è tra 0.65 e 0.85 cm²/m², severo se è < 0.65 cm²/m². Di conseguenza, i disturbi clinici aumenteranno in base al grado di mismatch.

La presenza di un mismatch severo si accompagna ad una mancata riduzione dell'ipertrofia; inoltre, nelle protesi aortiche, si associa ad una FE ridotta nel post-operatorio mentre, nelle protesi mitraliche, ad una ipertensione polmonare persistente; comunque, se presente, la prognosi è negativa. Perciò più che le dimensioni o la geometria della protesi, è importante l'EOA come parametro da conoscere per eventuali gradienti post operatori o situazioni avverse. E' opportuno conoscere il mi-

smatch di una protesi da adattare, in considerazione di un eventuale intervento di allargamento della radice aortica.

Per le protesi in sede mitralica si suggerisce, per evitare gradienti post operatori troppo alti, che l'EOA indicizzato non sia inferiore a 1.2 - 1.3 cm²/m², onde evitare ipertensione polmonare e riduzione della durata di sopravvivenza.

Dati recenti suggeriscono che nei pazienti obesi, con una superficie corporea indicizzata > 30 kg/m², il mismatch non presenta gli stessi effetti dannosi. Ciò sembra conseguente al fatto che i pazienti obesi hanno un'esigenza di gittata cardiaca più bassa. Sono in corso studi per valutare se nei pazienti obesi, piuttosto che considerare l'area di superficie corporea, sia più appropriato indicizzare l'EOA alla massa libera dei grassi.

Dato che tutte le valvole meccaniche e quelle biologiche specie con stent hanno un comportamento emodinamico intrinsecamente stenotico se confrontate con le aree valvolari e i gradienti trans valvolari delle valvole native nella stessa posizione, sono state stilate delle tabelle di riferimento (vedi Tab.1 e 2, Journal of the American Society of Echocardiography - September 2009) con dei parametri di normalità dei diversi tipi di protesi.

Non è opportuno eseguire il primo eco nell'immediato post-operatorio, sia perché la funzione ventricolare potrebbe essere alterata per la presenza di anemia o per le nuove condizioni di carico del ventricolo, sia perché potrebbero essere considerati patologici piccoli rigurgiti periprotetici che poi scompaiono con l'endotelizzazione dell'anulus.

Ideale sarebbe eseguire un TTE basale post intervento alla prima visita ambulatoriale dopo 2-4 settimane dalla dimissione dell'ospedale, quando il torace si è cicatrizzato, la funzione ventricolare è migliorata e l'anemia (con il conseguente stato iperdinamico), si è ridotta. Solo se il paziente dovrà essere trasferito o non può ritornare per altri motivi a controllo, lo studio TTE dovrà essere eseguito prima della dimissione.

Il follow-up clinico di routine dovrebbe essere condotto annualmente dopo una sostituzione valvolare, con una rivalutazione anticipata e un ecocardiogramma se vi è stata una modifica del quadro clinico. Un ecocardiogramma di routine dopo un primo studio post operatorio, non è indicato per una protesi che funziona normalmente in assenza di patologie associate.

Indicazioni al TTE sono o un follow-up di un ventricolo sinistro disfunzionante o presenza di una sintomatologia suggestiva di un malfunzionamento valvolare o altre patologie cardiache.

Pazienti con valvole biologiche, dopo i primi 5 anni, possono eseguire un TTE annuale se non si sono presentate modifiche dello stato clinico.

Tabella 1: Normal Doppler Echocardiographic Values for Prosthetic Aortic Valve.

Valve	Size	Peak gradient (mm Hg)	Mean gradient (mmHg)	Effective orifice area (cm ²)
ATS <i>Bileaflet</i>	19	47.0± 12.6	25.3± 8.0	1.1± 0.3
	21	23.7± 6.8	15.9± 5.0	1.4± 0.5
	23		14.4± 4.9	1.7± 0.5
	25		11.3± 3.7	2.1± 0.7
	27		8.4± 3.7	2.5± 0.1
ATS AP <i>Bileaflet</i>	29		8.0± 3.0	3.1± 0.8
	18		21.0± 1.8	1.2± 0.3
	20	21.4± 4.2	11.1± 3.5	1.3± 0.3
	22	18.7± 8.3	10.5± 4.5	1.7± 0.4
Baxter Perimount <i>Stented bovine pericardial</i>	24	15.1± 5.6	7.5± 3.1	2.0± 0.6
	26		6.0± 2.0	2.1± 0.4
	19	32.5± 8.5	19.5± 5.5	1.3± 0.2
	21	24.9± 7.7	13.8± 4.0	1.3± 0.3
Biocor <i>Stented porcine</i>	23	19.9± 7.4	11.5± 3.9	1.6± 0.3
	25	16.5± 7.8	10.7± 3.8	1.6± 0.4
	27	12.8± 5.4	4.8± 2.2	2.0± 0.4
	23	30.0± 10.7	20± 6.6	1.3± 0.3
Extended Biocor <i>Stentless</i>	25	23.0± 7.9	16± 5.1	1.7± 0.4
	27	22.0± 6.5	15.0± 3.7	2.2± 0.4
	19-21	17.5± 6.5	9.6± 3.6	1.4± 0.4
Bioflo <i>Stented bovine pericardial</i>	23	14.7± 7.3	7.7± 3.8	1.7± 0.4
	25	14.0± 4.3	7.4± 2.5	1.8± 0.4
	19	37.2± 8.8	26.4± 5.5	0.7± 0.1
Bjork-Shiley <i>Single tilting disc</i>	21	28.7± 6.2	18.7± 5.5	1.1± 0.1
	21	38.9± 11.9	21.8± 3.4	1.1± 0.3
	23	28.8± 11.2	15.7± 5.3	1.3± 0.3
Carbomedics Reduced <i>Bileaflet</i>	25	23.7± 8.2	13.0± 5.0	1.5± 0.4
	27		10.0± 2.0	1.6± 0.3
	19	43.4± 1.2	24.4± 1.2	1.2± 0.1
Carbomedics Standard <i>Bileaflet</i>	19	38.0± 12.8	18.9± 8.3	1.0± 0.3
	21	26.8± 10.1	12.9± 5.4	1.5± 0.4
	23	22.5± 7.4	11.0± 4.6	1.4± 0.3
	25	19.6± 7.8	9.1± 3.5	1.8± 0.4
	27	17.5± 7.1	7.9± 3.2	2.2± 0.2
	29	9.1± 4.7	5.6± 3.0	3.2± 1.6
Carbomedics Tophat <i>Bileaflet</i>	21	30.2± 10.9	14.9± 5.4	1.2± 0.3
	23	24.2± 7.6	12.5± 4.4	1.4± 0.4
	25		9.5± 2.9	1.6± 0.32
Carpentier Edwards <i>Pericardial</i> <i>Stented bovine pericardial</i>	19	32.1± 3.4	24.2± 8.6	1.2± 0.3
	21	25.7± 9.9	20.3± 9.1	1.5± 0.4
	23	21.7± 8.6	13.0± 5.3	1.8± 0.3
	25	16.5± 5.4	9.0± 2.3	
Carpentier Edwards <i>Standard</i> <i>Stented porcine</i>	19	43.5± 12.7	25.6± 8.0	0.9± 0.2
	21	27.7± 7.6	17.3± 6.2	1.5± 0.3
	23	28.9± 7.5	16.1± 6.2	1.7± 0.5
	25	24.0± 7.1	12.9± 4.6	1.9± 0.5
	27	22.1± 8.2	12.1± 5.5	2.3± 0.6
	29		9.9± 2.9	2.8± 0.5
Carpentier Supra-Annular <i>Stented porcine</i>	19	34.1± 2.7		1.1± 0.1
	21	28.0± 10.5	17.5± 3.8	1.4± 0.9
	23	25.3± 10.5	13.4± 4.5	1.6± 0.6
	25	24.4± 7.6	13.2± 4.8	1.8± 0.4
	27	16.7± 4.7	8.8± 2.8	1.9± 0.7

Cryolife <i>Stentless</i>	19		9.0± 2.0	1.5± 0.3
	21		6.6± 2.9	1.7± 0.4
	23		6.0± 2.3	2.3± 0.2
	25		6.1± 2.6	2.6± 0.2
	27		4.0± 2.4	2.8± 0.3
Edwards Duromedics <i>Bileaflet</i>	21	39.0± 13		
	23	32.0± 8.0		
	25	26.0± 10.0		
	27	24.0± 10.0		
Edwards Mira <i>Bileaflet</i>	19		18.2± 5.3	1.2± 0.4
	21		13.3± 4.3	1.6± 0.4
	23		14.7± 2.8	1.6± 0.6
	25		13.1± 3.8	1.9
Hancock <i>Stented porcine</i>	21	18.0± 6.0	12.0± 2.0	
	23	16.0± 2.0	11.0± 2.0	
	25	15.0± 3.0	10.0± 3.0	
Hancock II <i>Stented porcine</i>	21		14.8± 4.1	1.3± 0.4
	23	34.0± 13.0	16.6± 8.5	1.3± 0.4
	25	22.0± 5.3	10.8± 2.8	1.6± 0.4
	29	16.2± 1.5	8.2± 1.7	1.6± 0.2
Homograft <i>Homograft valves</i>	17-19		9.7± 4.2	4.2± 1.8
	19-21			5.4± 0.9
	20-21		7.9± 4.0	3.6± 2.0
	20-22		7.2± 3.0	3.5± 1.5
	22	1.7± 0.3		5.8± 3.2
	22-23		5.6± 3.1	2.6± 1.4
	22-24			5.6± 1.7
	24-27		6.2± 2.6	2.8± 1.1
	26	1.4± 0.6		6.8± 2.9
25-28			6.2± 2.5	
Intact <i>Stented porcine</i>	19	40.4± 15.4	24.5± 9.3	
	21	40.9± 15.6	19.6± 8.1	1.6± 0.4
	23	32.7± 9.6	19.0± 6.1	1.6± 0.4
	25	29.7± 15.0	17.7± 7.9	1.7± 0.3
	27	25.0± 7.6	15.0± 4.5	
Ionescu-Shiley <i>Stented bovine pericardial</i>	17	23.8± 3.4		0.9± 0.1
	19	19.7± 5.9	13.3± 3.9	1.1± 0.1
	21	26.6± 9.0		
Labcor Santiago <i>Stented bovine pericardial</i>	23		15.6± 4.4	
	19	18.6± 5.0	11.8± 3.3	1.2± 0.1
	21	17.5± 6.6	8.2± 4.5	1.3± 0.1
	23	14.8± 5.2	7.8± 2.9	1.8± 0.2
Labcor Synergy <i>Stented porcine</i>	25	12.3± 3.4	6.8± 2.0	2.1± 0.3
	21	24.3± 8.1	13.3± 4.2	1.1± 0.3
	23	27.3± 13.7	15.3± 6.9	1.4± 0.4
	25	22.5± 11.9	13.2± 6.4	1.5± 0.4
	27	17.8± 7.0	10.6± 4.6	1.8± 0.5
MCRI On-X <i>Bileaflet</i>	19	21.3± 10.8	11.8± 3.4	1.5± 0.2
	21	16.4± 5.9	9.9± 3.6	1.7± 0.4
	23	15.9± 6.4	8.6± 3.4	1.9± 0.6
	25	16.5± 10.2	6.9± 4.3	2.4± 0.6
Medtronic Advantage <i>Bileaflet</i>	23		10.4± 3.1	2.2± 0.3
	25		9.0± 3.7	2.8± 0.6
	27		7.6± 3.6	3.3± 0.7
	29		6.1± 3.8	3.9± 0.7
Medtronic Freestyle <i>Stentless</i>	19		13.0± 3.9	
	21		9.1± 5.1	1.4± 0.3
	23	11.0± 4.0	8.1± 4.6	1.7± 0.5
	25		5.3± 3.1	2.1± 0.5
27		4.6± 3.1	2.5± 0.1	

(Continued)	20	34.4± 13.1	17.1± 5.3	1.2± 0.5
Medtronic Hall	21	26.9± 10.5	14.1± 5.9	1.1± 0.2
Single tilting disc	23	26.9± 8.9	13.5± 4.8	1.4± 0.4
	25	17.1± 7.0	9.5± 4.3	1.5± 0.5
	27	18.9± 9.7	8.7± 5.6	1.9± 0.2
Medtronic Mosaic	21		14.2± 5.0	1.4± 0.4
Stented porcine	23	23.8± 11.0	13.7± 4.8	1.5± 0.4
	25	22.5± 10.0	11.7± 5.1	1.8± 0.5
	27		10.4± 4.3	1.9± 0.1
	29		11.1± 4.3	2.1± 0.2
Mitroflow	19	18.6± 5.3	13.1± 3.3	1.1± 0.2
Stented bovine pericardial				
	19		27.4± 8.8	
	21	27.5± 3.1	20.5± 6.2	
Monostrut Bjork-Shiley	23	20.3± 0.7	17.4± 6.4	
Single tilting disc	25		16.1± 4.9	
	27		11.4± 3.8	
Prima	21	28.8± 6.0	13.7± 1.9	1.4± 0.7
Stentless	23	21.5± 7.5	11.5± 4.9	1.5± 0.3
	25	22.1± 12.5	11.6± 7.2	1.8± 0.5
Omnicarbon	21	37.4± 12.8	20.4± 5.4	1.3± 0.5
Single tilting disc	23	28.8± 9.1	17.4± 4.9	1.5± 0.3
	25	23.7± 8.1	13.2± 4.6	1.9± 0.5
	27	20.1± 4.2	12.4± 2.9	2.1± 0.4
Omniscience	21	50.8± 2.8	28.2± 2.2	0.9± 0.1
Single tilting disc	23	39.8± 8.7	20.1± 5.1	1.0± 0.1
	23	32.6± 12.8	22.0± 9.0	1.1± 0.2
Starr Edwards	24	34.1± 10.3	22.1± 7.5	1.1± 0.3
Caged ball	26	31.8± 9.0	19.7± 6.1	
	27	30.8± 6.3	18.5± 3.7	
	29	29.0± 9.3	16.3± 5.5	
	19	30.1± 4.5	16.7± 2.0	1.4± 0.1
Sorin Bicarbon	21	22.0± 7.1	10.0± 3.3	1.2± 0.4
Bileaflet	23	16.8± 6.1	7.7± 3.3	1.5± 0.2
	25	11.2± 3.1	5.6± 1.6	2.4± 0.3
	19	36.5± 9.0	28.9± 7.3	1.2± 0.5
Sorin Pericarbon	21	28.0± 13.3	23.8± 11.1	1.3± 0.6
Stentless	23	27.5± 11.5	23.2± 7.6	1.5± 0.5
St. Jude Medical	19	28.5± 10.7	17.0± 7.8	1.9± 0.1
Haem Plus	21	16.3± 17.0	10.6± 5.1)	1.8± 0.5
Bileaflet	23	16.8± 7.3	12.1± 4.2	1.7± 0.5
	19	20.6± 12	11.0± 4.9	1.6± 0.4
St Jude Medical Regent	21	15.6± 9.4	8.0± 4.8	2.0± 0.7
Bileaflet	23	12.8± 6.8	6.9± 3.5	2.3± 0.9
	25	11.7± 6.8	5.6± 3.2	2.5± 0.8
	27	7.9± 5.5	3.5± 1.7	3.6± 0.5
	19	42.0± 10.0	24.5± 5.8	1.5± 0.1
	21	25.7± 9.5	15.2± 5.0	1.4± 0.4
St Jude Medical Standard	23	21.8± 7.5	13.4± 5.6	1.6± 0.4
Bileaflet	25	18.9± 7.3	11.0± 5.3	1.9± 0.5
	27	13.7± 4.2	8.4± 3.4	2.5± 0.4
	29	13.5± 5.8	7.0± 1.7	2.8± 0.5
	21	22.6± 14.5	10.7± 7.2	1.3± 0.6
St Jude Medical	23	16.2± 9.0	8.2± 4.7	1.6± 0.6
Stentless	25	12.7± 8.2	6.3± 4.1	1.8± 0.5
	27	10.1± 5.8	5.0± 2.9	2.0± 0.3
	29	7.7± 4.4	4.1± 2.4	2.4± 0.6

Tabella 2: Normal Doppler Echocardiography Values for Prosthetic Mitral Valves

Valve	Size	Peak gradient (mm Hg)	Mean gradient (mm Hg)	Peak velocity (m/s)	Pressure half-time (ms)	Effective orifice area (cm ²)
Biocor <i>Stentless bioprosthesis</i>	27	13 ± 1				
	29	14 ± 2.5				
	31	11.5 ± 0.5				
	33	12 ± 0.5				
Bioflo pericardial <i>Stented bioprosthesis</i>	25	10 ± 2	6.3 ± 1.5			2 ± 0.1
	27	9.5 ± 2.6	5.4 ± 1.2			2 ± 0.3
	29	5 ± 2.8	3.6 ± 1			2.4 ± 0.2
	31	4.0	2.0			2.3
Bjork-Shiley <i>Tilting disc</i>	23			1.7	115	
	25	12 ± 4	6 ± 2	1.75 ± 0.38	99 ± 27	1.72 ± 0.6
	27	10 ± 4	5 ± 2	1.6 ± 0.49	89 ± 28	1.81 ± 0.54
	29	7.83 ± 2.93	2.83 ± 1.27	1.37 ± 0.25	79 ± 17	2.1 ± 0.43
Bjork-Shiley monostrut <i>Tilting disc</i>	31	6 ± 3	2 ± 1.9	1.41 ± 0.26	70 ± 14	2.2 ± 0.3
	23		5.0	1.9		
	25	13 ± 2.5	5.57 ± 2.3	1.8 ± 0.3		
	27	12 ± 2.5	4.53 ± 2.2	1.7 ± 0.4		
Carbomedics <i>Bileaflet</i>	29	13 ± 3	4.26 ± 1.6	1.6 ± 0.3		
	31	14 ± 4.5	4.9 ± 1.6	1.7 ± 0.3		
	23			1.9 ± 0.1	126 ± 7	
	25	10.3 ± 2.3	3.6 ± 0.6	1.3 ± 0.1	93 ± 8	2.9 ± 0.8
Carpentier- Edwards <i>Stented bioprosthesis</i>	27	8.79 ± 3.46	3.46 ± 1.03	1.61 ± 0.3	89 ± 20	2.9 ± 0.75
	29	8.78 ± 2.9	3.39 ± 0.97	1.52 ± 0.3	88 ± 17	2.3 ± 0.4
	31	8.87 ± 2.34	3.32 ± 0.87	1.61 ± 0.29	92 ± 24	2.8 ± 1.14
	33	8.8 ± 2.2	4.8 ± 2.5	1.5 ± 0.2	93 ± 12	
Carpentier- Edwards pericardial <i>Stented Bioprosthesis</i>	27		6 ± 2	1.7 ± 0.3	98 ± 28	
	29		4.7 ± 2	1.76 ± 0.27	92 ± 14	
	31		4.4 ± 2	1.54 ± 0.15	92 ± 19	
	33		6 ± 3		93 ± 12	
Duromedics <i>Bileaflet</i>	27		3.6	1.6	100	
	29		5.25 ± 2.36	1.67 ± 0.3	110 ± 15	
	31		4.05 ± 0.83	1.53 ± 0.1	90 ± 11	
	33		1.0	0.8	80	
Hancock I or not specified <i>Stented bioprosthesis</i>	27	13 ± 6	5 ± 3	1.61 ± 0.4	75 ± 12	
	29	10 ± 4	3 ± 1	1.40 ± 0.25	85 ± 22	
	31	10.5 ± 4.33	3.3 ± 1.36	1.38 ± 0.27	81 ± 12	
	33	11.2	2.5		85	
Hancock II <i>Stented bioprosthesis</i>	27	10 ± 4	5 ± 2			1.3 ± 0.8
	29	7 ± 3	2.46 ± 0.79		115 ± 20	1.5 ± 0.2
	31	4 ± 0.86	4.86 ± 1.69		95 ± 17	1.6 ± 0.2
	33	3 ± 2	3.87 ± 2		90 ± 12	1.9 ± 0.2
Hancock pericardial <i>Stented bioprosthesis</i>	27					2.21 ± 0.14
	29					2.77 ± 0.11
	31					2.84 ± 0.1
	33					3.15 ± 0.22
Ionescu-Shiley <i>Stented bioprosthesis</i>	29		2.61 ± 1.39	1.42 ± 0.14	105 ± 36	
	31		3.57 ± 1.02	1.51 ± 0.27	81 ± 23	
Ionescu-Shiley low profile <i>Stented bioprosthesis</i>	25		4.87 ± 1.08	1.43 ± 0.15	93 ± 11	
	27		3.21 ± 0.82	1.31 ± 0.24	100 ± 28	
	29		3.22 ± 0.57	1.38 ± 0.2	85 ± 8	
	31		3.63 ± 0.9	1.45 ± 0.06	100 ± 36	
Labcor-Santiago pericardial <i>Stented bioprosthesis</i>	29		3.31 ± 0.96	1.36 ± 0.25	80 ± 30	
	31		2.74 ± 0.37	1.33 ± 0.14	79 ± 15	
	25	8.7	4.5		97	2.2
Labcor-Santiago pericardial <i>Stented bioprosthesis</i>	27	5.6 ± 2.3	2.8 ± 1.5		85 ± 18	2.12 ± 0.48
	29	6.2 ± 2.1	3 ± 1.3		80 ± 34	2.11 ± 0.73

(Continued)

	18			1.7	140	
Lillehei- Kaster	20			1.7	67	
<i>Tilting disc</i>	22			1.56 ± 0.09	94 ± 22	
	25			1.38 ± 0.27	124 ± 46	
Medtronic- Hall	27			1.4	78	
<i>Tilting disc</i>	29			1.57 ± 0.1	69 ± 15	
	31			1.45 ± 0.12	77 ± 17	
Medtronic Intact Porcine	29		3.5 ± 0.51	1.6 ± 0.22		
<i>Stented bioprosthesis</i>	31		4.2 ± 1.44	1.6 ± 0.26		
	33		4 ± 1.3	1.4 ± 0.24		
	35		3.2 ± 1.77	1.3 ± 0.5		
Mitroflow	25		6.9	2.0	90	
<i>Stented bioprosthesis</i>	27		3.07 ± 0.91	1.5	90 ± 20	
	29		3.5 ± 1.65	1.43 ± 0.29	102 ± 21	
	31		3.85 ± 0.81	1.32 ± 0.26	91 ± 22	
	23		8.0			
	25		6.05 ± 1.81	1.77 ± 0.24	102 ± 16	
Omnicarbon	27		4.89 ± 2.05	1.63 ± 0.36	105 ± 33	
<i>Tilting disc</i>	29		4.93 ± 2.16	1.56 ± 0.27	120 ± 40	
	31		4.18 ± 1.4	1.3 ± 0.23	134 ± 31	
	33		4 ± 2			
On-X	25	11.5 ± 3.2	5.3 ± 2.1			1.9 ± 1.1
<i>Bileaflet</i>	27-29	10.3 ± 4.5	4.5 ± 1.6			2.2 ± 0.5
	31-33	9.8 ± 3.8	4.8 ± 2.4			2.5 ± 1.1
	25	15 ± 3	5 ± 1	2 ± 0.2	105 ± 29	2.2 ± 0.6
Sorin Alcarbon	27	13 ± 2	4 ± 1	1.8 ± 0.1	89 ± 14	2.5 ± 0.5
<i>Tilting disc</i>	29	10 ± 2	4 ± 1	1.6 ± 0.2	85 ± 23	2.8 ± 0.7
	31	9 ± 1	4 ± 1	1.6 ± 0.1	88 ± 27	2.8 ± 0.9
	25	15 ± 0.25	4 ± 0.5	1.95 ± 0.02	70 ± 1	
Sorin Bicarbon	27	11 ± 2.75	4 ± 0.5	1.65 ± 0.21	82 ± 20	
<i>Bileaflet</i>	29	12 ± 3	4 ± 1.25	1.73 ± 0.22	80 ± 14	
	31	10 ± 1.5	4 ± 1	1.66 ± 0.11	83 ± 14	
	23		4.0	1.5	160	1.0
	25		2.5 ± 1	1.34 ± 1.12	75 ± 4	1.35 ± 0.17
St Jude Medical	27	11 ± 4	5 ± 1.82	1.61 ± 0.29	75 ± 10	1.67 ± 0.17
<i>Bileaflet</i>	29	10 ± 3	4.15 ± 1.8	1.57 ± 0.29	85 ± 10	1.75 ± 0.24
	31	12 ± 6	4.46 ± 2.22	1.59 ± 0.33	74 ± 13	2.03 ± 0.32
	26		10.0			1.4
	28		7 ± 2.75			1.9 ± 0.57
Starr- Edwards	30	12.2 ± 4.6	6.99 ± 2.5	1.7 ± 0.3	125 ± 25	1.65 ± 0.4
<i>Caged ball</i>	32	11.5 ± 4.2	5.08 ± 2.5	1.7 ± 0.3	110 ± 25	1.98 ± 0.4
	34		5.0			2.6
Stentless quadrileaflet	26		2.2 ± 1.7	1.6	103 ± 31	1.7
bovine pericardial	28			1.58 ± 0.25		1.7 ± 0.6
<i>Stentless bioprosthesis</i>	30			1.42 ± 0.32		2.3 ± 0.4
Wessex	29		3.69 ± 0.61	1.66 ± 0.17	83 ± 19	
<i>Stented bioprosthesis</i>	31		3.31 ± 0.83	1.41 ± 0.25	80 ± 21	

Per le protesi biologiche, la causa più frequente di cattivo funzionamento è la degenerazione degli elementi mobili, in quanto il processo chimico di fissazione delle cuspidi se da un lato ne garantisce la sta-

bilità, dall'altro è responsabile delle alterazioni strutturali che facilitano il deposito di sali di calcio con conseguente degenerazione degli elementi mobili, come una stenosi valvolare o un'insufficienza valvo-

lare per rottura delle cuspidi.

Nei pazienti con valvole meccaniche, il controllo annuale non è indicato in assenza di cambiamento dello stato clinico. Nei pazienti portatori di protesi valvolare meccaniche di qualsiasi tipo, gli eventi trombo embolici aumentano maggiormente in presenza di : fibrillazione atriale, età superiore a 70 anni e disfunzione ventricolare sinistra. In questi pazienti, la presenza di rumori musicali cardiaci non è un indizio clinico di malfunzionamento protesico.

Durante l'esercizio fisico, il gradiente trans protesico aumenta nelle protesi meccaniche senza differenza tra le varie protesi né della sede di impianto (mitralica o aortica).

PROTESI MECCANICHE

Protesi a palla inglobata



Sono costituite da un otturatore a forma di biglia contenuto in un canestro formato da 4 montanti che si attaccano all'anello valvolare protesico e si uniscono all'apice. Tra i vari modelli commercializzati (Smeloff-Cutter; Baunwald-Cutter; De Bakey-Surgitool) la più utilizzata ad oggi è la Starr-Edwards. Questa si caratterizza per un alto profilo (l'altezza dalla base all'apice del canestro). In caso di sostituzione di valvola aortica la protesi può arrivare fino ai seni di Valsala, mentre in caso di posizionamento in sede mitralica, può danneggiare il setto interventricolare. Nelle protesi a palla, così come nella maggioranza delle protesi, il rischio di eventi embolici è doppio per le protesi in sede mitralica rispetto a quelle in sede aortica. Nelle protesi a palla, in diastole l'occlusore raggiunge l'estremità della gabbietta (se non ci sono masse trombotiche e/o vegetazioni) mentre, durante la sistole, e in presenza di protesi in

sede mitralica, il riverbero potrebbe farlo apparire come all'interno dell'atrio sinistro. In una protesi normofunzionante il movimento dell'anello di sutura e quello dell'anulus nativo sono consensuali. L'ecocardiografia M-mode viene poco usata per la scarsa capacità di evidenziare segni sospetti di ostruzione. Con l'ecocardiografia B-mode, invece, è possibile valutare il movimento dell'occlusore in modo da escludere una eventuale ostruzione nel tratto d'efflusso.

Per le protesi a palla il fascio ultrasonoro va allineato parallelamente alla direzione del movimento dell'occlusore. Pertanto la protesi a palla in sede mitralica andrà valutata in sede puntale, mentre quella aortica dal giugulo o dalla fossetta sopraclavare destra.

In questo tipo di protesi, a differenza delle protesi ad emidisco, un jet eccentrico può anche essere normale

In sede mitralica, un'ostruzione si sospetta all'eco bidimensionale, in presenza di un'aumentata ecodensità all'interno della protesi sul versante ventricolare come da massa trombotica o, di una ridotta o addirittura assente escursione dell'occlusore. Altri segni suggestivi di ostruzione di una protesi sono la presenza di un ventricolo sin piccolo a causa del ridotto riempimento diastolico, un movimento paradossale del SIV e una elevata pressione polmonare.

In assenza di ostruzione, una ridotta apertura dell'elemento mobile si avrà o per bassa portata con aumento della pressione diastolica ventricolare o in presenza di un intervallo R-R troppo breve per fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare. Al color Doppler, la Starr-Edwards mostra 2 jet in diastole, specie se in sede mitralica, su ciascun lato della protesi corrispondenti al passaggio di sangue intorno alla palla durante il suo spostamento dall'atrio sin al ventricolo sin. Può essere presente anche un flusso centrale che corrisponde al flusso dislocato da parte dell'elemento mobile nel suo spostamento verso l'apice. Non presenta invece, se normofunzionante, rigurgito da lavaggio. Per una migliore emodinamica, specie nell'adulto, nel posizionamento in sede mitralica vengono preferenzialmente utilizzate valvole di taglie maggiori (5M→34mm; 4M→32mm). In sede aortica, invece, sono da preferire taglie più piccole (3M→28mm; 2M→27mm), con conseguente insorgenza anche in protesi normofunzionanti, di gradiente transvalvolare importante e, spesso, di emolisi. Ciò per la presenza di lieve stenosi intrinseca della valvola e dell'aumento della portata cardiaca secondaria alla correzione della stenosi e dell'insufficienza.

Con il color doppler, in caso di ostruzione di protesi in sede mitralica, è visibile un jet ristretto specie alle basi che poi diventa eccentrico e che può essere normale nelle protesi a disco oscillante mentre

può significare ostruzione nelle bioprotesi e nelle protesi ad emidischi dove il jet è di solito centrale.

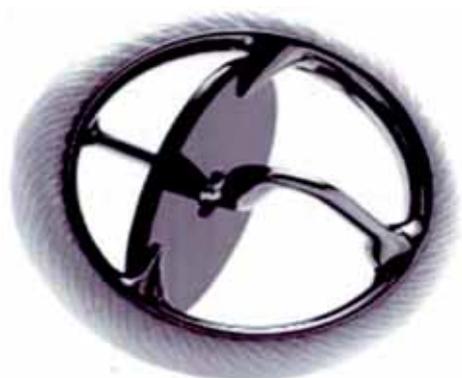
Protesi a disco ingabbiato



Questo tipo di protesi, in cui l'occlusore è a forma di disco, è particolarmente adatto all'impianto in sede atrio ventricolare. I diversi tipi (Kay-Shiley; Cross, Jones; Cooley-Cutter; Starr Edwards a basso profilo), attualmente non vengono più utilizzati per i numerosi effetti avversi registrati, tra i più comuni quelli legati alla durata della protesi e alla tromboembolia. Il flusso attraverso la protesi è caratterizzato da due jets di riempimento, con quello laterale più evidente.

L'ecocardiografia bidimensionale permette l'esame morfologico dell'anello dell'occlusore, della cinetica dell'occlusore e della morfologia e funzione delle camere cardiache. I materiali utilizzati per la costruzione delle protesi appaiono più eco riflettenti rispetto alle altre strutture cardiache aumentando la riflettività e il riverbero; per evitare ciò è opportuno regolare i guadagni e il reject a livelli inferiori. Le protesi andranno inoltre valutate in tutte le proiezioni ecocardiografiche.

Protesi a disco oscillante Bjork-Shiley:



L'occlusore di queste valvole è costituito dall'oscillazione di un disco che ruota su due perni, formando con il piano dell'anello, con cui si connette in modo asimmetrico, un angolo di ampiezza variabile (60° delle Sorin e Bjork-Shiley ed 78° delle Omnicarbons); da segnalare che, siccome il disco non si apre a 90°, può ristagnare del sangue e diventare sede di formazione di trombi.

Il gradiente presente sulla porzione maggiore del disco sarà responsabile del grado di ostruzione. Altre protesi dello stesso tipo sono: Medtronic-Hall, Sorin Allcarbon, OmniScience (seconda generazione della Lillehei - Kaster), che pur variando nel disegno, presentano la stessa emodinamica.

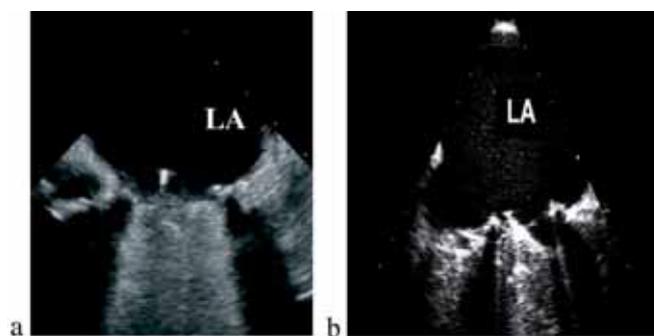


Figura 3

Registrazione Bidimensionale: si visualizza l'occlusore e se ne analizzano i movimenti (fig.5.a - diastole, disco in posizione di apertura; fig. 5. b - sistole, disco in posizione di chiusura). Nelle protesi a disco oscillante spesso si evidenziano due jet che originano da ciascun lato della protesi per poi confluire insieme nel ventricolo sin. per dirigersi infine, verso l'apice e, quindi, verso il tratto di efflusso del ventricolo sin.

Registrazione doppler: non permette la visualizzazione delle strutture, ma consente una valutazione dell'emodinamica della protesi. Tutte le protesi sono intrinsecamente stenotiche anche quelle normofunzionanti in quanto operano su di un'area valvolare fissa come l'anello protesico, e la maggior parte di esse presenta un rigurgito fisiologico. Per quanto riguarda i rigurgiti, la maggior parte delle valvole meccaniche a disco oscillante ha un piccolo grado di rigurgito funzionale che corrisponde alla minima quantità di sangue che viene mossa durante l'apertura e la chiusura.

La Bjork-Shiley presenta un piccolo jet localizzato giusto dentro la cucitura dell'anello dove il disco chiudendosi si adatta all'alloggio. La Medtronic Hall oltre i soliti jet presenterà un singolo jet largo al centro del disco (Fig.6)

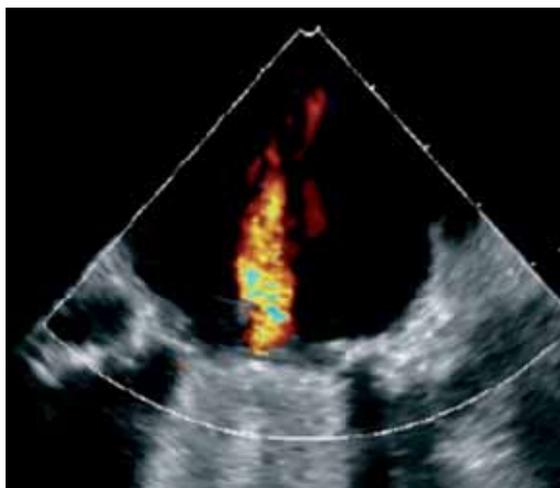


Figura 6

Il Doppler continuo apparirà come un segnale debole, mentre, in presenza di rigurgiti paraprotetici di grado severo, il segnale è intenso.

Dopo una sostituzione valvolare, frequentemente, si osserva un movimento paradossso del SIV. Invece, nei pazienti con rigurgito paraprotetico grave, si assiste ad una ri-normalizzazione del movimento del SIV con un concomitante movimento cinetico delle pareti del ventricolo sin, segno di importante sovraccarico ventricolare sinistro.

Nei pazienti con doppia sostituzione valvolare al color doppler si preferisce lo studio monodimensionale in asse corto sul ventricolo sinistro per identificare l'origine del sovraccarico ventricolare differenziando così un rigurgito mitralico da uno aortico. Nel caso di un rigurgito mitralico l'incremento delle dimensioni ventricolari si verifica solo in protodiastole; nel rigurgito aortico, invece, tale incremento avviene sia in proto che in mesodiastole. Si consiglia, per segnalare l'eventuale insorgenza di una disfunzione protesica, fare riferimento ai gradienti trans protesici ricavati da un esame ecocardiografico di base immediatamente dopo l'intervento chirurgico di sostituzione, quando le condizioni emodinamiche del paziente si sono stabilizzate.

Quando l'ostruzione coinvolge una protesi a singolo o a doppio disco oscillante, o a palla, all'ecocardiografia bidimensionale si evidenzierà o una ridotta escursione del movimento mobile o una mancata visualizzazione dell'occlusore nella fase di apertura; fino ad arrivare, in presenza di una ostruzione protesica massiva, ad un'immagine iperecogena di tutto il box aortico.

Il malfunzionamento di una protesi meccanica si manifesta con il quadro clinico dell'ostruzione. Il tessuto di neo endotelizzazione diventerà a tal punto abbondante da interferire con i movimenti dell'elemento mobile protesico oppure arrivare ad ostruire completamente la protesi mediante un cerchio o

una membrana. Il quadro di ostruzione si può manifestare anche con la trombosi massiva, mentre se la protesi è a doppio disco la trombosi può bloccare uno solo degli elementi (Fig.7)



Figura 7

Più raro è un rigurgito intraprotetico da trombi o vegetazioni conseguenti ad un mal alloggiamento dell'elemento mobile sull'anello protesico.

Quando il distacco avviene precocemente è in genere dovuto a deiscenza di alcuni punti di sutura; se tardivo deve far sospettare una causa infettiva.

Protesi a doppio emidisco (St-Jude)



Appartengono a questo gruppo le protesi di St. Jude Medical, le protesi di Carbomedics, e quelle di Edward-Duromedics (che dopo diversi episodi di dislocazione degli emisferi fu ritirata dal commercio e sostituita con la Tekna-Baxter). Il vantaggio è un minore gradiente pressorio attraverso la valvola (3), mentre lo svantaggio è rappresentato da usura della zona di contatto.

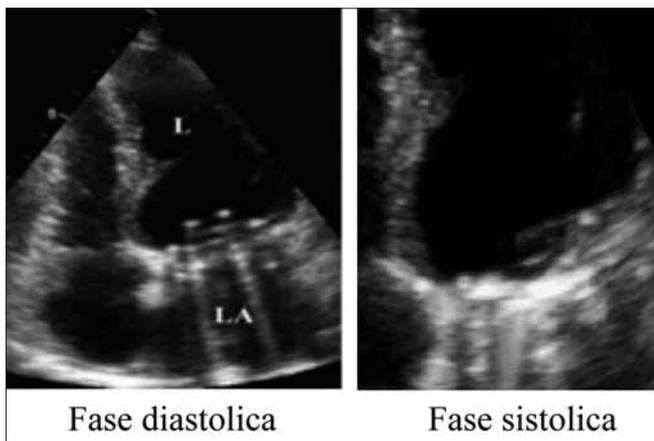


Figura 8

All'eco 2-D, in diastole, è possibile, soprattutto in proiezione 4 camere e 2 camere apicale, vedere i due emidischi in apertura e paralleli tra di loro, mentre in sistole essi non sono distinguibili (Fig.8). Le valvole a doppio emidisco presentano jets multipli dentro la cucitura dell'anello dove i due emidischi chiudendosi trovano contatto con l'alloggio e, centralmente, dove chiudendosi si incontrano tra loro. Questi jets da lavaggio sono utili per prevenire la formazione di trombi all'interno dell'alloggio dove vi è stasi. I jets sono deboli all'inizio e sono omogenei nel colore, con aliasing confinato, in genere, alle basi del jet.

Il color doppler della protesi ad emidischi si caratterizza per la presenza di un jet singolo centrale, mentre il disegno (Fig. 9) è tale per cui il flusso è diviso in 3 con due orifici laterali più grandi ed uno centrale più piccolo.

Occorre fare attenzione con il Doppler di evitare di campionare il flusso dell'orificio centrale, perché si

possono registrare elevati gradienti trans protesici rispetto a quelli registrabili campionando gli orifici laterali (9-10). Regola, questa che non vale per la Sorin Bicarbon che presenta tre orifici idrodinamicamente equivalenti (11).

Nelle protesi meccaniche in sede aortica, per meglio valutare l'escursione degli occlusori si consigliano le proiezioni apicali perché la direzione del movimento degli occlusori è base apice. Nelle protesi ad emidischi, di solito, l'ostruzione coinvolge un solo disco per cui bisogna fare molta attenzione a valutare il movimento protesico di entrambi gli emidischi. Da ricordare che esse presentano sempre un'insufficienza aortica residua.

Nelle protesi ad emidischi come nelle bioprotesi dove sono presenti jet anterogradi centrali, la presenza di un jet eccentrico può essere sospetto per ostruzione.

Valutazione di una valvola aortica protesica

Il doppler di una valvola aortica protesica normofunzionante è molto simile a quello di una valvola aortica nativa leggermente stenotica, con una $V_{max} > 2m/s$, segnale doppler di forma triangolare e, massima velocità in proto sistole.

In presenza di una stenosi (12), il gradiente e la V_{max} aumentano, il tempo d'iezione si allunga e, il picco di velocità è più ritardato (Fig. 10)

Definire una protesi stenotica sulla base del solo gradiente è difficoltoso, infatti si possono avere alti gradienti in presenza di protesi normofunzionanti di dimensioni più piccole, per un'aumentata gittata cardiaca o per PPM; e gradienti leggermente elevati in presenza di stenosi significative, in pazienti con ventricoli sinistri scompensati.

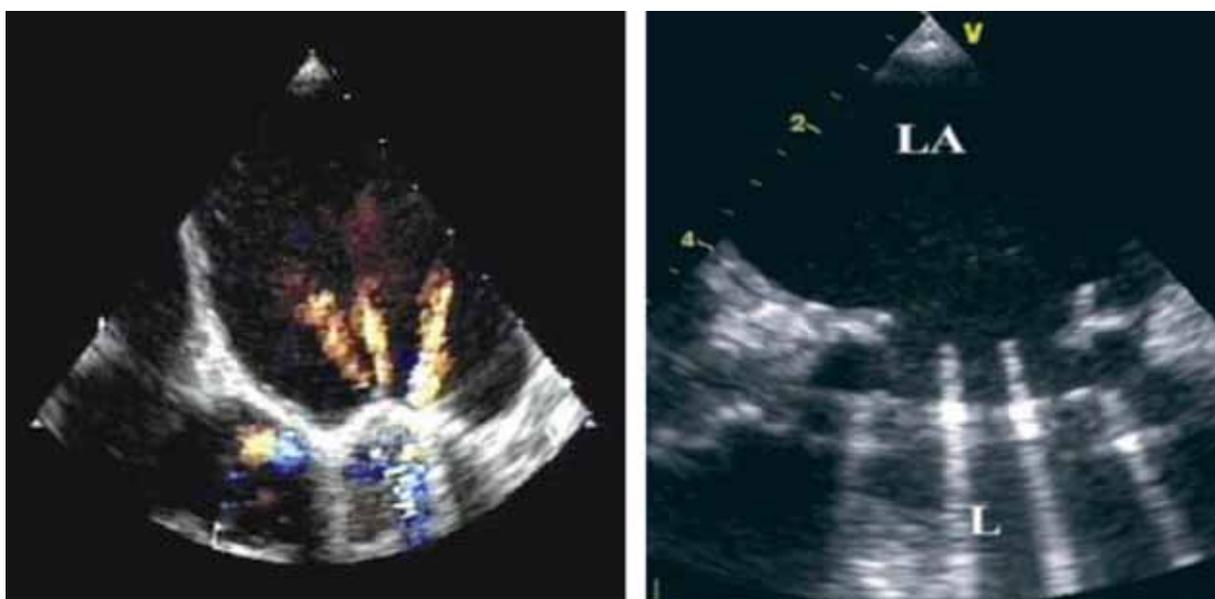


Figura 9

Se la velocità nel LVOT è > 2 m/s, bisogna sempre sospettare un'ostruzione dinamica o fissa a monte della valvola, per cui è opportuno cercare il massimo gradiente tra le diverse proiezioni. Per evitare l'accelerazione di flusso sotto-valvolare, si consiglia di posizionare il volume campione 0.5 - 1 cm sotto l'impianto della protesi.

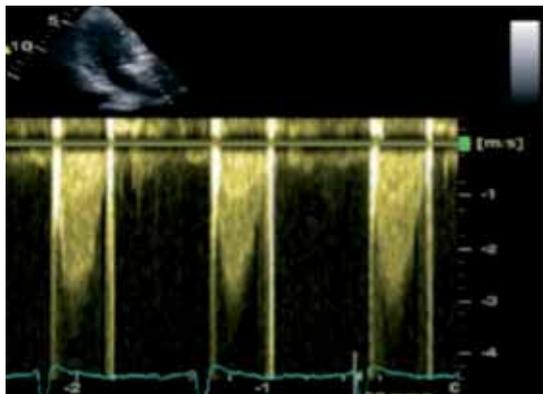


Figura 10

Per valvole di qualsiasi dimensioni, si sospetta una stenosi severa se l'area valvolare è < 0.8 cm², anche se per valvole bidisco, di piccole dimensioni, per il fenomeno di recupero di pressione, quest'indice può ancora essere normale.

Il DVI (indice di velocità doppler) è applicabile quando è difficile calcolare il diametro del LVOT oppure quando non si conoscono le dimensioni della valvola (13).

E' sempre preferibile conoscere le dimensioni della valvola impiantata, e un esame ecografico di paragone eseguito subito dopo l'intervento.

Per il calcolo dell'area, l'errore più frequente è la misura esatta del diametro del LVOT, per questo, ripetiamo, è consigliabile misurarlo nel punto di contatto tra la cucitura dell'anello e il SIV fino al punto di contatto tra la cucitura dell'anello e la base d'impianto del lembo mitralico anteriore.

