

CONGRESSO REGIONALE  
ANCE PUGLIA 2019

5,6

SABATO, 5 OTTOBRE 2019

Hilton Garden INN  
Via C. De Giorgi, n. 62 - LECCE

La gestione pratica  
del Cardiopatico:  
dalla Ricerca alla Clinica

BALDASSARRE LUCA

DE RINALDIS GIOVANNI

TUSOLINO GIUSEPPE

CONGRESSO REGIONALE  
ANCE PUGLIA 2019

5,6

SABATO, 5 OTTOBRE 2019

Hilton Garden INN  
Via C. De Giorgi, n. 62 - LECCE

La gestione pratica del Cardiopatico:  
dalla Ricerca alla Clinica

MITT

PUGLIA.COM



**Results**

The results of the study show that the majority of respondents (85%) are satisfied with the current state of the company's financial performance. This is a significant improvement from the previous year, where only 70% of respondents were satisfied.

The following table shows the key findings of the study:

- 85% of respondents are satisfied with the current state of the company's financial performance.
- 70% of respondents are satisfied with the current state of the company's operational performance.
- 60% of respondents are satisfied with the current state of the company's customer service.
- 50% of respondents are satisfied with the current state of the company's employee satisfaction.

IRILLO FRANCESCO



diopatico:

SABA

Via C.

1991-2011  
83/244 - Abbi Nazionale del Povero



ANCE

CONGRESSO REGIONALE  
ANCE PUGLIA 2019

gestione pratica del Cardi  
dalla Ricerca alla Clinica

5,6  
CASI  
MORTALI  
100

SABATO, 5 OTTOBRE 2019

Hilton Garden INN  
Via C. De Giorgi, n. 62 - LECCE

SA PETERA ORGANIZZATRICE

PROVIDER ICM

MITT  
SALUTE VIVA

Nella prima sessione sullo scompenso cardiaco, moderata da Giuseppe Lantone e Luigi Biasucci, Antonio Amico ha posto l'attenzione su questo problema di salute pubblica sempre più rilevante perché, a causa dell'invecchiamento della popolazione e dei progressi terapeutici nell'ambito delle malattie cardiovascolari, il numero dei malati è in costante aumento. In Italia si stimano circa 1.200.000 pazienti con scompenso cardiaco, pari all'1,7% della popolazione, con circa 90.000 nuovi casi all'anno. La prevalenza della malattia aumenta di circa il 2% per ogni decade di età sino a raggiungere almeno il 10% nei pazienti over 70. E' una patologia progressiva, inesorabile, irreversibile. Con un alto rischio di morte improvvisa. E' la prima causa di morte in Italia e la seconda causa di ospedalizzazione dopo il parto naturale, la prima negli ultrasessantacinquenni, con un alto tasso di riospedalizzazioni. Lo scompenso cardiaco impone, quindi, un carico economico significativo al nostro sistema sanitario: secondo i dati dell'Osservatorio ARNO pubblicati nel 2015, un paziente con scompenso cardiaco costa quasi € 12.000 euro l'anno di cui l'85% assorbito dal ricovero ospedaliero, il 10% dai farmaci e il 5% dalle prestazioni specialistiche. Ma è alta anche la mortalità associata all'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e il rischio aumenta progressivamente ad ogni successivo ricovero. Considerato che spesso i malati presentano comorbidità rilevanti (ipertensione, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, etc.), gestire tutte le informazioni è un processo complesso con ruoli e responsabilità non sempre chiari. I dati del Programma Nazionale Esiti documentano in questi pazienti range molto ampi dei tassi di successiva ospedalizzazione e della mortalità a 30 giorni, confermando indirettamente l'estrema variabilità della qualità dell'assistenza sia ospedaliera che territoriale. Ecco perché è indispensabile un approccio multidisciplinare condiviso tra assistenza specialistica e cure primarie ma, non di meno, reti clinico-assistenziali integrate tra ospedale e territorio, guidate da percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA), che devono sempre essere basati su linee guida di elevata qualità metodologica. La buona notizia è che la modulazione dei sistemi neuro-ormonali nell'insufficienza cardiaca ha progressivamente migliorato la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Nel 1991 il SOLVD ha dimostrato una riduzione del 18% della mortalità vs la terapia con digitale, diuretici, idralazina, nel 1999 il CIBIS II una riduzione del 29% se si aggiungeva anche il betabloccante, il RALES nel 1999 -31% + antialdosteronico. Nel 2014 il Paradigm HF ha dimostrato che la sostituzione dell'ACEi con Sacubitril/Valsartan riduce ulteriormente la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni del 20%, riduce la morte improvvisa cardiaca del 20%, migliora la qualità di vita, offre una tollerabilità superiore a quella dell'ACEi. Sacubitril/valsartan è l'unico trattamento farmacologico per lo scompenso cardiaco ad aver centrato tutti e 3 gli obiettivi richiesti dalle Linee Guida ESC: sopravvivenza, morbilità/ospedalizzazione, qualità di vita. L'introduzione in terapia di Sacubitril Valsartan, infine, in un recente studio pubblicato, consente di ridurre significativamente i costi di assistenza dello scompenso cardiaco cronico.

Gabriele Mauro, ricercatore presso VCU *Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth University*, ha parlato dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF*), sindrome complessa la cui incidenza sta aumentando. Studi epidemiologici suggeriscono che il 50% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco soffre di HFpEF. L'eziologia dell'HFpEF è multifattoriale ed esiste una forte associazione tra obesità, diabete e HFpEF. Studi clinici hanno evidenziato che il consumo di acidi mono-insaturi e poli-insaturi è associato alla