In presenza di un soffio di recente insorgenza o di sintomi di scompenso si deve urgentemente eseguire un TTE e, se necessario, un TEE.

Se ci sono dubbi circa un'eventuale ostruzione valvolare è ancora utile un TEE o una fluoroscopia o una TC.

La TEE trova particolare indicazione nel valutare eventuali complicanze come la deiscenza, l'endocardite o la presenza di formazioni trombotiche; mentre la fluoroscopia e la TC sono maggiormente indicate per visualizzare la mobilità dei lembi.

Anche se possono essere presenti variabili significative, dipendenti dai vari tipi e dimensioni della protesi, sono state stilate delle linee guida che

tengono conto di determinati parametri da calcolare per un'esatta valutazione delle protesi. Esse possono essere applicate alla maggioranza delle valvole protesiche, escludendo le homograft, le stentless e le protesi percutanee per la somiglianza della dinamica dei flussi alle valvole native.

Parametri doppler di funzionamento di una protesi valvolare aortica, meccanica o biologica con stent

Parametri	Normale	Possibile stenosi	Stenosi
Picco di velocità (m/s)	< 3	3 - 4	> 4
Gradiente medio (mmHG)	< 20	20 - 35	> 35
DVI *	? 0.30	0.29 - 0.25	< 0.25
EOA° (cm ²)	> 1.2	1.2 - 0.8	< 0.8
Contorno del jet	triangolare, piccolo precoce	da triangolare a intermedio	arrotondato e simmetrico
AT (m/s)	< 80	80 - 100	> 100
°EOA (pr AV) = (CSA LVOT x VTI LVOT) / VTI prAV			
*DVI = V LVOT / V prAV			

VALUTAZIONE DEL FLUSSO DA RIGURGITO

Il flusso di rigurgito delle protesi valvolari cardiache può essere diviso in 2 componenti: rigurgito intraprotetico o centrale e paraprotetico.

Il rigurgito intraprotetico frequente nelle protesi biologiche e, raro nelle protesi meccaniche, può essere fisiologico o patologico (un rigurgito patologico è presente quando la ball variance, o la presenza di trombi, vegetazioni o panno, impediscono la completa chiusura dell'occlusore); mentre, il rigurgito paraprotetico è sempre patologico anche se localizzarlo è difficile, e si è certi solo se viene individuato all'esterno della cucitura dell'anello. Comunque è sempre opportuno fare un controllo TEE. Nel rigurgito paraprotetico, l'origine del jet corrisponde alla sede di deiscenza della linea di sutura (in 4 camere può essere mediale o laterale, in asse lungo o 2 camere apicali anteriore o posteriore). Ci può aiutare anche il rilievo di un'area di accelerazione di flusso sul versante ventricolare della protesi mitralica, in posizione esattamente opposta all'origine del jet da rigurgito protesico (Fig.11).

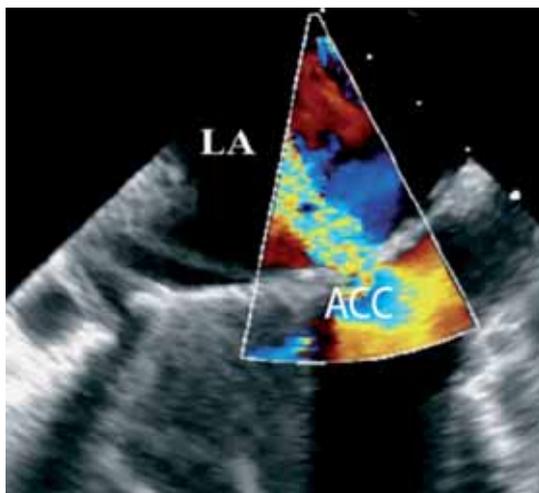


Figura 11

Nelle protesi a palla ingabbiata, se l'accelerazione viene visualizzata al di fuori o all'interno del canestro, si pone diagnosi di rigurgito para o intraprotetico rispettivamente.

Il TEE può essere necessario particolarmente in caso di valvola mitralica e tricuspoidale. Sebbene un rigurgito paraprotetico è anormale, piccoli jets non sono rari specie durante un esame perioperatorio subito dopo l'intervento chirurgico. Questi leaks sono insignificanti sia clinicamente che emodinamicamente e, se non sono accompagnati da un'endocardite, hanno un decorso benigno. Di sicuro, quando presenti, non aumentano il rischio di endocardite, mentre invece possono causare un'anemia emolitica per rottura dei globuli rossi.

Diventa difficile quantizzare e studiare un rigurgito, specie in protesi meccaniche, se il jet è eccentrico. In presenza di rigurgiti paravalvolari, la percentuale dell'area dell'anulus occupato dal jet rappresenta una guida approssimativa della severità.

Il volume e la frazione rigurgitante che si basano sulla gittata cardiaca e sul diametro dell'anulus, possono essere usati per valutare l'insufficienza di una protesi in sede aortica e polmonare, mentre non trovano impiego per le protesi in sede mitralica e tricuspoidale, perché le misurazioni del diametro sono impedita dalla protesi.

Per quantizzare un rigurgito protesico, possono essere usati anche l'eco 3D e il TEE con il doppler.

Il rigurgito di chiusura che dipende dalla durata del movimento di chiusura della protesi e che coincide con l'onda T dell'ECG, è presente in tutte le protesi meccaniche ed in circa il 10% delle protesi biologiche. Da ricordare, per quanto riguarda i rigurgiti, di esaminare l'atrio sin in diverse proiezioni.

Infine, la gravità del rigurgito per protesi in sede mitralica viene calcolata come per le valvole native: lieve, quando il jet da rigurgito occupa meno del 20% dell'area atriale; moderata, tra il 20 e il 40%; importante, più del 40%.

Per quanto riguarda il rigurgito aortico, nel postoperatorio, possono essere presenti piccoli rigurgiti paraprotetici a livello della giunzione setto aortica, che con la crescita di tessuto intorno all'anello di sutura tendono a scomparire, altre volte tendono a rimanere e, quando peggiorano, possono rappresentare sedi d'infezione.

Al color doppler, il jet paraprotetico è caratterizzato da un flusso turbolento che origina al di fuori dell'anello (Fig.12). Le sezioni parasternali sono da preferire.

Se è presente un basculamento della protesi, almeno il 40% dell'anello di sutura è distaccato.

L'ampiezza del jet non è un parametro utile per valutare il grado d'insufficienza aortica, per la eccentricità del jet nell'insufficienza paraprotetica. Parametri utili per valutare la severità dell'insufficienza

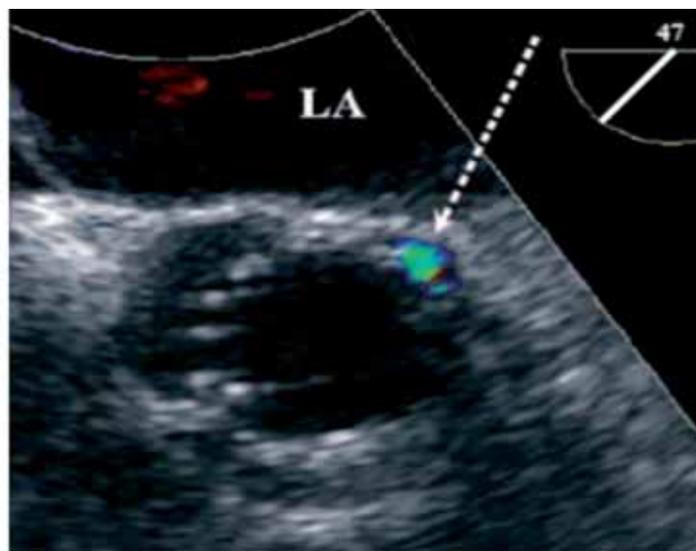
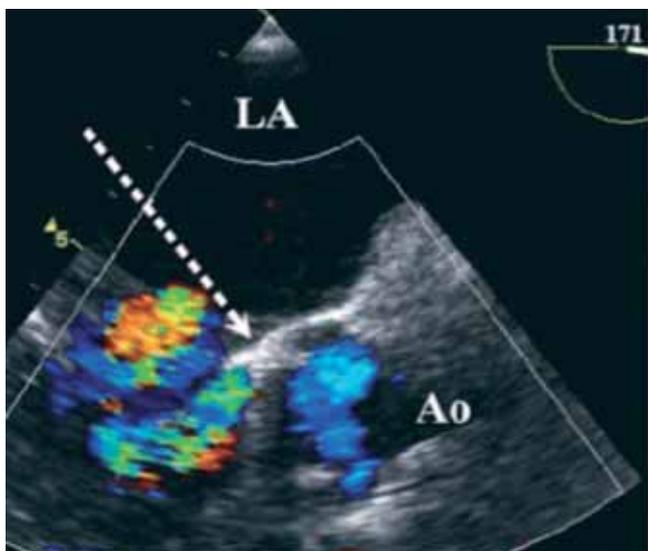


Figura 12: Le frecce indicano un leak paraprotetico a livello del seno coronarico sx.

sono la morfologia del tracciato doppler, il reverse flow a livello dell'arco aortico in telediastole e lo stato funzionale del ventricolo sinistro.

In caso di protesi in sede mitralica, un jet all'interno dell'atrio sin sarà significativo se si estenderà oltre la regione di mascheramento del flusso e se sarà attirato anche verso le pareti dell'atrio.

Il rigurgito fisiologico può essere causato dallo spostamento del sangue conseguente al movimento dell'occlusore, o può trattarsi di un vero rigurgito, lieve o moderato, ai cardini dell'occlusore. Nella Starr-Edwards è presente solo il minimo rigurgito da spostamento di sangue. Sia nelle protesi di Starr Edwards, che in quelle di St-Jude e Bjork-Shilley, in sede aortica, il cursore, grazie al color doppler viene posto parallelamente alla direzione del jet. Nelle protesi meccaniche in generale, il rigurgito può essere dovuto a blocco dell'elemento occludente in posizione di apertura da panno fibroso o trombo.

Nelle valvole a singolo disco oscillante si possono avere entrambi i tipi di rigurgito, ma varia il pattern. Nella Bjork-Shiley è presente un piccolo jet localizzato giusto dentro la cucitura dell'anello dove il disco chiudendosi si adatta all'alloggio; nella Medtronic Hall oltre questi stessi jets ci sarà un singolo jet largo al centro del disco.

La diagnosi di rigurgito di una protesi in sede aortica si porrà in presenza di segnali a mosaico di colori che originano dalla protesi valvolare e si dirigono, in diastole, nel LVOT. E' sempre opportuno visualizzare l'LVOT da diverse angolazioni. Non è sempre facile distinguere il rigurgito valvolare (intraprotetico) da quello paravalvolare. Se il rigurgito è centrale, è classificato valvolare. Se, invece, è localizzato anteriormente a livello o in prossimità della giunzione tra l'anello protesico e setto interventricolare o, posteriormente, a livello della giunzione dell'anello con il lembo mitralico anteriore si sospetta un rigurgito paravalvolare.

L'insufficienza periprotetica è sempre patologica. A differenza delle protesi mitraliche quelle aortiche sono meno disturbate dal cono d'ombra. La proiezione da preferire per individuare e definire in leak perivalvolare sarà la parasternale asse corto. Da utilizzare anche la parasternale destra, facendo ruotare il paziente sul fianco destro.

Per una migliore visualizzazione è opportuno usare la TEE. Essa ci aiuterà a distinguere un jet fisiologico da uno paraprotetico. Quest'ultimo è più ampio, più lungo, di maggiore durata, molto turbolento e origina al di fuori dell'anello di sutura.

In presenza di un jet da rigurgito centrale, il grado

Parametri per valutare il grado di severità di un rigurgito valvolare aortico protesico

PARAMETRI	LIEVE	MODERATA	SEVERA~
Struttura e movimento delle protesi meccaniche e biologiche	Di solito normale	Anormale	Anormale
		Valvole meccaniche:occlusore fermo->rigurg.valvolare	deiscenza o rocking >rig.paravalvolare
		Valvole biologiche:ispessimento/prolasso->rig.valvolare	deiscenza o rocking->rig.paravalvolare
Dimensioni del V.S.	Normale	Normale o lievemente dilatato	Dilatato
Ampiezza del jet centrale rapportato al diametro del LVOT	stretto ($\leq 25\%$)	intermedio (26% - 64%)	largo ($\geq 65\%$)
Spessore del jet al DopplerCW	debole	denso	denso
PHT al DopplerCW (deceleration time) influenzato dalla compliance del VS	lento (> 500)	variabile (200-500)	ripido (< 200)
Flusso LVOT verso il flusso polmonare	poco aumentato	intermedio	molto aumentato
Reverse flow in aorta discendente (DopplerPW)	assente o breve in protodiasole	intermedio	olodiasolico
Volume rigurgitante	< 30	30 - 59	> 60
Frazione rigurgitante	< 30	30 - 50	> 50

di severità è dato dal rapporto tra il diametro del jet e il diametro del LVOT in long-axis e, l'area del jet e l'area del LVOT in short-axis (14).

Al TEE in presenza di una valvola protesica in sede mitralica, un jet con un'area della zona di turbolenza (vena contratta) di 6 cm² è indicativo di una diagnosi di rigurgito severo; essa può essere confermata in presenza di un'ampiezza della base più larga di 1 cm e di un'estensione del jet fino alla parete posteriore dell'atrio, da una riduzione del flusso anterogrado e dall'inversione del flusso sistolico nelle vene polmonari.

Dopo aver analizzato i parametri di una determinata valvola, se essi sono concordanti possiamo facilmente stabilire il grado di severità dell'insufficienza aortica. Mentre, in caso di discordanza si farà affidamento a quei parametri che hanno una migliore qualità e sono i più precisi tenendo conto che ci troviamo in presenza di una valvola protesica e della concomitante situazione clinica.

Valutazione di una valvola mitralica protesica

Per una valutazione completa di una protesi mitralica è necessario combinare al TTE il TEE se vi è un sospetto clinico o strumentale di malfunzionamento valvolare. Una stenosi importante può essere sospettata in presenza di cuspidi ispessite o che presentano una ridotta mobilità. L'incapacità del color jet di riempire l'orificio, può essere d'aiuto se l'occlusore non è visibile. Tra i parametri, il picco E di velocità (15) è semplice da calcolare anche se diverse sono le cause responsabili di un'onda E aumentata, vedi uno stato iperdinamico, tachicardia, protesi di piccole dimensioni, stenosi o insufficienza.

Per una protesi biologica normofunzionante, il range di un picco di velocità varia tra 1.0 - 2.7 m/sec.

In tutti i pazienti con valvole meccaniche un picco di velocità < 1.9 m/sec è normale, a meno che non è presente una marcata depressione della funzione del V.S. Il gradiente medio è normale se è < 5 anche se può arrivare fino a 6 mmHG (16). In pazienti con protesi di Starr-Edwards o St Jude bidisco (17-18), il gradiente medio può arrivare rispettivamente anche a 10 o 12 mmHG con protesi normofunzionante, anche se è opportuno fare controlli periodici. Anche un gradiente medio può essere elevato per le medesime cause precedentemente osservate per il gradiente di picco. Esso è anche dipendente dalla frequenza cardiaca, per cui si consiglia sempre dopo aver misurato il gradiente medio, riportare la F.C. del momento.

Il pressure half-time. La velocità del flusso di sangue attraverso la valvola mitralica, in presenza di

una stenosi moderata o severa, è dipendente dall'area dell'orificio mitralica.

Un PHT che aumenta significativamente in studi seriati o in seguito ad una singola misurazione (> 200 msec), può segnalare una stenosi valvolare protesica se si tiene conto che il PHT raramente eccede i 130 msec se la protesi funziona normalmente (15-17).

Il PHT non va eseguito in pazienti con tachicardia o BAV di I°, quando l'onda E e A sono vicine o quando il periodo di riempimento diastolico è breve.

EOA da usare solo quando sono necessarie ulteriori informazioni circa il funzionamento di una protesi.

Il calcolo dell'EOA servendosi del PHT, così come si usa nelle valvole native stenotiche, non è valido per le valvole protesiche, in quanto dipende dalla compliance dell'atrio e ventricolo sin. e dalla pressione atriale sin.

Per le valvole protesiche, per il calcolo dell'EOA si preferisce l'equazione di continuità, anche se nelle protesi bidisco, l'orificio centrale più piccolo presenterà velocità maggiori a quelle degli orifici laterali più grandi, per cui si rischia di sottostimare (19) con l'equazione di continuità, l'EOA. Per questo motivo l'equazione di continuità è riservata solo alle valvole biologiche e a quelle meccaniche a singolo emidisco.

L'EOA di una valvola mitralica protesica è dato dal rapporto tra la gittata cardiaca e VTI della protesi mitralica. La gittata cardiaca attraverso la valvola mitralica è equivalente a quella del LVOT in assenza di significativa insufficienza mitralica o aortica.

Il DVI è un indice di funzionamento di una valvola meccanica in sede mitralica ed è dato dal rapporto VTIPRMV/VTILVOT che è l'inverso di quello di quello proposto per la valvola aortica protesica. In presenza di elevata gittata cardiaca, il rapporto rimane costante perché entrambi incrementano le velocità. Mentre, tale rapporto dovrebbe essere elevato sia in caso di stenosi (per incremento delle velocità attraverso la protesi) sia in caso di insufficienza (in quanto si ha oltre l'incremento di velocità attraverso la protesi, anche una riduzione di velocità tratto d'efflusso LVOT).

Nelle valvole meccaniche un DVI < 2.2 molto spesso è normale (16), mentre velocità più alte dovrebbero far sospettare una disfunzione della protesi, anche se alcune protesi meccaniche quali la Carpentier-Edward e la Duarflex o bioprotesi di Edwards Lifesciences presentano un valore di tale rapporto più alto.

Altri parametri da valutare sono la presenza, il grado di severità e il sito di un rigurgito, le dimensioni e la funzione del ventricolo sin., le dimensioni dell'atrio sin, le dimensioni e funzione del ventricolo destro e il calcolo della pressione arteriosa polmonare.

Parametri Doppler di funzionalità di una valvola protesica in sede mitralica

Parametri	Normale	Possibile stenosi	Stenosi significativa
Velocità del picco (m/s)	< 1.9	1.9 – 2.5	? 2.5
Gradiente medio (mmHG)	≤ 5	6 – 10	> 10
VTIPrMv/VILVO (utilizzare il doppler pulsato)	< 2.2	2,2 – 2.5	> 2.5
Da segnalare che questi parametri sono anormali anche in presenza d'insufficienza valvolare protesica in sede mitralica. Valori leggermente più alti possono trovarsi in alcune valvole biologiche.			
EOA (cm2)	? 2.0	1 – 2	< 1
PHT (ms)	< 130	130 – 200	> 200

Quando tutti i parametri sono normali, la probabilità che una valvola sia mal funzionante è molto bassa.

VALUTAZIONE DEL FLUSSO DA RIGURGITO

Per quanto riguarda l'insufficienza di una protesi in sede mitralica, essa può essere difficile da valutare con l'ecodoppler specie in presenza di valvole meccaniche, per cui dobbiamo attenerci a segni indiretti quali, un ventricolo sinistro iperdinamico con bassa gittata cardiaca, un'onda E elevata, un aumentata VTI del jet e del gradiente medio e un aumentato rapporto VTI PrMv/ VILVO, un importante rigurgito al color doppler con massima velocità in presistole, una vena contratta dilatata, un aumento della pressione polmonare se paragonata a echi precedenti. In caso di rigurgito mitralico, a meno che non sia presente anche una stenosi, il PHT è normale (15-20).

E' consigliabile, per una migliore valutazione del grado di severità di un rigurgito, combinare sempre una valutazione TEE al TTE.

Parametri per valutare il grado di severità di un rigurgito mitralico protesico

Parametri	Lieve	Moderata	Severa
Dimensioni del V.S. (applicato solo a lesioni croniche)	Normale	Normale o Dilatato	Dilatato
Valvola protesica (E' consigliabile il TEE, specie per le meccaniche)	Di solito normale	Alterata sia con valvole meccaniche che biologiche Nelle valvole meccaniche : occlusore fermo (rigurgito valvolare); deiscenza o rocking (rigurgito paravalvolare)	Alterata sia con valvole meccaniche che biologiche Nelle valvole biologiche: ispessimento o prolasso dei lembi (valvolare); deiscenza o rocking (paravalvolare).
Area del jet al color doppler (meglio TEE per le meccaniche; limite di Nyquist tra 50-60 cm/sec.)	Jet piccolo, centrale (di solito < 4 cm2 o <20% dell'area dell' A.S.)	Variabile	Jet largo, centrale (di solito > 8 cm2 o > 40% dell'area dell'atrio sinistro) o di dimensioni variabili con swirling in A.S.
Flusso di convergenza	Assente o minimo	Intermedio	Largo
Densità del jet al color doppler (nelle protesi meccaniche usare il TEE)	Incompleto o indebolito	Denso	Denso
Contorno del jet al color doppler (nelle protesi meccaniche usare il TEE)	Parabolico	Di solito parabolico	Picco anticipato. triangolare
Flusso venoso polmonare (nelle protesi meccaniche usare il TEE)	Dominanza sistolica	Ridotta sistola	Reverse flow in sistole
Parametri quantitativi (meno validi che in valvole native)			
Vena contratta (cm)	0.3	0.3 – 0.59	0.6
Volume rigurgitante	< 30	30 . 59	? 60
Frazione rigurgitante %.	< 30	30 - 49	? 50
EROA (cm2)	< 0.20	0.20 – 0.49	? 0.50

Valutazione di una valvola polmonare protesica

Pochi sono i dati su valvole protesiche e di questi, la maggior parte riguarda pazienti in età pediatrica con cardiopatia congenita.

Comunque, per le valvole in posizione polmonare, gli indizi che ci aiutano sono il picco di velocità e le differenze dei gradienti medi, mentre poche sono le esperienze per l'EOA e il DVI. Indizi sospetti di stenosi sono marcato ispessimento o rigidità delle cuspidi o dei lembi, una ristretta mappa al color doppler, la presenza di funzione ventricolare destra depressa o di pressione sistolica del ventricolo destro elevata. Anche un picco di velocità attraverso la protesi > 3 m/s oppure > 2 m/s attraverso un homograft possono essere sospetti ma non diagnostici di stenosi; mentre il parametro maggiormente affidabile è il rilievo di un incremento del picco di velocità in studi consecutivi. In genere, normali homografts hanno un picco di velocità < 2.5 m/s e un gradiente medio < 15 mmHG, mentre normali xenografts hanno un picco di velocità < 3.2 m/s e un gradiente medio < 20 mmHG.

In presenza di una severa insufficienza polmonare, invece, è presente un sovraccarico di volume del ventricolo destro, con conseguente appiattimento in diastole del SIV associato a movimento paradossoso.

Valutazione del grado di severità di insufficienza di una protesi polmonare

Parametri	Lieve	Moderata	Severa
Anatomia della valvola	Normale	Anormale o deiscenza	Anormale o deiscenza
Dimensione del V.D.	Normale	Normale o dilatato	Dilatato
Dimensione del jet al CW Doppler (Limite di Nyquist tra 50 e 60 cm/sec; applicabile solo per jet centrali e non eccentrici)	Debole con origine stretta; ampiezza del jet \leq 25% dell'anulus polmonare	Intermedia con una ampiezza tra 26% e 50% dell'anulus polmonare.	Ampio con un'origine larga; ampiezza > 50% dell'anulus polmonare; può essere di breve durata.
Densità del jet al CW Doppler	Debole	Forte	Forte
Velocità di decelerazione del jet al CW Doppler	Lenta decelerazione	Decelerazione variabile	Decelerazione ripida anche se non è specifica di PR severa
Flusso sistolico polmonare vs flusso sistemico al PW Doppler	Leggermente aumentato	Intermedio	Notevolmente aumentato
Reverse flow diastolico in arteria polmonare	Assente	Presente	Presente

Valutazione di una valvola tricuspidalica protesica

Al doppler, le velocità di una protesi possono variare non solo con la durata del ciclo ma anche con la respirazione. E' consigliabile, sia se il paziente è in ritmo sinusale, sia se è in fibrillazione atriale, calcolare 5 battiti.

Le misure da calcolare riguardano il picco di velocità dell'onda E, il picco dell'onda A, il PHT, il gradiente medio e il VTI. Come per la mitralica è sempre opportuno annotare nella risposta la frequenza cardiaca media.

Quando possibile, specie se vi è sospetto di un'ostruzione della protesi, è consigliabile calcolare l'EOA della protesi anche se esistono al riguardo pochi dati. Ciò è realizzabile dividendo la gittata cardiaca del LVO con il VTI protesico tenendo conto che l'equazione di continuità non è calcolabile in presenza di un'insufficienza polmonare e aortica più che lieve.

Qualora vi è un'insufficienza aortica in assenza di un'insufficienza polmonare almeno moderata, la gittata cardiaca può essere misurata a livello dell'anulus polmonare, che rappresenterebbe la vera gittata cardiaca.

Analogamente alla protesi in sede mitralica, il DVI è dato dal rapporto tra il VTI della protesi tricuspidalica diviso il VTI dell'LVO che in presenza di normale PHT, sarà indicativo di una insufficienza tricuspidalica severa.

Inoltre l'EOA non può essere calcolata usando la formula $220/PHT$, in quanto, la costante 220 non è stata validata per la protesi tricuspidalica.

Altri parametri da valutare sono le dimensioni delle camere destre, dimensioni della vena cava inferiore e come risponde alla inspirazione e, il pattern del flusso delle vene epatiche.

Indizi sospetti di stenosi sono ispessimento e ridotta apertura delle cuspidi se biologiche e, ridotta apertura dell'occlusore in presenza di valvole meccaniche. Al color doppler il segnale presenterà una banda ristretta.

Parametri eco doppler suggestivi di stenosi

Velocità di picco dell'onda E	> 1.7 m/s
Gradiente medio	? 6 mmHG
PHT	? 230 ms

Da segnalare che attualmente non esistono ancora dati affidabili di EOA e VTIPrtv/ VTILVO

Segni indiretti, non specifici, sono un atrio destro e vena cava inferiore dilatati

Valutazione del grado di severità di insufficienza di una protesi tricuspidalica

I criteri indicativi di una protesi insufficienza sono sovrapponibili a quelli di una valvola nativa insufficiente.

Parametri eco doppler suggestivi di insufficienza di una protesi tricuspidalica

Parametri	Lieve	Moderata	Severa
Struttura valvolare	Normale	Anormale o deiscenza valvolare	Anormale o deiscenza valvolare
Area del jet al color Doppler, solo per jets centrali	< 5 cm ²	5-10	>10 cm ²
Larghezza della vena contratta (cm)	Non definita	Non definita, ma < 0.7	>0.7
Densità e contorno del jet al CW Doppler	Parabolica, incompleta o debole	Densa con contorno ben rappresentato	Densa con picco veloce, di forma triangolare
Flusso delle vene epatiche al Doppler	Normale o arrotondato	Arrotondato	Contrario durante tutta la sistole
Atrio e ventricolo destro, vena cava inferiore	Normale	Dilatato	Marcatamente dilatato

In tutti i pazienti con sospetto di stenosi o insufficienza tricuspidalica si consiglia accanto al TTE un TEE. Ciò è giustificato, in caso di stenosi per valutare meglio i movimenti ed eventuali ispessimenti dei lembi protesici o dell'occlusore e per identificare eventuali masse. Mentre in caso d'insufficienza, identificherebbe il jet o i jets come valvolari o paravalvolari. Inoltre il TEE insieme al TTE, è utile in tutti i pazienti con alto sospetto di endocardite. In questi casi questi esami non saranno indirizzati solo all'identificazione delle vegetazioni, ma anche ad evidenziare eventuali ascessi dell'anulus, formazioni di tratti fistolosi o a deiscenza valvolare.

Valutazione ecocardiografica di valvole protesiche in età pediatrica

Le protesi valvolari in età pediatrica sono meno comuni. Nonostante ad oggi, sono scarse le informazioni riguardanti una appropriata valutazione delle protesi (21), per la similitudine con i dati precedentemente valutati, per le condizioni emodinamiche e per le immagini ecocardiografiche ed altro, saranno utilizzati gli stessi parametri di valutazione

usati per le protesi in pazienti adulti.

Una sostituzione valvolare in età pediatrica andrà incontro sicuramente per la crescita dell'individuo, ad un PPM. Le protesi biologiche, specie se posizionate nella circolazione sistemica, possono presentare una rapida calcificazione e successiva degenerazione; per questo motivo si preferiscono in età preadulta le protesi meccaniche nonostante le oggettive difficoltà legate alla terapia anticoagulante.

Ciò ha portato a diffondere la procedura di Ross, specialmente per la sostituzione di valvole aortiche. Radici e valvola polmonare impiantate non richiedono terapia anticoagulante e, la crescita tissutale è proporzionata a quella del paziente.

Le immagini ecocardiografiche bidimensionali possono non essere ottimali per le deformità toraciche e per l'alta frequenza cardiaca, per cui si preferisce associare il monodimensionale per valutare la mobilità dei lembi e, l'esame fluoroscopico. Altro motivo di difficoltà nel valutare una valvola protesica è dato dalla coesistenza di diverse patologie che possono interferire su una valutazione ecodoppler di una valvola.

Protesi biologiche

A seconda del tessuto utilizzato per i lembi valvolari, le protesi biologiche si dividono in omologhe (omoinnesti, homograft e allograft e, autoinnesti, autograft e valvole polmonari posizionate in sede aortica) ed eterologhe (eteroinnesti, eterograft, xenograft, apparati valvolari animali utilizzati per le cuspidi).

Il rigurgito è sempre più presente nelle protesi biologiche, specie per l'aumentata sensibilità degli ecografi.

Valvole no stent, incluse le homograft e le autograft, sono maggiormente soggette, rispetto a quelle con stent, a presentare un piccolo jet rigurgitante.

Una valvola aortica percutanea può avere un rigurgito centrale e/o paravalvolare.

Le protesi biologiche che vengono impiantate più frequentemente sono le xenograft con stent che, di solito, provengono da aorte porcine o da pericardio bovino.

Mentre le valvole homograft consistono di valvole aortiche umane cryopreservate o, meno frequentemente, di valvole polmonare.

Le valvole stentless sono usate per aumentare l'EOA, e per diminuire le sollecitazioni sulle cuspidi aumentandone la durata e riducendo il rischio di trombi.

Protesi valvolari cardiache biologiche homograft

Sono valvole aortiche e polmonari espianate da cadaveri ed abitualmente impiantate in sede aortica e polmonare, raramente in sede atrio-ventricolare

poiché necessiterebbero di una struttura metallica di supporto.

Le homograft sembrano essere migliorate in longevità rispetto a valvole con stent, specie se usate nei pazienti più giovani.

Gli homografts o omoinnesti, quindi, vengono utilizzati soltanto per la sostituzione valvolare aortica sia direttamente in posizione aortica, sia in posizione polmonare come nella procedura di ROSS (autoinnesti aortici). In particolari circostanze, la valvola mitralica può essere sostituita da una valvola polmonare invertita, il cosiddetto "top hat" (cappello a cilindro), in questo caso, la valvola polmonare viene sostituita da un homograft o da una protesi valvolare stentless. La stessa tecnica può essere utilizzata in pazienti con insufficienza tricuspida grave, ed in quelli che hanno una controindicazione all'anticoagulazione.

Le protesi homograft unstented e le autograft vanno incontro a degenerazione molto lentamente e meno frequentemente rispetto alle heterograft. Per tale motivo, in queste bioprotesi, è indicato, solo dopo i 10 anni dall'impianto, un controllo annuale, in assenza di sospetti clinici di malfunzionamento.

La velocità massima registrabile attraverso queste protesi aortiche sono di poco inferiore a quella nativa (rispettivamente media 1.2 m/s con range 1,1 – 1.7 m/s e media 1.35 m/s con range 1.0 – 1.7 m/s).

All'eco 2D esse sono individuate solo per la presenza di un aumento dello spessore e dell'ecoreflettività delle suture.

Raramente vanno incontro a stenosi, di solito il deterioramento si manifesta come un'insufficienza aortica.



Figura 13

Protesi valvolari cardiache biologiche di maiale

Quelle più utilizzate sono le protesi di Hancock, di Carpentier-Edwards (Fig.13) e di Toronto stentless.

Le prime due sono montate su un supporto (stent).

Essendo realizzate con tessuto organico, esse presentano alcuni vantaggi come di essere soggette ad

infezioni, calcificazioni e disfunzioni significative e la loro scarsa durata nel tempo; infatti poche valvole durano più di 10 anni. Anche se la valvola pericardica di Carpentier-Edwards (Edwards Lifesciences) sta ottenendo un grande successo in posizione aortica con risultati peggiori nei pazienti più giovani o in quelli con insufficienza renale che sono più predisposti alla calcificazione delle cuspidi; mentre in posizione mitralica, in una popolazione di età media tra i 60 e 70 anni, presenta, in 10 anni, una percentuale di rischi di malfunzionamento ancora alta. Quando viene diagnosticata la degenerazione della bioprotesi, la sostituzione della valvola diventa una procedura salvavita e quindi necessaria.

Al color doppler, il flusso sanguigno scorre centralmente (22); inoltre, utilizzando taglie più piccole, si possono avere discrepanze tra diametro dell'anello e area funzionale dell'orificio con presenza di gradienti trans valvolari significativi.

Aortiche

In caso di protesi in posizione aortica, le misure che ci aiutano sono il picco di velocità, il gradiente medio, il VTI, il DVI, e l'EOA con l'equazione di continuità. L'indice di velocità doppler è utile negli studi seriali in quanto evita di misurare il diametro del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro.

In molti pazienti i segnali di flusso che attraversano la protesi possono apparire a mosaico di colori a causa o della stenosi intrinseca di queste valvole o dell'aumento della portata cardiaca dovuta alla correzione della stenosi o insufficienza.

Per la diagnosi di ostruzione protesica nelle protesi biologiche aortiche, è di aiuto un diffuso ispessimento delle cuspidi associato alla presenza di calcificazioni e ad una loro ridotta mobilità.

In queste valvole, inoltre, è un segnale di assenza di ostruzione al flusso, quando quest'ultimo occupa completamente lo spazio compreso tra gli stent della bioprotesi. Le proiezioni utili sono la proiezione soprasternale e la parasternale destra.

Per quanto riguarda, invece, l'insufficienza delle protesi biologiche questa può essere trans protesica, meglio visualizzabile, e paraprotetica. Una protesi biologica tende a lacerarsi dapprima sul margine libero delle cuspidi quasi sul punto di ancoraggio delle commissure dove, in genere, si accompagnano a delle anomalie del movimento delle cuspidi delle protesi (flail completo o parziale, prolasso). Una cuspidi si definisce flail se il suo movimento si sviluppa per almeno 180°. Inoltre se c'è flail, è sempre presente una fessurazione al margine delle cuspidi. Se solo una porzione limitata della cuspidi è lacerata, si parla di flail parziale. Si definisce prolasso delle cuspidi quel movimento che in posizione di chiusura spinge la cuspidi al di dietro del piano dell'anello di sutura ed è dovuto o ad una fessurazione lon-

gitudinale a livello dell'anello o a perforazione delle cuspidi.

Di solito esso compare dopo quattro anni dall'impianto di una protesi e, quando è presente, ne indica un malfunzionamento. Al TEE è possibile rilevare un piccolo rigurgito.

Il rigurgito trans protesico patologico si distingue da quello fisiologico per le dimensioni del jet e per la presenza di turbolenza.



Figura 10
Insufficienza aortica con flusso retrogrado diastolico che origina dalla valvola protesica e si dirige nel tratto d'efflusso del ventricolo sin.

La gravità dell'insufficienza si misura come quella su valvole native, misurando l'ampiezza massima dei segnali da rigurgito alla loro origine e si rapporta questo valore all'ampiezza del LVOT misurata allo stesso livello (lieve < 0.3 - severa > 0.6). Per la diagnosi differenziale tra insufficienza valvolare o paravalvolare si osserverà se il rigurgito origina centralmente dalla protesi oppure eccentricamente, all'esterno anteriore o posteriore della protesi.

Se le cuspidi della protesi protrudono notevolmente nel LVOT in diastole, indicano la presenza di rigurgito valvolare importante.

Mitraliche

In posizione mitralica, le misurazioni necessarie sono il picco di velocità, il gradiente pressorio medio, il VTI, e il PHT. E' sempre necessario riportare la frequenza cardiaca. Mentre l'uso del PHT, per calcolare l'area, è limitato solo per stenosi di grado moderata o severa con aree dell'orifizio $< 1.5 \text{ cm}^2$.

Con l'Eco 2D si visualizzano i 3 supporti metallici della valvola mitralica porcina che appariranno sottili e liberamente mobili in diastole. Se, viceversa, appariranno ispessiti o con ridotta mobilità, bisogna sospettare una stenosi.

In presenza di insufficienza della protesi si possono registrare gradienti pressori elevati mentre in presenza di una rapida decelerazione diastolica e di un gradiente pressorio medio relativamente basso si

escluderà una stenosi.

In un paziente con ventricolo sin piccolo, la presenza di una protesi in sede mitralica può provocare un flusso turbolento nel tratto d'efflusso e quindi bisogna valutare un eventuale ostruzione all'efflusso provocata dalla protesi.

Per il calcolo dell'area reale dell'orifizio della valvola protesica si usa il PHT.

Il color doppler di una valvola non ostruita mostrerà segnali di flusso che occupano completamente lo spazio compreso tra gli stent protesici; in caso contrario, la protesi è ostruita. In sintesi, al color doppler un jet fortemente eccentrico è sospetto per ostruzione.

Per una valutazione della funzione della protesi è importante quindi, l'ampiezza dei segnali di afflusso protesico: se il jet è notevolmente ristretto, l'ostruzione è significativa, mentre un jet ampio indica l'assenza di ostruzione. Da ricordare che l'ampiezza deve essere valutata all'origine della protesi, in quanto, più a valle, il jet si allarga notevolmente.

Un'ostruzione di una protesi biologica in sede mitralica è sospetta in presenza di cuspidi valvolari spesse più di 3 mm e diffusamente ipomobili (Fig.15).



Figura 15

Si consiglia un attento esame per essere certi che i segnali turbolenti a mosaico di colori sono dovuti all'afflusso protesico e non piuttosto ad un'insufficienza aortica concomitante; inoltre, è utile un esame M-mode in quanto questi segnali a differenza dei segnali da rigurgito aortico non vengono registrati in proto diastole.

L'origine valvolare o paravalvolare di un rigurgito di una valvola protesica è evidenziata con l'Eco 2D: nel primo caso il sangue refluisce attraverso la valvola mentre, nell'insufficienza paravalvolare la perdita si avrà nei punti d'inserzione della protesi. Quindi al

color doppler, i segnali da rigurgito mitralico saranno all'interno degli stent o ai lati degli stent e, ciò può essere visualizzato facilmente grazie alla quasi mancanza, nelle protesi biologiche, del fenomeno del mascheramento.

Inoltre, come per le protesi meccaniche, si può avere un'area localizzata di accelerazione di flusso in direzione opposta rispetto all'origine dei segnali da rigurgito mitralico. Ciò può aiutare per differenziare il rigurgito valvolare da quello paravalvolare.

Per la gravità dell'insufficienza mitralica, come per le valvole native, si rileva il rapporto tra l'area del rigurgito e l'area dell'atrio sin (lieve < 20%, moderata 20-40%, severa > 40%) e l'area assoluta del getto (lieve < 4 cm², moderata 4-8 cm², severa > 8 cm²). In alcuni pazienti portatori di protesi valvolare porcine, è possibile visualizzare due jet separati da insufficienza mitralica; in questo caso la gravità del rigurgito si ottiene sommando le aree dei due jet rigurgitanti.

Protesi valvolari cardiache biologiche in pericardio bovino.

Esse sono la protesi Ionescu-Shiley, la Hancock pericardica, la Mitroflow e la Pericarbon. Esse si compongono di un anello circolare a cui sono attaccati tre supporti verticali che sostengono i tre lembi di pericardio bovino che simulano una normale valvola aortica nativa (Fig.16).

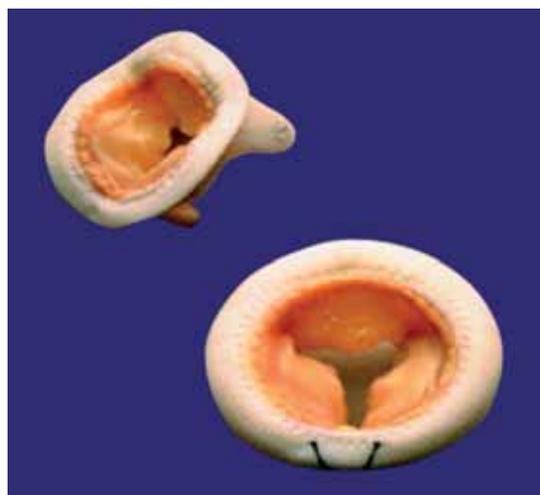


Figura 16

Gli svantaggi sono legati a fenomeni di usura meccanica con improvvisi cedimenti o lacerazioni delle cuspidi valvolari.

Altri tipi di protesi valvolari biologiche.

Sono le valvole in dura madre omologa che hanno dimostrato una migliore resistenza (23), ma an-

che una maggiore incidenza di rottura delle cuspidi. Mentre le protesi in fascia lata autologa poco adat-



Figura 17

zare un'insufficienza si usano gli stessi metodi per quantizzare un'insufficienza mitralica protesica.

Poiché responsabili di una eventuale ostruzione sono i rari fenomeni degenerativi conseguenti prevalentemente ad un gradiente pressorio sistolico tra atrio e ventricolo, nelle protesi biologiche in sede tricuspide, queste protesi durano più a lungo di quelle in sede mitralica. E' opportuno, per la variabilità dei parametri doppler in relazione agli atti del respiro (in inspirazione gli indici doppler raggiungono valori significativamente più alti che non durante la espirazione), analizzare tali parametri da una media di almeno 10 battiti. Tuttavia sia nelle protesi biologiche che meccaniche, una velocità trans protesica massima > 1.5 m/s in assenza di rigurgito severo, un gradiente medio > 8 mmHG e/o un PHT > 200 msec sono indicativi di ostruzione.

In presenza di una protesi insufficiente, sia biologica che meccanica, si avrà una riduzione del flusso sistolico anterogrado nella vena cava superiore e nelle vene epatiche, fino ad arrivare, in presenza di insufficienza severa, ad un'inversione di tale flusso (Fig 18). La vena cava inferiore si dilata (> 2.0) e riduce la sua contrazione durante l'inspirazione ($< 50\%$).

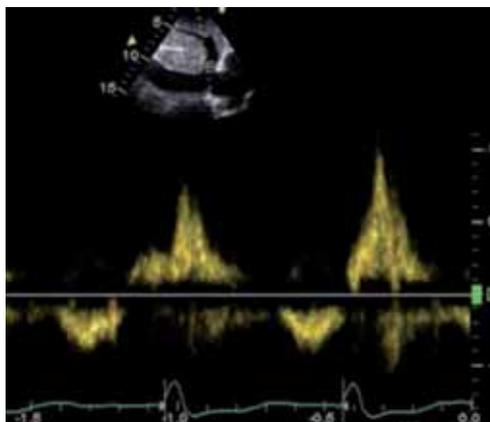


Figura 18

Protesi – condotti polmonari

Attualmente si preferiscono per la ricostruzione delle vie di efflusso destro condotti valvolati prelevati da cadaveri (homograft) prevalentemente di origine polmonare, ciò perché le protesi meccaniche in sede polmonare presentano un alto rischio trombo embolico, mentre le protesi biologiche, nei pazienti in crescita, vanno incontro ad una precoce ostruzione per accelerata degenerazione e calcificazione dei lembi.

Per un'analisi funzionale delle protesi in sede polmonare si usa il doppler pulsato e continuo. Sono considerati normali, velocità di picco fino a 2 m/sec al doppler continuo.

Con il color doppler si riesce ad avere un migliore allineamento e a visualizzare sia la sede della stenosi che eventuali rigurgiti intra o periprotetici.

Nei condotti homograft si ha una bassa incidenza di stenosi e generalmente a livello dell'anastomosi distale polmonare e non della valvola. All'ecocardiografia bidimensionale le protesi biologiche, in sede polmonare, ostruite appariranno ispessite con ridotto movimento di apertura; mentre quelle meccaniche avranno un alterato movimento o presenteranno un blocco dell'emidisco. Inoltre una velocità di picco di 3 m/sec al doppler continuo è indicativo di ostruzione della protesi o del condotto. Comunque è sempre consigliabile individuare eventuali segni di sovraccarico di pressione del ventricolo destro quali: ipertrofia ventricolare destra, insufficienza tricuspide ad alta velocità per aumento del gradiente tra ventricolo e atrio destro, dilatazione della vena cava inferiore, ridotto flusso sistolico in vena cava superiore.

Per quanto riguarda l'insufficienza sia della protesi che del condotto, il grado di severità si ottiene misurando l'ampiezza del jet da rigurgito all'origine, la densità del segnale e la pendenza della curva, al color doppler. Altri segni di sovraccarico diastolico del ventricolo sono un ventricolo destro dilatato e un movimento paradossale del SIV.

Condotta ventricolo sinistro-aorta.

Endoprotesi in aorta ascendente.

Se il condotto è normofunzionante, il color doppler mostrerà normali segnali. Mentre si parlerà d'insufficienza del condotto quando, in diastole, saranno presenti segnali di flusso che dal condotto si dirigono in ventricolo sinistro.

La gravità sarà proporzionata ai segnali da rigurgito che riempiono la cavità ventricolare (lieve se i segnali occuperanno meno del 10%, importante più del 50%).

Gli eventi responsabili di danni all'aorta ascendente possono essere acuti e cronici.

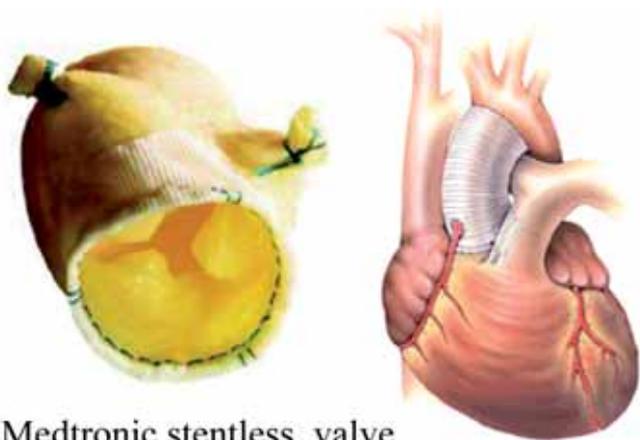
Tra gli acuti ricordiamo la dissezione di tipo A che necessita di una urgente correzione chirurgica, mentre tra i cronici ci saranno l'aneurisma senza dissezione, la dissezione cronica e re-interventi su precedenti interventi chirurgici nella stessa sede per endocardite. Le tecniche chirurgiche varieranno in rapporto alle diverse strutture interessate.

L'anastomosi, per esempio, termino – terminale (il graft tubolare viene inserito al di sopra dei seni di Valsalva – graft exclusion technique), preferita in presenza di una valvola aortica e di seni di Valsalva nativi o già sostituiti con successo, mostrerà in long-axis, dei seni dilatati con graft tubolare ben visibile.

In presenza, invece, di una valvola aortica compromessa e di seni di Valsalva indenni, si preferirà sostituire la valvola aortica, lasciare intatti i seni e posi-

zionare il graft in aorta ascendente.

Infine, se vi è un coinvolgimento della valvola con dissezione dei seni o ectasia dell'anello aortico, si sostituisce tutta l'aorta ascendente con un graft tubolare valvolato con reimpianto delle coronarie (fig. 19), con tecniche diverse (Cabrol Bentall, Kouchoukos).



Medtronic stentless valve

Figura 19

Alcuni chirurghi utilizzano la tecnica del graft inclusion technique, che consiste nella conservazione dell'aorta nativa suturando la parete dell'aneurisma al graft tubolare endoarterioso. In questo caso l'ecocardiogramma evidenzierà in proiezione longitudinale, due immagini lineari nette ed iperecogene in aorta ascendente che non sono altro che gli echi riflessi del graft tubolare avvolti da immagini più sfumate dell'aorta nativa. A volta tra le due immagini è evidenziabile un lieve spazio occupato da coaguli. Mentre la protesi valvolare può essere meccanica, a singolo e doppio disco, oppure biologica e, dovrà essere studiata con le modalità usuali per quel tipo di protesi.

Nei pazienti operati con la tecnica inclusion, se all'ecocardiogramma appariranno formazioni come manicotti attorno al graft che tenderanno a comprimere o a distorcere lo stesso, si deve fare diagnosi di deiscenza delle suture prossimale o distale del graft tubolare.

Concludendo, le strategie chirurgiche per il trattamento della dilatazione aortica sono: escissione radicale della radice aortica e aorta ascendente, sostituzione con condotto valvolato e reimpianto delle coronarie, sostituzione valvolare aortica associata a sostituzione dell'aorta ascendente sovra sinusale, sostituzione della sola aorta ascendente, sostituzione dell'aorta ascendente con reimpianto della valvola aortica nativa e degli osti coronarici (Yacoub – Da-

vid), sostituzione valvolare aortica associata a rimodellamento dell'aorta ascendente (waistcoat aortoplasty secondo Cotrufo).

Ecocardiografia intraoperatoria

È diventata uno strumento prezioso nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare. Individuare una disfunzione valvolare intraoperatoriamente rappresenta qualcosa di desiderabile. Utile al riguardo è il TEE.

L'American Society of Anesthesiologist raccomanda il TEE in classe II nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare (27). Mentre l'American College of Cardiology e l'American Heart Association raccomandano il TEE in classe I in quei pazienti da sottoporre a sostituzione valvolare con valvole stentless xenograft, homograft o autograft.

Le situazioni che necessitano di una valutazione ecocardiografica intraoperatoria sono o dopo una sostituzione di una valvola nativa mal funzionante o prima di rioperare una valvola protesica mal funzionante (28).

Comunque, un TEE intraoperatorio in un paziente che si presenta per una sostituzione valvolare, può permettere una migliore selezione della valvola protesica calcolando la grandezza dell'anulus, in modo da evitare un mismatch geometrico della valvola e l'anulus.

Dopo l'intervento, se persiste un'insufficienza moderata o severa, la si deve necessariamente correggere prima che il paziente abbandoni la sala operatoria.

Altre complicanze da correggere sono: una valvola bloccata, una deiscenza valvolare, e valvole adiacenti disfunzionanti.

Soprattutto in posizione aortica, si possono riscontrare, in valvole appena posizionate, alti gradienti pressori. I fattori implicati possono essere diversi quali: aumentata gittata cardiaca, emodiluizione, alte velocità sottovalvolare, PPM. Se il TEE non dimostra cause apparenti come il blocco delle cuspidi o un trombo, il chirurgo può procedere come programmato; la valvola può essere studiata post operatoriamente.

Per la sostituzione di una valvola mitralica, il chirurgo può scegliere la via trans-settale per accedere all'atrio sinistro e dopo l'intervento valutare eventuali shunt residui trans settali.

Dopo un intervento, complicanze immediate possono essere leak paravalvolari che possono presentarsi per rottura di depositi di calcio, per ripetuti interventi su valvole o dopo ricostruzione di anulus mitralico e aortico. Essi sono piccoli e a volta individuabili solo con il TEE o clinicamente. L'endocardite acuta, invece, è presente solo in meno dell'1% dei pazienti, è tende a ridursi ulteriormente dall'uso costante di terapia antibiotica durante l'intervento.

Complicanze tardive possono presentarsi in base

al tipo di protesi usata, in base alla durata e alla trombogenicità, e al rischio di endocardite.

Il tromboembolismo è dipendente non solo dal tipo di protesi cardiaca, ma anche da fattori propri del paziente quali: la funzione del ventricolo sinistro, le dimensioni dell'atrio sinistro e la presenza di fibrillazione atriale. Associato alle valvole meccaniche, responsabile è, di solito, un'errata terapia con anticoagulanti.

Sia le protesi meccaniche che le biologiche sono a rischio di presentare un panno fibroso (Fig.20 frecce gialle) a partenza dal punto d'impianto della protesi, infiltrante e responsabile di un'ostruzione; i rischi aumentano dalla protesi in sede aortica, a quella mitralica fino all'impianto di doppia protesi valvolare.

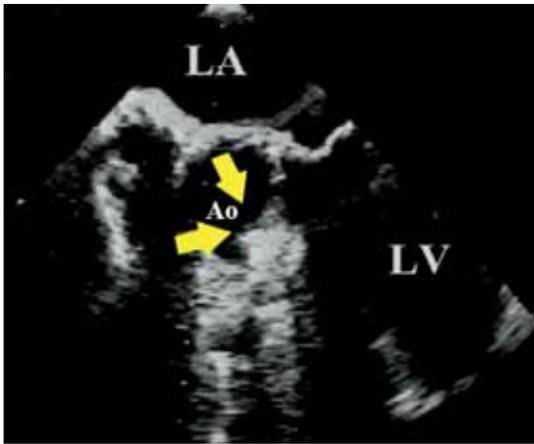


Figura 20

La trombosi su valvole stentless o autograft è rara e il panno è molto meno frequente.

Nonostante i progressi nel disegno delle valvole biologiche che ne hanno allungato la durata, esse sono le più frequenti a degenerare fino alla stenosi e/o all'insufficienza.

Pazienti con sostituzione della radice e della valvola presentano lo stesso tipo di complicanze del tipo di valvola usato nel condotto e in aggiunta possono presentare pseudo aneurisma o deiscenza all'imbocco delle arterie coronarie e/o dell'anastomosi dell'anello; utile integrare il TEE al TTE.

Utilità dell'ecostress nelle valvole protesiche.

Per le protesi in sede aortica, l'ecostress si dovrebbe consigliare in quei pazienti con sintomatologia legata a sforzi in cui la diagnosi non è chiara. Lo scopo è di esaminare, in presenza di una valvola malfunzionante, coesistenti malattie coronariche e, occasionalmente, insufficienza mitralica di nuova insorgenza o un peggioramento di una già preesistente. Eco alla dobutamina o al cicloergometro in posizione supina sono i più usati. Le valvole stentless che

funzionano normalmente, si aprono bene durante la sistole passando da un gradiente medio di circa 6 mmHG a riposo a 9 mmHg durante lo stress. Le protesi di pericardio bovino con stent sono uguali, mentre le valvole porcine sono più stenotiche. Come per le valvole native, probabilmente, un'ostruzione diventa significativa se vi è, con lo stress, un aumento del gradiente medio > 15 mmHG.

Nella pratica clinica, la presenza di sintomi e di un'aumentata pressione differenziale con normale movimento parietale è altamente significativa di un'alterata dinamica valvolare.

Per le protesi in sede mitralica, invece, una sospettata dispnea dopo sostituzione valvolare può essere causata da un malfunzionamento protesico, da scompenso ventricolare destro e/o sinistro, da ipertensione polmonare, o da altre cause non cardiache. Anche qui l'ecostress dovrebbe essere consigliato nei pazienti con sintomi da sforzi per cui la diagnosi non è facile. L'obiettivo è di registrare variazione di velocità trans mitralica e segnali di insufficienza tricuspidaica.

Nell'anziano basta un piccolo esercizio per evidenziare delle anomalie emodinamiche. Non esistono dati di riferimento per cui ci si può attenere a quelli per le valvole native. Un'ostruzione o un PPM è probabile se il gradiente medio, normale a riposo, aumenta di circa 18 mmHG dopo esercizio.

Altre tecniche che possono essere usate per studiare il funzionamento di una valvola protesica sono la cinefluoroscopia e la tomografia computerizzata. Con la prima, più indicata nelle protesi meccaniche, l'evidenza di tilting (inclinazione) o di rocking (oscillazione) alla base dell'anello è indicativo di un'estesa deiscenza valvolare, così come una debole escursione o incompleto alloggiamento della protesi suggerisce la presenza di tessuto in crescita o di trombo.

Comunque il TEE presenta dei vantaggi rispetto alla cinefluoroscopia, per cui in definitiva essa occupa un ruolo complementare nello studio di una protesi meccanica. Per quanto riguarda la TC, ad oggi, non esistono studi di paragone con il TEE, né particolari indicazioni per una valutazione di una protesi.

Endocardite infettiva su protesi valvolare cardiaca.

L'ecocardiogramma è utile per la diagnosi e il trattamento nei pazienti con endocardite infettiva e nei pazienti con sospetto diagnostico, mentre non è indicato in quei pazienti con febbre senza prima aver escluso le cause che possono averla determinata.

Sappiamo che nei pazienti con valvole native perché una vegetazione sia visibile al TTE dall'inizio del quadro clinico, è necessario un periodo di latenza che può variare tra le 3-4 settimane.

Nei pazienti, invece, con valvole protesiche la diagnosi con TTE di endocardite è resa ancora più difficile per l'attenuazione acustica e per gli artefatti

dovuti a materiale protesico specie se si associano condizioni quali l'obesità, l'enfisema polmonare e deformità toraciche.

In entrambi, una volta confermata la diagnosi, la morbilità e la mortalità aumentano di molto.

Tre indizi ecocardiografici sono considerati criteri maggiori per la diagnosi: l'individuazione di vegetazioni adese alle protesi, la scoperta di ascessi o fistole e il rilevamento di una recente deiscenza della protesi specie se comparsa subito dopo l'intervento.

In presenza di un'endocardite infettiva precoce, < 2 mesi dall'intervento chirurgico di sostituzione valvolare, si deve sempre sospettare una contaminazione perioperatoria da parte dello stafilococco epidermici ed aureo²⁹. Mentre viene definita tardiva, un'endocardite infettiva che insorge 60 giorni dopo dall'impianto protesico e, i germi più coinvolti, sono gli stafilococchi. Grazie alla TEE, già dopo 10-15 giorni dall'inizio del quadro clinico, è possibile, servendoci della sonda multiplana, individuare masse di piccole dimensioni. Le vegetazioni vengono descritte come masse ecodense, mobili, liberamente oscillanti, visibili in diverse proiezioni e per tutto il ciclo cardiaco (fig.21A).

Queste lesioni originano sul versante a monte della valvola (versante atriale della valvola mitralica e ventricolare della valvola aortica) e nel punto dove un jet di alta velocità urta contro la valvola o la parete. Esse tendono anche a prolapsare nella camera che guarda il flusso: nell'atrio sin per le vegetazioni mitraliche durante la sistole, nella camera d'efflusso del ventricolo sin, per quelle aortiche, durante la diastole.

Sembra che le protesi meccaniche sono a maggior rischio di infezione delle biologiche nei primi mesi, ma dopo un anno dall'intervento, il rischio aumenta nelle biologiche. Le vegetazioni in presenza di una protesi valvolare tendono a formarsi nell'area dell'anello della valvola con possibilità d'infiltrarne i lembi, il condotto, occludendo o impedendo l'apertura e la chiusura della valvola. L'incidenza delle complicanze quali i distacchi, gli ascessi perivalvolari (fig. 22), le insufficienze paravalvolari è maggiore nelle protesi metalliche. In pazienti con endocardite su valvole protesiche un ascesso perivalvolare può creare una fistola tra ventricolo sin e atrio sin che presenta delle caratteristiche simili ad un leak paravalvolare.

Per la diagnosi di ascesso è stata proposta una classificazione che tenga conto di almeno uno di questi criteri: ispessimento della parete anteriore e posteriore oltre 9 mm, un setto interventricolare adiacente alla valvola > di 14 mm e, un seno coronarico perforato o aneurismatico e un'ampia deiscenza responsabile di rocking della protesi.

Lo pseudo aneurisma rappresenta una evoluzione di un ascesso ed è identificato come una formazio-

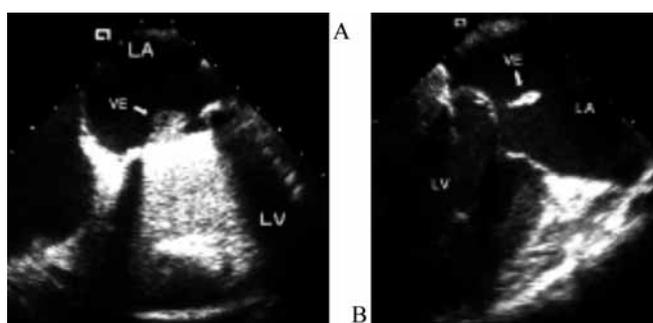


Figura 21

ne saccata, eco priva, pulsante che coinvolge l'anello protesico e che comunica con la cavità ventricolare sinistra.

Subito dopo l'intervento, specie in protesi stenless, possono comparire edema o ematomi che simulano un muro che nasconde un ascesso (fig. 20 freccia tratteggiata). L'ascesso progredendo, può provocare una fistola tra le camere cardiache (utile il color doppler per la scoperta dello shunt) (fig. 22 freccia spessa).

Se si esamina una valvola nativa o protesica bisogna sempre fare attenzione ad un eventuale coinvol-

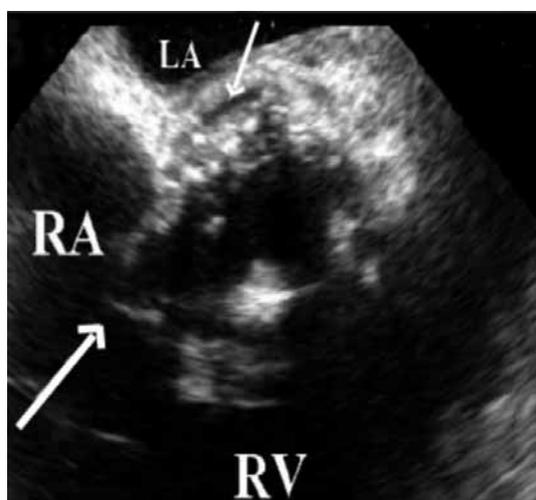


Figura 21

gimento delle strutture cardiache. Nel primo caso l'endocardite infettiva è limitata ai lembi valvolari, mentre raramente coinvolge le cuspidi o l'anello valvolare; invece, nell'endocardite su valvole protesiche, l'infezione si estende sull'interfaccia tra l'anello di sutura della protesi e l'anulus valvolare, ciò è responsabile della deiscenza parziale della protesi con insufficienza paravalvolare.

Ma l'infezione può estendersi oltre l'anulus causando ascessi, nello spazio pericardico causando

una pericardite purulenta o invadendo l'elemento mobile di una protesi provocando una stenosi.

L'endocardite può essere anche responsabile della deiscenza dei punti di sutura e di rigurgito paravalvolare in tutte le valvole protesiche e di distruzione delle valvole biologiche.

La lesione caratteristica dell'endocardite infettiva su protesi è, come per le valvole native, la vegetazione.

Per le protesi biologiche esiste un'oggettiva difficoltà di fare una diagnosi differenziale tra protesi degenerate e quelle colpite da vegetazione, per cui l'esame ecocardiografico viene integrato con quello clinico e di laboratorio.

Un soffio rigurgitante di improvvisa insorgenza in una protesi biologica può essere conseguente ad una perforazione o rottura di una cuspid e causare un grado differente di insufficienza; mentre in una protesi meccanica, può essere secondario ad una deiscenza dell'anello di sutura, con conseguente rocking della protesi, che se coinvolge oltre il 40% dell'anello causa un'insufficienza severa e portare ad una CHF.

Nel dubbio di una infezione endocarditica su protesi artificiali, si consiglia ripetere l'esame TEE dopo 10 giorni circa, per la possibilità che, a causa dello stadio precoce della malattia, non si siano potute ancora evidenziare le vegetazioni perché troppo piccole o non ancora sviluppate.

Ricordiamo che le vegetazioni nelle sezione destre sono mediamente più grandi di quelle nelle sezioni sinistre e possono raggiungere un diametro di 70 mm.

Le vegetazioni rilevate al TTE di dimensioni maggiori di 10 mm sono a rischio maggiore di emboli, specie se su valvola mitralica. Inoltre, la mancata riduzione del loro diametro ad TTE successivi, depone per una ritardata guarigione clinica.

Per quanto riguarda la consistenza, ci si basa sull'intensità luminosa paragonata a parametri di riferimento (miocardio, lembi, cuspidi). Se essa è intensa-

mente eco riflettente, più dei lembi e delle cuspidi native, si tratta di una massa calcifica; se l'ecodensità è simile a quella del miocardio, la formazione è recente e quindi in evoluzione; gradi intermedi di luminosità sono indicativi di fibro - calcificazioni parziali.

Per quanto riguarda le piccole masse vegetanti esse sono sempre intensamente eco riflettenti, siano esse recenti o esiti cicatriziali di pregresse endocarditi, per cui con l'ecocardiografia non è possibile stabilire criteri di attività di un processo endocarditico.

Le vegetazioni si presentano come masse ecogenamente diverse dalle strutture cardiache adiacenti, con elevata mobilità e indipendente dalle strutture della protesi. Inoltre esse piuttosto che aumentare di volume tendono, partendo dall'anello protesico, di infiltrare le strutture periprotetiche.

Per la difficoltà di identificare con il TTE eventuali vegetazioni su valvole protesiche, si preferisce il TEE che presenta una più alta sensibilità e specificità (>85%). Inoltre è da preferire nell'individuare ascessi perivalvolari del tratto posteriore della radice aortica.

Il TEE è sempre indicato nei casi di forte sospetto di endocardite, anche quando il TTE è negativo. Inoltre altra indicazione è quando nonostante una specifica terapia antibiotica, i sintomi d'infezione persistono o peggio progrediscono, facendo nascere il sospetto di ascessi o shunt nell'anello valvolare.

E' sempre consigliabile, per una migliore valutazione, usare sia il TTE che il TEE, e nei casi in cui entrambi sono negativi, mentre il sospetto rimane forte, si raccomanda di ripeterli dopo 7-10 giorni.

In presenza di protesi biologiche per differenziare una vegetazione da processi degenerativi delle cuspidi, ci si avvale dell'elevata mobilità della vegetazione e dei supporti clinici e di laboratorio (fig.19B).

Il mixoma atriale può presentarsi adeso alla mitrale, di ampia superficie ed eco riflettente (utili ai fini diagnostici, comunque, il quadro clinico e gli esami di laboratorio).

APPENDICE

Ostruzione Protesi biologiche

	Cause	Incidenza	B-Mode	Terapia
Degenerazione elementi mobili	Alterazioni strutturali conseguenti al processo chimico di fissazione (che garantisce la stabilità delle cuspidi) e secondario deposito di calcio con conseguente degenerazione fibro-calcifica		Ispessimento delle cuspidi > 3 mm.	
Strands (30) (protesi aortiche)	Deposizione di colla-gene sulla superficie valvolare con formazione dei filamenti	Possono formarsi anche dopo solo due ore dall'intervento	Strutture sottili (<1 mm), ecodense, mobili, visibili nel tratto di efflusso	Anticoagulazione aggressiva non indicata vista la natura delle formazioni

Ostruzione Protesi meccaniche

	Cause	Incidenza	Sintomi	TTE	TEE	Terapia
Trombosi*	Terapia anticoagulante inappropriata soprattutto per le protesi mitraliche (INR < 2).	Più evidente nelle protesi meccaniche che biologiche. I trombi dalla protesi mitralica possono estendersi oltre l'anello e invadere, l'atrio e l'auricola di sinistra.	Ostruzioni massive, danno un esordio improvviso, mentre, ostruzioni parziali, danno luogo a sintomi tardivi. I sintomi sono di breve durata.	L'ostruzione può interessare direttamente l'orificio o interferire con i movimenti degli occlusori in maniera completa, parziale o intermittente. Andranno effettuate lunghe registrazioni per diagnosticare una mancata apertura dell'occlusore o una perdita di segnale transitoria. Nel primo caso si può avere una disfunzione del Vsx. Nel secondo la velocità transprotesica sarà normale. La ridotta mobilità determinerà stenosi se in chiusura, insufficienza se in apertura; questi pazienti andranno a sostituzione della protesi.	Evita gli artefatti del materiale metallico. Il trombo è più grosso e, come il miocardio più soffice agli ultrasuoni	Trombolisi nei pz anziani, pz ad alto rischio, pz con esordio sintomi < 2 settimane dal ricovero, pz con trombi adesi alla protesi e alle pareti con conservato movimento di almeno un elemento protesico. Utile ripetere TEE per valutare il successo di una trombolisi. Un trombo < 0.85cm ² presenta bassi rischi di fenomeni embolici. La terapia fibrinolitica è una alternativa al trattamento chirurgico delle protesi ostruite poste a sinistra ed è il trattamento di scelta delle valvole tricuspoidali.
Panno fibroso*	Proliferazione fibroblasti invadenti dall'anello all'orificio della valvola.	Più evidenti in protesi aortiche	Sintomi di durata più lunga.	Si presenta come massa poco densa, difficile da visualizzare.		Trombolisi non efficace
Strands (protesi aortiche) [¶]	Deposizione di collagene che si attacca all'anello, ai montanti o alla cerniera della protesi con formazione di filamenti.	Possono formarsi anche dopo solo due ore dall'intervento. La loro natura rileva la presenza di fibrina, piccoli trombi o panno fibroso.		Strutture sottili larghe 1mm e lunghe alcuni mm, ecodense, mobili, visibili nel tratto di efflusso		Anticoagulazione aggressiva non indicata vista la natura delle formazioni
Corde tendinee	Distacco dai muscoli papillari.			Echi lineari, mobili coinvolti dal rigurgito mitralico e liberamente fluttuanti dal ventricolo all'atrio sinistro.		
Fili di sutura				Aumentata eco rifletenza, corti e regolarmente distanziati lungo la circonferenza dell'anello di sutura.		

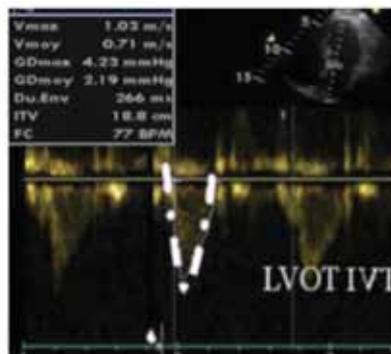
* Il panno e la trombosi possono essere entrambi presenti. Dopo una trombolisi effettuata con successo è importante seguire i pazienti con esami clinici e TTE periodici, perché un panno residuo può portare ad una retrombosi della protesi.

VOLUME RIGURGITANTE AORTICO

$$= \text{Gittata sistolica totale (Stroke volume)} - \text{Gittata sistolica anterograda}$$



Area di sezione aortica
[(diametro)² x 0.785]

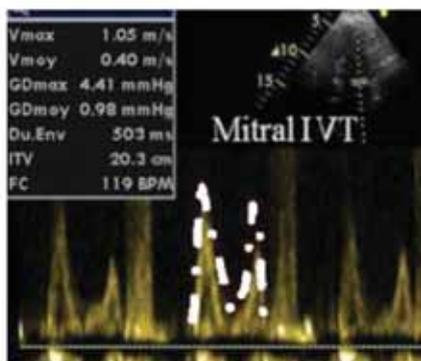


IVT valvola aortica

$$\text{Stroke volume o gittata sistolica totale} = \text{Area di sezione aortica} \times \text{IVT valvola aortica}$$



Area di sezione mitralica
[(diametro)² x 0.785]



IVT valvola mitralica

$$\text{Flusso mitralico o gittata sistolica anteriore} = \text{Area di sezione mitralica} \times \text{IVT valvola mitralica}$$

FRAZIONE RIGURGITANTE AORTICA

$$= \frac{\text{Volume rigurgitante aortico}}{\text{gittata sistolica totale}} \times 100$$

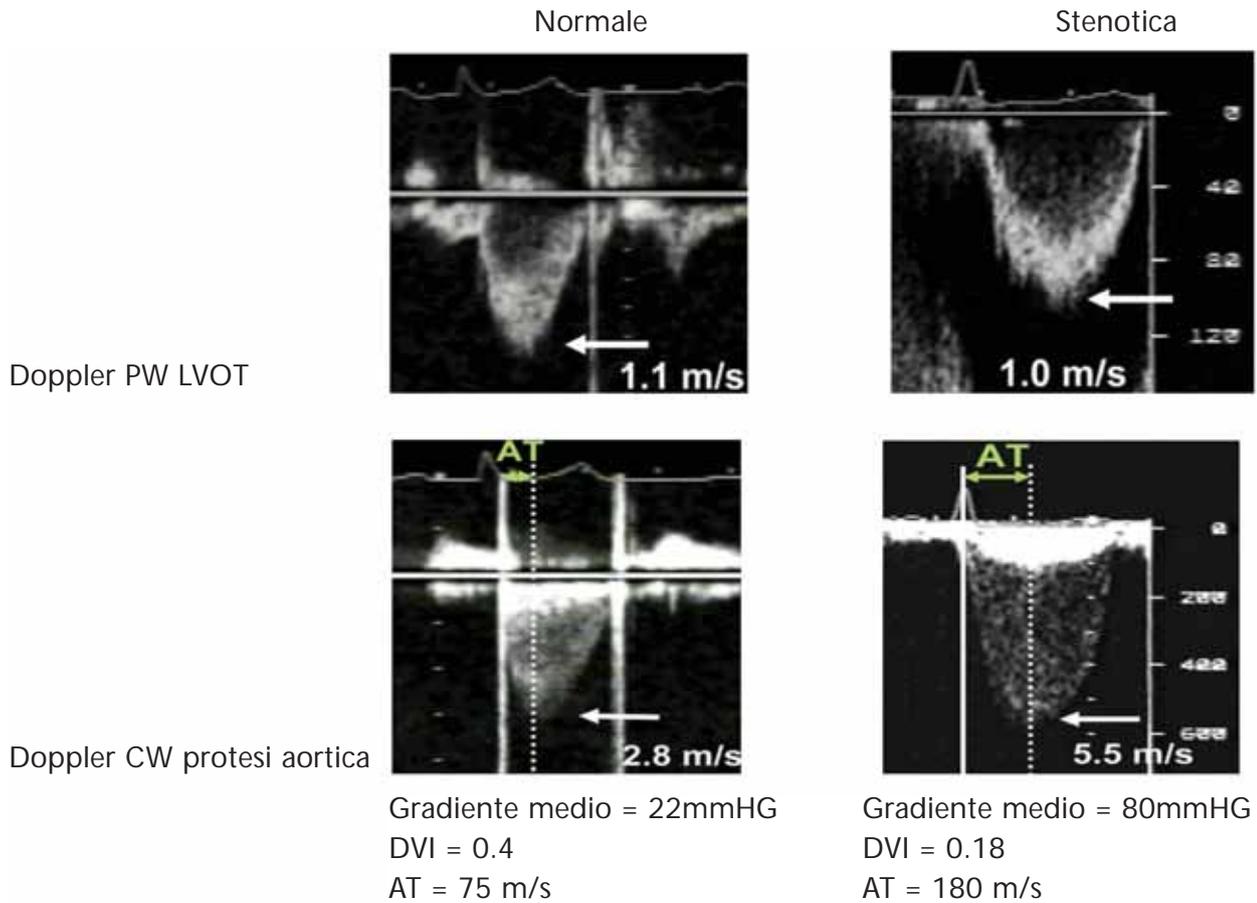
VOLUME RIGURGITANTE MITRALICO

$$= \text{Flusso mitralico} - \text{Stroke volume (flusso TDVS)}$$

FRAZIONE RIGURGITANTE MITRALICA

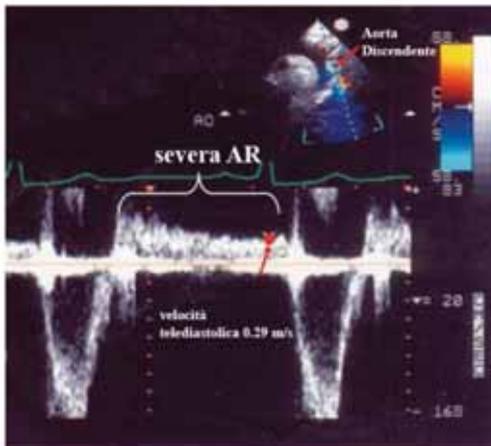
$$= \frac{\text{Volume rigurgitante mitralico}}{\text{Flusso mitralico}} \times 100$$

Calcoli per valutare il funzionamento di una protesi aortica, meccanica o biologica con stent.

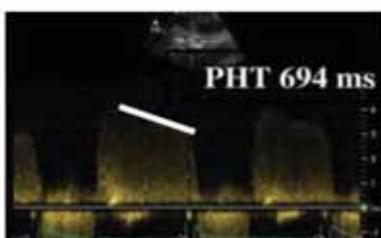


$$DVI = V_{max} \text{ LVOT} : V_{max} \text{ Pr AV} = 1.1 \text{ m/s} : 2.8 \text{ m/s} = 0.4$$

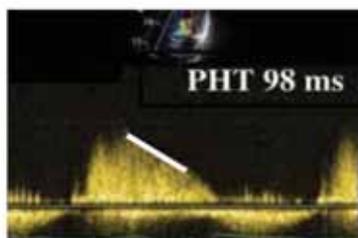
AT (in millisecondi) : dal momento della comparsa dell'eiezione aortica (linea continua) alla massima velocità del getto.



Reverse flow in aorta discendente (Doppler PW)



Lieve

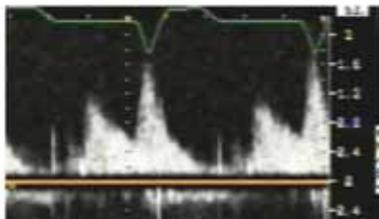


Severa

PHT al Doppler CW

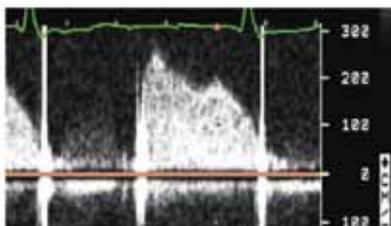
Calcoli per valutare il funzionamento di una protesi in sede mitralica

Protesi normofunzionante



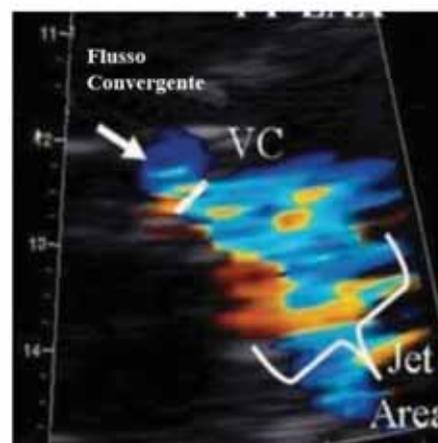
Picco onda E = 1.1 m/s
Gradiente medio = 4 mmHg
PHT = 123 ms

Protesi ostruita

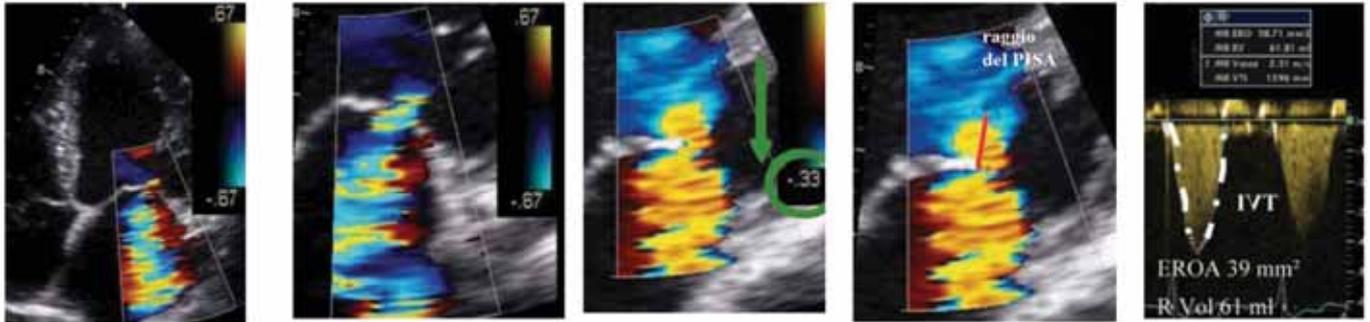


Picco onda E = 2.5 m/s
Gradiente medio = 15 mmHg
PHT = 170 ms

Larghezza della vena contratta in cm,
meglio con il TEE e nelle protesi meccaniche



Calcolo dell'area valvolare mitralica con il PISA



La distanza r va dal bordo del primo aliasing al margine ventricolare dei lembi; la formula è $6.28 \times r^2 \times V_r$ negativa (V_r corrisponde al primo aliasing - in questo caso .33- dove è facilmente evidenziato il profilo della superficie ottenibile portando il limite di Nyquist tra 50 – 60 cm/sec) diviso la V_{max} del rigurgito (in cm al sec). Il risultato sarà l'EROA in mm^2 che, moltiplicato con il TVI, darà il R Vol in ml.

r = distanza radiale (dal bordo del primo aliasing al margine ventricolare dei lembi).

V_r = velocità corrispondente al cambiamento di codifica di colore ed è dato dall'apparecchio.

V_{max} = viene calcolata con il doppler continuo sulla mitrale (cm/sec).

IVT del jet rigurgitante mitralico = calcolato con il doppler continuo (cm).

Es.: Se il raggio misura 1 cm, la V_r 33 cm/sec, la V_{max} 5.31 m/sec (531 cm/sec) e l' IVT 160 cm, la quantità di flusso rigurgitante sarà: $6.28 \times (1)^2 \times 33 = 207$ ml/sec; l'ERO (orificio rigurgitante effettivo) : $207 / 531 = 0.39$ cm^2 ; il R vol: $0.39 \times 160 = 62$ ml

Mismatch protesi paziente:

$$\text{Area} = \pi \times r^2$$

$$\pi = 3.14$$

$$r = 21(\text{p.e. Sorin Bicarbon 21}) / 2 = 10.5$$

$$r^2 = 10.5 \times 10.5 = 110.25$$

$$\text{Area} = 3.14 \times 110.25 = 346/100 = 3.46 \text{ cm}^2$$

Calcolo dell'IEOA

$$\text{IEOA} = \text{EOA} / \text{BSA}$$

EOA è fornita dalla casa (p.e. Sorin Bicarbon 21 = 1.66 cm^2)

$$\text{BSA} = [\text{peso(Kg)} + h(\text{cm})] - 60 / 100$$

$$\text{Es. } [94(\text{Kg}) + 171(\text{cm})] - 60 / 100 = 205 / 100 = 2.05$$

BIBLIOGRAFIA

- 1) Trattato di ecocardiografia clinica G.L. Nicolosi
- 2) Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al.: Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:975-1014
- 3) Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR et al.: Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. Circulation 2006; 113: 842-850
- 4) Effron MK, Popp RL: Two-dimensional echocardiography assessment of bioprosthetic valve dysfunction and infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 597-60
- 5) Baumgartner H, Khan S, De Robertis M et al: Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro. A manifestation of localized gradients and pressure recovery. Circulation 1990; 82:1467-1475
- 6) Levine RA, Jimoh A, Cape EG, et al.: Pressure recovery distal to a stenosis: potential cause of gradient "overestimation" by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 706-713.
- 7) Vandervoort PM, Greenberg NL, Pu M, et al.: Pressure recovery in bileaflet heart valve prostheses. Localized high velocities and gradients in central and size orifices with implications for Doppler-catheter gradient relation in aortic and mitral position. Circulation 1995; 92: 3464-3472
- 8) Rahimtoola SH: The problem of valve prosthesis-patient mismatch. Circulation 1978; 58: 20-24.
- 9) Knott E, Reul H, Knoch M, et al.: In vitro comparison of aortic heart valve prostheses. J Thorac Cardiovascular Surg 1988; 96: 952-961.
- 10) Baumgartner H, Khan S, DeRobertis M, Czer L, Maurer G: Effect of prosthetic aortic valve design on the Doppler-catheter gradient correlation: an in vitro study of normal St.Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards and Hancock valves. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 324-332.
- 11) Badano L, Mocchegiani R, Bertoli D, et al.: Normal echocardiographic characteristics of the Sorin-Bicarbon bileaflet prosthetic heart valve in mitral and aortic position. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 6, 632-643.
- 12) Chambers J, Rajani R, Hankins M, et al.: The peak to mean pressure decrease ratio: a new method of assessing aortic stenosis. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:674-8.
- 13) Chafizadeh ER, Zoghbi WA, Doppler echocardiographic assessment of the St. Jude Medical prosthetic valve in the aortic position using the continuity equation. Circulation 1991;83:213-23.
- 14) Rallidis LS, Moyssakis IE, Ikonomidis I, Nihoyannopoulos P. Natural history of early aortic paraprosthetic regurgitation: a five-year follow-up. Am Heart J 1999;138:351-7.
- 15) Fernandes V, Olmos L, Nagueh SF, et al.: Peak early diastolic velocity rather than pressure half-time is the best index of mechanical prosthetic mitral valve function. Am j Cardiol 2002;89:704-10.
- 16) Panidis IP, Ross J, Mintz GS. Normal and abnormal prosthetic valve function as assessed by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1986;8:317-26.
- 17) Malouf JF, Ballo M, Connolly HM, et al.: Doppler echocardiography of 119 normal-functioning St Jude Medical mitral valve prostheses: a comprehensive assessment including time-velocity integral ratio and prosthesis performance index. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 252-6.
- 18) Malouf JF, Ballo M, Hodge DO, et al.: Doppler echocardiography of normal Starr-Edwards mitral prostheses: a comprehensive function assessment including continuity equation and time-velocity integral ratio. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 1399-403.
- 19) Bitar JN, Lechin ME, Salazar G, et al.: Doppler echocardiography assessment with the continuity equation of St Jude Medical mechanical prostheses in the mitral valve position. Am J Cardiol 1995; 76:287-93.
- 20) Olmos L, Salazar G, Barbetseas J, Quinones MA, Zoghbi WA. Usefulness of transthoracic echocardiography in detecting significant prosthetic mitral valve regurgitation. Am J Cardiol 1999;83:199-205.
- 21) Karamlou T, Jang K, Williams WG, et al.: Outcomes and associated risk factors for aortic valve replacement in 160 children: a competing-risks analysis. Circulation 2005;112:3462-9.
- 22) Thomson FJ, Barratt-Boyes BG: The glutaraldehyde treated heterograft valve. Some engineering observations. J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 74: 317-321.
- 23) Puig LB, Verginelli G, Kawabe L, et al.: Four years experience with dura madre cardiac valves. J Cardiovasc Surg 1997; 18: 247.
- 24) Rothlin M, Senning A: Ten years follow-up after fascia lata replacement of the aortic valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 339.
- 25) Tunick PA, Cziner DG, Katz ES, et al.: Association between residual mitral regurgitation and left ventricular outflow obstruction after Carpentier ring mitral anuloplasty. Am J Cardiol 1992; 70:689-691.
- 26) Kreindel MS, Schiavone WA, Lever HM, et al.: Systolic anterior motion of the mitral valve after Carpentier ring valvuloplasty for mitral valve prolapsed. Am J Cardiol 1986;57:408-412.
- 27) Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. A report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal echocardiography. Anesthesiology 1996; 84: 986-1006..
- 28) Stewart WJ, Currie PJ, Salcedo EE et al: Intraoperative Doppler color flow mapping for decision-making in valve repair for mitral regurgitation. Circulation 1990;81:556-566.
- 29) Chastre J, Trouillet JL: Early infective endocarditis on prosthetic valves. Eur Heart J 1995;16(Suppl.B), 32-38.
- 30) Isada LR, Torelli JN, Stewart WJ, Klein AL : Detection of fibrous strands or prosthetic mitral valves with transesophageal echocardiography: another potential embolic source. J Am Soc Echocardiogr 1994; 7: 6, 641-645.

COMMENTO

Questa review presenta al nostro lettore un argomento insieme complesso ed affascinante. Complesso perché certamente è più conosciuto dagli ecocardiografisti che lavorano a stretto contatto con reparti di Cardiochirurgia e che pertanto valutano quotidiana-mente pazienti con ogni tipo di valvola protesica.

Affascinante perché i fattori patogenetici più diversi si intrecciano e gli aspetti clinici si complicano e si sovrappongono, specie là dove le nozioni invecchiano rapidamente e nuovi orizzonti conoscitivi si aprono, accompagnati da interessanti opportunità di interventi terapeutici, sia medici, che chirurgici.

Di questo tema gli autori forniscono qui un quadro completo, chiaro ed aggiornato che sarà utile specialmente allo specialista cardiologo ecocardiografista nella sua pratica clinica quotidiana.

Valutazione dell'appropriatezza clinica dell'indagine coronarografica

Clinical appropriateness of coronarangiography

Giuliana Pace, Debora Cangemi, Giovanna Evola, Salvatore Evola, Marco Caruso, Vincenzo Sucato, Giuseppe Riccardo Tona, Angelo Quagliana, 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, Italia.

Lo studio valuta l'appropriatezza della coronarografia con metodo descrittivo e la concordanza tra il metodo utilizzato e la presenza di coronaropatia.

Materiali e Metodi: l'appropriatezza è stata valutata seguendo le indicazioni proposte dall'American College of Cardiology/American Heart Association (1999). Le linee guida associano alla Classe I e IIa il giudizio di appropriatezza, alla Classe III quello di inappropriatezza; alla Classe IIb quello di incertezza.

Risultati: su 761 coronarografie 76.74% sono risultate appropriate, 23.13% inappropriate, 0.13% incerte. Il gruppo avente un valore di appropriatezza più elevato è quello dei soggetti affetti da angina instabile (97.9% appropriate), quello con valore più basso è rappresentato dai soggetti con sintomatologia aspecifica (26.7% appropriate).

Conclusioni: tra i falsi positivi bisogna considerare il contributo della maggiore sensibilità e minore specificità delle metodiche non invasive effettuate prima della coronarografia, nonché un probabile numero di pazienti con malattia del microcircolo coronarico; tra i falsi negativi occorre considerare il numero di pazienti con effettiva coronaropatia che ha "saltato" la tappa intermedia dell'iter diagnostico prima della valutazione invasiva, con medesimo beneficio finale.

The study evaluates the appropriateness of coronary angiography and the agreement between the used method and the presence of coronary artery disease by the indications proposed from American College of Cardiology/American Heart Association (1999).

Methods: The guidelines allow us to associate to Class I and IIa the judgment of appropriateness, to the Class IIb of uncertainty; to Class III of inappropriateness.

Results: On 761 coronary angiography 76.74% were appropriate, 23.13% unsuitable, 0.13% uncertain. The group with the greater value of appropriateness is that one with unstable angina (97.9% appropriate); the one with the lower value is the group with non-specific symptomatology (26.7% appropriate).

Conclusions: Considering the false positives, it is important the rate of the greater sensibility and the lower specificity of the not invasive tests carried before coronary angiography, as well as, the probable presence of microcircle disease. Among the false negatives, we must considered the number of patients with effective coronary artery disease which has "jumped" the intermediate stage of the not invasive diagnostic iter, before the coronary angiography, but have obtained the same final benefit.

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

INTRODUZIONE

Secondo la definizione di Brook et al. (1), una procedura è considerata "appropriata" se il beneficio atteso in termini di

salute è superiore alle complicanze che esso comporta con un margine sufficientemente ampio. Tuttavia al concetto di appropriatezza è utile aggiungere quello di "necessità": la procedura deve essere

Key words:

ACC/AHA = American College of Cardiology/ American Heart Association

CVG = coronarografia

FP = falsi positivi

VP = veri positivi

IMA = infarto miocardico acuto

PCI = percutaneous coronary intervention;

@ 2012 ANCE

Ricevuto il 26/05/2012
accettato il 10/10/2012

Corresponding author:

PACE GIULIANA,
VIA DEL VESPRO, 129
90100 PALERMO
TEL: 0916552986,
FAX 0916554301
GIULIANA.PACE@LIBERO.IT

eseguita perché altrimenti al paziente potrebbe derivare un danno (2,3).

A tal fine il metodo più utilizzato è quello sviluppato dalla RAND Corporation in collaborazione con l'University of California Los Angeles Health Service Utilization Study (4).

Un'altra metodica molto utilizzata consiste nel confronto fra le indicazioni all'angiografia della popolazione in esame, con quelle descritte nelle linee guida, in genere dell'American Heart Association/American College of Cardiology o della Società Europea di Cardiologia (5).

I criteri non hanno mostrato una variabilità solo temporale, ma anche geografica (6-10), difatti quelli adottati negli Stati Uniti tendevano a essere più ampi rispetto a Europa e Canada (11-13).

Per valutare l'appropriatezza di un'indagine diagnostica occorre stabilire a priori un iter diagnostico da applicare a tutti i pazienti, in modo tale da sottoporre un numero minore di pazienti ad un rischio.

MATERIALI E METODI

Lo scopo dello studio è valutare l'appropriatezza della CVG al fine di verificare la concordanza tra il metodo utilizzato, l'effettiva presenza di malattia e la relativa gravità. A tale scopo è stata eseguita

un'analisi di tipo retrospettivo.

Abbiamo considerato 761 pazienti, di cui 558 uomini e 203 donne di età compresa tra i 31 e i 92 anni; sono stati analizzati: diagnosi di accettazione, principali fattori di rischio cardiovascolari, valutazione funzionale non invasiva (test ergometrico, ecostress, scintigrafia miocardica perfusionale, ecocardiogramma), referto della CVG.

I pazienti sono stati suddivisi in nove gruppi seguendo scrupolosamente i criteri proposti dalle linee guida ACC/AHA per l'indicazione alla coronarografia:

- Angina stabile/ Asintomatici;
- Angina instabile;
- Ischemia post-rivascolarizzazione;
- IMA, stratificazione post-IMA;
- Dolore toracico di origine indeterminata;
- Insufficienza cardiaca;
- Valvulopatie;
- Sintomatologia di tipo aspecifico (Astenia, Sincope, Dispnea);
- Pre-intervento chirurgico per patologia non cardiaca.

Analogamente a quanto fatto nello studio di Rubboli et al. (14), le coronarografie effettuate nei pazienti le cui condizioni cliniche e il cui iter diagnostico precedente risiedono in classe I, sono state giudicate appropriate, lo stesso avviene per la classe IIa. Alla classe III appartengono tutte quelle con-

	TOTALE	APPROPRIATE	INAPPROPRIATE	INCERTE
1) Angina stabile/asintomatici	134	84 (14.4%) (25 F, 59 M)	50 (28.4%) (15 F, 35 M)	0
2) Angina instabile	195	191 (32.7%) (52 F, 139 M)	4 (2.3%) (2 F, 2 M)	0
3) ischemia post-rivascolarizzazione	35	27 (4.6%) (3 F, 24 M)	8 (4.5%) (M)	0
4) IMA post-IMA	257	212 (36.3%) (49 F, 163 M)	44 (25%) (8 F, 36 M)	1 (M)
5) Dolore toracico di origine indeterminata	60	22 (3.8%) (5 F, 17 M)	38 (21.6%) (19 F, 19 M)	0
6) Insufficienza cardiaca	33	25 (4.3%) (5 F, 20 M)	8 (4.5%) (3 F, 5 M)	0
7) Valvulopatie	14	13 (2.2%) (5 F, 8 M)	1 (0.6%) (F)	0
8) Sintomatologia aspecifica	30	8 (1.4%) (2 F, 6 M)	22 (12.5%) (8 F, 14 M)	0
9) Pre-intervento chirurgico	3	2 (0.3%) (M)	1 (0.6%) (F)	0

Tabella 1: distribuzione per categorie del numero di CVG appropriate, inappropriate, incerte.

	CVG appropriate	CVG inappropriate	CVG incerte	TOTALE
Numero pazienti	584	176	1	761
Valore percentuale	76,74%	23,13%	0,13%	100%

Tabella 2: valutazione complessiva delle coronarografie

dizioni in cui l'indicazione alla coronarografia comporta più rischi che benefici, per cui, considerate inappropriate.

RISULTATI

I pazienti sono stati suddivisi in nove gruppi e si è osservato che il maggior numero di coronarografie è stato effettuato nei pazienti affetti da IMA, seguiti dai pazienti affetti da angina instabile e angina stabile/asintomatici (tabella 1)

Il 36.3% di tutte le coronarografie appropriate erano state eseguite in pazienti affetti da IMA.

La percentuale più alta d'inappropriatezza è raggiunta tra i pazienti con sintomatologia di tipo aspecifico (73.33%) seguiti da quelli con dolore toracico di origine indeterminata (63.33%), mentre la percentuale più bassa spetta alla categoria di pazienti affetti da angina instabile (2.05%).

Durante la valutazione si è tenuto conto del peso di ogni singolo fattore di rischio cardiovascolare nel risultato finale dello studio. Come si può evincere dal grafico 1 sotto riportato, il valore percentuale di

appropriatezza si mantiene costante, per qualunque numero di fattori di rischio, tra il 65% e l'80%.

L'appropriatezza varia da valori del 60% per il gruppo 31-35 anni a valori del 100% per quello dei 91-95 anni, ma poiché in tale gruppo è presente un solo paziente, il valore risulta falsato: tuttavia eliminando tale gruppo, il valore di appropriatezza si mantiene comunque alto e costante, oscillando tra il 60% (31-35 anni) ed il 90% (81-85 anni) con valore medio del 75% (grafico 2).

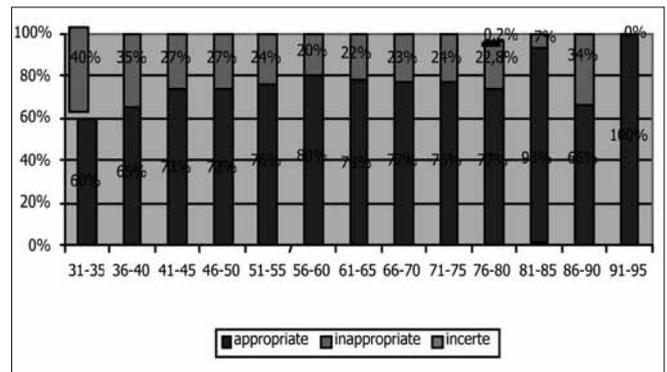


Grafico 2: distribuzione dell'appropriatezza stratificata per gruppi di età (valori percentuali)

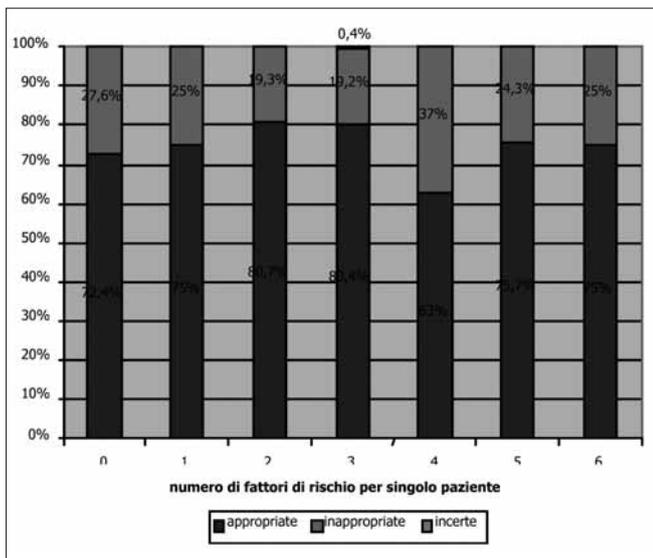


Grafico 1: distribuzione dell'appropriatezza dell'esame coronarografico stratificata per numero di fattori di rischio (valori percentuali)

DISCUSSIONE

L'analisi dei dati ottenuti mostra che:

Su 761 pazienti considerati, 584 hanno effettuato CVG risultate appropriate (76.74%), 176 hanno eseguito CVG inappropriate (23.13%) ed 1 sola CVG è risultata ad indicazione incerta (0.13%) (tabella 2).

Sul numero totale di coronarografie (761), 584 hanno evidenziato un albero coronarico con stenosi emodinamicamente significative interessanti uno o più rami arteriosi (76.74%) (grafico 3).

Sulla popolazione analizzata sono stati effettuati 263 interventi di angioplastica e sono state po-

	APPROPRIATE (n=584)	INAPPROPRIATE (n=176)	INCERTE (n=1)	TOTALE (n=761)
Albero coronarico indenne/ privo di stenosi significative	114 (FP)	63 (VN)	0	177
Presenza di stenosi coronariche emodinamicamente significative	470 (VP)	113 (FN)	1	584

Tabella 3: Correlazione tra risultato angiografico e appropriatezza; numero assoluto di falsi positivi (FP), veri positivi (VP), veri negativi (VN), falsi negativi (FN).

ste 192 indicazioni alla rivascolarizzazione chirurgica.

In tabella 3 è illustrata la distribuzione delle coronarografie appropriate ed inappropriate sulla base

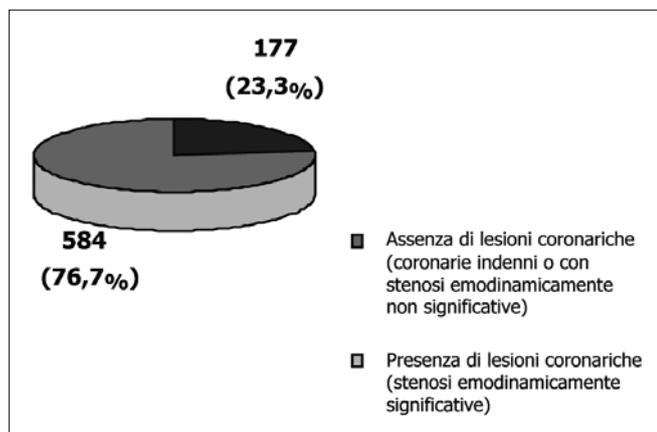


Grafico 3: risultato angiografico delle coronarografie eseguite su tutta la popolazione in esame

del risultato angiografico. Su 177 coronarografie che hanno mostrato coronarie indenni, 114 sono risultate appropriate (64.41%); su 584 coronarografie che hanno evidenziato stenosi coronariche, 470 sono risultate appropriate (80.48%).

Considerando tutte le coronarografie risultate appropriate (n=584) emerge che 470 evidenziano stenosi coronariche emodinamicamente significative (80.48% di tutte le CVG appropriate): questo gruppo mostra i veri positivi, cioè quei pazienti in cui l'iter diagnostico è stato corretto, quindi l'indicazione è risultata appropriata, e presentano malattia coronarica. Questi pazienti rappresentano il gruppo maggiore essendo il 62% dei pazienti totali.

Il gruppo in cui sono state effettuate CVG appro-

priate per indicazione, ma senza evidenza di malattia coronarica, rappresenta invece i falsi positivi, cioè quei pazienti in cui il corretto iter diagnostico non si correla al quadro anatomico. Si tratta di 114 pazienti, ovvero il 20% di tutti i pazienti con CVG appropriata.

A tal punto abbiamo tentato di dare una spiegazione alla presenza di quest'ultimo gruppo, e abbiamo formulato diverse ipotesi. La prima, ed anche la più ovvia, è che le indicazioni fornite dall'ACC/AHA andrebbero revisionate alla luce delle metodiche dotate di maggiore sensibilità e specificità cui disponiamo, e delle nuove conoscenze in materia di processo aterosclerotico; la seconda motivazione potrebbe riguardare lo spettro di specificità, probabilmente non abbastanza ampio, delle metodiche non invasive e nella fattispecie del test ergometrico che la maggior parte dei nostri pazienti ha effettuato quale metodica di screening non invasiva; potrebbe altresì trattarsi dell'elevata sensibilità di una metodica quale la scintigrafia miocardica che, utilizzata in 24 dei 114 pazienti FP (cioè il 21%), individuerebbe una tappa a monte della cascata ischemica, quale l'alterazione del microcircolo coronarico.

Il terzo gruppo è costituito dai pazienti con CVG inappropriata e coronarie indenni che costituiscono i veri negativi cioè quei pazienti in cui era necessario arrestare l'iter diagnostico prima della CVG in quanto le precedenti indagini non invasive erano ri-

FALSI NEGATIVI	113 (100%)
indicazione a rivascolarizzazione chirurgica	44 (39%)
PCI	45(40%)
terapia medica	24 (21%)

Tabella 4: indicazioni terapeutiche nei pazienti con CVG giudicata inappropriata e con malattia coronarica accertata

sultate negative, oppure in presenza di un test ergometrico risultato dubbio occorre procedere nell'iter tramite un'altra metodica non invasiva prima di eseguire CVG. Tali pazienti rappresentano comunque il gruppo più esiguo essendo solo l'8% del totale.

Infine, considerando il gruppo dei falsi negativi, ovvero i 113 pazienti (cioè il 13% sul totale e il 64.20% di tutti gli inappropriati) con indagine inappropriata ma coronarie malate, è emerso che probabilmente in tali soggetti l'iter diagnostico si è arrestato precocemente, in quanto avrebbe dovuto comprendere altre metodiche diagnostiche non invasive prima della CVG.

CONCLUSIONI

I dati che abbiamo ottenuto, in definitiva, sono coerenti con quelli presenti in letteratura: i pazienti con indagine appropriata sono il 76.74 %, gli inappropriati il 23.13%, gli incerti lo 0.13 %.

Tra gli appropriati la maggior parte sono veri positivi: ciò indica una corretta adesione al protocollo diagnostico. Tra gli inappropriati il gruppo meno rappresentato è quello dei veri negativi. Considerazioni a parte meritano gli altri due gruppi dei cosiddetti "falsi".

I falsi positivi potrebbero in realtà ridursi del 21% tenendo in considerazione che probabilmente la bassa specificità della scintigrafia sottende un motivo più fine: difatti i FP scintigrafici considerati rispetto allo standard anatomia angiografica, sono in realtà dei VP rispetto ad uno standard fisiopatologico quale la riserva coronarica o la funzione endoteliale (grafico 4).

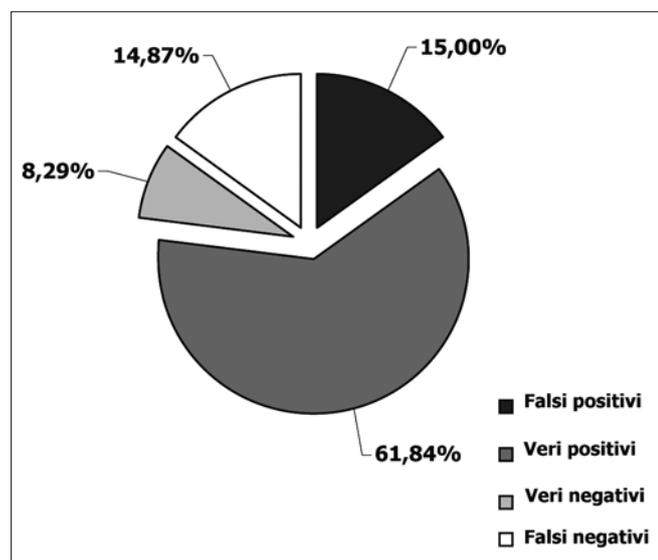


Grafico 4: distribuzione della popolazione sottoposta ad iter diagnostico

Per quel che concerne i falsi negativi (n=113), ci siamo chiesti, quale potesse essere il destino terapeutico di tali soggetti.

La tabella 4 sintetizza il percorso terapeutico di tali pazienti deciso sulla base del risultato coronarografico: 44 di essi sono stati considerati degni di ri-vascularizzazione di tipo chirurgico, 45 pazienti sono stati trattati con angioplastica durante la stessa seduta coronarografica, 24 sono stati dimessi con terapia medica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986; 2: 53-63.
- 2) Kahan JP, Bernstein SJ, Leape LL, et al. Measuring the necessity of medical procedures. *Med Care* 1994; 32: 357-65.
- 3) Guadagnoli E, Landrum MB, Peterson EA, et al. Appropriateness of coronary angiography after myocardial infarction among Medicare beneficiaries. Managed care versus fee for service. *N Engl J Med* 2000; 343: 1460-6.
- 4) Fitch K, Bernstein S, Aguilar MD, et al. The RAND/ UCLA appropriateness method user's manual. RAND News and Publications MR 1269, 2001.
- 5) Scanlon PJ, Faxon DP, Audit AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *Circulation*. 1999; 99: 2345-2357.
- 6) Bressan M, Zanchetta M, Michieletto F, et al. La coronarografia in due popolazioni definite: a Padova ed a Cittadella. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 274-80.
- 7) Bengtson A, Herlitz J, Karlsson T, et al. The appropriateness of performing coronary angiography and coronary artery revascularization in a Swedish population. *JAMA* 1994; 271: 1260-5.
- 8) Bernstein SJ, Hilborne LH, Leape LL, et al. The appropriateness of use of coronary angiography in New York State. *JAMA* 1993; 269: 766-9.
- 9) Mozes B, Shabtai E. The appropriateness of performing coronary angiography in two major teaching hospitals in Israel. *Int J Qual Health Care* 1994; 6: 245-9.
- 10) Bressan M, Stritoni P, Razzolini, et al. Coronary angiography in a defined population: a pilot study of the residents of Padua. *Cardiologia* 1993; 38:225-9.
- 11) Bernstein SJ, Kosecoff J, Gray D, et al. The appropriateness of the use of cardiovascular procedures. British versus US perspectives. *Int J Technol Assess Health Care* 1993; 9: 3-10.
- 12) McGlynn EA, Naylor CD, Anderson GM, et al. Comparison of the appropriateness of coronary angiography and coronary artery bypass graft surgery between Canada and New York State. *JAMA* 1994; 272: 934-40.

- 13) Brook RH, Kosecoff JB, Park RE, et al. Diagnosis and treatment of coronary disease: comparison of doctors' attitudes in the USA and the UK. Lancet 1988; 1: 750-3.
- 14) Rubboli A, La Vecchia L, Casella G, et al. Appropriateness of the use of coronary angiography in a population of patients with ischemic heart disease. Ital Heart J.2001; 2: 696-701.

COMMENTO

La parola "appropriatezza" determina in molti di noi un rifiuto sistematico in quanto è seguita, in genere, dalle "linee guida" che in questo lavoro sono quelle dell'American College e dell'American Heart Association, del 1999.

Per noi, che ci troviamo di fronte, nel nostro ambulatorio del Territorio, un paziente coronaropatico che conosciamo bene o che vediamo per la prima volta, l'applicazione sistematica delle linee guida può essere impossibile o in molti casi comunque difficile.

In questo articolo si tratta di pazienti che sono stati sottoposti alla coronarografia, indagine dalla quale noi ci aspettiamo la "verità assoluta". Purtroppo non è così e gli autori hanno qui il coraggio di ammetterlo, tanto che la diagnosi certa si raggiunge solo nel 76% dei casi.

Gi autori del lavoro parlano subito della notevole presenza di falsi positivi e di falsi negativi ed accennano ad un tema, a nostro avviso, di grande interesse ma ancora poco a noi familiare anche se fascinioso: quello della malattia del microcircolo coronarico.

Ci viene spontaneo pensare che le possibilità terapeutiche degli ultimi anni con l'uso di farmaci più efficaci hanno modificato l'iter della malattia coronarica, specie a carico di vasi più grandi, mentre hanno consentito turbe del microcircolo, con modifiche della sintomatologia soggettiva, specie di quel paziente che sempre più spesso noi abbiamo di fronte nel nostro ambulatorio.

La bibliografia meriterà ulteriori aggiornamenti dato il tema in costante e rapida evoluzione.

Visualizzazione dell'arco aortico durante l'ecocardiografia transtoracica

Aortic arch visualization during routine transthoracic echocardiography

Alessandra Giamundo MD, Maria-Angela Losi MD, Carlo Di Nardo MD, Valentina Parisi MD, Fabio Pastore MD, Alessandra Scatteia MD, Mariella Prastaro MD, Ilaria Ronga BS, Grazia Canciello BHS, Sandro Betocchi MD.

Department of Clinical Medicine, Cardiovascular and Immunological Sciences, University Federico II of Naples, Italy

(*It. J. Practice cardiol.* 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

Aortic disease is an important cause of cardiovascular morbidity and mortality. In particular, aortic atheromas are a major source of cerebral and peripheral embolism (1) in absence of premonitors symptoms, and aortic arch atherosclerotic disease is probably the most frequent cause of embolic events in patients undergoing cardiac surgery and catheterization procedures.

The best way to visualize aortic arch and

descending aorta is certainly the transesophageal echocardiography; but it is impossible to screen all the patient attending cardiac catheterization or open-heart surgery with this procedure. Nowadays, transthoracic echocardiography is a widely used technique of harmonic imaging which combines good penetration with preserved resolution and excellent signal-to-noise ratio (2). In particular, the suprasternal approach is the most used imaging

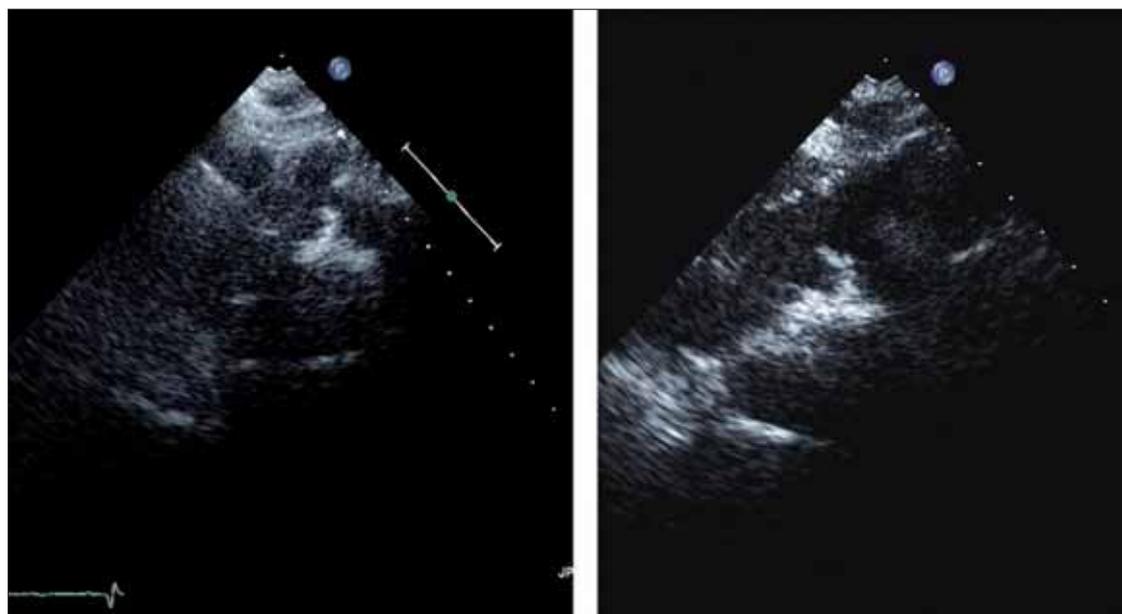


Figura 1: Suprasternal short axis (left panel) and long-axis (right panel) views showing a flail structure on the posterior aortic arch wall.

Key words:

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 24/04/2012
accettato il 10/10/2012

Corresponding author:

MARIA ANGELA LOSI,
MD, FESC
VIA S PANSINI, 5,
80131 NAPLES, ITALY
TEL AND FAX
+39.081.7462232
E-MAIL: LOSI@UNINA.IT

test in the detection and evaluation of aortic disease. In fact, in a study of Schwammenthal et al. (3) it was demonstrated that suprasternal harmonic imaging can reliably predict or exclude the presence of protruding arch atheromas in a sizable, consecutive group of patients. As a consequence, the suprasternal approach can be considered an excellent screening test, even in patients without suspected aortic disease, providing complimentary views of region which may be blind spots for TEE (for example, a portion of the aortic arch obscured by the left bronchus). Nevertheless, the recommendations about performing a suprasternal notch view during routine echocardiographic study are still unclear and often this approach is not performed. Although the American Association of Echocardiography recommends the visualization of aortic arch (4), the European guidelines remain ambiguous. Indeed, about this point, a report from the European Association of Echocardiography on standardization of performance, digital storage, and reporting of echocardiography studies consider that it might not always be required in adults (5).

Despite the European recommendations, performing a suprasternal approach as a part of routine echocardiogram, would be a good practice. We report the case of an asymptomatic 50-year-old woman who came to our echocardiographic laboratory, 7 months after a percutaneous transluminal coronary angioplasty procedure. Thanks to the suprasternal approach it was possible to discover a flail formation, on the infero-anterior face of the aortic arch, between brachiocephalic and left common carotid arterial emergency (Figure). Echocardiography had been requested to screen patient for a waiting

list of kidney transplantation. As a consequence, patient was referred to further imaging and eventually to treatment.

In conclusion, echocardiographers have to keep in mind the great power of suprasternal view to give a good visualization of the aortic arch, therefore endorsing the role of transthoracic echocardiogram as sensible screening test capable to detect aortic lesion in both patients already expectant cardiac surgery and patients in whom aortic disease is not suspected at all.

BIBLIOGRAFIA

- 1) The French Study of Aortic Plaques in a stroke group. Aortic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334:1216-21
- 2) Thomas JD, Rubin DN. Tissue harmonic imaging: why does it work? *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:803-8.
- 3) Schwammenthal E., Schwammenthal Y., Tanne D., Tenenbaum A., Garniek A., Motro M, et al. Transcutaneous detection of aortic arch atheromas by suprasternal harmonic imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1127-32
- 4) Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, Feigenbaum H, Forst DH, Fraser AG, et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:275-90.
- 5) Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, et al., on behalf of the European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:438-48.

COMMENTO

Mantenendo fede alla tradizione del nostro Giornale pubblichiamo solo in inglese questo articolo sulla "Visualizzazione dell'arco aortico durante l'abituale ecocardiografia transtoracica".

Il lavoro è molto interessante ed è stato accettato all'unanimità dal Comitato editoriale, d'altra parte nasce presso il Dipartimento di Clinica Medica e Scienze Immunologiche cardiovascolari dell'Università Federico II di Napoli.

Raccomandiamo ai nostri lettori, a parte la lettura del testo, l'attenta analisi visiva delle immagini allegate, che aiutano a valutare il potere della focalizzazione soprasternale per ottenere la migliore interpretazione delle anomalie dell'arco aortico, specie in quei pazienti destinati all'intervento chirurgico ed in quelli nei quali la malattia aortica non è evidente.

Rischio trombo embolico e nuovi anticoagulanti orali Focus sul dabigatran: si può migliorare la qualità della vita?

Thromboembolic risk and new oral anticoagulants Focus on dabigatran: can we improve the quality of life?

Gianni Sarasso

Cardiologo libero professionista (Novara)

Nonostante il fatto che le complicanze ischemiche periferiche della fibrillazione atriale siano frequenti e devastanti, l'impiego della terapia anticoagulante orale con warfarin o acenocumarolo è ancora largamente sottoutilizzato, sia per le oggettive difficoltà di monitoraggio ematologica, sia per il rischio ancora consistente di complicanze emorragiche.

Nuovi anticoagulanti orali alternativi sono stati studiati, nell'intento di ovviare a tali problemi. Finora solo il dabigatran, inibitore diretto della trombina, ha mostrato un sufficiente grado di affidabilità e sicurezza da poter essere impiegato nella pratica clinica quotidiana, senza necessità di monitoraggio ematologico.

Nel recente studio RE-LY, in pazienti con fibrillazione atriale e ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, il dabigatran somministrato in due dosaggi (in cieco, 110 mg o 150 mg*2 al giorno) ha dimostrato una sostanziale equivalenza di efficacia rispetto al warfarin (in aperto), a fronte di una minor incidenza di ictus ed emorragie maggiori.

Tra gli effetti collaterali minori del dabigatran, sono emersi principalmente la dispepsia, e solo con il dosaggio più alto (150 mg) una maggior incidenza di sanguinamenti gastrointestinali e di infarto miocardico.

Il dabigatran si propone come alternativa efficace e sicura al warfarin, in grado di semplificare di molto la terapia anticoagulante orale in pazienti con fibrillazione atriale, e conseguentemente di migliorare sensibilmente la qualità della vita di questi pazienti.

In spite of the fact that peripheral thromboembolism in atrial fibrillation is frequent and devastating, oral anticoagulants with warfarin are still largely underutilized, both because of the difficulties of hematologic monitoring and a significant risk of hemorrhagic complications.

To solve this kind of problems, new alternative anticoagulants have been studied. So far, only dabigatran, a direct thrombin inhibitor, has proved to be enough reliable and safe to be used in common clinical practice, avoiding the need of hematologic monitoring.

The recent RE-LY study, in patients with atrial fibrillation and high risk of thromboembolic complications, proved that the efficacy of dabigatran (blinded 110 mg or 150 mg b.i.d.) was similar to that of warfarin (open), but with significantly less incidence of thromboembolic complications or severe hemorrhages. Dyspepsia was the most common minor side effect. Only with the higher dosage (150 mg) slightly more gastrointestinal bleedings and myocardial infarctions were observed.

Dabigatran is therefore an effective and safe alternative to warfarin. It can simplify the monitoring of the oral anticoagulant therapy, and consequently improve the quality of life in a great number of patients.

Key words: thromboembolic risk, oral anticoagulants, dabigatran

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 18/7/2011
accettato il 10/2/2012

Corresponding author:
SARASSO GIANNI

VIA FERRANDI 3,
28100 NOVARA
TEL.: 0321.625155
EMAIL:
GIANNISARASSO@GMAIL.COM

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

Il rischio tromboembolico è stato da tempo riconosciuto come complicanza di diverse patologie sistemiche e polmonari. In ambito cardiologico, purtroppo si verifica ancora frequentemente nei pazienti con fibrillazione atriale (FA).

La fibrillazione atriale è infatti l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica (con una prevalenza dell'1.1-2.5% nella popolazione generale), riconosciuta come importante fattore di rischio indipendente di ictus ischemico tromboembolico, con un'incidenza significativamente alta, in media circa sei volte maggiore rispetto a quello di soggetti in ritmo sinusale. La FA è attualmente responsabile del 15-18% di tutti i casi di ictus, con un rischio annuale simile (2.6 – 3.3%) sia per i pazienti con FA parossistica che permanente (1-7). Alcuni sottogruppi di pazienti con FA sono più a rischio di altri. In particolare modo, l'età avanzata (>65 anni), l'ipertensione arteriosa, un precedente ictus ischemico e una ridotta funzione ventricolare sinistra sono stati riconosciuti da tempo come predittori certi ed indipendenti di ictus ischemico (1-7).

Le opzioni terapeutiche volte alla prevenzione di questa complicanza sono state estensivamente e comparativamente studiate nel corso degli ultimi decenni. I risultati migliori sono stati ottenuti con la terapia anticoagulante orale (TAO) mediante inibitori dell'azione della vitamina K (warfarin, acenocumarolo) (8-13): questi farmaci bloccano negli epatociti la riduzione della vitamina K-epossido a Vitamina K, per inibizione competitiva di talune epossido-reduttasi. La conseguenza è l'impedimento della carbossilazione dei fattori II, VII, IX e X e dunque in ultima analisi della loro attività. L'effetto è proporzionale alla dose di farmaco assunta.

Sono stati portati a termine numerosi trial di prevenzione primaria (AFASAK (8), BAATAF (9), CAFA (10), SPAF I (11), SPINAF (12)) ed uno di prevenzione secondaria (EAFT (13)) delle complicazioni tromboemboliche della FA. Dalla metanalisi di tali studi è emerso che la TAO con warfarin o acenocumarolo è in grado di ridurre in media il rischio di ictus ischemico del 62%, cioè del 2.7% annuo per la prevenzione primaria e dell'8.4% annuo per quella secondaria, a fronte di un rischio emorragico relativamente basso (incidenza annua di emorragie maggiori: 1.4% con il warfarin).

Risultati meno convincenti sono invece stati ottenuti con l'acido acetilsalicilico isolatamente, in combinazione con clopidogrel in confronto con la TAO o versus placebo. La riduzione relativa del rischio di ictus ottenuta con l'aspirina è stata in media solo del 10-20% (dalla metanalisi degli studi sopracitati (8-13)). Il divario di efficacia è risultato ancora più marcato, in favore della TAO, nei soggetti ad alto rischio di ictus ischemico.

Se consideriamo anche l'alta prevalenza della FA

nella popolazione generale comprendiamo come la prevenzione dell'ictus in questi pazienti costituisca ancora un obiettivo terapeutico assolutamente primario. Ma nonostante questi dati scientifici incontrovertibili, l'impiego della TAO è ancora largamente sottoutilizzato. E' stato stimato che circa 50000 ictus prevenibili annui avvengano per mancato o incompleto utilizzo della TAO e che dal 20 al 70% dei pazienti potenziali candidati alla TAO non venga trattato adeguatamente. Le ragioni di questa – apparentemente incomprensibile – reticenza all'impiego della TAO sono diverse ed articolate, spesso ripartite tra perplessità da parte del paziente stesso e dubbi da parte del medico di fiducia. Inoltre, i pazienti arruolati nei grandi trial non sempre rispecchiano quelli incontrati nel mondo reale, in quanto minuziosamente selezionati e seguiti poi con particolare attenzione.

La TAO è una terapia scarsamente maneggevole, con un ristretto range terapeutico, un'ampia variabilità dose-risposta, legata anche all'età; richiede perciò frequenti controlli dell'INR e la costante attenzione all'inserimento di altri farmaci o cibi potenzialmente interagenti. Da parte del paziente, le reticenze derivano soprattutto dalla percezione del rischio emorragico, dagli inconvenienti relativi al monitoraggio, dall'ignoranza o incapacità di mantenere un'adeguata dieta.

A causa di questi inconvenienti, e soprattutto nell'intento di rendere massima la protezione nei confronti dell'ictus e mantenere minima nello stesso tempo l'incidenza collaterale di emorragie maggiori, negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta verso due strade principali:

- 1) una più precisa caratterizzazione e stratificazione del rischio emorragico e di quello tromboembolico (La TAO è indicata sempre e comunque in pazienti con FA? Oppure è possibile optare per una terapia antiaggregante piastrinica in soggetti a basso rischio?).
- 2) ricerca di nuovi anticoagulanti orali più maneggevoli e sicuri, che non necessitano di periodici controlli ematologici, con effetto prevedibile e stabile, ma anche con basso rischio emorragico.

RISCHIO TROMBOEMBOLICO/EMORRAGICO

La stratificazione del rischio tromboembolico costituisce il punto iniziale per le successive decisioni terapeutiche: è facilmente determinabile, in base a dati anamnestici, clinici e consente la caratterizzazione della maggior parte dei pazienti con FA.

L'algoritmo utilizzato attualmente è il cosiddetto CHA₂DS₂-Vasc (14), evoluzione del precedente CHADS₂ (15) (Tabella I): In base a questo sistema a punteggio è da considerare candidato alla TAO un paziente con punteggio ≥ 2 , ed è inoltre meglio stra-

CHA2DS2Vasc	Punteggio	CHADS2	Punteggio
Insufficienza cardiaca	1	Insufficienza cardiaca	1
Iipertensione	1	Iipertensione	1
Età ≥ 75	2	Età ≥ 75	1
Diabete mellito	1	Diabete mellito	1
Ictus / TIA / TE	2	Ictus / TIA /TE	2
Malattia vascolare	1	<i>Punteggio massimo</i>	6
Età tra 65-74 anni	1		
Sesso femminile	1		
<i>Punteggio massimo</i>	10		

Tabella 1: Confronto tra due scores per la valutazione del rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Il CHA2DS2Vasc (14) ha sostituito il CHADS2 (15) per consentire una migliore stratificazione del rischio cardioembolico, includendo nel punteggio anche il sesso femminile, un'età più giovane e la presenza di malattia vascolare periferica. Inoltre, l'età più avanzata ha assunto un peso prognostico maggiore.

tificato, rispetto al precedente CHADS2, il soggetto a rischio embolico medio-basso. In effetti però i pazienti con rischio tromboembolico basso risultano una decisa minoranza (10%) e pertanto la TAO rimane la terapia di elezione nella maggior parte dei pazienti con FA che si incontrano nella pratica clinica quotidiana.

Anche il rischio emorragico è stratificabile con un sistema analogo. Attualmente è impiegato lo score HAS-BLED (16) (Tabella II), e nei casi in cui il rischio emorragico risulti elevato (punteggio > 2) e controindichi la TAO, viene consigliata l'aspirina isolatamente o in associazione con clopidogrel, che peraltro ha dimostrato un'efficacia inferiore a fronte di un rischio emorragico ancora significativo.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Negli ultimi anni sono stati individuati e studiati alcuni nuovi farmaci orali ad effetto anticoagulante, che non necessitano di monitoraggio ematologici. Essi sono principalmente:

- 1) inibitori del fattore Xa: fondaparinux (pentasaccaride sintetico che facilita in modo specifico l'inibizione del fattore Xa mediato dall'antitrombina III), idraparinux (derivato dal fondaparinux), rivaroxaban, edoxaban, apixaban, betrixaban.
- 2) inibitori diretti della trombina: irudina (polipeptide isolato dall'hirudo medicinalis), bivalirudina (polipeptide sintetico, produce a differenza del precedente un'inibizione reversibile della trombina); ximelagatran, argatroban e dabigatran (inibitori competitivi della trombina che si lega-

no in modo reversibile al sito catalitico dell'enzima).

Un iniziale interesse verso lo ximelagatran è stato suscitato dagli studi SPORTIF III (17) e SPORTIF V (18), che hanno dimostrato una sua non inferiorità nei confronti del warfarin, ma purtroppo un'eccessiva epatotossicità del farmaco ha spento, almeno temporaneamente, gli entusiasmi.

Il dabigatran è stato già utilizzato con successo nella prevenzione di fenomeni tromboembolici secondari a chirurgia traumatologica, ma solo recentemente è stato studiato anche in ambito cardiologico per la prevenzione dell'ictus nella FA (Studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) (19)).

In questo studio è stata impiegata la preparazione farmacologica commerciale (Pradaxa®) che contiene il dabigatran etexilato, profarmaco inattivo che dopo l'assorbimento viene convertito mediante idrolisi a dabigatran (La conversione è indipendente dall'intervento del citocromo P450). Il dabigatran è il principio attivo riscontrabile nel plasma. Esercita la sua azione come potente inibitore diretto e reversibile della trombina, inibendo sia quella circolante che quella legata al coagulo. Ha un'emivita di 12-17 ore, è escreto per l'80% per via renale ed ha una biodisponibilità del 6.5%. L'inizio dell'azione è rapido, l'effetto è sostenuto e non è influenzato dal tipo di cibo ingerito.

Il progetto RE-LY si proponeva di confrontare l'efficacia del dabigatran alla dose di 110 o 150 mg due volte al giorno (in cieco), rispetto al warfarin (in aperto) in pazienti con FA ed alto rischio di evento tromboembolico. Gli endpoints principali sono stati l'insorgenza di ictus (anche emorragici) o altri eventi

Patologia	Punteggio HAS-BLED
Iperensione (sistolica > 160 mmHg)	1
Alterazioni della funzione renale	1
Alterazioni della funzione epatica	1
Età ≥ 65 anni	1
Pregresso ictus	1
Pregressa emorragia	1
INR labile	1
Assunzione di altri farmaci	1
Assunzione di alcool	1

Tabella 2: Rischio di sanguinamento calcolato secondo il punteggio HAS-BLED¹⁶ nei pazienti con fibrillazione atriale. Un paziente a basso rischio emorragico è identificato da un punteggio ≤ 2.

tromboembolici sistemici. Il follow-up medio è stato di 2 anni, completato per il 99.9% dei pazienti.

Il modello statistico utilizzato è stato quello di non inferiorità rispetto al warfarin (mediante il modello di rischio proporzionale di Cox). Per essere soddisfatto il criterio di non inferiorità, il limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale del 97.5% doveva mantenersi sotto 1.46. Tutte le analisi si sono basate sul principio dell'intenzione al trattamento.

Sono stati arruolati, tra il 2006 ed il 2007, 18.113 pazienti provenienti da 951 centri clinici di 44 paesi. I pazienti sono stati dichiarati idonei se affetti da fibrillazione atriale, con alto rischio cardioembolico, cioè con almeno una delle seguenti patologie associate: pregresso ictus o TIA ischemico, frazione di eiezione ventricolare sinistra < 40%, scompenso in classe NYHA II entro i 6 mesi precedenti l'ingresso nello studio, età > 75 anni oppure età compresa tra 65 e 74 anni ma con diabete mellito, ipertensione arteriosa sistemica o coronaropatia. Sono stati invece esclusi pazienti con gravi valvulopatie, ictus recente, patologie associate con aumentato rischio emorragico, insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/m), epatopatie e gravidanza.

Durante il follow-up (in media di 2 anni) si è verificato l'evento primario (ictus o embolia sistemica) in 182 pazienti che assumevano 110 mg di dabigatran (1.53% per anno), 134 pazienti che assumevano 150 mg (1.11% per anno) e 199 pazienti in terapia con warfarin (1.69% annuo). Entrambi i dosaggi hanno confermato il criterio di non inferiorità rispetto al warfarin ($p < 0.001$). In particolare, il dosaggio di 150 mg è stato superiore al warfarin ($p < 0.001$), ma non

quello di 110 mg ($p=34$) che ha comunque soddisfatto il criterio di non inferiorità.

L'incidenza di ictus emorragico è stata dello 0.38% nel gruppo warfarin, dello 0.12% nel gruppo dabigatran con 110 mg ($p < 0.001$) e dello 0.10% nel gruppo dabigatran 150 mg ($p < 0.001$).

Per quanto riguarda gli end points secondari, la mortalità per tutte le cause è stata del 4.13% annuo nel gruppo warfarin, rispetto al 3.75% (gruppo dabigatran 110 mg, $p=0.13$) ed al 3.64% (gruppo dabigatran 150 mg, $p=0.051$). L'incidenza di infarto miocardico è stata dello 0.53% annuo con il warfarin; 0.72% nel gruppo dabigatran 110 mg ($p=0.07$), 0.74% nel gruppo dabigatran 150 mg ($p < 0.05$). L'incidenza di sanguinamento potenzialmente letale, intracranico e grave o minore è stata maggiore con il warfarin (1.8% per anno) rispetto al dabigatran (entrambi i dosaggi): 1.22% con il dosaggio di 110 mg ($p < 0.001$) e 1.45% con il dosaggio di 150 mg ($p < 0.05$). Tuttavia, si è verificata una maggior incidenza di sanguinamento gastrointestinale con dabigatran 150 mg rispetto al warfarin (1.51% vs 1.02%, $p < 0.001$). Il beneficio clinico netto (che include ictus, embolia sistemica, embolia polmonare, infarto miocardico, morte e sanguinamento grave) è stato significativamente migliore nel gruppo dabigatran 150 mg rispetto al warfarin ($p < 0.05$), analogo invece nel gruppo dabigatran 110 mg rispetto sempre al warfarin ($p=0.10$).

Rispetto al warfarin, nel gruppo dabigatran è stata significativamente superiore la comparsa di dispepsia (11% vs 5.8%, $p < 0.001$). La funzionalità renale che epatica invece non sono state alterate in modo significativamente più frequente, rispetto al warfarin.

COMMENTO ALLO STUDIO RE-LY

L'importanza di questo studio risiede nel fatto che per la prima volta è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza di un farmaco anticoagulante orale che non richiede un costante monitoraggio ematologico. Il dabigatran, alla luce dei risultati ottenuti, si sta confermando come una valida – se non l'unica – alternativa al warfarin nella prevenzione dello stroke cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale.

In sintesi, i risultati dello studio sono stati i seguenti:

- 1) 110 mg*2/die vs warfarin:
 - analogo protezione verso lo stroke o verso l'embolia sistemica
 - riduzione statisticamente significativa dello stroke emorragico
 - riduzione statisticamente significativa delle emorragie maggiori
 - riduzione statisticamente significativa dei sanguinamenti totali, minacciosi o intracranici

2) 150 mg*2/die vs warfarin:

- riduzione statisticamente significativa dello stroke o dell'embolia sistemica
- riduzione statisticamente significativa dello stroke emorragico
- riduzione statisticamente significativa della mortalità vascolare
- equivalenza verso le emorragie maggiori
- riduzione statisticamente significativa dei sanguinamenti totali, minacciosi o intracranici

Prima di trasferire questi risultati, sia pur di grande rilievo, nella pratica clinica quotidiana, è opportuno soffermarsi su un'analisi critica, che ovviamente non è intesa ad inficiare o sminuire il dati ottenuti, a ma porli nella loro giusta prospettiva, per ottenere da essi il massimo beneficio con il minor danno collaterale possibile.

L'effetto collaterale più frequente del dabigatran è stata la dispepsia, probabilmente perché la compressa per essere assorbita, necessita di un pH basso, per cui nella composizione farmacologica è stato aggiunto acido tartarico. Questo fatto ha causato e potrebbe causare l'intolleranza o l'interruzione della terapia da parte di una significativa quota di pazienti.

Con il dosaggio più alto di dabigatran si è verificato un aumento dell'incidenza di sanguinamenti gastrointestinali. Una possibile causa di ciò potrebbe risiedere nel fatto che proprio la necessità di mantenere un pH basso per favorire l'assorbimento del principio attivo abbia favorito il maggior rischio di sanguinamento con il dosaggio più elevato. L'utilizzo del dosaggio inferiore in questi casi potrebbe essere più sicuro, ma ancora non è stata fatta sufficiente chiarezza sulle modalità di impiego dell'uno nei confronti dell'altro dosaggio.

L'incidenza di infarto miocardico è stata maggiore con entrambi i dosaggi di dabigatran rispetto al warfarin. Questo dato non trova al momento ancora una spiegazione plausibile anche se potrebbe essere dovuto al fatto che il warfarin ha già dimostrato di esercitare una significativa protezione da eventi ischemici coronarici (20, 21).

Poiché il dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-glicoproteina, sono teoricamente possibili interazioni farmacologiche con farmaci inibitori di questo trasportatore (da segnalare amiodarone, rifampicina, claritromicina, ma soprattutto chinidina). L'effettiva rilevanza clinica di queste potenziali alterazioni deve peraltro essere ancora completamente chiarita, e nel frattempo è consigliata cautela in presenza di queste associazioni, impiegando eventualmente il dosaggio inferiore di dabigatran.

Si può comunque affermare che lo studio RE-LY ha stabilito con sufficiente affidabilità che il dabigatran è in condizioni di poter essere impiegato con ade-

guata efficacia, sicurezza e tollerabilità nelle categorie di pazienti studiati. È stato recentemente pubblicato un aggiornamento (22) delle linee guida del trattamento della fibrillazione atriale, che incorpora la seguente raccomandazione in Classe I, Livello di evidenza B:

Il dabigatran è utile come alternativa al warfarin, per la prevenzione dello stroke e della tromboembolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale parossistica o permanente, che abbiano fattori di rischio per lo stroke o l'embolia sistemica, con esclusione di quelli con protesi cardiache, o valvulopatia emodinamicamente significativa, con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 15 mL/m), o epatopatia avanzata con alterata funzione emocoagulativa di base).

In conclusione, possiamo affermare che il dabigatran, pur non affermandosi ancora come farmaco di prima scelta nel trattamento e nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche della fibrillazione atriale, si presenta a buon diritto come l'unica alternativa parimenti sicura ed efficace rispetto al warfarin, da prendere seriamente in considerazione (qualora il paziente sia anche disposto ad assumerne i costi) in situazioni cliniche dove l'impiego del warfarin aumenterebbe in modo inaccettabile le conseguenze emorragiche, ad esempio:

- difficile stabilizzazione e/o monitoraggio dell'INR, anche per scarsa compliance del paziente.
- alto rischio di stroke definito dal punteggio CHADS-Vasc
- comparsa di eventi embolici nonostante la terapia con warfarin

Da queste considerazioni emerge perciò tutta la potenzialità terapeutica del farmaco e, si spera, di tutta una nuova categoria di farmaci, in grado in un prossimo futuro di migliorare veramente la qualità della vita di pazienti che diventeranno sempre più numerosi, in relazione all'allungamento della vita media, sia in termini di benessere quotidiano con l'eliminazione della schiavitù del monitoraggio ematologico, sia in termini di libertà da complicanze devastanti sul piano fisico e psicologico. Soltanto allora potremo parlare anche di un miglioramento del rapporto costo/beneficio del farmaco, oggi purtroppo ancora tutto a sfavore del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Stewart S, Hart CL, Hole DJ et al: Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-521.
- 2) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.

- 3) Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al: Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
- 4) Lip GY, Golding DJ, Nazir M et al: A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997;47:285–289.
- 5) Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al: Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.
- 6) Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al: Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.
- 7) Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL: Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539.
- 8) Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al: Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9
- 9) [No Authors listed]: The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11
- 10) Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll. Cardiol.* 1991;18:349-55
- 11) [No Authors listed] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-39
- 12) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KC, et al: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veteran affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators. *New Engl J Med* 1992;327:1406-12
- 13) Koudstaal Pj: European Atrial Fibrillation Study. *Lancet* 1993;342:1255-62
- 14) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY: Guidelines for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429
- 15) Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al: Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287-92
- 16) Pipters R, Lane A, Nieuwlaat R, et al: A novel user-friend-

COMMENTO

Utilizzare un nuovo farmaco, cioè una nuova molecola, per sconfiggere la malattia o comunque ridurre i sintomi che disturbano la qualità di vita del nostro paziente, è sempre stato l'obiettivo primario dell'arte medica.

Infatti uno degli aforismi d'Ippocrate recita: "Divinum est sedare dolorem".

Tuttavia, la lunga storia della ricerca in medicina è piena di nuovi farmaci, non solo inutili, ma anche dannosi. Possiamo fare riferimento, nei primi anni del 900, al Radithor, specialità realizzata negli Stati Uniti alla fine degli anni '20 che prodotto dal Bailey Radium Laboratory, nel New Jersey, si rivelò, nel giro di pochi anni dannosa e provocò la morte di alcune decine di migliaia di persone e costituì il primo esempio di farmaco altamente pericoloso, tanto da indurre l'FDA a intimarne all'azienda di interromperne la vendita (1).

Anche in Italia ed ovviamente anche in Cardiologia abbiamo avuto la messa in commercio e l'utilizzazione di parecchie molecole se non dannose poco efficaci; i cui effetti collaterali sono stati spesso faticosi da sopportare da coloro che ne hanno fatto uso.

Ai primi del '900 ebbe inizio, specie in Gran Bretagna, lo sviluppo dei trial clinici con la raccolta dei dati forniti da medici con attività prevalente al di fuori degli Ospedali con riferimento all'uso di alcuni farmaci da loro utilizzati.

Questo modello osservazionale del rapporto farmaco-malato si è molto sviluppato dall'inizio degli anni '70, per merito del Brithisc Medical Council che ha dato vita alle ricerche di fase IV, cioè agli studi condotti dopo la commercializzazione del farmaco finalizzati a confermarne la sicurezza e la tollerabilità.

L'ANCE ha avuto un ruolo fondamentale in questo campo in quanto dall'inizio degli anni '80 ha condotto numerosi studi osservazionali di Fase IV o di Farmacovigilanza. La Fase IV si pone come obiettivo la ricerca degli effetti farmacologici in termini di effetti previsti (buoni o cattivi), di compliance, di costo beneficio, di iatrogenicità, specie nei trattamenti associati, oggi sempre più diffusi e non previsti nelle fasi di studio II e III.

Questo lavoro è una sintesi che illustra i risultati dello studio RE-LY in maniera chiara ed accessibile. Riteniamo sia utile per il cardiologo di territorio conoscere questo tipo di farmaci che certamente avranno un importante ruolo nella terapia della fibrillazione atriale non valvolare (e sottolineiamo che attualmente l'indicazione è solo in quella non valvolare). Successivamente si dovrà chiedere all'autore una più ampia integrazione sugli studi effettuati su altri farmaci simili.

1) Macklis, R M, Radithor and the era of Mild Radium Therapy, *JAMA*; 264 (5):614-8, 1990

-
- ly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients. The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100
- 17) Olsson SB, for the Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.
 - 18) Albers GW, Diener HC, Frison L, et al, for the SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293: 690-8.
 - 19) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al, for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
 - 20) Smith P, Arnesen H, Holme I: The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-52.
 - 21) Iorio A, Guercini F, Ferrante F, Nenci GG: Safety and efficacy of ximelagatran: meta-analysis of the controlled randomized trials for the prophylaxis or treatment of venous thromboembolism. *Curr Pharm Des* 2005;11:3893-918.
 - 22) Practice Guidelines - 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial.

Diagnosi e terapia della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica dopo infarto miocardico

Diagnosis and treatment of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction

Laura Ajello, Egle Corrado, Giuseppe Coppola, Fabio Fazzari, Cinzia Nugara, Alfonso Lo Presti, Antonino Rotolo, Pasquale Assennato

Università degli Studi di Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Unità Operativa di Cardiologia.

L'incremento della sopravvivenza dopo infarto miocardico acuto, importante successo conseguito grazie ai moderni presidi terapeutici, ha fatto sì che siano in aumento i casi di pazienti affetti da insufficienza cardiaca accompagnata dal rilievo strumentale di disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Il riconoscimento tempestivo e la terapia precoce dello stadio preclinico della disfunzione ventricolare sistolica sinistra, costituisce l'occasione per migliorare la prognosi dei pazienti e ridurre il cospicuo consumo di risorse richiesto dalla gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca conclamata.

The increased survival after acute myocardial infarction induced an increase in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. Early detection and treatment of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction gives the chance to improve outcomes and to reduce costs due to the management of patients with overt heart failure.

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

Nonostante i progressi nella gestione complessiva dei pazienti affetti da infarto miocardico acuto, il 46% delle donne e il 22% degli uomini va incontro ad un'insufficienza cardiaca clinicamente evidente nel giro di circa sei anni (1). Circa il 40% dei pazienti con infarto miocardico presentano una disfunzione ventricolare sinistra con o senza manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca (2) e queste alterazioni strutturali hanno chiare ripercussioni sulla qualità della vita, sulla capacità funzionale e sui tassi di ospedalizzazione e mortalità.

Considerata l'alta frequenza di sopravvivenza dopo infarto miocardico e l'elevata incidenza di disfunzione ventricolare sinistra, l'individuazione dei pazienti a rischio di insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico acuto dovrebbe costituire una priorità.

Molti pazienti sopravvissuti all'infarto miocardico possono non evidenziare segni e sintomi di insufficienza cardiaca ma possono essere gravati da una disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica inquadrata nello stadio B (figura 1) dell'insufficienza cardiaca secondo la classificazione delle Linee guida ACC/AHA del 2005 (3). La disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica spesso non viene diagnosticata e, quindi, non trattata anche se la mortalità e morbilità sono simili a quelle dell'insufficienza cardiaca clinicamente evidente (3). Inoltre, la disfunzione ventricolare sinistra misconosciuta conferisce a questi pazienti un più elevato grado di rischio perché ignari della prognosi che questa patologia comporta.

Scopo di questa relazione è presentare dati che supportino un precoce riconosci-

Key words:
heart failure, ventricular remodeling, myocardial infarction

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 19/2/2011
accettato il 2/3/2012

Corresponding author:

LAURA AJELLO

VIA DEL VESPRO 129,
90127 PALERMO
EMAIL: LAJELLO@LIBERO.IT

mento diagnostico di questa affezione ed un approccio terapeutico tempestivo oltre che aggressivo.

EPIDEMIOLOGIA

Nel mondo occidentale la malattia coronarica è la causa più comune di disfunzione ventricolare sinistra e di insufficienza cardiaca (4). La cardiopatia ischemica è il fattore eziologico principale in circa il 61% dei pazienti con segni e sintomi lievi o marcati di insufficienza cardiaca (5). Nello studio SAVE, la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica era presente nel 58% dei pazienti dopo infarto miocardico (6). I dati sulla prevalenza dell'insufficienza ventricolare sinistra asintomatica dopo infarto miocardico sono limitati. Alcuni dati dimostrano che soltanto nel 60% dei pazienti affetti da infarto miocardico viene sistematicamente valutata la funzione ventricolare sinistra (7). In un'analisi di 33 studi sull'insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico realizzati dal 1978 al 2000, Hellermann et al (8) hanno riscontrato che l'incidenza di insufficienza cardiaca era riportata solo in pochi casi e che anche in questi casi non erano riportati i criteri diagnostici presi in considerazione. Se viene usata la classe Killip come riferimento, allora i pazienti con una disfunzione ventricolare sinistra asintomatica dovrebbero essere considerati nell'ambito della classe Killip 1 (assenza di reperto rantolare polmonare, toni cardiaci di galoppo, pressione venosa giugulare elevata, edema polmonare, shock cardiogeno). Il registro dello studio TRACE (9), uno studio randomizzato in cui venivano messi a confronto pazienti affetti da infarto miocardico trattati con trandolapril o con placebo, ci fornisce i dati tra i più esaurienti per esaminare l'incidenza di disfunzione ventricolare sinistra sistolica dopo infarto miocardico. I ricercatori dello studio TRACE hanno riscontrato la disfunzione ventricolare sinistra nel 39% dei casi, e solo nel 74% di questi erano presenti sintomi clinicamente evidenti.

Inoltre, soltanto nel 30% di tutti i pazienti era possibile documentare la coesistenza di insufficienza cardiaca clinica e disfunzione sistolica ventricolare sinistra mentre il 54% dei pazienti mostravano insufficienza cardiaca in assenza di disfunzione sistolica ventricolare; una condizione quindi di insufficienza cardiaca con funzione sistolica preservata. Nel 64% dei casi l'insufficienza cardiaca associata alla disfunzione sistolica si manifesta nei primi giorni dopo l'infarto miocardico. I risultati dello studio TRACE sono stati confermati da altri registri e dagli studi osservazionali di comunità in cui l'incidenza di insufficienza cardiaca di nuova insorgenza è risultata del 22%-48% con una media del 37% (8).

Importanti osservazioni provengono dall'analisi dei dati del sottostudio ecocardiografico del GISSI-3 (10) effettuato in pazienti dopo infarto miocardico. Usan-

do il volume telediastolico (VTD) come indicatore di rimodellamento sono stati sottolineati i seguenti risultati:

- 1) nel periodo intercorrente tra le 24-48 ore dopo l'insorgenza dei sintomi e la dimissione ospedaliera, il VTD diminuiva nel 26% dei casi, era stabile nel 23%, aumentava modestamente nel 32% e nel 19% dei pazienti aumentava > 20% (rimodellamento precoce)
- 2) nel periodo intercorrente tra la dimissione ospedaliera e i sei mesi dopo l'infarto, il VTD diminuiva nel 31% dei casi, era stabile nel 25%, aumentava modestamente nel 26% ed aumentava > 20% nel 16% dei casi (rimodellamento severo tardivo)
- 3) l'incremento del VTD durante la degenza non era predittivo del successivo rimodellamento mentre, il rimodellamento tardivo, che spesso si manifestava in assenza di un incremento dei volumi ventricolari durante il periodo di degenza ospedaliera, risultava associato con un progressivo deterioramento della funzione ventricolare globale e con una più estesa dissinergia parietale (10).

Predittori dell'espansione dell'area infartuale e del rimodellamento ventricolare includevano l'estensione dell'infarto, l'infarto con onde Q elettrocardiografiche, la localizzazione anteriore, la mancanza ricanalizzazione dell'arteria coronarica colpevole e l'elevata pressione intraventricolare. Alcuni dati del GISSI-3 (11) sottolineano che le modificazioni seriate dell'ECG, particolarmente il comportamento delle onde T, possono predire il rimodellamento postinfartuale. La mancanza di regressione della negatività delle onde T o la tardiva comparsa di onde T negative risultavano correlate con una minore frequenza di recupero delle anomalie contrattili, con volumi ventricolari maggiori e con il progressivo deterioramento della funzione ventricolare; invece, la normalizzazione di onde T negative risultava correlata al recupero funzionale di aree di miocardio vitale e, come predittore delle modificazioni della funzionalità del ventricolo sinistro, risultava più utile delle modificazioni del complesso QRS.

PROGNOSI

Al contrario dei pazienti sopravvissuti all'episodio infartuale senza insufficienza cardiaca e disfunzione ventricolare sistolica, quelli affetti da insufficienza cardiaca e disfunzione ventricolare sono a più alto rischio di eventi avversi come rottura cardiaca, arresto cardiaco, ictus cerebrale, ospedalizzazione prolungata, aritmie ventricolari, reinfarto miocardico, morte improvvisa e mortalità per tutte le cause (12,13). Nello studio SAVE, i ricercatori hanno specificata-

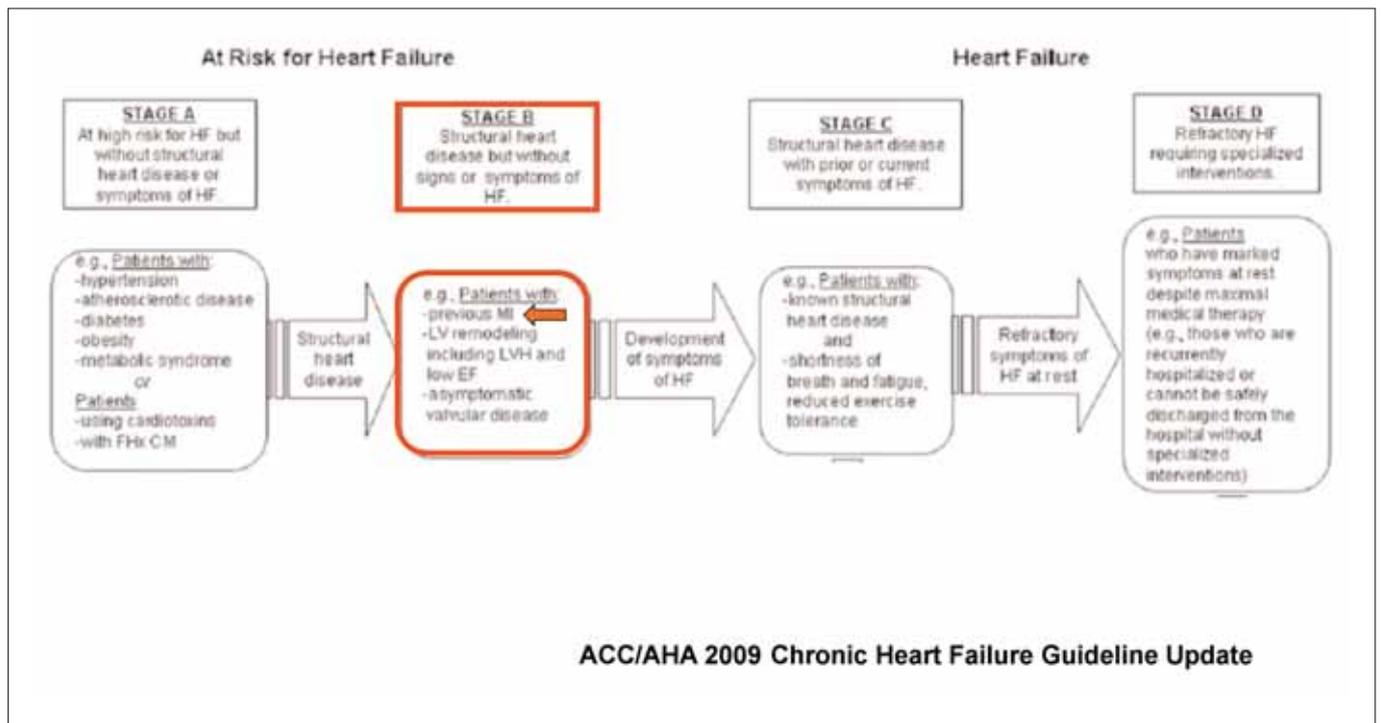


Figura 1: stadiazione dell'insufficienza cardiaca.

mente arruolato soltanto pazienti con infarto miocardico acuto e disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica che sono stati poi controllati per un periodo di 3,5 anni. Nel 16% dei pazienti trattati con placebo, sopravvissuti alla fase acuta dell'infarto miocardico e con una frazione di eiezione (FE) di $\leq 40\%$, venivano evidenziati segni di insufficienza cardiaca. Inoltre il 16% di tutti i pazienti trattati con placebo hanno presentato una riduzione significativa della FE (almeno nove punti in termini assoluti). La mortalità dei pazienti nel braccio trattato con placebo era del 25% (12% entro il primo anno). Anche lo studio VALIANT ha contribuito alla conferma che la disfunzione sistolica dopo infarto miocardico è correlata con una incidenza elevata di morte improvvisa. Più della metà dei decessi classificati come morte improvvisa o arresto cardiaco avvenivano nei pazienti sopravvissuti alla fase acuta dell'infarto miocardico con una FE $\leq 30\%$ (14).

FISIOPATOLOGIA

Nella disfunzione sistolica ventricolare sinistra dopo infarto miocardico, l'infarto miocardico è l'evento che dà inizio al declino dell'attività contrattile (figura 2) e che porta alla riduzione della FE spesso dopo mesi o anni dopo l'evento infartuale. Il tentativo di compenso viene attivato tramite il sistema nervoso

adrenergico, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema delle citochine. Questi meccanismi possono essere da una parte così efficaci da garantire una buona funzionalità globale cardiaca e l'asintomaticità del paziente ma, al tempo stesso, la loro attivazione prolungata comporta un danno secondario del ventricolo sinistro tramite un rimodellamento che sfocerà nell'insufficienza cardiaca clinicamente manifesta (15).

Si ritiene attualmente che la norepinefrina, l'angiotensina II, l'endotelina, l'aldosterone e il fattore necrotico tumorale siano implicati come molecole biologicamente attive che contribuiscono al passaggio dallo stadio B dell'insufficienza cardiaca allo stadio C; tuttavia il ruolo principale è riconosciuto all'attivazione adrenergica sia nel tentativo positivo di compenso inotropo e cronotropo, sia negli effetti negativi sul rimodellamento ventricolare producendo l'ipertrofia miocellulare, la vasocostrizione e l'apoptosi. In aggiunta, la progressione della malattia ventricolare sinistra potrebbe essere correlata all'esaurimento degli effetti benefici dei vasodilatatori endogeni come l'ossido nitrico, i peptidi natriuretici e altri e alla modificazione della morfologia del ventricolo sinistro. Infatti, l'incremento del volume ventricolare con la modificazione della forma del ventricolo sinistro da ellittica a sferica che coinvolge anche i segmenti miocardici non infartuati, comporta l'incremento dello stress di parete telediastolico (postcarico) con un au-

mento del lavoro sistolico e decremento della portata cardiaca. Un'elevata pressione di riempimento ventricolare sinistra nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica è correlata con una FE inferiore ed è predittore indipendente di mortalità e/o di insufficienza cardiaca clinicamente evidente (6). Così l'attivazione neuro-ormonale porta ad un'ulteriore perdita di miociti e all'ulteriore peggioramento della disfunzione sistolica promuovendo un ulteriore rimodellamento, una maggiore attivazione neuro-ormonale e l'ulteriore danno funzionale. Al contrario bloccare l'attivazione neuro-ormonale, nella disfunzione sistolica ventricolare sinistra, non favorisce il processo di rimodellamento responsabile della progressiva dilatazione del ventricolo sinistro e del declino della funzione ventricolare.

Numerosi studi clinici (16,17,18) hanno evidenziato l'importanza clinica del progressivo rimodellamento ventricolare sinistro, attivo anche dopo anni dall'iniziale lesione ischemica. Infine certi fattori specifici del paziente come l'età anziana, il diabete l'ipertensione arteriosa, sono correlati al processo di rimodellamento ventricolare sinistro dopo infarto miocardico (19).

DIAGNOSI

L'assenza di segni e sintomi di insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico può portare al mancato tempestivo riconoscimento della disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica e alla omissione di terapie efficaci nel prevenire la progressione dell'insufficienza cardiaca. Il razionale che è fondamento della necessità di una diagnosi tempestiva e precoce di disfunzione sistolica ventricolare sinistra, è duplice. La diagnosi precoce è importante perché studi randomizzati hanno dimostrato che una terapia farmacologica appropriata può significativamente migliorare la prognosi. Lo studio SOLVD prevenzione ha dimostrato (21) che, a tre anni, il trattamento con ACE inibitori riduce l'incidenza di mortalità o insufficienza cardiaca clinicamente evidente rispetto al placebo (30% e 39% rispettivamente) e che il vantaggio viene mantenuto nel tempo (22) (a dodici anni rispettivamente 37% e 42%). Il secondo razionale è che la prognosi è peggiore se una terapia efficace è iniziata dopo lo sviluppo di una insufficienza cardiaca clinicamente conclamata. Lo studio SOLVD trattamento, pur confermando il beneficio dell'enalapril rispetto al placebo, ha dimostrato che l'incidenza della mortalità a due anni, era del 20% paragonata al 25% del gruppo placebo (23) (rispetto al 30% di incidenza dell'endpoint combinato morte o insufficienza cardiaca clinicamente evidente, nei pazienti in terapia con enalapril dello studio SOLVD prevenzione). Il rilevamento della frazione di eiezione dopo infarto

miocardico, quindi, è di fondamentale importanza ed è ritenuto attualmente uno dei più importanti indicatori di qualità nel trattamento dell'infarto miocardico acuto (20). Tale rilievo può essere effettuato tramite la metodica angiografica, radionuclidica o tramite risonanza magnetica nucleare ma è quella ecografica la metodica di scelta per la sua diffusione, innocuità e relativo basso costo. E' tuttora dibattuto quale limite di FE ventricolare sinistra scegliere (9,14,22) ($\leq 35\%$ o $\leq 40\%$) per l'identificazione della disfunzione ventricolare sinistra anche se è stata chiaramente dimostrata il rapporto di relazione inversa tra diminuzione della FE ventricolare sinistra e mortalità. Sebbene non possa essere considerato un sostituto per la definizione quantitativa della funzione ventricolare sinistra, la determinazione plasmatica del peptide natriuretico (BNP) è utile per la diagnosi di insufficienza cardiaca e per predire la disfunzione sistolica ventricolare sinistra e il rimodellamento dopo infarto miocardico (24,25). Tuttavia non è, attualmente, chiaro il possibile ruolo sostitutivo o prognostico incrementale della determinazione dei peptidi natriuretici rispetto alla definizione della FE dopo infarto miocardico acuto, soprattutto perché il beneficio terapeutico, di cui si discuterà successivamente, è legato alla dimostrazione di una FE $\leq 35\%$ -40%.

TERAPIA

L'attuale approccio terapeutico per preservare la funzione miocardica nella fase acuta dell'infarto miocardico acuto è ispirato al tentativo di aumentare la frequenza di pervietà dell'arteria coronarica colpevole e di ridurre l'area infartuale iniziale tramite l'uso precoce di aspirina e la terapia ripercussiva e di prevenire o rallentare il rimodellamento ventricolare e il deterioramento tardivo della funzione cardiaca con gli ACE inibitori e possibilmente i betabloccanti (26-29). Questo approccio terapeutico è, inoltre, associato ad una maggiore sopravvivenza (9,14,18,21,30,31).

ACE Inibitori - Due grandi studi clinici, il SAVE e il TRACE, hanno dimostrato che la terapia a lungo termine con ACE inibitori in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica, iniziata precocemente dopo infarto miocardico, ritarda l'insorgenza di insufficienza cardiaca sintomatica e può migliorare la sopravvivenza. Nello studio SAVE (14) si otteneva a 42 giorni una riduzione del 19% della mortalità totale (20% e 25% rispettivamente nei pazienti trattati con captopril e placebo), la riduzione del 21% della mortalità cardiovascolare e del 37% del rischio di sviluppare insufficienza cardiaca sintomatica. Nello studio TRACE (9), a distanza di 2-4 anni, si otteneva la riduzione della mortalità totale (del 22%), della morte improvvisa (del 24%) e della pro-

gressione verso l'insufficienza cardiaca severa (del 29%). Numerosi studi hanno valutato l'efficacia di una precoce terapia con ACE inibitore (con inizio in prima giornata) in tutti i pazienti con un infarto miocardico anteriore, pazienti che sono a rischio più alto di disfunzione ventricolare. L'efficacia di questo approccio sembra dipendere da una terapia riperfusiva efficace. Lo studio SMILE (32) ha valutato l'efficacia della terapia precoce con ACE inibitore in pazienti con infarto anteriore, non sottoposti a terapia riperfusiva, ottenendo, rispetto al placebo, l'effetto precoce (nei 45 giorni dall'inizio della terapia) di una riduzione dell'endpoint primario (morte ed insufficienza cardiaca severa) dal 10,6% al 7%, effetto principalmente dovuto alla riduzione dell'insufficienza cardiaca. Ad un anno il vantaggio in termini di mortalità risultava significativo (riduzione dal 14% al 10%). Il meccanismo del beneficio precoce non è chiaro; potrebbero contribuire sia l'effetto cardioprotettivo dell'ACE inibizione sia il blocco precoce degli effetti deleteri dell'attivazione neuro-ormonale. In una metanalisi (33) di tre studi sui pazienti con infarto acuto anteriore trattati con terapia fibrinolitica, il

trattamento precoce con ACE inibitore non influenzava il volume sistolico o diastolico della globalità dei pazienti mentre nel sottogruppo dei pazienti in cui la terapia riperfusiva si era dimostrata inefficace (quindi un gruppo di pazienti sovrapponibili a quelli dello studio SMILE a più alto rischio di disfunzione ventricolare sinistra), la dilatazione ventricolare sinistra risultava sensibilmente attenuata dalla terapia con ACE inibitore.

Sartani - Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatici. Nonostante l'assenza di dati definitivi, basandosi sui risultati degli studi CHARM-Alternative Val-HeFT e su considerazioni fisiopatologiche e cliniche, è ragionevole usare un sartano in caso di intolleranza agli ACE inibitori. Non è raccomandato l'uso combinato di ACE inibitori e sartani in questa popolazione (34).

Betabloccanti - I farmaci betabloccanti sono somministrati alla maggior parte dei pazienti dopo infarto miocardico indipendentemente dalla valutazione



Figura 2: La complessa fisiopatologia della disfunzione sistolica ventricolare sinistra dopo infarto miocardico (16).

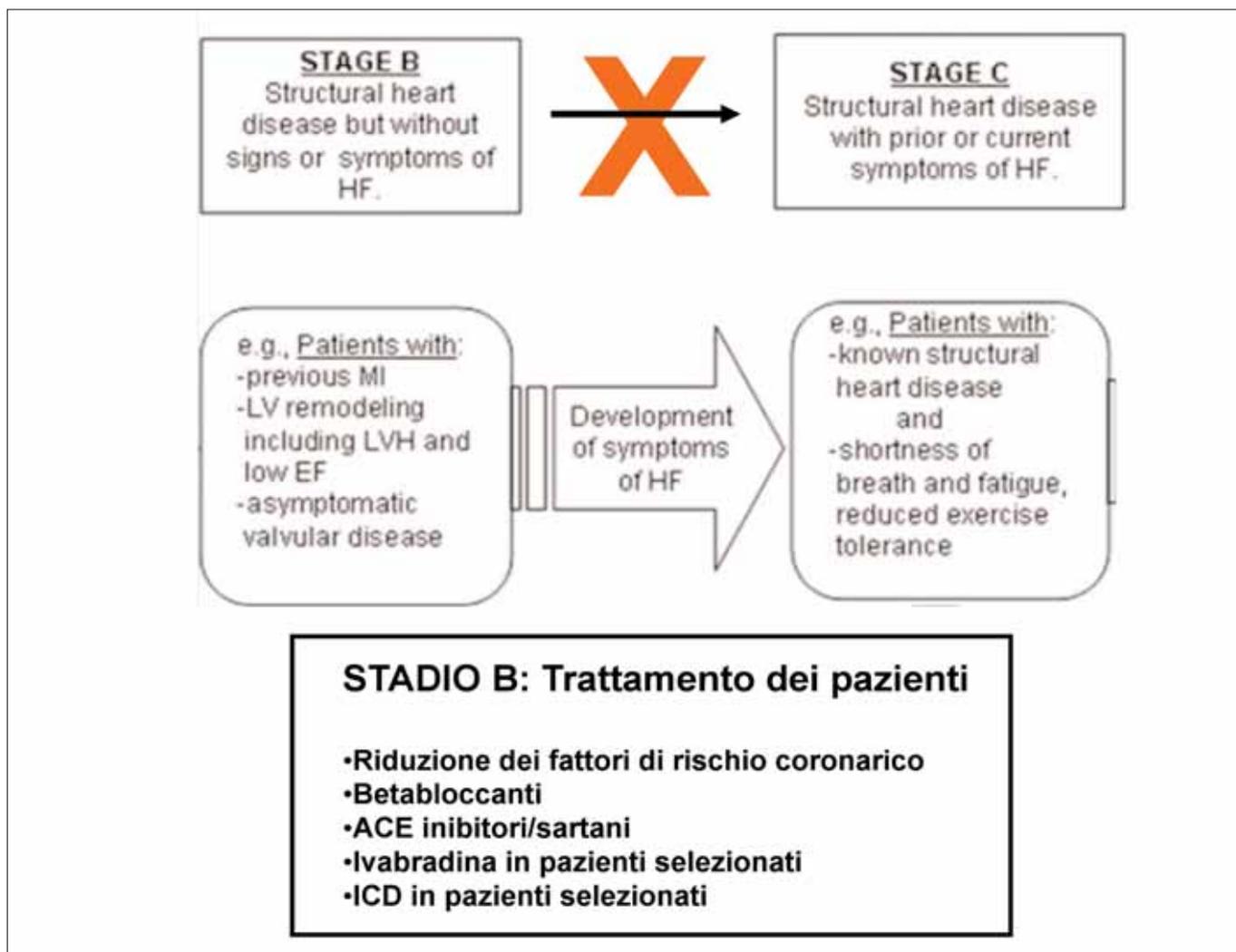


Figura 3: Terapia farmacologica e non farmacologica nello stadio B dell'insufficienza cardiaca (3).

della funzione ventricolare sinistra perché dimostratisi utili nel migliorare la sopravvivenza e nel ridurre l'incidenza di morte improvvisa e di reinfarto. Il loro ruolo specifico, nell'ambito della disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica dopo infarto miocardico, è meno chiaro. Il possibile beneficio dei betabloccanti combinati con gli ACE inibitori è stato suggerito da uno studio prospettico randomizzato, lo studio CAPRICORN (18), e da un'analisi retrospettiva dello studio SAVE (30). In pazienti con FE \leq 40% dopo infarto miocardico acuto (la maggioranza dei quali asintomatici), il trattamento con carvedilolo rispetto al placebo non riduceva significativamente, a distanza di 1,3 anni, l'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari (35% e 37% rispettivamente), ma vi era una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause nei pazienti in terapia con carvedilolo (12% e 15% rispettivamente) e dell'endpoint secondario di mortalità cardiovascolare e infarto miocardi-

co non fatale (3% e 6% rispettivamente). Nello studio SAVE, l'analisi retrospettiva dei pazienti in terapia con betabloccante ha dimostrato la riduzione della mortalità cardiovascolare ad un anno (13% rispetto al 22% dei pazienti senza terapia betabloccante) e la riduzione dell'incidenza di insufficienza cardiaca conclamata (17% e 23% rispettivamente). Infine, nello studio REVERT (35), i pazienti in terapia con betabloccante, evidenziavano una significativa riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro ed un significativo incremento della FE ventricolare sinistra. I betabloccanti in associazione con gli ACE inibitori sono probabilmente efficaci anche nei pazienti anziani con disfunzione sistolica ventricolare sinistra sintomatica, anche se questi pazienti hanno, nel mondo reale, una probabilità più bassa di ricevere questa terapia rispetto ai pazienti più giovani. Sebbene non vi sia alcuno studio prospettico, un'analisi retrospettiva (36) in pazienti anziani con disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale ha dimostrato il beneficio di

questa associazione rispetto all'uso isolato di uno dei due farmaci.

Antagonisti dell'aldosterone - Sebbene sia stata dimostrata l'utilità di questi farmaci nel diminuire la morbilità e mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca clinicamente manifesta, non vi sono attualmente dati sostanziali per raccomandarne l'uso nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica (34). Sono in corso studi sull'utilità di questi farmaci ai fini del rallentamento del processo di rimodellamento ventricolare.

Digossina - Lo studio DIG (37) non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di mortalità tra i pazienti affetti da insufficienza cardiaca in terapia con digitale e quelli trattati con placebo, ma soltanto la riduzione significativa della sintomatologia e dell'ospedalizzazione. Quindi nei pazienti asintomatici, non è raccomandato l'uso della digitale anche per un possibile ruolo aritmogeno specialmente nelle donne (38).

Altri farmaci - Non vi sono studi che documentino il beneficio di diuretici, nitrati, calcioantagonisti nei pazienti asintomatici affetti da disfunzione sistolica ventricolare sinistra postinfartuale. Lo studio BEAUTIFUL (39), effettuato in una popolazione di pazienti con cardiopatia ischemica cronica (circa il 90% con pregresso infarto miocardico) e disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica ($FE \leq 40\%$) in terapia medica ottimale, non ha evidenziato il vantaggio della somministrazione aggiuntiva dell'ivabradina per quanto riguarda l'endpoint primario ma, soltanto nel sottogruppo con frequenza cardiaca > 70 /minuto, ha dimostrato la riduzione dei ricoveri ospedalieri per infarto miocardico fatale e non fatale e la frequenza di rivascolarizzazione coronarica.

Terapia non farmacologica - Sebbene la terapia farmacologica ottimale comporti un sostanziale beneficio in termini di mortalità, pure il rischio di morte nei pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra rimane inaccettabilmente elevato. I sopravvissuti alla fase acuta dell'infarto miocardico con disfunzione sistolica sono gravati da una mortalità a 4-5 anni $\geq 20\%$ e approssimativamente un terzo di questi decessi sono dovuti a morte improvvisa (40). Nello studio MADIT-II (41), in 1232 pazienti (461 asintomatici) con un pregresso infarto miocardico (almeno un mese prima) ed una FE ventricolare sinistra $< 30\%$, i pazienti sottosti a terapia medica ottimale ed impianto di defibrillatore (ICD) evidenziavano, a 20 mesi, una riduzione del 31% della mortalità rispetto ai pazienti trattati esclusivamente con terapia medica ottimale. I pazienti asintomatici beneficiavano dell'impianto del ICD nella stessa misura dei pazienti

sintomatici. Lo studio DINAMIT (42) (in pazienti con infarto miocardico ed una FE ventricolare sinistra $\leq 35\%$ ed una diminuita variabilità della frequenza cardiaca) ha dimostrato che l'impianto precoce di ICD (tra 6 e 40 giorni dopo l'evento infartuale) non comportava alcun vantaggio sulla mortalità totale perchè la riduzione della morte aritmica era più che compensata dai decessi per cause non aritmiche. Le attuali Linee Guida Europee (43) raccomandano, sulla base di questi studi, l'impianto di ICD nei pazienti, anche asintomatici, con disfunzione ventricolare sinistra (FE da $\leq 30\%$ a 35%), almeno dopo 40 giorni dall'evento infartuale e dopo tre mesi da una terapia di riperfusione efficace dell'infarto miocardico per permettere il possibile recupero delle zone ancora vitali dei segmenti miocardici.

L'utilità della terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica, non è stata valutata con grandi studi clinici specifici. Gli studi REVERSE e MADIT-CRT hanno valutato il problema in pazienti in classe funzionale NYHA I-II. I pazienti in classe funzionale NYHA I erano scarsamente rappresentati (rispettivamente il 18% e il 15%) ed, inoltre, non è chiaro quanti di essi fossero stati in passato sintomatici. Nello studio REVERSE (44) si osservava una tendenza ad un minore vantaggio conferito dalla CRT nei pazienti in classe funzionale NYHA I rispetto a quelli in NYHA II. Nello studio MADIT-CRT (45) non vi era una significativa riduzione degli eventi nei pazienti in classe NYHA I. Attualmente, quindi, le Linee Guida non raccomandano la CRT nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica (46).

* * *

I pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra dopo infarto miocardico costituiscono una popolazione ad alto rischio di eventi avversi e, pertanto, la terapia prescritta alla dimissione deve essere ottimizzata. Dati ricavati da registri e studi osservazionali dimostrano che l'attenzione a questi pazienti è sorprendentemente non adeguata.

I ricercatori del National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) (47) hanno evidenziato che i pazienti che avevano sofferto l'insufficienza cardiaca durante la degenza ospedaliera, o quelli in cui l'insufficienza cardiaca si era manifestata clinicamente in una fase più tardiva, meno frequentemente erano sottoposti a quei presidi terapeutici riconosciuti utili sulla base dell'evidenza scientifica.

Di fronte al problema dell'insufficienza cardiaca, che ha ormai assunto proporzioni epidemiche, un approccio di tipo preventivo è cruciale perchè una volta manifestatasi può, in alcuni casi risultare rapidamente letale e, se letale non è progressiva portando ad una cospicua riduzione della qualità di vita dei pa-

zienti e ad un consumo di risorse sempre più massiccio. Tutte le misure preventive devono essere messe in atto sia per impedire, con tutti i mezzi della prevenzione primaria, che si instaurino le alterazioni strutturali miocardiche sia per impedire che si manifestino i segni e i sintomi clinici dell'insufficienza cardiaca.

“L'insufficienza cardiaca clinicamente evidente deve essere considerata già una sconfitta della medicina piuttosto che la prima indicazione al trattamento” (48).

BIBLIOGRAFIA

- 1) American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2006 Update. Dallas.
- 2) Kober I, Torp-Pedersen C, Jorgensen S, Eliassen P, Camm AJ. Changes in absolute and relative importance in the prognostic value of left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure after acute myocardial infarction. TRACE study Group. *Am J Cardiol* 1998; 81(11):1292-1297
- 3) ACCF/AHA 2009 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1343-1382
- 4) Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97(3):282-289
- 5) Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, et al. Association of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(13):1450-1458
- 6) Mielniczuk LM, Lamas GA, Flaker GC, et al. Left ventricular end-diastolic pressure and risk of subsequent heart failure in patients following an acute myocardial infarction. *Congest. Heart Fail* 2007; 13(4):209-214
- 7) Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. *Heart* 2005; 91(suppl 2):ii 7-ii 13
- 8) Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2002; 113(4): 324-330
- 9) Kober I, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction TRACE Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(25): 1670-1676.
- 10) Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results GISSI-3 Echo Substudy. *Am Heart J* 2001; 141:131
- 11) Bosimini E, Giannuzzi P, Temporelli PL, et al. Electrocardiographic evolutionary changes and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction results of the GISSI-3 Echo Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:127
- 12) Hasdai D, Topol EJ, Kilaru L, et al. Frequency, patients characteristics and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *Am Heart J* 2003; 145(1): 73-79
- 13) Steg PG, Dabbous OH, Feldman IJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observation from GRACE. *Circulation* 2004; 109(4): 494-499
- 14) Pfeffer MA, Branwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of SAVE. *N Engl J Med* 1992; 327(10): 669-677
- 15) Solomon SD, Zelenkofske S, Mc Murray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2581-2588.
- 16) Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111(21): 2837-2849.
- 17) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309-1321
- 18) Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357(9266): 1385-1390.
- 19) Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108(8): 977-982
- 20) ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non ST-Elevation Myocardial Infarction *Circulation* 2008; 118: 2596-2648
- 21) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685.
- 22) Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843
- 23) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293
- 24) Crilley JG, Farrer M. Left ventricular remodeling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart* 2001; 86(6): 638-642.
- 25) Bettencourt P, Ferreira A, Pardal-Oliveira N, et al: Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction. *Clin Cardiol* 2000; 23(12): 921-927
- 26) Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1136
- 27) Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA. Effects of left ventricular shape and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1167
- 28) Sharpe N, Smith H, Murphy J, et al. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with ACE inhibition. *Lancet* 1991; 337: 872
- 29) Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060.
- 30) Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to ACE inhibitors in the SAVE study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 229.
- 31) Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with

- asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the SOLVD. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:916
- 32) Ambrosioni E, Borhi C, Magnani B. The effect of the ACE inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The SMILE Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80
 - 33) de Kam PJ, Voors AA, van den Berg MP, et al. Effect of very early ACE inhibition on left ventricular dilatation after myocardial infarction in patients receiving thrombolysis: results of a meta-analysis of 845 patients. FAMIS, CAPTIN and CATS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2047
 - 34) HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guidelines *J Card Fail* 2010;16:57-e60
 - 35) Colucci WS, Koliadis TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, et al. Metoprolol reverse left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction. *Circulation* 2007; 116: 49-56
 - 36) Shlipak MG, Browner WS, Noguchi H, et al. Comparison of the effects of ACE inhibitors and beta blockers on survival in elderly patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. *Am J Med* 2001; 110: 425
 - 37) Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336: 525-533
 - 38) Rathore SS, Wang Y, Krumholz H Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-1411
 - 39) Fox K, Ford I, Steg G, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) *Lancet* 2008; 372: 807-816
 - 40) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890
 - 41) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 877-883
 - 42) Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Tech M, Hampton JR, et al. Prophylactic use of an ICD after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-2488
 - 43) ESC Guidelines 2008. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945
 - 44) Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of disease progression by RCT in patients with symptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1837-1846
 - 45) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Daubert JP, et al. CRT for the prevention of heart failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338
 - 46) ESC Guidelines 2011. Focused update on device therapy in heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 2677-2687
 - 47) Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 105(22):2605-2610
 - 48) Kannel WB. Lessons from curbing the coronary artery disease epidemic for confronting the impending epidemic of heart failure. *Med Clin N Am* 2004; 88: 1129-1133.

COMMENTO

La presenza nei nostri ambulatori di un paziente che ha avuto un infarto miocardico e che lo ha ben superato, induce il medico a limitarsi alle classiche domande che gli si pongono, in occasione delle cosiddette "visite di controllo", cercando di stimolarlo a farsi dire quali sono i sintomi che più lo affliggono.

In occasione di un trial condotto dall'ANCE, il R.E.O.A.R.T. (1) effettuato in Italia tra il 2007 ed il 2009, su circa 3000 pazienti rivascolarizzati perché affetti da IMA, anche noi abbiamo notato che il 40% presentavano disfunzione ventricolare sinistra spesso senza sintomatiche manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca.

In questa popolazione paucisintomatica la sopravvivenza media dopo l'episodio acuto è stata, nella nostra ricerca, intorno a 7 anni. Ciò era chiaramente imputabile al fatto che il paziente seguiva i controlli ospedalieri regolarmente nei primi sei mesi, o al massimo entro l'anno dall'episodio acuto, ma poi sempre più raramente specie se privo di sintomi eclatanti.

Certamente, il precoce riconoscimento della disfunzione ventricolare sinistra misconosciuta avrebbe potuto conferire a questi pazienti un più precoce approccio terapeutico, tempestivo ed aggressivo.

Il lavoro è molto ben condotto in quanto sono attentamente esaminate e discusse sia l'epidemiologia che la fisiopatologia, ed è molto circostanziato il capitolo relativo alla diagnosi ed anche quello della terapia più attuale e più utilizzata.

Nulla da dire circa la bibliografia completa ed attuale.

1) Fernandez C. Lo studio ANCE (R.E.O.A.R.T.) Atti 70 Congresso Naz. Soc. It. di Card. (S.I.C.) – Dic. 2009

L'Onda Q è sempre espressione di necrosi miocardica?

Is Q wave always expression of myocardial necrosis?

Claudio Fabris

Cardiologo del Territorio, L.P., Segretario Regionale ANCE del Veneto

L'Autore espone i principali meccanismi elettrogenetici e le cause più frequenti della presenza di un'onda Q con caratteristiche patologiche nel QRS (ventricologramma): posizione elettrica, necrosi o perdita dell'attività elettrica, prevalenza di forze elettriche opposte, scompaginamento cellulare, e successivamente illustra 9 casi di ECG in cui la presenza di un'onda Q con caratteristiche fisiopatologiche trova la sua spiegazione in una delle possibilità sopra elencate.

The actor exposes the principal eletrogenetic mechanisms and the most frequent causes of the presence

INTRODUZIONE

L'onda Q, come è noto a tutti, è la denominazione che attribuiamo alla prima onda del ventricologramma sull'ECG quando questa si presenta negativa, cioè quando rappresenta una fuga dell'eccitamento elettrico rispetto all'elettrodo esplorante.

La sua elettrogenesi può essere dovuta a:

1° - Posizione elettrica del ventricologramma: ad es. sulla derivazione aVR l'onda Q è sempre presente, a meno che non vi sia una destrocardia, poiché la derivazione aVR vede l'ECG a -150° e, poiché la posizione elettrica del ventricologramma normale, analogamente a quella anatomica, è diretta verso $+60^\circ$, la derivazione aVR vede fuggire l'eccitamento e quindi raccoglie un potenziale ventricolare interamente negativo.

2° - Perdita di forze elettriche per morte o grave riduzione dell'attività elettrica cellulare, come nell'infarto del miocardio (IMA).

3° - Prevalenza di forze elettriche di zona opposta ipertrofica (è possibile un ventricologramma QS in V1 in presenza di una marcata ipertrofia ventricolare sn) o in presenza di un ritardo di attivazione (QS sulle precordiali dx in presenza di BBS).

4° - Scompaginamento o sovvertimento dell'attività elettrica dell'architettura miocardica e perdita o inversione della normale sequenza di attivazione elettrica (disarray nella miocardiopatia ipertrofica).

5° - Un'onda Q si può inoltre riscontrare anche in soggetti normali per la posizione elettrica del cuore: brachitipi, obesi, donne in gravidanza, e in altre patologie non ischemiche: miocardiopatie, miocarditi, cuore polmonare acuto o cronico.

Teniamo presenti queste condizioni nella valutazione dei prossimi ECG e casi clinici. Per il tema che ci siamo proposti non procederemo secondo il corretto procedimento abituale di esame del paziente, che parte dall'anamnesi, poi l'obiettività clinica,

Key words:

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 30/10//2011
accettato l'1/2/2012

Corresponding author:

CLAUDIO FABRIS
Via G. MAZZINI, 4/5 -
30171 - MESTRE (VE)
TEL. 041 987318,
CELL. 3381618282
FABRISCARDIOLOGO@LIBERO.IT

quindi l'ECG, infine altri eventuali esami strumentali, ma partiremo dall'ECG, quindi passeremo ai dati anamnestici, infine a un altro eventuale esame strumentale, per formulare la definitiva diagnosi clinica ed elettrocardiografica.

Se rileviamo sull'ECG un'onda Q in una derivazione in cui quest'onda non dovrebbe esserci, il nostro pensiero corre subito all'eventualità che il paziente abbia avuto un IMA e quindi chiediamo all'interessato se ha mai lamentato un dolore al petto o disturbi equivalenti, e quasi obbligatoriamente facciamo eseguire un Ecocardiocolordoppler. Vediamo ora alcuni casi di onde Q patologiche e valutiamo a cosa possono essere attribuibili.

CASI CLINICI

L'ECG del 1° paziente, relativo a un signore di 60 anni (fig. 1) evidenzia piccole onde r con complesso prevalentemente negativo in D2 D3 AVF e ventricologramma QS da V1 a V5, rs in V5 e r in V6.

Dall'anamnesi e dalla documentazione del paziente risulta che nel 2001 vi è stato un ricovero ospedaliero per IMA infero-postero-laterale trattato con rtPA, e alla successiva CNG riscontro di coronarie prive di lesioni, verosimilmente per lisi iatrogena del trombo.

Nel dicembre 2008 recidiva di IMA anteriore, con applicazione di PTCA + stent su IVA, all'ECOCCG discinesia SIV apicale e puntale, acinesia anteriore media, FE 43%.

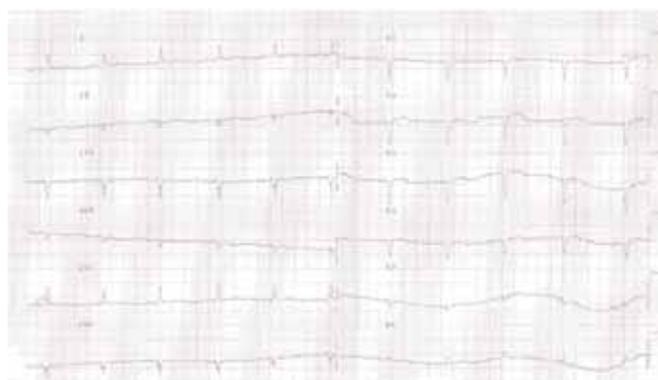


Figura 1: - G. C., a.60, m. - ECG: ritmo sinusale (70/m¹). Segni di necrosi anteriore estesa e onda r molto piccola in D2 D3 aVF V5 V6.

In questo caso è chiara l'eziologia di necrosi delle onde Q riscontrate, con coincidenza fra ECG, anamnesi ed ECOCCG del paziente.

Il caso successivo (caso 2) riguarda una signora di 68 a., che non ha mai lamentato angore né altri particolari disturbi e il cui ECG (fig. 2) evidenzia onde Q discretamente profonde in V4 V5 V6, con modeste alterazioni della fase di ripolarizzazione ventricolare. Facciamo eseguire un ECOCCG, che evidenzia una ipertrofia asimmetrica medio-severa del VS, prevalentemente settale: SIV 21, PP 12, FE 68%, PAPS 28.

È facilmente deducibile la diagnosi di miocardiopatia ipertrofica settale, nella quale le onde Q sono attribuibili a un disarray delle fibre miocardiche del VS, che condiziona una attivazione con direzione che in parte fugge dagli elettrodi precordiali di sn e quindi giustifica la presenza delle onde Q, determinata anche da un altro fattore: poiché normalmente il SIV è attivato in direzione postero-anteriore, in caso di ipertrofia settale ciò induce una importante onda di fuga dell'eccitamento dalle derivazioni prospicienti il VS, più evidente rispetto alle piccole onde q che si vedono normalmente sulle derivazioni precordiali sn.

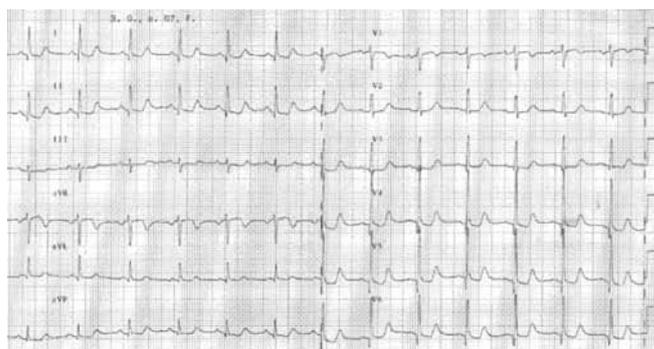


Figura 2: B.G., a.68, f. - ECG: Ritmo sinusale (88/m¹). Si segnala l'onda Q discretamente profonda in V4 V5 V6.

Il 3° caso è riferibile a un soggetto di 70 a., anch'egli asintomatico, che presenta un ECG (fig. 3) nel quale, oltre a un ingrandimento atriale sn, un BAV 1° grado e un EAS, è evidente un decremento dell'onda r da V2 a V3-V4 e la presenza di una importante onda Q in V5 V6. Anche in questo caso l'Ecocg evidenzia una marcata ipertrofia settale, con SIV 19, PP 13 e FE 65%, compatibili anche in questo caso con miocardiopatia ipertrofica settale.

Per una più completa rappresentazione di tale cardiopatia, riproduciamo una proiezione parasternale sn dell'Ecocg di un caso tipico (fig. 4) e una immagine istologica della parete ventricolare (fig. 5), che ben evidenzia la disposizione disorganizzata delle fibre miocardiche, che presentano anomalo orienta-

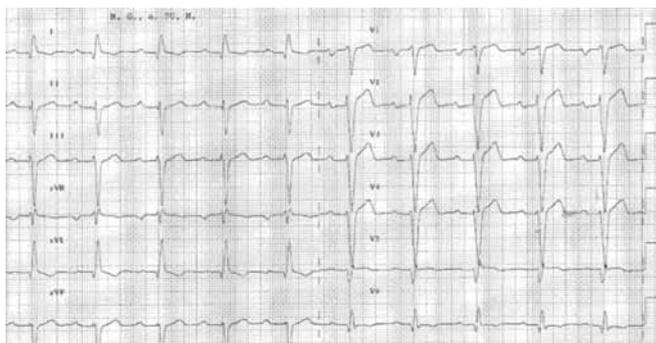


Figura 3: M.G., a.70, m. - ECG: Ritmo sinusale (65/m'). Ingrandimento atriale sn. BAV 1° grado (P-R: 0,32"). Blocco fascicolare anteriore sn. Decremento della r da V2 a V3 V4 e importante onda Q in V5 V6.

mento, con incroci e vortici, oltre a un marcato aumento della componente stromale, composta da tessuto connettivale e da fibrociti.

Il 4° caso si riferisce a un uomo di 66 a., che non ha mai lamentato disturbi all'apparato cardiovascolare, il cui ECG (fig. 6) evidenzia un ventricologramma QS in D3 aVF e V1.

Ma oltre a ciò notiamo un P-R breve e una evidente incisura sulla porzione inferiore della R in D1 aVL e da V2 a V6, compatibili con pre-eccitazione cardiaca, tipo fascio di Kent laterale sn, per cui le onde Q rappresentano solo l'immagine speculare della pre-eccitazione.



Figura 4: All'ECOCG in parasternale sn, asse longitudinale e trasversale, appare evidente la marcata ipertrofia del setto, con struttura disomogenea e granulosa.

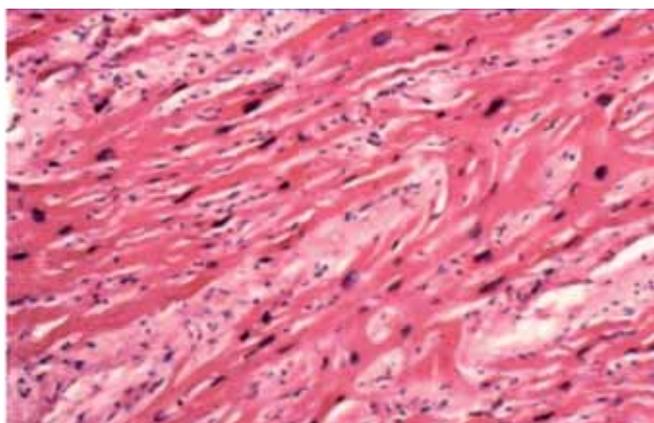
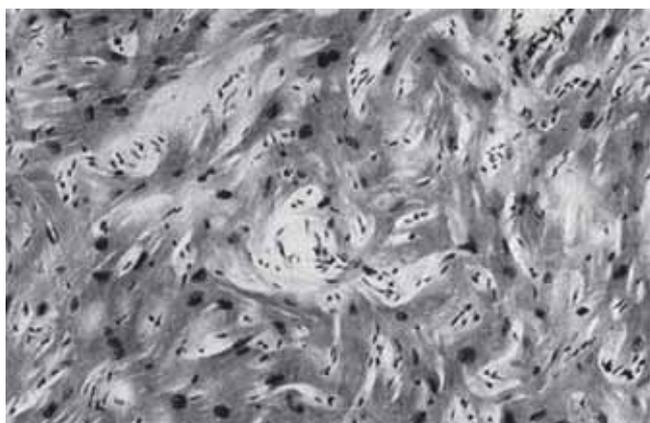


Figura 4: La struttura istologica della parete VS appare caratterizzata da una disposizione irregolare e vorticoso delle fibre miocardiche (disarray) e da un notevole aumento della componente stromale (fibrociti e fibre connettivali ed elastiche).

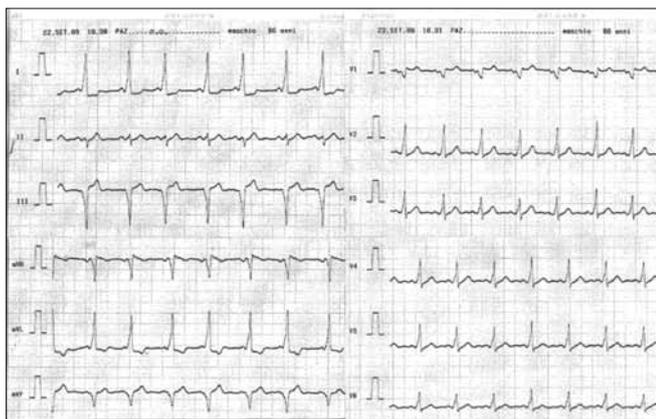


Figura 6: F.O., a.66, m. - ECG: Tachicardia sinusale (105/m'). P-R breve (0,10") e onda delta in D1 aVL e da V2 a V6, con aspetto speculare (onda Q) in D3 aVF, compatibili con fascio di Kent laterale sn.

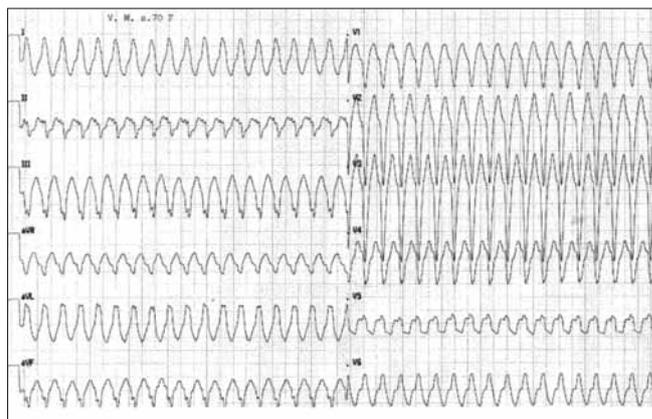


Figura 8: V. M., a.70, f. - ECG: Tachicardia ventricolare (220/m') con ventricologramma tipo BBS, quindi a probabile partenza dal VD.

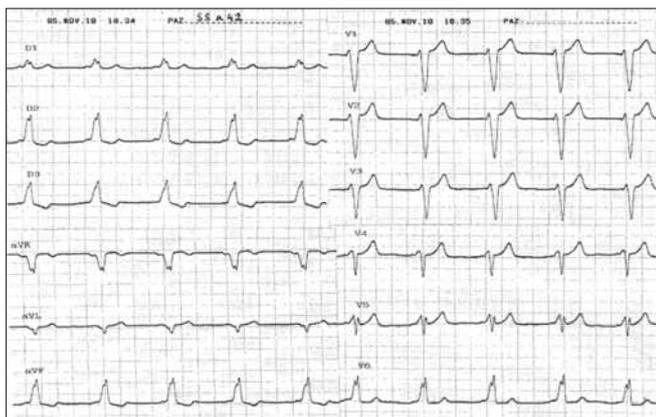


Figura 7: S.S., a.42, f. - ECG: Ritmo sinusale (70/m'). P-R molto breve (0,08") e importante onda delta sulle derivazioni precordiali sn, con ventricologramma QS speculare in aVL, compatibili con pre-eccitazione cardiaca

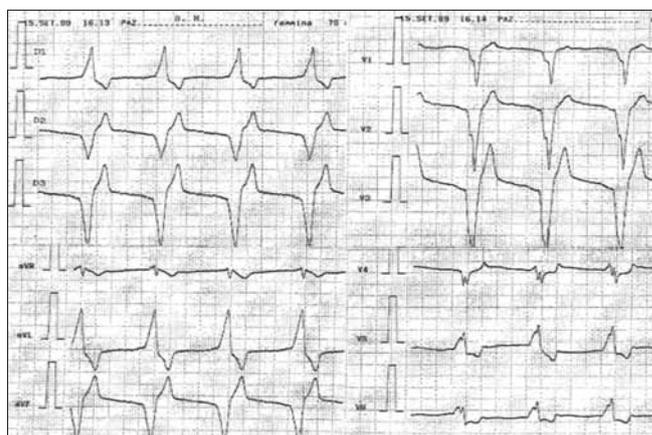


Figura 9: V. M., a.70, f. - ECG: Il tracciato è stato riportato con doppio voltaggio per consentire una migliore valutazione delle onde elettriche. Non vi sono segni evidenti di attività atriale. I complessi ventricolari, con FC 70/m', presentano un anormale allargamento del ventricologramma, a tipo di BBS, attribuibile a una stimolazione ventricolare dx da PM VVI con elettrodi bipolari, su FA di base, per cui gli spykes non raggiungono la superficie toracica.

Analogo aspetto nell'ECG successivo (fig. 7), relativo a un soggetto di 42 a. (caso 5), in cui la riduzione del P-R e l'onda delta sono ancora più evidenti e il complesso QS è presente in aVL (fascio di Kent probabilmente ancora laterale sn).

Nel caso 6° (fig. 8) vi è una tachicardia con FC 220/m' e il ventricologramma QS è ben evidente in D3 aVF e da V1 a V4, ma anche in questo caso esso è speculare all'aspetto tipo BBS presente in D1 aVL V5 V6, e l'ECG appare riferibile a una tachicardia ventricolare a probabile partenza dal VD.

Particolarmente interessante il 7° e ultimo caso, registrato in una paziente di 76 anni, della quale riproduciamo l'ECG, registrato anche con doppio voltaggio per consentire una migliore valutazione

della linea isoelettrica e dei potenziali elettrici riscontrati (fig. 9). Come appare evidente, i complessi ventricolari, che presentano FC 70/m', sono separati da uguali intervalli costituiti da una linea isoelettrica nel corso della quale non compaiono complessi atriali: standstill o silenzio atriale. Potrebbe trattarsi di un ritmo idioventricolare, a tipo di BBS, ma la durata del ventricologramma appare eccessiva e inusuale anche per questa diagnosi. In realtà la paziente era stata sottoposta un paio di anni prima ad applicazione di pace-maker VVI, su una fibrilla-

zione atriale di base, ma con modalità di stimolazione bipolare, vale a dire con i due poli dell'elettrodo stimolatore entrambi funzionanti nella punta dell'elettrodo stimolatore, a 1 cm di distanza uno dall'altro, anziché con l'abituale funzionamento di un elettrodo sulla punta del catetere e l'altro sullo stimolatore. Ciò è stato fatto per ridurre il campo elettrico e quindi le interferenze da movimenti muscolari, con ciò migliorando e selezionando il sensing cardiaco.

La diagnosi elettrocardiografica è quindi di regolare funzionamento del P.M. VVI con modalità bipolare, su FA di base.

CONCLUSIONI

Abbiamo voluto esporre alcuni casi elettrocardiografici di onde Q, partendo dall'ECG, per giungere, attraverso l'esame e l'interpretazione contestualmente elettrocardiografica, anamnestica, clinica ed ecocardiografica, alla corretta diagnosi conclusiva e ciò per confermare che, anche quando l'onda Q presenta chiare caratteristiche patologiche, essa

può essere attribuibile a diverse eziopatogenesi, da considerare attraverso un adeguato confronto clinico-strumentale.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Boccanelli A., Gambelli G.: Ecocardiografia mono- e bidimensionale, 2° ed., 1988, Il Pensiero Scientifico ed., Roma
- Braunwald E.: Malattie del cuore, 7° ed., 2007, Elsevier Masson ed., Roma
- Costantini M: L'ECG dalle basi fisiopatologiche alla facile interpretazione, 2° ed., 2006, Mc Graw Hill ed., Milano
- Hurst J. W.: Il cuore, 11° ed., 2006, Mc Graw Hill ed., Milano
- Maron B.: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review, JAMA 2002, 287: 1308-20
- Nicolosi G. L.: Trattato di ecocardiografia clinica, 1999, Piccin ed., Padova
- Oreto G.: Elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere, 2009, Centro Scientifico ed., Roma
- Piccolo E.: Elettrocardiografia e Vettorcardiografia, vol. 1° e 2°, 1981, Piccin ed., Padova

COMMENTO

La diagnosi di infarto acuto del miocardio si è basata per molto tempo sui criteri elaborati dall'OMS e cioè sulla presenza contemporanea di almeno due dei seguenti tre elementi: dolore toracico tipico, alterazioni caratteristiche dell'elettrocardiogramma, elevazione con successivo decremento degli enzimi cardiaci, valutati in campioni di sangue raccolti in sequenza.

Recentemente in seguito alla scoperta di più specifici e sensibili markers di necrosi miocardica e all'avvento di metodiche di imaging sofisticate e precise, si è resa necessaria una nuova definizione di IMA.

Tuttavia l'attenta valutazione dell'ECG, ha sempre ruolo centrale nell'esame clinico del paziente cardiopatico.

Il lavoro del collega Fabris, sull'onda 'Q' spinge tutti noi a ragionare ponendo al centro della rete decisionale, nel trattamento del paziente con dolore toracico ischemico e non, la corretta interpretazione dell'ECG ed a farci considerare, ancora oggi, l'elettrocardiogramma l'esame basale per la corretta diagnosi di IMA del nostro paziente.

Valore predittivo dei parametri di funzionalità respiratoria dopo trattamento riabilitativo in relazione alla funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro in pazienti con scompenso cardiaco cronico.

Predictive value of lung function parameters after rehabilitative treatment compared to systolic and diastolic function of left ventricle in patients with chronic heart failure.

Claudio Di Gioia¹, Massimo Romano², Giuseppe De Simone¹, Antonio Di Sorbo¹, Gabriele Borzillo¹, Giovanni D'Addio¹, Guglielmo Elefante², Maria De Martino², Annibale Pepe², Ilernando Meoli³, Andrea Bianco⁴

1 Istituto di Riabilitazione Villa Margherita Benevento, Divisione Cardiologica e Pneumologica, Benevento.

2 AOU, Dipartimento di Clinica Medica e Scienze Cardiovascolari, Università Federico II, Napoli.

3 A.O.R.N. Dipartimento di Malattie Respiratorie, Monaldi, Napoli

4 Direttore del Dipartimento di Malattie Respiratorie, Università del Molise, Campobasso.

La dispnea durante attività fisiche routinarie in pazienti con scompenso cardiaco cronico, nonostante una terapia farmacologica ottimizzata e massimizzata, è un fenomeno conosciuto. Questo studio ha valutato se un periodo di riabilitazione cardiorespiratoria riduce la dispnea in questi pazienti e se questa è legata alle modificazioni dei parametri di funzionalità respiratoria e la loro eventuale relazione con la funzione sistolica e/o diastolica del ventricolo sinistro. Infine, abbiamo valutato se in questi pazienti le modificazioni di alcuni parametri di funzionalità respiratoria possono essere considerati fattori predittivi di morbidità cardiovascolare e mortalità. Alcuni pazienti con scompenso cardiaco cronico esenti da malattia ostruttiva polmonare ma dispnoici presentano un pattern respiratorio basale apparentemente vicino alla normalità. La scomparsa della dispnea dopo riabilitazione può associarsi ad un pattern respiratorio di tipo restrittivo dovuto alla modificazione dei volumi polmonari statici attraverso un meccanismo di desufflazione polmonare. Tali osservazioni suggeriscono che l'iperinflazione polmonare in questi pazienti causa la dispnea durante le attività fisiche routinarie e maschera il pattern ventilatorio restrittivo tipico di questi pazienti predicendo l'aumento della mortalità per qualunque causa e le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari più dei classici predittori basati sullo studio della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro.

Key words: Scompenso Cardiaco Cronico, Riabilitazione Cardiorespiratoria, Frazione d'Eiezione del ventricolo sinistro, Disfunzione Diastolica del Ventricolo Sinistro.

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 18/7/2011
accettato il 10/2/2012

Corresponding author:

CLAUDIO DI GIOIA,
VILLA MARGHERITA
BENEVENTO
C/DA PIANO CAPPELLE
82100 BENEVENTO - ITALIA
TEL. 0824/354841
FAX 0824/354615
CELL. 3473729738
CLAUDIODIGIOIA@VIRGILIO.IT

Dyspnoea during daily physical activity, despite optimized and maximized drug therapy, is a phenomenon commonly observed in patients with chronic heart failure (CHF). The purpose of this study was to assess the usefulness of a period of rehabilitation in the control of dyspnoea in a group of patients with CHF. The worsening of symptoms may be related to changes in pulmonary function parameters. It has been evaluated their possible relationship with the systolic function and / or diastolic function of the left ventricle and assessed which parameter of pulmonary function can be considered a predictor of acute cardiac events and mortality in these patients. Patients with CHF but without chronic obstructive pulmonary and with dyspnoea can provide a baseline a ventilatory pattern next to normal. The improvement of dyspnoea after rehabilitation in some patients is associated with a restrictive respiratory pattern due to a modi-

fication of polmonary function following a mechanism desufflation lung. This polmonary hyperinflation in patients with CHF may be the cause of dyspnoea and may mask the restrictive ventilatory pattern typical of these patients and predicting the increased mortality from any cause and hospitalizations for cardiovascular causes more than traditional predictors based on the study of systolic and diastolic function of left ventricle.

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

I meccanismi responsabili della dispnea, in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico (SCC), sono prevalentemente rappresentati dall'alterata capacità di diffusione, dalla reattività bronchiale, dalle alterazioni morfologiche e metaboliche dei muscoli respiratori e dall'alterazione del rapporto ventilazione/ perfusione, tutti fattori che possono favorire la comparsa di dispnea durante l'esercizio (1). La dispnea riferita dal paziente affetto da scompenso cardiaco cronico è rappresentata prevalentemente dall'iperpnea (2).

La causa più importante dell'iperpnea è l'aumento dello spazio morto fisiologico determinato dall'ipoperfusione alveolare (3-4). Questi pazienti generalmente presentano una condizione disventilatoria con pattern di tipo restrittivo (5) legata ad una riduzione della compliance del polmone che verosimilmente potrebbe riflettere anche una condizione di edema cronico perivascolare ed alveolare (6).

È noto che il training selettivo dei muscoli respiratori è in grado di alleviare la sintomatologia dispnoica durante le attività di vita quotidiana nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico (7) ed il training fisico migliora l'endurance dei muscoli respiratori, riduce la percezione della dispnea, aumenta la durata dell'esercizio e, quindi, migliora la qualità di vita (8-9). È noto, inoltre, che i pazienti con scompenso cardiaco cronico comunemente respirano vicino al volume residuo (RV) durante esercizio evidenziando quindi una limitazione al flusso espiratorio (10). Infine, è ormai consolidato il concetto che l'utilizzo dei parametri ecocardiografici ottenuti con il tissue doppler imaging (TDI) hanno una notevole importanza prognostica (11).

Lo scopo primario del nostro studio è consistito nel valutare in un gruppo di pazienti con scompenso cardiaco cronico, con recente peggioramento della sintomatologia dispnoica, le modificazioni dei parametri di funzionalità respiratoria dopo un periodo di riabilitazione fisica e se queste possono avere valore predittivo in relazione con la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro. L'endpoint secondario è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento riabilitativo fisico sul miglioramento della sintomatologia dispnoica e la tolleranza

all'esercizio nei paziente affetti da scompenso cardiaco cronico sintomatici per dispnea utilizzando come metro valutativo la scala di Borg (12-13) e la VAS per la dispnea (14-15) ed il 6 minute walking test (6 min. WT) per la tolleranza all'esercizio (16-17).

METODI

Pazienti

In questo studio prospettico i criteri di inclusione per i pazienti sottoposti al programma di riabilitazione sono stati i seguenti: FEV1/FVC > 70%, classe NYHA III, assenza di rumori umidi da stasi polmonare, FE stabile nell'ultimo anno, radiografia standard del torace negativa per segni di congestione venosa polmonare, età < 80 anni, FE < 50%, dispnea (valutata mediante scala di Borg), BMI < 28, nessun trattamento riabilitativo fisico negli ultimi 12 mesi, nessun cambiamento e/o modifica i farmaci assunti negli ultimi 2 mesi.

I criteri di esclusione sono stati: angina instabile, recente infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca congestizia scompensata, malattia valvolare cardiaca emodinamicamente significativa, malattia cronica polmonare, ipertensione arteriosa non controllata, limitazioni ortopediche o neurologiche, i pazienti con BMI > 28. È stato studiato un gruppo di 50 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico (29 maschi e 21 femmine, età media 62,65±8,8 anni), sintomatici per dispnea (III classe NYHA; FE 33,4±9,7%) sottoposti a terapia farmacologia ottimizzata e massimizzata (Tab. 2) e non affetti da patologie ostruttive croniche dell'albero respiratorio bronchiale (FEV1/FVC 78,9±7,32) senza apparenti segni di ulteriore compromissione emodinamica (assenza di crepitii polmonari, assenza di edemi declivi, FE stabile, Rx torace invariata). Le cause di scompenso cardiaco cronico erano legate a cardiomiopatia dilatativa primitiva (19 casi) ed a malattia coronarica (31 casi).

La tabella I mostra le caratteristiche cliniche dei pazienti.

La tabella II mostra la terapia farmacologica assunta dai pazienti.

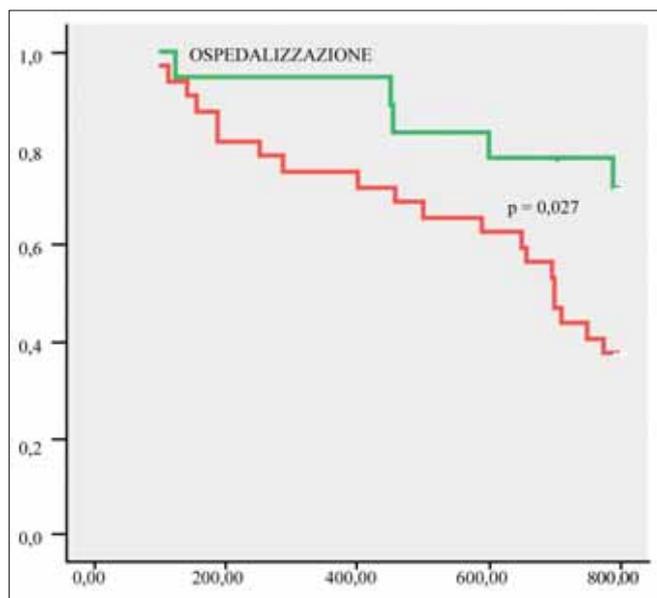


Figura 1A: Ospedalizzazione per cause cardiovascolari considerando solo la presenza dell'iperinflazione polmonare (linea rossa).

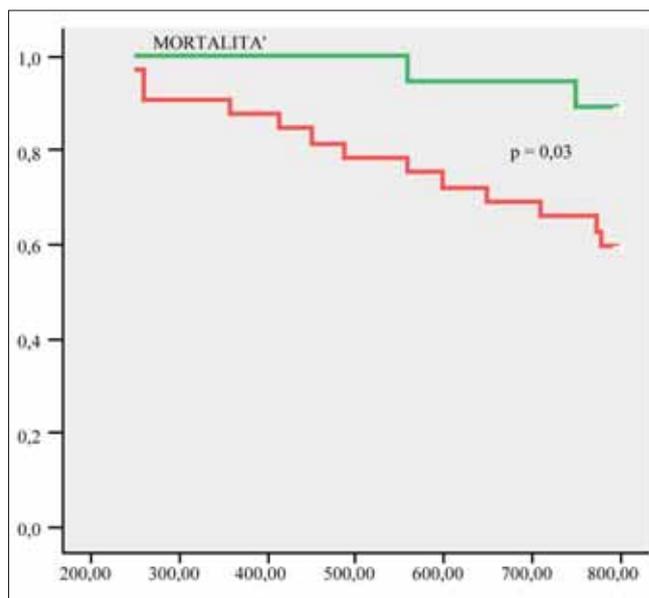


Figura 1B: Mortalità per tutte le cause considerando solo la presenza dell'iperinflazione polmonare (linea rossa).

Valutazione cardiologica

Dopo esame anamnestico ogni paziente è stato sottoposto ad esame obiettivo cardiologico, esame elettrocardiografico mediante ecg standard di superficie (Archimed 12 derivazioni) ed a Rx del torace nelle proiezioni standard PA e LL. Il calcolo della FE del ventricolo sinistro è stato effettuato tramite ecocardiografia (HP Sonos 5500) e calcolata mediante il metodo di Simpson dalle immagini 2D apicali. Utilizzando il Tissue Doppler Imaging (TDI) e l'esame doppler del flusso trans mitralico è stata valutata la funzione diastolica del ventricolo sinistro (rapporto E/E'). Il rapporto tra il

la velocità di picco del flusso precoce transmitralico e dell'onda E' del TDI rispecchia la pressione di riempimento ventricolare sinistro¹⁸. Ogni paziente è stato sottoposto a test cardiopolmonare per stabilire il carico del lavoro al training aerobico (60% del VO₂ di picco).

Performance fisica: test del cammino per 6 minuti

È stato utilizzato questo test per la sua semplicità, rapidità di esecuzione e soprattutto per l'ottima tollerabilità, nonché per la sua approssimativa corrispondenza, in termini di richiesta metabolica, con le usuali attività quotidiane (13-15). Il test si è

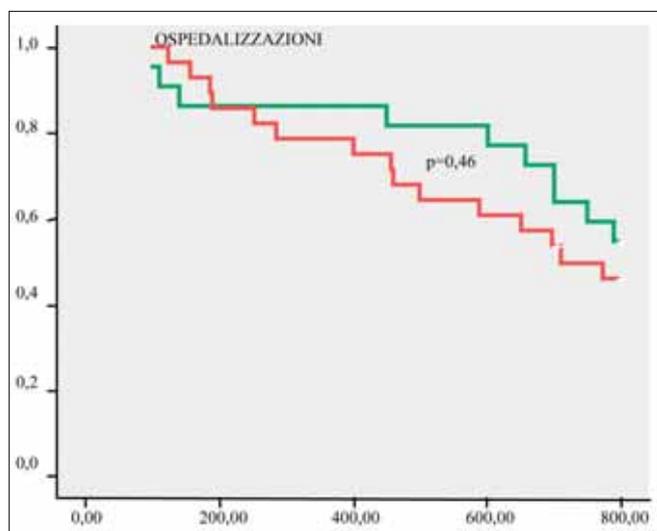


Figura 2A: Ospedalizzazione per cause cardiovascolari considerando solo la FE (< 35%) (linea rossa).

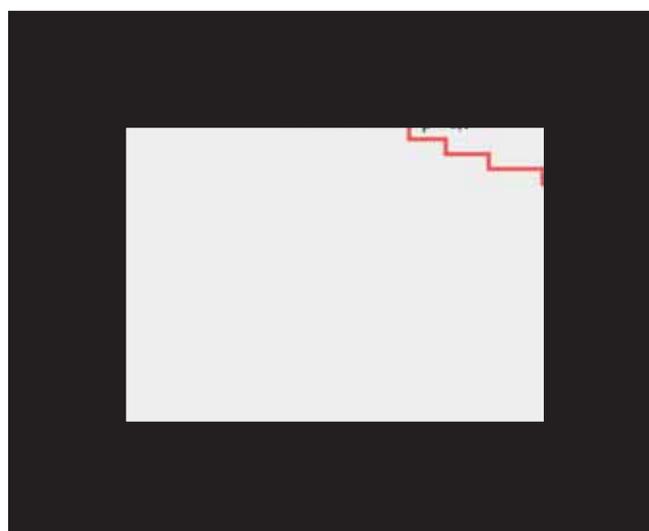


Figura 2B: Mortalità per tutte le cause considerando solo la FE (< 35%) (linea rossa).

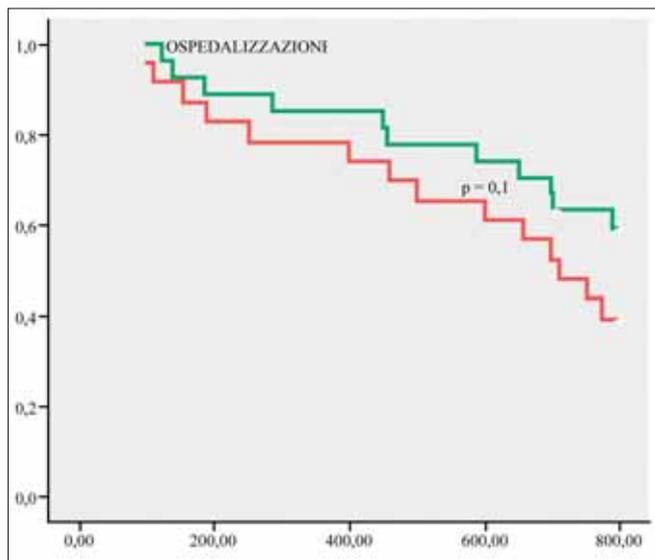


Figura 3A: Ospedalizzazione per cause cardiovascolari considerando solo il rapporto E/E' (> 10) (linea rossa).

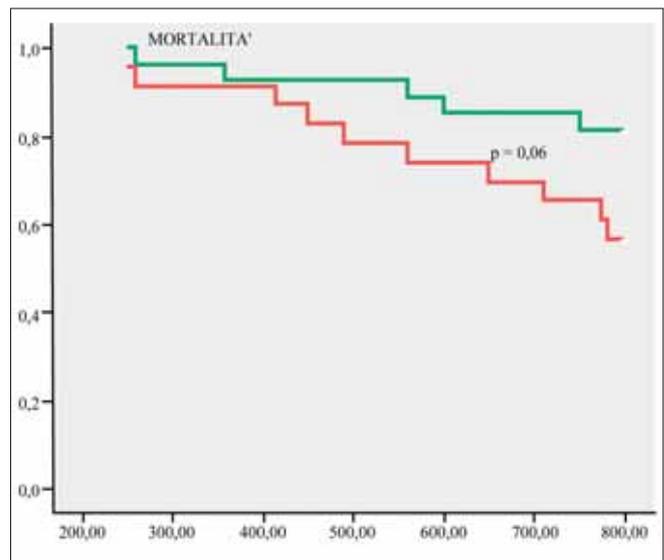


Figura 3B: Mortalità per tutte le cause considerando solo il rapporto E/E' (> 10) (linea rossa).

basato sulla misurazione della distanza massima percorsa dal paziente camminando, senza correre, per 6 minuti secondo un protocollo standardizzato conforme con le linee guide dell'American Thoracic Society (16): il paziente è stato invitato a deambulare il più velocemente possibile lungo un corridoio di 30 metri libero da ostacoli indossando un abbigliamento comodo. Il fisioterapista ad intervalli di 2 min. incoraggiava, sempre allo stesso modo il paziente.

Prima e dopo il test del cammino veniva valutata la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e la saturazione arteriosa di O₂ misurata tramite saturimetro pulsimetrico applicato al dito indice di una mano.

Durante il test veniva costantemente monitorizzata la saturazione arteriosa di O₂ in quanto non veniva rimosso il saturimetro pulsimetrico. La dispnea veniva valutata mediante la scala di Borg prima e dopo il test del cammino (12).

Valutazione della dispnea: scala di Borg e scala di autovalutazione VAS

Per la valutazione clinica della dispnea sono state utilizzate la scala di Borg, applicata dopo il test del cammino, e la scala VAS per la loro riproducibilità dei sintomi in pazienti affetti da malattie cardiopolmonari (13) e soprattutto per i pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico (14).

Test di valutazione della funzione polmonare

I test di valutazione della funzionalità polmonare sono stati effettuati utilizzando una cabina pletismo-grafia (V6200 Autobox, Sensor Medics) con spirometro (Vmax 22). I test della funzione polmonare sono

stati effettuati in accordo con i criteri ATS. I pazienti hanno eseguito la valutazione del FEV₁ (volume espiratorio forzato per secondo), CV (capacità vitale), FEV₁/FVC (indice di Tiffeneau), RV (volume residuo), TLC (capacità polmonare totale), RV/TLC (indice di Motley), CI (capacità inspiratoria), V_t (tidal volume) CFR (capacità funzionale residua), PiMax (pressione massima inspiratoria), PeMax (pressione massima espiratoria), DLCO (capacità di diffusione alveolare con monossido di carbonio).

Programma riabilitativo fisico

Il programma, nelle prime due settimane, prevedeva tre sedute giornaliere di ginnastica respiratoria prevalentemente di tipo diaframmatico ed esercizi di tipo isometrico per il potenziamento dei gruppi muscolari come gli esercizi a corpo libero, esercizi con barra, esercizi alla spalliera svedese ed esercizi in piedi ed al lettino con l'inserimento graduale di pesi per gli arti superiori da 0,5 kg fino ad 1 kg.

Tutti gli esercizi di educazione fisica generale venivano effettuati sempre in sincronia con l'atto respiratorio.

Nelle successive due settimane l'iter riabilitativo è proseguito introducendo una seduta giornaliera di attività fisica di tipo isocinetico per il raggiungimento di una migliore tolleranza all'esercizio fisico. Tale finalità è stata raggiunta tramite training aerobico al treadmill, all'ergometro a manovella ed al cicloergometro graduando la durata sempre maggiore dell'esercizio (max 30 min) ed il grado sempre maggiore di difficoltà (max 60% del VO₂ max).

Tutti gli esercizi di training sono stati eseguiti sot-

to controllo telemetrico. Quotidianamente i pazienti effettuavano tre ore di attività fisica riabilitativa.

Follow-up clinico ed outcome valutati.

Il follow-up è iniziato il giorno successivo alla valutazione dei parametri di funzionalità respiratoria ed ai test di valutazione della dispnea e della performance fisica effettuati alla fine del trattamento riabilitativo.

I pazienti sono stati seguiti per 800 gg. Il follow-up terminava alla fine del periodo di osservazione o con il verificarsi di un evento avverso. Gli outcomes valutati sono stati la mortalità legata a qualunque causa e l'ospedalizzazione legata a morbidità cardiovascolare (peggioramento dello scompenso cardiaco congestizio, angina instabile, infarto del miocardio, modificazione della terapia medica).

Analisi statistica

I valori ottenuti sono stati espressi in media e deviazione standard. Per i confronti all'interno dei due gruppi è stato utilizzato il t-test per campioni appaiati. Per il confronto dei parametri tra i due differenti gruppi è stato utilizzato il T-test per campioni non appaiati.

Un valore di $p < 0,05$ era considerato statisticamente significativo. Per il confronto del tasso di ospedalizzazione e di sopravvivenza globale tra i due gruppi è stata utilizzata la procedura Kaplan-Meier. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

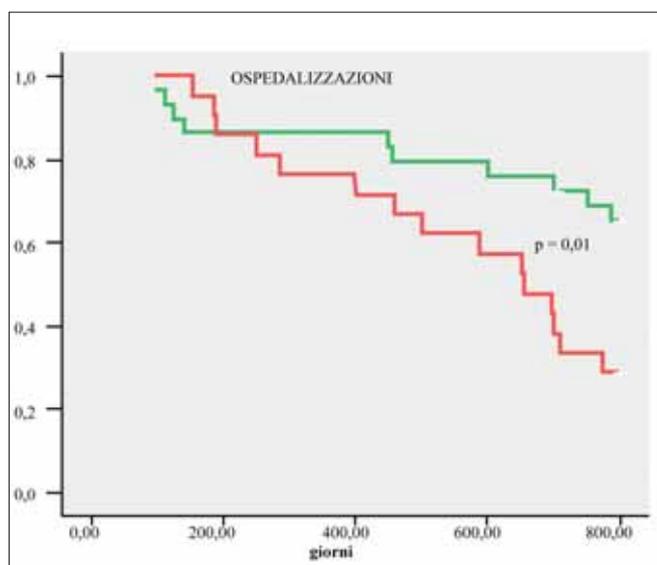


Figura 4A: Ospedalizzazione per cause cardiovascolari considerando la presenza contemporanea dell'iperinflazione polmonare e della FE < 35% (linea rossa).

PROTOCOLLO DELLO STUDIO

Ogni paziente, prima di iniziare il programma riabilitativo veniva inquadrato funzionalmente attraverso la valutazione cardiologica e l'applicazione dei test di valutazione della dispnea e della performance fisica. Successivamente veniva eseguita la valutazione spirometrica con lo studio dei volumi polmonari e, quindi, iniziava il periodo di trattamento fisico riabilitativo di quattro settimane. Alla fine del ciclo riabilitativo tutti i pazienti venivano sottoposti al test di valutazione della funzione polmonare, ai test di valutazione della dispnea, della performance fisica e della valutazione cardiologica. In base ai risultati dell'analisi della funzionalità respiratoria valutati prima e dopo riabilitazione sono stati individuati due gruppi di pazienti: un primo gruppo di 32 pazienti che presentavano un fenomeno di iperinflazione polmonare ed un secondo gruppo di 18 pazienti che non presentavano iperinflazione polmonare. I due gruppi di pazienti sono stati sottoposti ad un follow-up clinico durato 800 gg.

RISULTATI

Pazienti con SCC che hanno mostrato modificazione dei volumi polmonari statici dopo trattamento riabilitativo

Test spirometrici di valutazione della funzione polmonare

L'analisi della funzione respiratoria evidenziava, dopo trattamento riabilitativo, una riduzione significati-

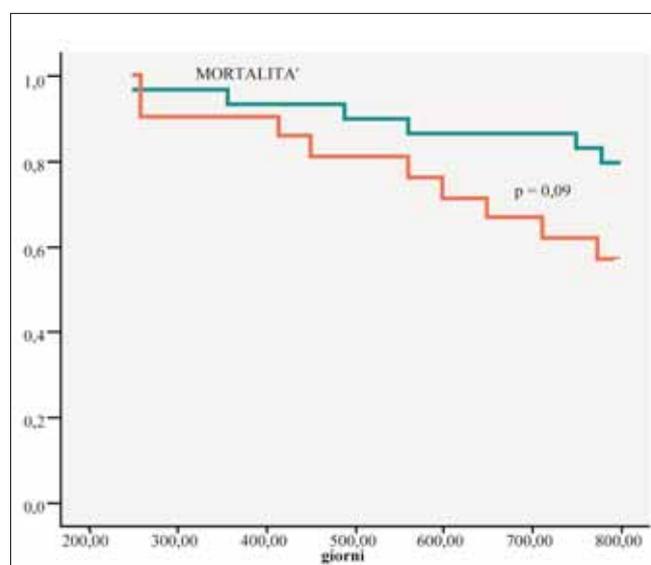


Figura 4B: Mortalità per tutte le cause considerando la presenza contemporanea dell'iperinflazione polmonare e della FE < 35% (linea rossa).

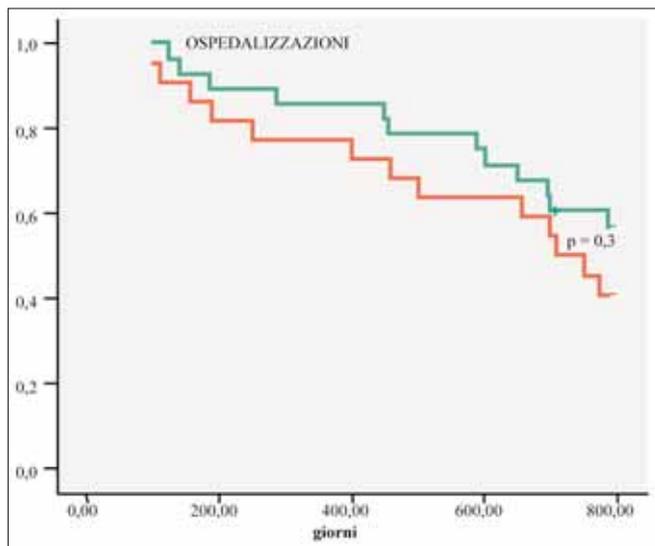


Figura 5A: Ospedalizzazione per cause cardiovascolari considerando la presenza contemporanea della FE < 35% e del rapporto E/E' > 10 (linea rossa).

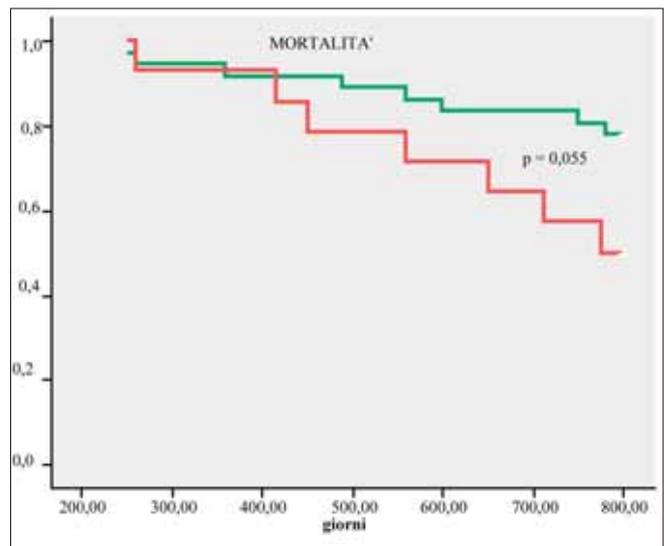


Figura 5B: Mortalità per tutte le cause considerando la presenza contemporanea della FE < 35% e del rapporto E/E' > 10 (linea rossa).

va della TLC (da 84,8+13,9% a 73,9+95; $p = 0.001$) (Tab. 3) e dal rapporto RV/TLC (da 37,3+17,12 a 23,38+12,1; $p < 0.001$) (Tab. 3). Allo stesso modo si evidenziava una riduzione statisticamente significativa del VR (da 1897,9+1049,13 ml a 1042+/-516,73 ml; $p < 0.001$) (Tab. 3), un aumento statisticamente significativo della CV (da 3265,9+913,6 ml a 3527,6+800,3 ml; $p = 0.01$) (Tab. 3) rispetto ai valori osservati prima del trattamento riabilitativo (Tab. 3). Si evidenziavano modificazioni significative del FEV1 (da 2487,1+727,3 ml a 2638,9+687 ml; $p = 0,008$) (Tab. 3), del rapporto FEV1/FVC (da 79,1+6 a 75+3,9; $p = 0,01$) (Tab. 3) dopo il trattamento Riabilitativo e del Vt (da 716,19+231,09 a 874,28+231,1 (Tab. 3). Si osservavano modificazioni significative della CI (da 2247,3+759,48 ml a 2412+632,6 ml $p = 0,02$) (Tab. 3), della DLCO (da 91,3+41,68% a 94,7+29,7%; $p = 0,8$) (Tab. 3), della Pi Max (da 52,19,2+26,86% a 57,9+19,7%; $p = 0,02$) (Tab. 3), della PeMax (da 39,1+19,48% a 50,36+19,59%; $p = 0,08$) (Tab. 3).

Scala di valutazione della dispnea e 6 min. WT

Alla fine del trattamento riabilitativo questi pazienti mostravano una marcata riduzione della sintomatologia dispnoica (Borg da 3,3+2,5 a 0,47+0.4; $p < 0.001$) (Tab. 3) ed una migliore tolleranza all'esercizio (6 min. WT da 311,6+120,9 m a . 441,5+110,4 m; $p < 0.001$) (Tab. 3).

Funzione sistolica e funzione diastolica

Alla fine del trattamento riabilitativo questi pazienti non presentavano modificazione della FE (da 33,38+9,8% a 35+7,9%; $p = 0,07$) (Tab. 6A), mentre era evidente una modificazione della funzione

diastolica valutata mediante il rapporto E/E' (da 12,5+2,5 a 11,9+2,4; $p = 0,04$) (Tab. 6B).

Pazienti con SCC che non hanno mostrato modificazione dei volumi polmonari statici dopo trattamento riabilitativo

Test spirometrici di valutazione della funzione polmonare

L'analisi della funzione respiratoria attraverso la spirometria non evidenziava, dopo trattamento riabilitativo, variazioni significative della TLC (da 74,76+11,1 a 77,15+13,3; $p = 0.48$) (Tab. 4) e dal rapporto RV/TLC (da 28+14,1 a 31+10,4; $p = 0.29$) (Tab. 4). Allo stesso modo non si evidenziava una modificazione statisticamente significativa del VR (da 1366,9+866,47 ml a 1526,9+796,8 ml; $p = 0.2$) (Tab. 4) e della CV (da 3250,8+758,7ml a 3271,53+827,7 ml; $p = 0,74$) rispetto ai valori osservati prima del trattamento riabilitativo (Tab. 4). Allo stesso modo non si evidenziavano modificazioni significative del FEV1 (da 2073,8+542 ml a 2106,9+487,6 ml; $p = 0,74$) (Tab. 4), del rapporto FEV1/FVC (da 78,6+9,3 a 77,4+8,2; $p = 1$) (Tab. 4), della CI (da 2073,8+542,8 ml a 2106,9+487,6 ml; $p = 0,7$) (Tab.4), del Vt (da 879,16+371,56 ml a 840+180,86 ml) della DLCO (da 49,3+27,8% a 39,13+37,4%; $p = 0,9$) (Tab. 4), della Pi Max (da 53,2+38,1% a 56,1+37,2%; $p = 0,17$) e della PeMax (da 37,7+22,6% a 44,2+17,6%; $p = 0,2$) (Tab. 3) dopo il trattamento riabilitativo (Tab.4).

Scale di valutazione della dispnea e 6 min. WT

Alla fine del trattamento riabilitativo questi pazienti mostravano una marcata riduzione della sintoma-

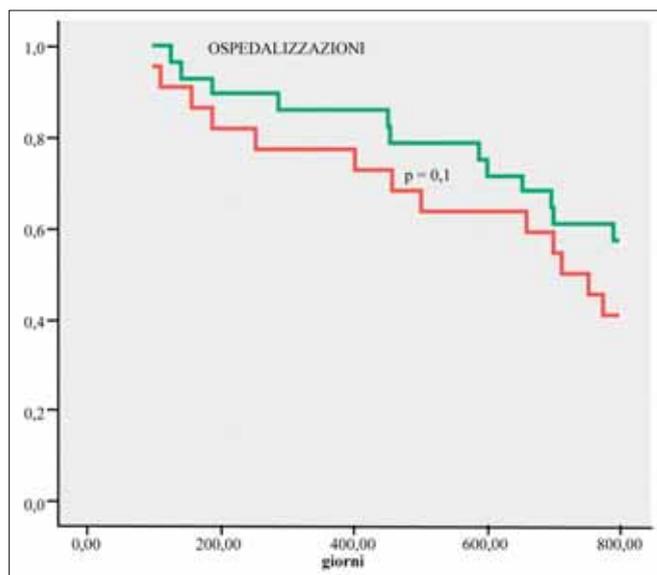


Figura 6A: Ospedalizzazione per cause cardiovascolari considerando la presenza contemporanea della iperinflazione polmonare e del rapporto E/E' > 10 (linea rossa).

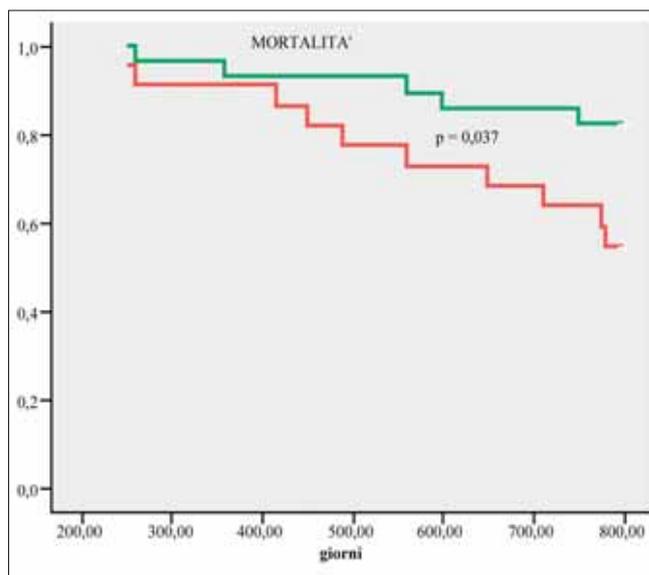


Figura 6B: Mortalità per tutte le cause considerando la presenza contemporanea dell'iperinflazione polmonare e del rapporto E/E' > 10 (linea rossa).

tologia dispnoica (Borg da 1,6+1,1 a 0,26+0,2; $p < 0,001$; VAS da 50,2+22,6 mm a 10,4+10,2 mm; $p < 0,001$) (Tab. 4) ed una migliore tolleranza all'esercizio (6 min. WT da 306,1+111 m a 404,4+144,9; $p < 0,001$) (Tab. 4).

Funzione sistolica e funzione diastolica

Alla fine del trattamento riabilitativo questi pazienti non presentavano modificazione della FE (da 33,4+7,9% a 33,4+7,9; $p = 0,12$) (Tab. 6A) e della funzione diastolica valutata mediante il rapporto E/E' (da 8,3+3,2 a 8,2+2,8; $p = 0,12$) (Tab. 6B).

Differenze nella funzione sistolica e diastolica tra i due gruppi

Non sono state evidenziate modificazioni significative nella FE prima (33,38+9,8% vs 33,4+7,9%; $p = 0,9$) (Tab. 6A) e dopo trattamento riabilitativo (35+7,9% vs 34,6+7,4%; $p = 0,1$) (Tab. 6A). E' stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nel rapporto E/E' tra i due gruppi sia prima (12,5+2,5 vs 8,3+3,2; $p = 0,01$) (Tab. 6B) che dopo trattamento riabilitativo (11,9+2,4 vs 8,2+2,8; $p = 0,01$) (Tab.6B).

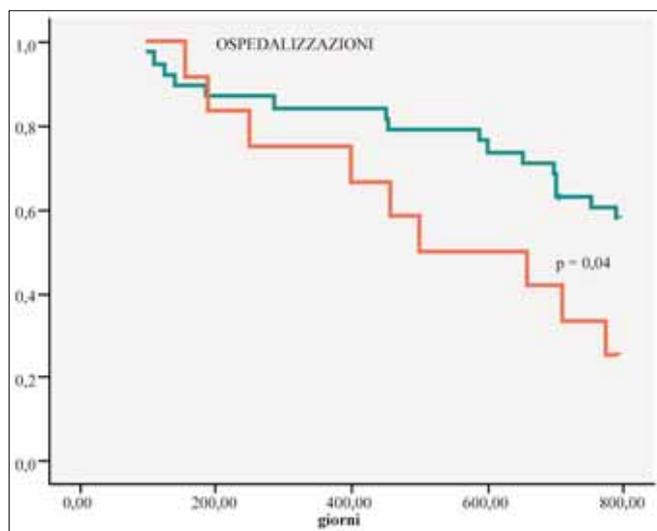


Figura 7A: Ospedalizzazione per cause cardiovascolari considerando la presenza contemporanea della iperinflazione polmonare, della FE < 35% e del rapporto E/E' > 10 (linea rossa).

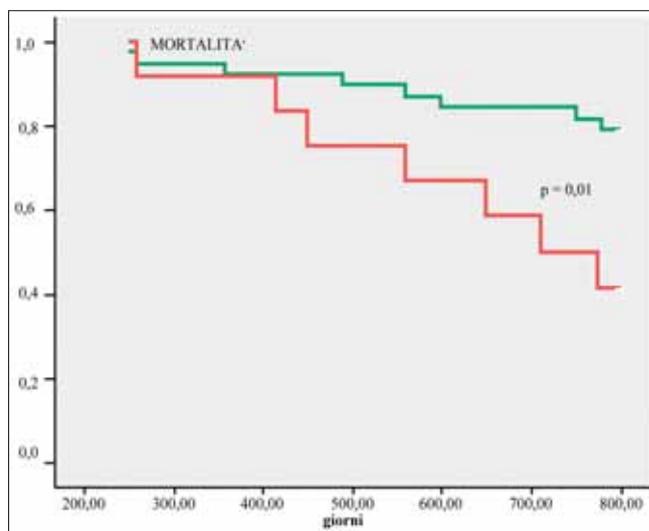


Figura 7B: Mortalità per tutte le cause considerando la presenza contemporanea dell'iperinflazione polmonare, della FE < 35% e del rapporto E/E' > 10 (linea rossa).

Differenza della dispnea tra i due gruppi

La dispnea riferita dai pazienti che mostravano modificazione dei volumi polmonari statici dopo trattamento riabilitativo prima del trattamento era più intensa rispetto ai pazienti che non mostravano modificazione dei volumi polmonari statici (scala di Borg 3,3+2,5 vs 1,6+1,1; $p=0,01$) (Tab. 5A). Alla fine del trattamento non vi era differenza tra i due gruppi (scala di Borg 0,47+0,4 vs 0,47+0,4; $p=0,1$) (Tab. 5B).

Follow-up clinico

Il gruppo di pazienti con iperinflazione polmonare nel corso del follow-up ha presentato un tasso di ospedalizzazione per cause cardiovascolari ($p = 0,027$; Figura 1A) e di mortalità ($p = 0,03$; Figura 1B) significativamente maggiore rispetto al gruppo di pazienti senza iperinflazione polmonare. La sola FE < 35% (Figura 2A e 2B) ed il solo rapporto E/E' > 10 (Figura 3A e 3B) non sono risultati predittori. La contemporanea presenza dell' iperinflazione polmonare e di una FE < 35% si è dimostrata predittore di morbilità cardiovascolare ($p = 0,01$; Figura 4A) ma non di mortalità ($p = 0,09$; Figura 4B) così come la combinazione iperinflazione polmonare e rapporto E/E' > 10 risulta predittore di mortalità per qualunque causa ($p = 0,037$; Figura 6B). La sola iperinflazione polmonare si è dimostrata un fattore patologico predittivo più forte della FE e della disfunzione diastolica. La combinazione contemporanea di valori patologici della FE < 35% e del rapporto E/E' > 10 non è risultata predittore di ospedalizzazione per cause cardiovascolari ($p = 0,3$; Figura 5A) e di mortalità ($p = 0,055$; Figura 5B).

La combinazione contemporanea di valori patologici della FE, del rapporto E/E' associati alla presenza dell' iperinflazione polmonare rappresenta un predittore potente di ospedalizzazione per cause cardiovascolari ($p = 0,04$ Figura 7A) e di mortalità ($p = 0,01$ Figura 7B).

DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra che nei soggetti affetti da scompenso cardiaco cronico il trattamento riabilitativo determina un netto miglioramento della sintomatologia dispnoica ed un miglior grado di tolleranza all'esercizio fisico. L'osservazione più importante, però, che emerge da questo studio è che i pazienti con scompenso cardiaco cronico che riferiscono un aumento della sintomatologia dispnoica di recente insorgenza, senza evidenti segni di peggioramento emodinamico, i quali effettuano una terapia massimizzata ed ottimizzata, prima di iniziare il trattamento riabilitativo non sembrano avere un pattern respiratorio spirometrico restrittivo ma

tendenzialmente normale. È evidente che questi pazienti, prima del trattamento riabilitativo, hanno una capacità polmonare totale (TLC) ed un indice di enfisema (RV/TLC) mediamente maggiori rispetto a quelli osservati dopo il trattamento. La riduzione della capacità polmonare totale (TLC) e del rapporto RV/TLC si verifica per una caduta significativa del volume residuo (RV).

L'ipotesi più plausibile è che la consistente caduta del volume residuo (RV) e l'incremento del FEV1, dopo il trattamento riabilitativo, siano espressione dell' innesco di un meccanismo di desufflazione polmonare.

In questo modo si manifesterebbe il pattern respiratorio restrittivo dello scompenso cronico mascherato dall' iperinflazione polmonare, legata verosimilmente soprattutto alla disfunzione diastolica, il cui effetto è apparentemente quello di normalizzare il pattern respiratorio spirometrico di questi pazienti. È noto, comunque, che l'iniziale aumento delle resistenze delle vie aeree osservato durante edema polmonare indotto sperimentalmente è secondario alla distensione delle arterie polmonari all'interno del compartimento broncovascolare con conseguente compressione delle piccole vie aeree (19-20). Inoltre, una rapida infusione di 2 litri di soluzione fisiologica 0.9% in soggetti normali ha dimostrato una transitoria riduzione degli indici di flusso delle piccole vie aeree (21). È stato, poi, osservato che in pazienti con scompenso cardiaco di grado severo la capacità vitale forzata (FVC) ed il FEV1 migliorano significativamente dopo trattamento medico intensivo (22).

In sostanza è dimostrata l'ostruzione conclamata delle vie aeree durante scompenso cardiaco acuto legata all'evento cardiaco. Allo stesso modo, è verosimile che nello scompenso cardiaco cronico esistano fenomeni ostruttivi decisamente meno conclamati i quali determinano intrappolamento d'aria come conseguenza alla limitazione del flusso espiratorio. Un meccanismo analogo è noto in pazienti ortopnoici affetti da scompenso cardiaco acuto sinistro (23).

La conseguenza diretta di questo meccanismo potrebbe essere l'aumento dello spazio morto fisiologico con alterazione del rapporto ventilazione/perfusione a vantaggio della ventilazione e peggioramento dell'iperpnea. È stato recentemente dimostrato che anche gli atleti nei primi minuti dopo una corsa su bicicletta avvertono una sensazione di "discomfort" associato ad un significativo aumento del RV, FRC e del rapporto RV/TLC (24). Infine, l'agonista alfa-adrenergico metosamina (25), un agente in grado di prevenire l'osservata iperreattività dei pazienti con SCC, sembra in grado di aumentare la tolleranza all'esercizio (26).

Questi ed altri dati ottenuti da studi con agenti broncodilatanti suggeriscono che la broncocostrizio-

ne contribuisce alla limitazione all'esercizio di questi pazienti (27).

L'iperinflazione, oltre a limitare l'esercizio perché riduce la quota ventilatoria efficace, rappresenta un fattore predittivo molto forte di mortalità e morbilità cardiovascolare. Verosimilmente l'iperinflazione polmonare in questa categoria di paziente rappresenta un marker prognostico negativo non correlato soltanto alla funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro ma può essere considerato un marker che riflette lo stato funzionale generale del paziente.

CONCLUSIONI

I nostri dati suggeriscono che l'iperinflazione polmonare può contribuire in maniera significativa a determinare un peggioramento della dispnea in pazienti con SCC nonostante terapia massimizzata ed ottimizzata. In tali pazienti la scomparsa della dispnea dopo trattamento riabilitativo paradossalmente si associa ad un pattern respiratorio di tipo restrittivo legato alla desufflazione polmonare. L'iperinflazione polmonare può quindi rappresentare un ulteriore e non ancora riportato meccanismo della persistenza della dispnea durante attività fisiche quotidiane routinarie in pazienti con scompenso cardiaco cronico nonostante terapia ottimizzata. Un programma riabilitativo in tali pazienti rappresenta una scelta terapeutica appropriata. Infine è verosimile che i pazienti con SCC che presentano iperinflazione polmonare hanno un maggiore rischio di mortalità per qualunque causa e morbilità cardiovascolare soprattutto in associazione con valori patologici della FE (< 35%) e del rapporto E/E' (> 10).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Mancini DM. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patient with heart failure. *Prog Cardiovasc Disease*.1995;37:347-70.
- 2) F.X. Kleber, MD; G. Vietzke, MD; K.D. Wernecke, PhD et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure. *Circulation*, 2000; 101:2803.
- 3) Reindl I, Wernecke K.D.; C. Opitz et al. Impairment of ventilator efficiency in heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J*. 1998; 136: 778-785.
- 4) Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilator control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988 Mar; 77 (3):552-9.
- 5) Bruce D. Johnson, PhD; Kenneth C. Beck, PhD; Lyle J. Olson, MD et al.. Pulmonary function in patients with reduced left ventricular function. *CHEST* 2001; 120:1869-1879.
- 6) Agostoni PierGiuseppe; Riccaro Pellegrino; Cristina Conca et al. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: re-

- 7) Donna M. Mancini, MD; David Henson, MD; John La Manca, PhD et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*.1995; 91:320-329.
8. Belardinelli R. et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999 Mar 9;99(9):1173-82.
- 9) McConnel TR, Mandak JS, Sykes JS et al. Exercise training for heart failure patients improves respiratory muscle endurance, exercise tolerance, breathlessness, and quality life. *J Cardiopulm Rehabil*.2003 Jan-Feb;23 (1): 10-6.
- 10) Bruce D. Johnson, PhD; Kenneth C. Beck, PhD; Lyle J. Olson, MD et al. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *CHEST* 2000; 117:321-332.
- 11) Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P et al. Echocardiography with Tissue Doppler Imaging and cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure: a correlative and prognostic analysis. *Guazzi M. Int J Cardiol*. 2010 Sep 3;143(3):323-9.
- 12) Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc*. 1982;14:377-381.
- 13) Guimaraes GV, Bellotti G, Bascal F et al. Can the cardiopulmonary 6-minute walk test reproduce the usual activities of patients with heart failure? *Arq Bras Cardiol*. 2002 Jun; 78 (6) :553-60.
- 14) Cullen DL, Rodak B. Clinical utility of measures of breathlessness. *Respi Care*.2002 Sep; 47(9):986-93.
- 15) Grant S., McMurray J., Aitchison T et al. The reproducibility of symptoms during a submaximal exercise test in chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Mar ; 45(3) :287-90.
- 16) ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J resp Crit Care Med*. Vol 166 pp 111-117, 2002.
- 17) Solway S., Broks D., Lacasse Y. et al. A Qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk test used in the cardiorespiratory domain. *CHEST*. 2001; 119:256-270.
- 18) Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
- 19) Millic-Emili J., Ruff F. Effects of pulmonary congestion and edema on the small airways. *Bull Physiopathol Resp*. Nancy. 1971;7:1181-1196.
- 20) Hogg JC, Agaraval JB, Gardiner AJS et al. Distribution of airways resistance with developing pulmonary oedema in dogs. *J Appl Physiol*. 1972;32:20-24.
- 21) Farney RJ, Morris AH, Gardner RM et al. Rebreathing pulmonary capillary and tissue volume in normal after saline infusion. *J Appl Physiol*. 1977;43:246-253.
- 22) Faggiano P, Lombardi C, Sorgato A et al. Pulmonary function tests in patients with congestive heart failure: effects of medical therapy. *Cardiology*. 1993;83(1-2): 30-5.
- 23) Duguet A., Tantucci C., Lozinguez O. et al. Expiratory flow limitation as a determinant of orthopnea in acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 200 Mar 1;35 (3); 690-700.
- 24) Hue O., Boussana A., Le Gallais D. et al. Pulmonary

- function during cycling and running in triathletes. J Sports Med Phys Fitness. 2003 Mar; 43 (1):44-50.
- 25) Cabanes LR, Weber SN, Matran R et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. N Engl J Med. 1989 Dec 21;321(25):1317-22.
- 26) Cabane L, Costes F, Weber S et al. Improvement in exercise performance by inhalation of methoxamine in patients with impaired left ventricular function. N Engl J Med. 1992 Jun 18;326 (25):1661-5.
- 27) Uren NG, Davies SW, Jordan SL et al. Inhaled broncodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. Eur Heart J. 1993 Jun;14(6):744-50.

COMMENTO

Il lavoro di questo ampio gruppo di colleghi, provenienti da: Benevento, Napoli e Campobasso, focalizza la nostra attenzione sulla funzione respiratoria dopo il trattamento riabilitativo ed il relativo collegamento con la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro in gravi pazienti scompensati.

Per tutti noi che lavoriamo sul Territorio, il paziente con deficit della funzione respiratoria, tutte le volte che sembra respirare meglio, ci consente di tirare un respiro di sollievo. Purtroppo non è così in quanto la terapia adottata (iperinflazione polmonare) può determinare in maniera significativa, in tempi successivi, il peggioramento della dispnea.

In altre parole, la scomparsa della dispnea, dopo il trattamento riabilitativo, si associa spesso ad un pattern respiratorio di tipo restrittivo. In questo paziente scompensato l'attività fisica quotidiana può rappresentare elemento negativo senza una scelta terapeutica adeguata ed appropriata, infatti in loro il rischio di mortalità è nettamente aumentato.

Raccomandiamo quindi la lettura attenta e senza prevenzioni.

L'anemia nell'insufficienza cardiaca: ipotesi eziologiche, patogenetiche e conseguenze prognostiche.

Anemia in heart failure: hypothetical etiology, pathogenesis and prognostic implications

Dario Buccheri, Rosario Russo, Patrizia Carità, Patrizia Toia, Fabrizio Rabita, Carmelo La Greca; Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario "P. Giaccone" Palermo U.O. Complessa di Cardiologia
Scuola di Specializzazione in Cardiologia Direttore: Prof. Salvatore Novo

La presenza dell'anemia nei pazienti con scompenso cardiaco è un argomento risaltato all'interesse di molti studi in epoca relativamente recente ma molto discusso, infatti, suscita molto interesse la comprensione dei meccanismi eziopatogenetici al fine di attuare una efficace azione terapeutica dalla quale scaturisca un beneficio della situazione clinica complessiva del paziente affetto da scompenso cardiaco. Molti dibattimenti si susseguono su quale dei vari meccanismi patogenetici sia il principale responsabile dell'instaurarsi dell'anemia in corso di insufficienza cardiaca. Chiamati in causa quali possibili fattori causali sono le anomalie dell'emoglobina e dei globuli rossi; alterazioni renali e ridotta produzione di eritropoietina; disfunzioni del sistema renina-angiotensina-aldosterone; stato pro-infiammatorio, disfunzione del midollo osseo ed anemia delle malattie croniche (che è indicato da molti studi come il principale meccanismo in gioco) e la emodiluzione..

The presence of anemia in patients with heart failure is a topic stood from many recent studies, but very brisk interest, and the understanding of causative mechanisms it's very interesting to implement an effective therapeutic action which creates the benefit of overall clinical situation of patients with heart failure. Many debates will follow on which of several pathogenic mechanisms might be the main cause of anemia in patients with heart failure. Implicated as potential leaders are the fault of hemoglobin and red blood cells, kidney abnormalities and reduced production of erythropoietin, dysfunction of renin-angiotensin-aldosterone, pro-inflammatory state, bone marrow dysfunction and anemia of chronic disease (which is shown by many studies such as the main culprit), and hemodilution.

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

Key words:
Anemia, Heart failure,
Hemoglobin

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 27/02/2011
accettato il 07/11/2012

Corresponding author:

BUCCHERI DARIO
VIA DEL VESPRO N.129
90127 PALERMO
PORTINERIA 091 6554315
DIREZIONE 091 6554301
SEGRETERIA 091 6554302
FAX 091 6554318

Per comprendere al meglio come approcciare a livello terapeutico, in maniera razionale, i pazienti con scompenso cardiaco che manifestino in comorbidità l'anemia è fondamentale cercare di avere chiari i meccanismi attraverso i quali quest'ultima condizione morbosa si instaura e agisce peggiorando la prognosi dei suddetti pazienti. A tutt'oggi non c'è ancora assoluta chiarezza in proposito ai meccanismi responsabili dell'anemia però alcune indagini attuali forniscono rilevanti indizi su quali possano essere i presunti meccanismi coinvolti.

Anomalie dell'emoglobina e dei globuli rossi.

E' stato dimostrato che le concentrazioni sieriche di vitamina B12 e di acido folico sono basse solamente in una minoranza dei pazienti che sviluppano l'anemia in corso di insufficienza cardiaca (16 - 18). Ha destato l'attenzione il fatto che il malassorbimento e il sanguinamento gastrointestinale aspirina-indotto possono rendersi responsabili della carenza di ferro nei pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco. La percentuale di pazienti che presentano una carenza di ferro in corso di scompenso

cardiaco andrebbe dal 5% al 21%; questa percentuale si mostra variabile nei diversi studi a causa della mancanza di criteri universalmente accettati per definire lo stato di carenza del suddetto elemento (10,11,16,17,19). Maggiori informazioni ci giungono da un recente studio, il quale ha rilevato che il 43% dei pazienti in osservazione presentava una bassa concentrazione di ferro sierico ($< 8 \mu\text{mol/l}$) oppure di ferritina ($< 30 \mu\text{g/l}$) ma, nonostante questo, l'anemia microcitica è stata osservata solamente nel 6% dei pazienti studiati (20). In alternativa ai dati pocanzi discussi, Nanas et al. (21) hanno constatato un esaurimento dei depositi di ferro del midollo osseo nel 73% dei loro pazienti, nonostante questi mostrassero normali valori sierici di ferro, ferritina, ed eritropoietina. Il volume corpuscolare medio (MCV) era corrispondente al limite inferiore del valore normale, suggerendo quindi che l'anemia microcitica non era presente in tutti i pazienti. Questi risultati potrebbero essere spiegati con lo spostamento del ferro dal midollo osseo verso altri depositi del sistema reticoloendoteliale dove esso non si rende più disponibile per l'eritropoiesi e quindi, malgrado le concentrazioni di ferro e ferritina sierici siano normali o perfino aumentati, queste non correlano più con la reale disponibilità dell'elemento anzidetto per il midollo osseo al fine del corretto svolgimento dell'eritropoiesi. La discrepanza che si viene a creare tra concentrazioni sieriche di ferro e reale disponibilità di questo per l'eritropoiesi è di caratteristico riscontro nell'anemia associata alle malattie croniche (22). Pertanto, la carenza di ferro, sia essa assoluta o relativa, può essere riscontrata nei pazienti che manifestano l'anemia in corso di scompenso cardiaco, più frequentemente di quanto ci si possa aspettare.

Alterazioni renali e ridotta produzione di eritropoietina.

L'eritropoietina (EPO), in condizioni fisiologiche, è prodotta principalmente nel rene da parte di fibroblasti specializzati localizzati in sede peritubulare all'interno della corticale e della midollare esterna (23). Il principale stimolo alla produzione dell'eritropoietina è la bassa pressione parziale di ossigeno (pO_2) che attiva il fattore-1 ipossia-inducibile, presente nei fibroblasti peritubulari, il quale induce la trascrizione del gene della eritropoietina. Il rene è molto suscettibile all'ipossia nonostante esso riceva quasi il 25% della gittata cardiaca e usi meno del 10% dell'ossigeno consegnatogli. Per mantenere il gradiente osmotico generato dall'ansa di Henle, il flusso sanguigno nei vasi arteriosi e venosi presenti all'interno della midollare avviene controcorrente e in stretto contatto, ciò porta alla diffusione di ossigeno, tramite un meccanismo di shunt, tra la circolazione arteriosa e quella venosa, causando così una riduzione di pO_2 man mano che il sangue attraversa il parenchi-

ma renale, giungendo a circa 10 mmHg alla punta delle piramidi midollari dove avviene la produzione di eritropoietina per opera dei fibroblasti peritubulari; a onore del vero questi ultimi sono presenti anche nella corticale del rene (23). La punta delle piramidi midollari è molto sensibile a piccole variazioni di pO_2 derivanti da uno squilibrio tra la disponibilità e la richiesta di ossigeno che aumenta a seguito dell'incremento del riassorbimento di sodio a livello del tubulo contorto prossimale; quest'ultimo è scatenato da un basso flusso ematico renale (RBF) e dalla riduzione del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). In pazienti affetti da scompenso cardiaco il flusso ematico renale (RBF) è di norma diminuito (24) e, dunque, una riduzione della funzione renale è comune (2, 25) ma una vera e propria alterazione di carattere strutturale che possa condurre a deficit della produzione di eritropoietina è infrequente. Pertanto, essendo ancora conservata la capacità di produrre eritropoietina da parte del rene, la riduzione del flusso ematico renale che si determina nei pazienti con insufficienza cardiaca dovrebbe aumentare la produzione di eritropoietina. Infatti, l'eritropoietina è aumentata in proporzione alla gravità dell'insufficienza cardiaca ma è inferiore al livello atteso per il grado di anemia, il che suggerisce una attenuazione della produzione di eritropoietina (11, 26, 27). Malgrado alcune evidenze circa la susedata relazione, attualmente, numerosi studi che si stanno occupando del complesso rapporto tra il flusso ematico renale e la secrezione di eritropoietina in corso di scompenso cardiaco mostrano risultati contrastanti (18, 28, 29).

L'anemia e il sistema renina-angiotensina.

L'angiotensina II (ATII) diminuisce la pO_2 nel rene attraverso la sua attività vasocostrittrice, quest'ultima si accompagna alla riduzione del flusso ematico renale e quindi all'aumento della domanda di ossigeno, stimolando in questo modo la produzione di eritropoietina. L'angiotensina II stimola, inoltre, le cellule progenitrici della serie eritroide presenti nel midollo osseo (30). È stato dimostrato, invece, che i farmaci inibitori dell'enzima di conversione della angiotensina (ACE-inibitori) e i farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina (Sartani) causano una modesta riduzione dell'emoglobina (Hb) (5, 31) attraverso la riduzione della produzione di eritropoietina (32) ed anche mediante la prevenzione della rottura di un inibitore della eritropoiesi: l'N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (33).

Stato pro-infiammatorio, disfunzione del midollo osseo e anemia delle malattie croniche.

I valori del fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), dell'interleuchina 6 (IL-6), di varie altre citochine pro-infiammatorie (11, 34) e della proteina-C reattiva (CRP) sono aumentati nei pazienti con insufficien-

za cardiaca (35) ed in più sono correlati inversamente alla concentrazione di emoglobina (12). E' stato notato che l'interleuchina-6 e il TNF- α inibiscono la produzione di eritropoietina nel rene attraverso l'attivazione del gene GATA-2 e del fattore nucleare κ B (NF- κ B) (36).

Quanto detto potrebbe spiegare lo smussamento della risposta dell'eritropoietina, che avviene nei pazienti con scompenso cardiaco, sia attraverso una azione diretta di inibizione del gene codificante per

l'eritropoietina (mediata soprattutto da IL-1 e TNF- α a livello del rene) che per una azione identica alla precedente in aggiunta ad altre ancora poco chiare: è il caso, per esempio, dell'IL-6. Oltre a ciò, è stato osservato che queste citochine inibiscono anche in altra maniera la proliferazione delle cellule progenitrici della serie eritroide a livello del midollo osseo (37). Infatti, è stato notato, in alcuni esperimenti, che il midollo osseo nei ratti con insufficienza cardiaca mostra una ridotta eritropoiesi insieme alla ridu-

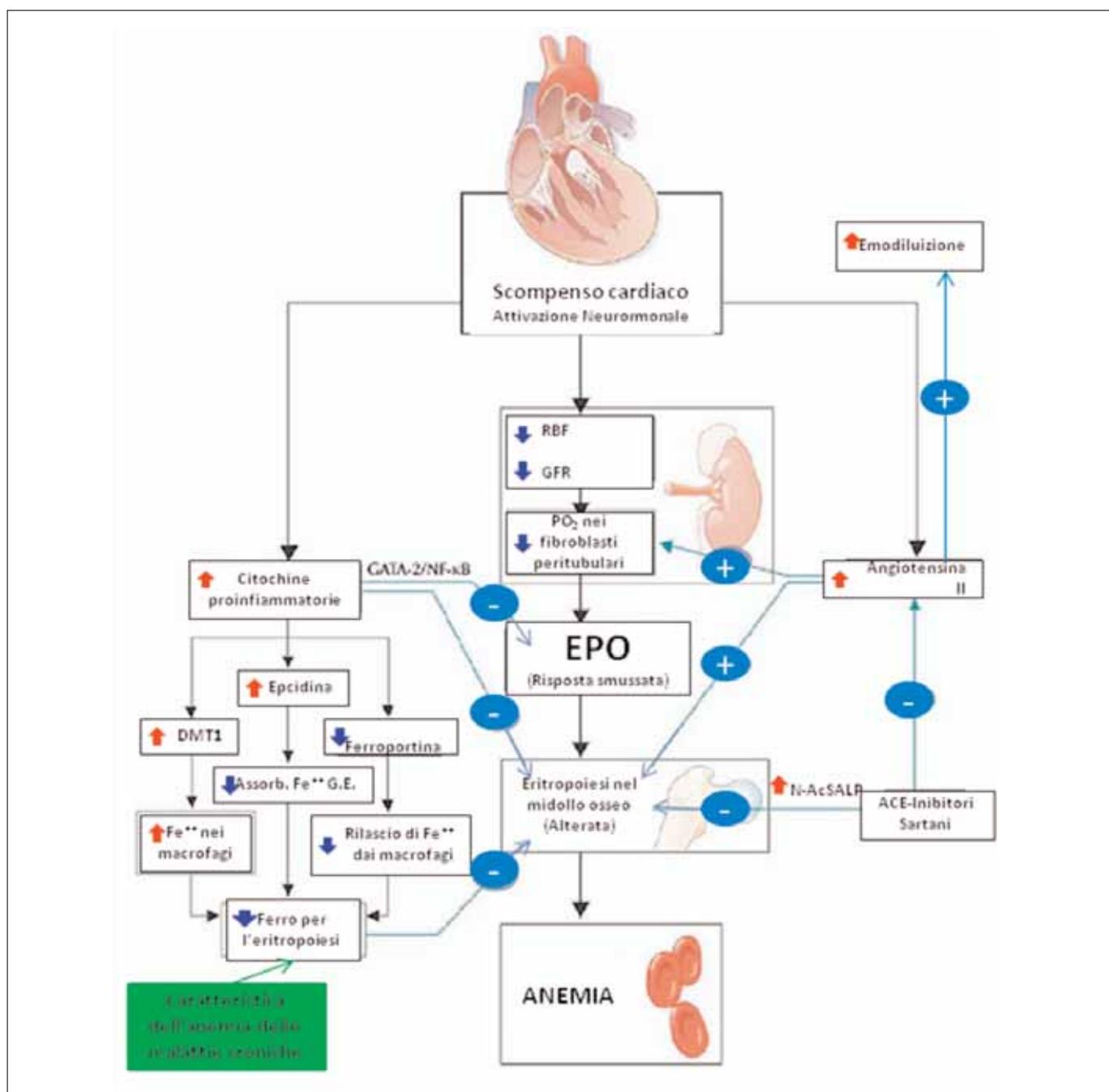


Figura 4: Possibili meccanismi coinvolti nella genesi dell'anemia in corso di scompenso cardiaco. La figura mostra i possibili meccanismi coinvolti nella genesi dell'anemia associata con una quadro clinico di scompenso cardiaco. Per i dettagli si veda il testo. ACE-I = inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina; AcSDKP = N-Acetil-Seril-Aspartil-Lisil-Prolina; ARB = bloccanti del recettore dell'angiotensina; DMT-1 = trasportatore di metalli di-valenti; EPO = eritropoietina; GFR = frazione di filtrazione glomerulare; HF = insufficienza cardiaca; NF- κ B = fattore nucleare κ B; RBC = globuli rossi.

zione del numero di cellule progenitrici eritropoietiche ma i meccanismi d'azione in questo caso rimangono sconosciuti (38).

In aggiunta, l'IL-6 stimola la produzione di epcidina nel fegato, quest'ultima blocca l'assorbimento duodenale del ferro (22). Inoltre, l'IL-6 riduce, tramite un meccanismo di down-regulation, l'espressione di ferroportina impedendo così il rilascio di ferro dai depositi del corpo (22).

Ecco spiegato come uno stato pro-infiammatorio attivo, componente essenziale dell'anemia delle malattie croniche (22), può contribuire allo sviluppo dell'anemia attraverso vari meccanismi (Fig. 4).

In 148 pazienti con insufficienza cardiaca cronica, una specifica causa di anemia è stata identificata solo nel 43% dei casi (11). Il deficit di ferro è stato trovato solo nel 5% dei suddetti pazienti. Nel restante 57%, sono stati riscontrati l'attivazione di citochine pro-infiammatorie, l'inadeguata produzione di eritropoietina e/o il difettoso utilizzo del ferro nonostante le adeguate riserve marziali, suggerendo la presenza dell'anemia tipica delle malattie croniche (22). Pertanto, l'anemia delle malattie croniche potrebbe rappresentare la più frequente causa di anemia incorsa durante scompenso cardiaco.

EMODILUIZIONE.

L'anemia potrebbe anche essere dovuta ad emodiluzione (18, 39). Androne et al. (39) hanno rilevato che circa la metà dei pazienti clinicamente euvolemici che erano stati sottoposti a trapianto di cuore mostravano, in correlazione a quest'ultimo, una emodiluzione che aveva indotto "pseudoanemia". Tuttavia, altri ricercatori hanno trovato che i pazienti clinicamente euvolemici presentano un normale volume plasmatico (40).

Meccanismi di compenso e conseguenze fisiopatologiche dell'anemia.

Le risposte di tipo non emodinamico alla anemia includono l'aumento della eritropoiesi al fine di migliorare la capacità di trasporto dell'ossigeno e l'incremento della concentrazione di 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) all'interno degli eritrociti. Il 2,3-DPG sposta la curva di dissociazione dell'ossigeno dall'emoglobina a destra e di conseguenza migliora il rilascio dell'ossigeno ai tessuti (41). Poiché l'eritropoiesi è difettosa in pazienti con insufficienza cardiaca, la risposta emodinamica può essere predominante sui già menzionati meccanismi di compenso di tipo non emodinamico. In un quadro di anemia cronica grave, la bassa concentrazione di emoglobina riduce la resistenza vascolare sistemica (SVR) (42) come risultato di una diminuzione della viscosità del sangue e dell'aumento della vasodilatazione mediata dall'

ossido nitrico (NO) (43, 44). Il decremento della resistenza vascolare sistemica riduce la pressione sanguigna (BP) e di conseguenza stimola la risposta neuroormonale mediata dai barocettori (42), quest'ultima è identica a quella causata dalla bassa gittata cardiaca in pazienti con scompenso cardiaco (24, 45). L'aumento del tono simpatico e l'azione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) diminuiscono il flusso sanguigno renale (RBF) e il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) con conseguente ritenzione di sodio e acqua da parte dei reni e causando, pertanto, l'espansione di volume del liquido extracellulare (LEC) e quindi del plasma. Ne risulta un effetto combinato di espansione del volume e di vasodilatazione che aumenta la gittata cardiaca (42) ed in questo modo può aiutare ad incrementare il trasporto di ossigeno (46). La correzione dell'anemia in pazienti con scompenso cardiaco che mantengono una normale funzione del ventricolo sinistro provoca una rapida e completa regressione della sindrome da alta gittata (42, 44). Queste risposte emodinamiche e neuroormonali finora descritte sono state osservate in pazienti con grave anemia, mentre non è del tutto chiaro se questi stessi meccanismi siano operativi anche in pazienti con insufficienza cardiaca associata ad una anemia meno importante. Ad ogni modo, simili adattamenti sono stati riportati anche in pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) associata ad anemia di grado lieve-moderato. McMahan et al. (15) hanno rilevato in pazienti con insufficienza renale cronica (CKD), che quando l'emoglobina è stata aumentata progressivamente da 8,5 g/dl a 10 g/dl e poi sino a 14 g/dl tramite l'impiego della eritropoietina, la gittata cardiaca passava concordemente da 7,0 l/min a 6,6 l/min ed infine a 5,2 l/min ed anche l'accorciamento frazionale (AF) del ventricolo sinistro variava dal 36% al 33% al 29%, dunque diminuiva notevolmente.

Pertanto, i dati pocanzi analizzati suggeriscono l'improbabilità che la correzione dell'anemia sia vantaggiosa al fine di migliorare la funzione del ventricolo sinistro in un contesto clinico in cui sia presente lo scompenso cardiaco.

La probabile sequenza di eventi implicati nella patogenesi dell'anemia che si manifesta in associazione a scompenso cardiaco è illustrata nella Figura 5.

Implicazioni dell'anemia e della diminuzione della concentrazione dell'emoglobina sulla prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco.

L'anemia ha dimostrato di essere associata, indipendentemente dalle cause che la determinano, con un aumento del rischio di mortalità e dei ricoveri nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta o cronica che presentino anche una disfunzione del ventricolo sinistro. Questi dati sono stati riassunti e confermati in diverse ultime reviews (1-3). In questi studi si è ri-

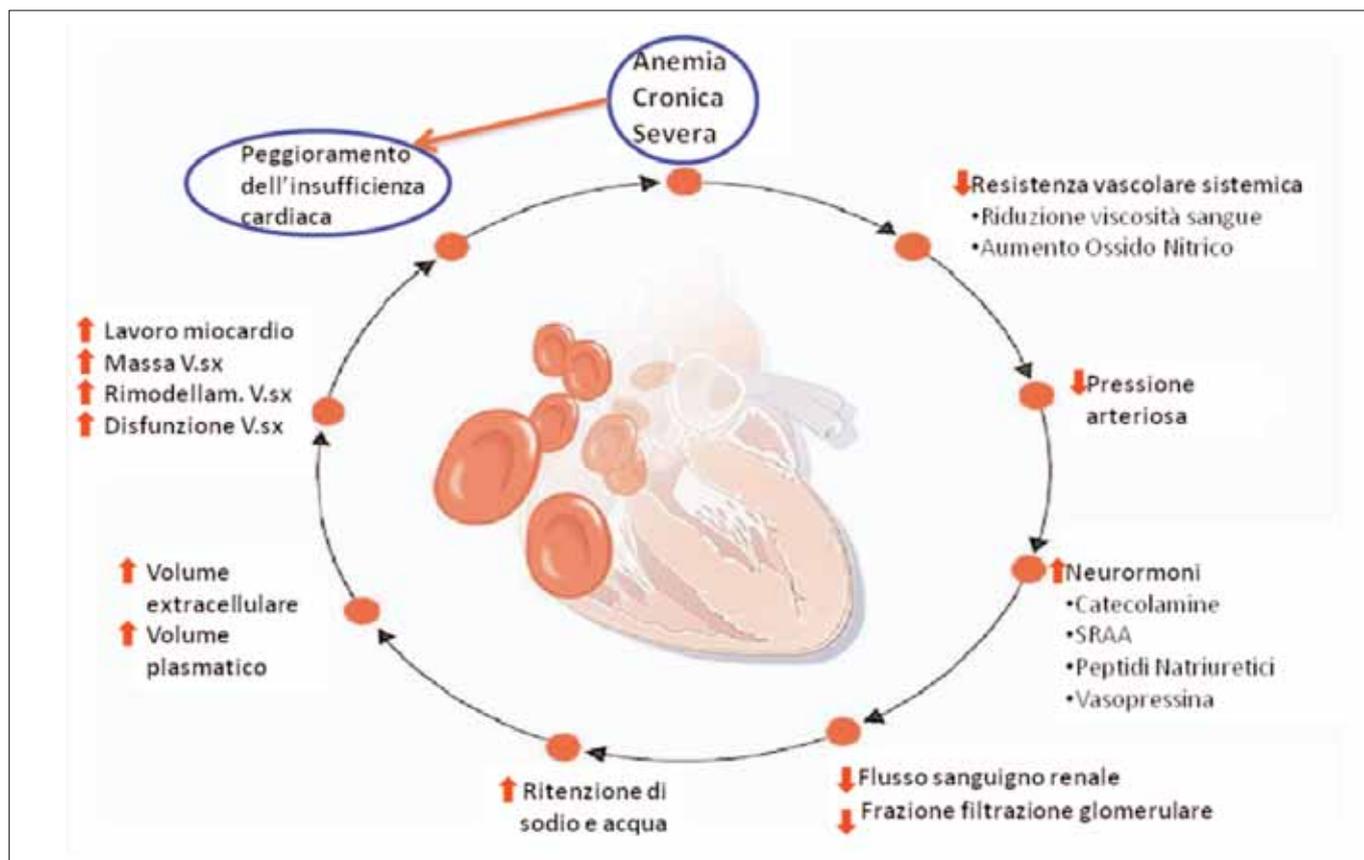


Figura 5: Probabili meccanismi patogenetici coinvolti nell'anemia cronica associata ad insufficienza cardiaca. AVP = arginina vasopressina; GFR = frazione di filtrazione glomerulare; LV = ventricolo sinistro; RAA = renina-angiotensina-aldosterone.

levato che l'anemia ha aumentato il rischio relativo di morte di una percentuale compresa tra il 20% e il 50%. Una relazione analoga è stata dimostrata anche in pazienti con la funzione del ventricolo sinistro preservata (7-9, 47). Una anemia di recente insorgenza ma anche la diminuzione delle concentrazioni dell'emoglobina nel corso del tempo sono, inoltre, associati ad un maggiore aumento della mortalità (4, 5). L'associazione tra emoglobina e mortalità non è lineare ed il più alto incremento del rischio si verifica per bassi valori di emoglobina (5, 6, 48). A tal proposito, nello studio denominato Val-HeFT il rischio di morte è risultato quasi identico nei due quartili superiori, i quali racchiudevano i valori di emoglobina che andavano da 13,7 a $\leq 14,7$ g/dl e $> 14,7$ g/dl; un aumento consistente del rischio si annotava, inoltre, per quei valori che erano compresi nei due quartili inferiori, e cioè $< 12,8$ g/dl e tra 12,8 e 13,7 g/dl (5). Alcuni studi hanno segnalato un relazione esprimibile con un "curva a J" tra la concentrazione di emoglobina e la mortalità nella popolazione normale (49), in pazienti con malattia coronarica (50), con sindromi coronariche acute (51) e con scompenso cardiaco (47, 48). Il minor rischio di mortalità è stato osservato per valori di emoglobina compresi tra

13 e 16 g/dl, che quindi diventa il range di valori ottimali entro cui far rientrare i soggetti affetti da insufficienza cardiaca, diversamente, si registra un incremento sensibile del rischio di mortalità per valori al di sotto o al di sopra di questo intervallo. Pertanto, oltre l'anemia, al contrario, un eccessivo aumento di emoglobina può essere associato ad un incremento della mortalità.

Associazione tra anemia e cattiva prognosi in pazienti con scompenso cardiaco.

L'aumento del carico di lavoro al miocardio causato dalle alterazioni emodinamiche e dalla risposta neuroormonale, osservati in pazienti con anemia cronica (42), potrebbe causare effetti avversi espressi dal rimodellamento del ventricolo sinistro.

L'ipertrofia e la dilatazione del ventricolo sinistro sono stati osservati nei modelli animali con grave anemia (52, 53) e possono contribuire ai cattivi risultati ottenuti in pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco. L'ipertrofia del ventricolo sinistro è stata riscontrata molto di frequente in pazienti anemici con insufficienza renale cronica, tuttavia, non è chiaro se essa sia causata dall'anemia oppure sia legata all'ipertensione presente in questi soggetti (54). Anche

se non esistono dati che colleghino direttamente l'ipertrofia del ventricolo sinistro con l'anemia nei pazienti con insufficienza cardiaca, nel corso di uno studio è stato annotato che l'incremento di 1 g/dl di emoglobina, nel corso di ventiquattro settimane, fu accompagnato da una riduzione della massa ventricolare sinistra pari a 4,1 g/m²; le summenzionate osservazioni sono dovute allo studio RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines) (13). Nonostante la rilevanza del precedente dato, in realtà, il trattamento della anemia con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) non fece regredire l'ipertrofia del ventricolo sinistro in soggetti con insufficienza renale cronica (IRC) (54). Comunque sia, il valore di emoglobina sembra essere inversamente correlato alla frazione di eiezione (5, 9, 15). In più è stato osservato che l'anemia è in correlazione con il peptide natriuretico cerebrale (BNP: Brain Natriuretic Peptide) che, tra le altre cose, è utilizzato come marker della disfunzione del ventricolo sinistro. Alla luce di quanto appena osservato è possibile concludere che l'anemia rimane un fattore predittivo di esito negativo di comune accordo con le alterazioni riguardanti il BNP e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e, in aggiunta, queste ultime possono manifestare il loro effetto sfavorevole attraverso meccanismi diversi (5).

Considerati tutti insieme, i risultati pocanzi osservati suggeriscono che i cambiamenti della struttura e della funzione del ventricolo sinistro non possono spiegare, per intero, la causa responsabile della prognosi scadente che si verifica nella circostanza della compresenza dell'anemia in un quadro clinico di scompenso cardiaco.

L'insufficienza renale cronica è una comune comorbilità nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca e contemporanea anemia (2, 14) e sia l'anemia che l'insufficienza renale cronica sono, entrambe, predittive di cattiva prognosi in molti modelli (5, 9, 14). Il rischio relativo di morte in due anni è aumentato di un fattore pari a 1,6 nei pazienti anemici con un quadro clinico di insufficienza cardiaca e che presentavano inoltre l'ulteriore associazione con l'insufficienza renale cronica; questi risultati sono stati confermati dall'analisi e dal confronto di un gran numero di diversi database medici (55). Inoltre, l'anemia è stata spesso accompagnata da uno scadente stato nutrizionale, da valori di albumina bassi (5, 9) e da cachessia di origine cardiaca (56), tutti fattori che potrebbero peggiorare l'outcome clinico. A questo proposito, si è osservato che i pazienti anemici in corso di insufficienza cardiaca hanno anche un peggiore profilo neuroormonale e una più elevata presenza in circolo di citochine pro infiammatorie ed entrambi questi fattori contribuiscono a peggiorare ulteriormente i risultati clinici (12, 34, 42). Pertanto, anche se è stato confermato che l'anemia influisce negati-

vamente sulla prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco, ad oggi, non è completamente chiaro se essa sia propriamente un mediatore o semplicemente un marker di prognosi infausta.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC (1993) Pathogenesis of edema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 70:357-362
- 2) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
- 3) Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
- 4) Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:391-9.
- 5) Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121-7.
- 6) Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new-onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27:1440-6.
- 7) Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006;151:457-62.
- 8) Berry C, Norrie J, Hogg K, Brett M, Stevenson K, McMurray JJ. The prevalence, nature, and importance of hematologic abnormalities in heart failure. *Am Heart J* 2006;151:1313-21.
- 9) O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113:986-94.
- 10) Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-5.
- 11) Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2232-7.
- 12) Anand IS, Rector T, Deswal A, et al. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure. *Eur Heart J* 2006;27 Suppl 1:485.
- 13) Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-54.
- 14) Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-62.
- 15) McMahan LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg

- LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1425–30.
- 16) Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JG, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J* 2004;147:924–30.
 - 17) Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002;87:377–8.
 - 18) Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007;28:166–71.
 - 19) Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:625–8.
 - 20) de Silva R, Rigby AS, Witte KK, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:391–8.
 - 21) Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485–9.
 - 22) Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
 - 23) Bauer C, Kurtz A. Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Annu Rev Physiol* 1989;51:845–56.
 - 24) Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989;80:299–305.
 - 25) McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1928–36.
 - 26) Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994;74:468–73.
 - 27) van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:63–7.
 - 28) Jensen JD, Eiskjaer H, Bagger JP, Pedersen EB. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med* 1993;233:125–30.
 - 29) Pham I, Andrivet P, Sediame S, et al. Increased erythropoietin synthesis in patients with COLD or left heart failure is related to alterations in renal haemodynamics. *Eur J Clin Invest* 2001;31: 103–9.
 - 30) Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997;100:2310–4.
 - 31) Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1206–10.
 - 32) Fyhrquist F, Karppinen K, Honkanen T, Saijonmaa O, Rosenlof K. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med* 1989;226:257–60.
 - 33) van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005; 112:1743–7.
 - 34) Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055–9.
 - 35) Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428–34.
 - 36) Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:555–9.
 - 37) Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 11:39–43.
 - 38) Iversen PO, Woldbaek PR, Tonnessen T, Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R166–72.
 - 39) Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226–9.
 - 40) Anand IS, Veall N, Kalra GS, et al. Treatment of heart failure with diuretics: body compartments, renal function and plasma hormones. *Eur Heart J* 1989;10:445–50.
 - 41) Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:14–8.
 - 42) Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357–62.
 - 43) Ni Z, Morcos S, Vaziri ND. Up-regulation of renal and vascular nitric oxide synthase in iron-deficiency anemia. *Kidney Int* 1997;52: 195–201.
 - 44) Anand IS, Chandrashekhar Y, Wander GS, Chawla LS. Endothelium-derived relaxing factor is important in mediating the high output state in chronic severe anemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1402–7.
 - 45) Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of edema in constrictive pericarditis. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones before and after pericardiectomy. *Circulation* 1991;83: 1880–7.
 - 46) Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* 1972;83:415–26.
 - 47) Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113:2713–23.
 - 48) Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004;25: 1021–8.
 - 49) Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Fram-

- ingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J* 1994;127:674–82.
- 50) Brown DW, Giles WH, Croft JB. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *Am Heart J* 2001;142:657–63.
- 51) Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042–9.
- 52) Datta BN, Silver MD. Cardiomegaly in chronic anemia in rats and man experimental study including ultrastructural, histometric, and stereologic observations. *Lab Invest* 1975;32:503–14.
- 53) Olivetti G, Quaini F, Lagrasta C, et al. Myocyte cellular hypertrophy and hyperplasia contribute to ventricular wall remodeling in anemia-induced cardiac hypertrophy in rats. *Am J Pathol* 1992;141:227–39.
- 54) Levin A. The treatment of anemia in chronic kidney disease: understandings in 2006. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16: 267–71.
- 55) Collins AJ. The hemoglobin link to adverse outcomes. *Adv Stud Med* 2003;3:S194 –7.
- 56) Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115: 836–47.

COMMENTO

E' molto stimolante la chiarezza degli autori del lavoro sulla Anemia nell'insufficienza cardiaca, in quanto iniziano il loro testo con una decisa dichiarazione di nebulosità e incertezza in merito ai meccanismi responsabili dell'anemia. Forse oggi, alcune indagini più attuali possono fornire maggiori indizi su quelli che potrebbero essere i possibili meccanismi capaci di determinare il deficit ematico nel cardiopatico, queste possibilità vengono elencate con metodo e completa disamina sequenziale.

Ovviamente anche loro, non possono trarre delle conclusioni e si limitano a dire che l'anemia influisce negativamente sulla prognosi del paziente scompensato e sottolineano che è impossibile dire se l'anemia è un mediatore o semplicemente un marker di prognosi infausta.

Il lavoro è giunto in redazione nell'ottobre del 2010 e ci è sembrato opportuno, nella nostra qualità di "revisori critici", di esaminare la bibliografia comparsa immediatamente dopo la stesura della fatica dei Colleghi Buccari, Russo, etc.; siamo rimasti molto perplessi ma anche compiaciuti, in quanto, pur se in un breve spazio di tempo, l'argomento è stato trattato numerosissime volte con ricerche approfondite e complesse tra le quali ci limitiamo a ricordare due tra i più recenti lavori pubblicati :

- 1) Intern Emerg Med. 2011 May 5. Prevalence and prognostic role of anaemia in patients with acute heart failure and preserved or depressed ventricular function. Tarantini L, Oliva F, Cantoni S, Cioffi G, Agnoletto V, Alunni G, De Cian F, Di Lenarda A, Lucci D, Pulignano G, Scelsi L, Maggioni AP, Tavazzi L.*
- 2) Future Cardiol. 2011 Jan; 7(1):119-29. Anemia in heart failure: an overview of current concepts. von Haehling S, Jankowska E A, Ponikowski P, Anker SD.*

In entrambi i lavori citati non si giunge ad alcuna certezza di casualità, ma si rimane in bilico tra l'evento patogeno quale concausa e lo stesso quale fattore determinante lo scompenso cardiaco.

Nel lavoro di S.Haehling si conclude che saranno necessari molti grandi trials per approfondire questo argomento.

Il ruolo dell'esercizio fisico alla luce delle nuove linee guida ESC/EAS 2011 per la gestione delle dislipidemie. Osservazioni cliniche, psicologiche e medico legali

The role of physical exercise in the light of the new guidelines ESC/EAS 2011 for the management of dyslipidemia. Clinical, psychological and forensic observations

Riccardo Guglielmi*, Paolo Colonna**, Angela Guglielmi***, Sirio Simplicio****, Massimo Piccioni*****, Mattia Nisi*****, Donato Vittore*****

* Responsabile Attività Cardiologiche Ambulatoriali - Unità Operativa Cardiologia Ospedaliera, Azienda Policlinico di Bari

** Responsabile Ecocardiografia - Unità Operativa Cardiologia Ospedaliera, Azienda Policlinico di Bari

*** Psicologa Ordine Psicologi Regione Puglia n°2903

**** Medico Legale - Dottorato in cardiologia, Bari

***** Coordinatore Generale Medico-Legale INPS

***** Medico abilitando c/o U.O.C. di Cardiologia S.S. Annunziata, Taranto

***** Direttore Scuola di Specializzazione Medicina dello Sport Università degli Studi di Bari

Gli Autori descrivono l'importanza dell'esercizio fisico nella gestione della dislipidemia, quale fattore di rischio modificabile per la prevenzione della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica e trombotica. Tale prevenzione viene anche sottolineata come multifattoriale (fisica, farmacologica, dietetica e psicologica), al fine di ottenere una adeguata compliance del paziente. Vengono analizzati, infine, i delicati risvolti medico legali che possono conseguire alla presa in carico di un paziente cardiopatico ed alla relativa prescrizione di esercizio fisico.

The authors describe the importance of exercise in the management of dyslipidemia as modifiable risk factor for the prevention of atherosclerotic and thrombotic cardiovascular disease. It is also stressed the role of a multifactorial prevention (physical, pharmacological, dietetic and psychological), in order to achieve adequate patient compliance. The delicate medico-legal implications deriving from the care of a cardiac patient with the prescription of physical exercise are, finally, analyzed.

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

Key words: dislipidemia, esercizio fisico, linee guida, cardiologia forense, psicologia clinica, European Atherosclerosis Society (EAS), Società Europea di Cardiologia (ESC)

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 10/11/2011
accettato il 20/2/2011

Corresponding author:

RICCARDO GUGLIELMI
Via PEUCETIA 96
70126 BARI
TEL. 360963003
EMAIL
DOTT.GUGLIELMI@GMAIL.COM

INTRODUZIONE

La malattia cardiovascolare (CVD) legata all'aterosclerosi arteriosa e alla trombosi è la causa principale di mortalità prematura in Europa (1).

Nell'Unione Europea, il costo economico della malattia cardiovascolare ammonta annualmente a circa 192 miliardi di euro (2) tra costi sanitari diretti e indiretti.

Le entità cliniche principali sono la malattia coronarica (CAD), l'ictus ischemico e la

malattia arteriosa periferica (PAD).

E' ben noto che la eziologia di tutte e tre queste malattie cardiovascolari è multifattoriale.

Alcuni dei fattori di rischio sono relativi allo stile di vita (come il fumo di tabacco, la mancanza di una dose adeguata di esercizio fisico e le abitudini alimentari) e sono quindi modificabili.

Altri fattori di rischio modificabili sono l'elevata pressione sanguigna, il diabete mellito di tipo 2 e le dislipidemie.

Fattori di rischio non modificabili sono, ad esempio, l'età e il genere maschile.

Alla luce delle nuove linee guida ESC/EAS sulla gestione delle dislipidemie si possono fare diverse osservazioni integranti l'ampio campo della prevenzione delle malattie cardiovascolari (3-4-5-6).

La prevenzione ed il trattamento delle dislipidemie deve essere sempre considerata nel quadro più ampio di prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Queste linee guida, derivate da un lavoro congiunto ESC/EAS sulla gestione delle dislipidemie, sono complementari alle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica (6) e sono rivolte soprattutto (ma non esclusivamente) a medici di medicina generale (MMG) e cardiologi, specialisti interessati alla prevenzione della malattia cardiovascolare. Nelle linee guida ESC 2011 grande rilievo è dato al trattamento farmacologico per la correzione dell'assetto lipidico finalizzato al raggiungimento dei valori target, mentre poche righe sono dedicate alla correzione degli stili di vita ed un solo generico accenno è riservato all'esercizio fisico. Gli autori, nel presente elaborato, vogliono meglio specificare l'importanza della giusta associazione farmaci + correzione dello stile di vita in prevenzione primaria e secondaria, attribuendo l'importante valore aggiunto all'attività fisica. Esercizio fisico non solo da consigliare, ma da "prescrivere", personalizzare, quantizzare, constatandone la somministrazione ed osservandone vantaggi e svantaggi. L'importanza di passare da una generica indicazione ad una indicazione strutturata, con posologia, durata del trattamento, osservazione degli effetti. Un farmaco che solo il medico esperto nel settore può consigliare e prescrivere.

STILI DI VITA:

PESO CORPOREO E ATTIVITÀ FISICA

Dal momento che sovrappeso e obesità centrale spesso contribuiscono alla dislipidemia, in soggetti con peso eccessivo e/o adiposità addominale l'apporto calorico dovrebbe essere ridotto e il dispendio energetico aumentato.

Il sovrappeso è definito come un BMI ≥ 25 e fino 30 kg/m² mentre l'obesità è definita da un BMI ≥ 30 kg/m².

I criteri per la definizione dell'obesità centrale, suddivisi per razze differenti, come indicati dalla International Diabetes Federation, sono riportati nella tabella 1. [Fig.1]

La riduzione del peso corporeo, anche se modesta (5-10% del peso corporeo basale), migliora le anomalie lipidiche e agisce anche sugli altri fattori di rischio cardiovascolari spesso presenti in soggetti dislipidemicici.

La riduzione del peso può essere ottenuta dimi-

	Waist circumference
Caucasians (Europids)	Men ≥ 94 cm; women ≥ 80 cm
South Asians, Chinese, Japanese	Men ≥ 90 cm; women ≥ 80 cm
Ethnic South and Central Americans	Use South Asian recommendations until more specific data are available
Sub-Saharan Africans	Use European data until more specific data are available
Eastern Mediterranean and Middle East (Arabic) populations	Use European data until more specific data are available

Figura 1

nuendo il consumo di alimenti ad alto contenuto energetico, inducendo un deficit calorico di 300 - 500 kcal / giorno.

Per essere efficace nel lungo periodo, questo consiglio dovrebbe essere integrato in programmi intensivi di rieducazione allo stile di vita.

Al fine di facilitare il mantenimento del corretto peso corporeo nel giusto target individuato, è sempre opportuno consigliare alle persone con dislipidemia di impegnarsi in un regolare esercizio fisico di moderata intensità (6).

Una modesta riduzione del peso unita ad un regolare esercizio fisico di intensità moderata è molto efficace nel prevenire il diabete tipo 2 e migliorare tutte le alterazioni metaboliche e dei fattori di rischio CV, inclusa l'insulino-resistenza, spesso associata ad adiposità addominale.

L'attività fisica dovrebbe essere incoraggiata, al fine di diventare una pratica regolare dell'esercizio fisico per almeno 30 minuti al giorno tutti i giorni.

MA QUALE, QUANDO

E QUANTO ESERCIZIO FISICO? (7)

L'esercizio fisico deve essere considerato alla stregua di un farmaco, capace di produrre effetti importanti [Fig.2] e deve pertanto essere somministrato con la giusta "posologia".

Intensità e frequenza dell'esercizio sono determinanti positive (entro certi limiti) per la diminuzione della mortalità. Tali indicazioni sono anche riportate nelle già citate Linee Guida europee per la prevenzione cardiovascolare (6), sottolineandone obiettivi, razionale, metodi e risultati attesi (Tabella 7 da 6) [Fig.3]

Uno studio su un campione di 2500 soggetti (41% normopeso, 46% sovrappeso e 13% obesi) seguiti per un periodo di dieci anni, ha dimostrato effetti

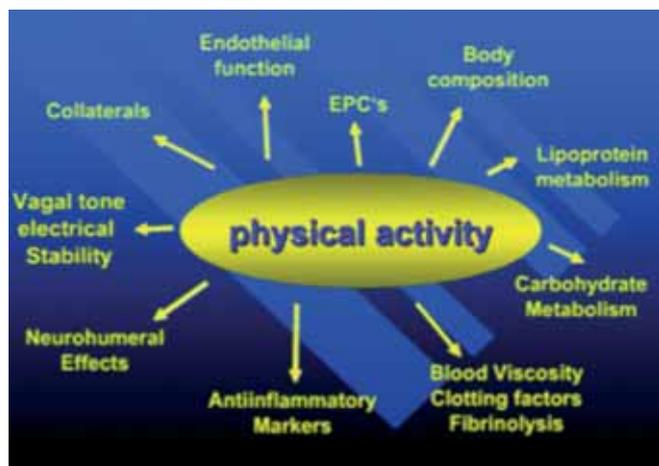


Figura 2

Table 7 Recommendations for physical activities	
Aim	In all age groups: 30–45 min of physical activity at least five days a week
Rationale	To prevent or delay the onset of cardiovascular disease To limit the progress of cardiovascular disease
Method	Promote daily physical exercise at school Provide options for regular physical activity at the work site, encourage an active leisure time, e.g. brisk walking, cycling, swimming, gardening or other in/outdoor sports and hobbies For coronary patients: participation in supervised or home-based programmes of physical training For elderly: stimulate the maintenance of a physically active lifestyle, even in higher age groups
Result	Lower risk of cardiac mortality and morbidity Adequate level of physical fitness, increase of VO ₂ max and endurance capacity Lowering of heart rate and blood pressure Improvement of coronary blood flow Effect on symptoms of angina pectoris Adaptation of the peripheral resistance Protective effect on the sympatico-vagal balance Reduction of overweight Cardioprotective effect on lipid metabolism and insulin sensitivity Effect on platelets and fibrinolysis

Figura 3

positivi proporzionali all'intensità ed alla frequenza dell'attività fisica (8).

COME GIUNGERE ALLA "PRESCRIZIONE" :

- Analizzare gli atti giornalieri del paziente ed eliminare comportamenti ed abitudini sedentarie
- Intervento, anche farmacologico, sui fattori di rischio
- Personalizzare programmi di allenamento settimanale da incrementare per intensità e durata

- Favorire il benessere avvicinando il fitness al wellness

Obiettivo finale è la sport-terapia: pratica regolare e costante di un programma di esercizio fisico dosato e controllato per qualità, quantità, modalità di esecuzione e schema di allenamento, con finalità ludiche addestrative e non competitive ed agonistiche. Ma la prescrizione dell'esercizio fisico non è un atto semplice per il medico e spesso risulta di difficile attuazione per il paziente. Luoghi comuni, scarsa formazione, inappropriati modelli identificativi e di riferimento, ridotta autostima, la presenza di comorbidità, la riduzione delle capacità funzionali o peggio delle autonomie, inducono medico e paziente a far passare in seconda base l'attività fisica ed in definitiva far prevalere la sedentarietà sull'impegno. E' necessario un corretto approccio comunicativo, meglio se corredato da esperienza e formazione psicologica, per far implementare l'esercizio fisico nella correzione dello stile di vita.

ATTIVITÀ FISICA RACCOMANDATA PER INDURRE MODIFICAZIONI FAVOREVOLI SUI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

- Esercizio fisico di tipo aerobico di durata maggiore a 30', con consumo calorico maggiore di 300 Kcal/ora
- Almeno tre volte alla settimana
- Diversificazione dell'esercizio per non incorrere nel meccanismo della noia che porterebbe all'abbandono dell'attività fisica
- Spesa calorica settimanale pari ad almeno 2000 Kcal

Cicloergometria	Tappeto rotante
	Ginnastica respiratoria

	Attività	Esempi	Velocità	Durata	Frequenza
A	Camminare, Correre	Marcia in pianura Jogging Walking	4'30" - 6'30"/Km	20 minuti/die	3-4 volte/settimana
B	Pedalare	Ciclismo in pianura	25 Km/h in piano; 8-18 Km/h in salita	40 minuti/die	3-4 volte/settimana
C	Nuoto	Nuoto di fondo	2'30" - 3' / 100m	30 minuti/die	3-4 volte/settimana
D	Sciare	Sci di fondo	7-17 Km/h	40 minuti/die	3-4 volte/settimana

CONTROLLO DELLA SPORT-TERAPIA

I	Nel primo mese: controllo Holter e/o telemetria
II	Successivamente: cardiofrequenzimetro al polso con impostazione del range di f.c. a cui lavorare
III	Autocontrollo f.c.
IV	Autopercezione dello sforzo (scala di Borg)

COME AUMENTARE L'ESERCIZIO FISICO: CONSIGLI PRATICI

- Scegliere gli esercizi in funzione della propria condizione (benefici attesi, durata, intensità)
- Reintrodurre l'attività fisica nella vita quotidiana
- Pianificare almeno da una a tre ore di attività fisica settimanale
- Evitare le attività fisiche che provochino sforzi violenti

CONSIDERAZIONI MEDICO-LEGALI: MOLTEPLICI VANTAGGI AL PREZZO DI MOLTEPLICI RISCHI

La prescrizione dell'esercizio fisico nei soggetti cardiopatici è certamente un atto delicato e non privo di rischi sia per il paziente che per il medico stesso in termini di responsabilità professionale. Si rimanda, infatti, agli spunti che sono già emersi in precedenza ed inerenti la necessità di un accorto monitoraggio dei parametri cardiologici (frequenza, P.A., ecc). Non bisogna dimenticare, infatti, che nell'atto della prescrizione di esercizi fisici il sanitario si trova – nel caso di specie – dinnanzi ad un soggetto cardiopatico avente, pertanto, un c.d. rischio preconstituito ed una maggiore possibilità di sviluppare eventi avversi (10). Ciò premesso, oltre al richiamo ad un attento e frequente monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente, sarà necessario programmare tipologie di esercizio differenti e progressivamente performanti in base alle specifiche caratteristiche cliniche di ciascun individuo. Accanto a questo, poi, sarà necessario sottolineare l'eventuale possibilità – ed in taluni casi, in termini medico legali, la necessità – di una adeguata copertura (o supporto) farmacologica.

Nel caso dell'attività fisica mal consigliata o mal gestita, infatti, i rischi per il paziente possono ritornare ad essere (ed in misura anche amplificata) i medesimi presentati innanzi per la patologia di base.

Per il sanitario, poi, il rischio è logicamente quello legato ad una ipotesi di responsabilità professionale, trattandosi di un atto medico non di minore importanza rispetto a prescrizioni farmacologiche, dieteti-

che o indicazioni ad interventi chirurgici, quand'anche prescritto alla stregua di un generico certificato di sana e robusta costituzione (trattandosi di indicazione all'attività non agonistica) e non di una vera e propria certificazione specialistica. Nonostante la semplicità del certificato necessario, occorre ribadire la delicatezza di tale refertazione e la necessità di un suo rilascio solo dopo accurata (e sotto il profilo medico legale, consigliata) valutazione di tutti i parametri clinici previsti dalle linee guida: anamnesi, obiettività, indagini strumentali e di laboratorio. Le ipotesi che possono paventarsi, a questo punto, sono quelle di errore medico per colpa specifica (inosservanza delle direttive proprie della *lege artis medica*) o generica (per imprudenza negligenza o imperizia) (11).

Tutto ciò, cercando possibilmente di compilare una scheda personale del paziente (già consigliata in un documento di consenso del 2006 (12)) ed un irrinunciabile consenso informato all'atto medico, che rispecchi tutte le qualità previste dalla più aggiornata e recente dottrina medico-legale (con particolare riferimento alla non improbabile ipotesi di soggetti minori, nel qual caso andranno interpellati entrambi i genitori ed ascoltato anche il parere dell'interessato), in termini di requisiti per la sua validità: personale, libero, consapevole, completo, attuale, manifesto, gratuito e richiesto (13).

CONSIDERAZIONI PSICOLOGICHE: COME PROGRAMMARE UN EFFICIENTE TRATTAMENTO

Non meno importante, ai fini di una buona riuscita di una corretta prescrizione di esercizio fisico è la programmazione del trattamento psico-fisico. I fattori psicologici hanno un'influenza notevole non solo sul benessere generale dell'individuo, ma anche sul decorso stesso della sua malattia, la cui prognosi può essere fortemente influenzata da alcuni atteggiamenti mentali.

Un problema cardiovascolare o un evento acuto non sono solo espressioni di malattie gravi, ma colpiscono la persona nella sua interezza. Per quanto riguarda la prevenzione secondaria mediante azione sinergica dell'esercizio fisico regolare associato alla riduzione fattori di rischio (dislipidemie), un caso importante e delicato riguarda i pazienti post-infartuati. L'infarto può mettere a dura prova l'equilibrio psichico del paziente, che dopo l'evento può non sentirsi più la stessa persona. Una volta tornato nella propria casa deve reintegrarsi nella famiglia e nella società, molto spesso anche nel mondo del lavoro, vedendo però mutate quelle che erano le sue certezze e i suoi ruoli con i familiari, con i figli, con gli amici e i colleghi. Questi rapporti vanno ora rielaborati.

Il percorso di riabilitazione e adattamento correlato alla malattia, è quindi percepito in modo ingigantito: per valutare in modo appropriato e "quantificare" le reali necessità di cura e sostegno il medico dovrà discutere queste problematiche apertamente con il paziente.

Per questa ragione diventa molto importante offrire ai pazienti cardiopatici un approccio integrato che comprenda il supporto psicoterapeutico unito a quello medico-sanitario.

Se non si dedica tempo sufficiente a questa operazione, le probabilità di successo del trattamento sono significativamente ridotte (14).

La programmazione dovrà essere molto precisa, specialmente per quanto riguarda gli obiettivi, le strategie da adottare, gli interventi che si riveleranno necessari per metterla in atto.

È importante che ogni terapeuta segua il seguente schema generale di programmazione :

- 1) È fondamentale capire di che cosa, il paziente è venuto a lamentarsi; il terapeuta può utilizzare l'ascolto attivo cioè (15):
 - assumere il punto di vista dell'altro;
 - sintonizzarsi profondamente con lo stato emotivo dell'altro;
 - fare spazio dentro di se per accogliere l'altro;
- 2) Comprendere quali tentativi sono stati messi in atto dal paziente cardiopatico per tentare di risolvere il problema; una volta identificata la "spinta di fondo" di tutti i tentativi del paziente, il terapeuta potrà passare alla fase successiva della programmazione;
- 3) Il passo più importante di tutto il trattamento consiste nel definire con estrema chiarezza quali cose bisogna evitare;
- 4) I programmi educativi per il paziente possono essere molto utili affinché questi possa acquisire informazioni sul trattamento non solo psicoterapico ma anche renderlo autonomo riguardo esercizi e rilassamento/training autogeno.

L'apprendimento di tecniche di rilassamento può costituire un valido aiuto per chi abbia subito un infarto. Una di queste tecniche è il training autogeno che permette di gestire in maniera efficace l'ansia che può subentrare nel paziente dopo la malattia. Il training autogeno ci invita ad ascoltare il nostro corpo, a prendere contatto con esso in una situazione distesa in cui non si corre alcun pericolo e il cuore pulsa in modo calmo e regolare.

Ciò riveste un particolare significato in un paziente infartuato che sperimenta un vissuto di "corpo malato", non più integro, di cui non sa se potrà ancora fidarsi. Attraverso l'atteggiamento del lasciarsi andare e dell'ascolto, questa tecnica offre la possibilità di riappacificarsi con la parte offesa, l'occasione per ricominciare a fi-

darsi del proprio cuore affidandosi a meccanismi di autoregolazione inconsapevoli e non sotto il controllo diretto della volontà. I programmi di trattamento riguardano l'aiutare il paziente a riconoscere i segnali del proprio corpo e capire, per esempio quando fermarsi o rallentare per prevenire il dolore causato dal sovraccaricamento (16);

- 5) Il terapeuta formula una tattica specifica, chiedendo al paziente di fare un'azione che rappresenti quello che apparentemente sembra un piccolo mutamento nel modo di affrontare il problema. Un cambiamento piccolo è facilmente accettato, perché ha l'aria di essere di secondaria importanza, e inoltre può facilmente essere incorporato nella sequenza abitudinaria delle azioni di ogni giorno (17).

È utile stimolare il paziente ad interiorizzare abitudini quali camminare andare in bicicletta oppure iscriversi a nuoto le quali determinano un miglioramento del tono umorale, aumenta l'elasticità, ha effetti preventivi sulla funzionalità cardiovascolare, migliora l'allenamento e aiuta a ridurre il peso. È importante iniziare in modo graduale con esercizi di riscaldamento, con pause tra una serie e l'altra;

- 6) Formulare un suggerimento o un compito è un discorso; riuscire a farlo eseguire all'utente, è un altro. Di solito i pazienti persistono nei loro sforzi perché li considerano l'unica cosa sicura, sana e ragionevole da fare. Se il terapeuta dovesse limitarsi a dire al suo assistito di smettere di fare quello che ha fatto sinora, anzi fare il contrario, questi opporrebbero una forte resistenza. Risultato sarebbe l'abbandono del trattamento. Formulato il compito che vuole far eseguire all'assistito, il terapeuta deve pensare a come indurlo ad accettarlo. Frequentemente l'utente, che non ha eseguito i consigli o i compiti assegnati, mostra un atteggiamento passivo o fornisce giustificazioni ("mi sono dimenticato di eseguire la prescrizione di camminare per 20 minuti al giorno e di cominciare una dieta"; "mi sono dimenticato perché avevo troppo da fare"; "non mi ricordavo più cos'è che dovevo fare") (18). In questi casi, il terapeuta, per accrescere la cooperazione, può chiedere al paziente di effettuare un elenco di tutte le modalità adottate fino a quel momento e di dare una spiegazione sul perché non abbia eseguito i consigli del proprio medico; questa manovra può essere utile per promuovere nel paziente un giusto "insight". La consapevolezza di questi, è un elemento importante che ogni medico deve tener presente nel momento in cui decide di promuovere un trattamento per il proprio paziente .

Per determinare una reale riabilitazione del pa-

ziente cardiopatico è necessaria l'attuazione di programmi sanitari che puntano a creare un approccio coordinato alle conseguenze psico-sociali delle malattie cardiovascolari, allo scopo di ottimizzare la qualità della vita dei pazienti durante le fasi acute della malattia, nel corso della riabilitazione e quando poi si entra nella fase cronica della patologia.

"ogni comunicazione implica un impegno e perciò definisce la relazione"

La comunicazione non soltanto trasmette informazione, ma al tempo stesso impone un comportamento. Ogni comunicazione ha un aspetto informativo, di contenuto, e un aspetto di "comando", di relazione. Ed è questo secondo aspetto che imprime una forma al contenuto, che ne definisce il significato (19-20).

Se il paziente è compliant potrebbe essere utile promuovere un programma per l'aumento graduale dell'attività fisica, soprattutto se il paziente è in sovrappeso o in conclamata obesità. L'obesità non determina solo problematiche fisiche i pazienti a rischio di obesità possono accusare deflessioni del tono dell'umore e depressione. È importante monitorare i pazienti con un supporto psicologico durante il periodo di diminuzione della massa corporea.

Una strategia utile, proposta dal proprio medico, potrebbe riguardare l'utilizzo di una dieta associata ad un programma per l'aumento dell'attività fisica.

Questo programma prevede una progressione dei tempi molto cauta. La prima settimana ogni sessione comincia con cinque minuti di cammino lento come riscaldamento, seguiti da cinque minuti di cammino veloce (che rappresenta l'attività utile dal punto di vista metabolico) e poi da cinque di cammino lento (21).

Se il paziente è riuscito ad attenersi alla prescrizione con una certa continuità, la seconda settimana si può decidere di aumentare il cammino veloce a otto minuti, fino a raggiungere in circa due mesi i trenta minuti consigliati.

Il paziente che aderisce al programma deve essere indirizzato ad uno psicologo che lo aiuti a gestire le frustrazioni relative all'inizio di una dieta. Si eviteranno così alterazioni emotive (14).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria si giova oggi di un'azione sinergica tra interventi farmacologici, motori, calistenici e psicologici. È ben difficile che singole prescrizioni mediche possano mantenere una rigorosa compliance del paziente, prolungata negli anni, se costui non è ben motivato e seguito. Alla luce dello spostamento sempre più a monte dell'atto curativo verso la prevenzione, i

medici devono oggi lavorare per motivare al meglio il paziente ad adottare una condotta di vita fisica e psicologica ottimale. È molto più facile che il paziente assuma la giusta terapia se è anche corredato di dieta alimentare e "terapia con esercizio fisico" somministrate con precisione ed adeguatamente monitorizzate. Per i casi più complessi un'attività sinergica fra il cardiologo e altri professionisti quali lo psicologo ed il dietologo può essere necessaria.

Il risultato ottimale nel singolo paziente deve guardare all'interesse di quanto descritto nelle singole linee guida delle società mediche: è bene controllare i fattori di rischio quali quelli collegati alla dislipidemia, ma lo si farà in maniera più completa e con minor sforzo se si agirà contemporaneamente sui fattori di esercizio fisico, dietologici e psicologici. Al cardiologo di oggi è richiesta una sfida nuova, talora con ampi spazi di multidisciplinarietà.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818 doi:10.1093/eurheartj/ehr158M; ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Authors/Task Force Members: Zeljko Reiner* (ESC Chairperson) (Croatia) Alberico L. Catapano* (EAS Chairperson)* (Italy), Guy De Backer (Belgium), Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden), Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France), Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs (UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi (Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK).
- 2) Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
- 3) Pyörala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121–161.
- 4) Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
- 5) De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by

- invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10:S1-S78.
- 6) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäuper M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Riis L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14(Suppl 2):S1-S113
 - 7) Riccardo Guglielmi, U.O.C. Cardiologia Policlinico di Bari ; Atti Convegno "Sport terapia in cardiologia: un nuovo approccio terapeutico", Bari 16 giugno 2008
 - 8) JAMA. 1999 Oct 27;282(16):1547-53. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr, Blair SN.
 - 9) D'Andrea L.; It. J. Practice Cardiol.2005; 3: 29-34
 - 10) Antoniotti F., Di Luca N.M.: Medicina legale e delle assicurazioni nello sport. SEURoma, 1996
 - 11) Puccini C.: Istituzioni di medicina legale. Casa editrice Ambrosiana Bologna, 2001
 - 12) Guglielmi R, Simplicio S: Aspetti medico legali ed organizzativi in Documento di consenso "La prescrizione dell'esercizio fisico in ambito cardiologico", 2006, pagg 177-190
 - 13) Fiori A.: Medicina legale della responsabilità medica. Ed. Giuffrè, Milano, 1999; 466-73.
 - 14) Giovanni,D; Savoia , L. (2002).
 - 15) Watlawick , P., Weakland, J.H. e Fisch , R., Change: Sulla formazione e la soluzione dei problemi, Astrolabio , Roma 1974.
 - 16) Haley, J., Terapie non comuni , Astrolabio, Roma 1976.
 - 17) Segal, L., "Focused Problem Resolution ". In E. Tolson e W.J. Reid (Eds), Modelsof Family Treatment . New York : Columbia University Press, 1981.
 - 18) Watzlawick, Paul, "An Anthology of Human Communication: Text and Tape , Palo Alto, Science and Behavior Books, 1964.
 - 19) Argyle M., Cook M, Gaze and Mutual Gaze, Cambridge University Press 1976.
 - 20) Argyle M., Dean J, Eye – contact, Distance and Affiliation, in "Sociometry", 28, pp.289-304.
 - 21) Guicciardi, M. Psicologia dello Sport, Carocci.

COMMENTO

L'analisi delle linee guida per la prescrizione dell'esercizio fisico in soggetti con dislipidemia è il nuovo tema del gruppo scientifico di Cardiologia Forense, che ci presenta, in questo articolo, un ulteriore spunto per un'analisi combinata tra le discipline della medicina legale, della psicologia clinica e della nostra Cardiologia e della Medicina dello Sport.

Molto puntuali, infatti, i richiami ad una rigorosa osservanza dei rischi medico-legali, per scongiurare ipotesi di responsabilità professionale, ed alla rilevanza di un approccio psicologico al paziente, per l'ottenimento di una adeguata compliance alle nostre prescrizioni.

Paolo Teoni

Cardiologo PastPresidente ANCE-Arezzo

La nostra società Ance (Cardiologia Italiana del Territorio) ha avuto, prima di tante altre, la sensibilità e la lungimiranza di andare incontro alle esigenze e alle difficoltà di Colleghi che, lavoravano ed anche attualmente lavorano in solitudine sul territorio.

Il Cardiologo e i Medici di medicina generale, hanno per quanto detto sopra, la possibilità di chiudersi nella loro torre di avorio e cercare di operare al meglio possibile. Una scelta antica quando il medico, per definizione, era al centro del sistema sanitario e sociale del proprio spazio territoriale.

La necessità odierna è di seguire la dinamicità della società. La comunicazione e l'aggiornamento sono momento fondamentale del miglioramento personale e professionale di ognuno di noi. Ciò è parte integrante della nostra secolare tradizione culturale.

Partecipare ad una società scientifica vuol dire ricercare nuovi orizzonti, aprire la propria mente e la personalità a messaggi diversi che talora, all'inizio, possono mettere in crisi il singolo bagaglio culturale.

Però, a ben vedere, associarsi è manifestazione di libertà di scelta e di impegno etico verso se stessi, verso i pazienti e verso coloro che ti circondano.

Aggiornarsi significa portare al nostro paziente le conoscenze, opportunamente valutate, della cultura attuale. Accettare il cambiamento di precedenti impostazioni non perché imposto da Enti regolatori, ma alla luce delle esperienze personali precedenti, le nuove conoscenze rappresentano un completamento ed un superamento di dubbi ed incertezze.

La cultura è la palestra della mente e favorisce la duttilità del singolo senza togliere nulla alla doverosa critica quando è necessaria ed opportuna.

Da quanto affermato si comprende che la società scientifica con il suo dibattito sempre aperto aiuta la necessaria laicità ed indipendenza professionale, fondamento della buona medicina.

Oggi purtroppo troppi Enti vogliono interferire nelle nostre scelte diagnostiche-preventivo-terapeutiche il cui orizzonte è volto ad evitare eventi morbosi negli anni, naturalmente legato dai bilanci economici al trentuno di dicembre di ogni anno.

La difesa della salute e quindi della qualità del vivere non ha una scadenza temporale preordinata, ma si proietta nel tempo. Il prolungamento attuale della vita media è iniziato ed è andato di pari passo con i miglioramenti sociali, scientifici e medici degli ultimi due secoli.

Detto questo non voglio contestare le attuali rigidità che ci sono state imposte dai tempi e dalle necessità economiche, però è indispensabile un momento di riflessione complessiva.

I Medici che lavorano nel territorio comprendono, prima di altri, le esigenze del cittadino che ci chiede "salute". Questo messaggio ci deve spingere affinché la medicina del territorio sia duttile e sappia sempre fare le sintesi necessarie in maniera libera e critica, però costruttiva e trasparente. E' su queste esigenze che si fonda un welfare sanitario motivato, efficace ed efficiente che risponda ai bisogni reali della società ed ai nostri doveri deontologici.

L'Ance conosce storicamente il territorio ed è consapevole che alla fine di questo percorso di crisi internazionale interverrà un nuovo assetto. Pur nelle attuali incertezze, quasi giornalieri, è da saggi iniziare ad immaginare il futuro per non essere impreparati. A fronte di queste problematiche la presenza e la fidelizzazione dei Soci, specialmente giovani, è indispensabile per evitare l'impoverimento etico dell'arte medica alla quale abbiamo sempre tenuto e creduto come ci è stata trasmessa dai grandi Maestri.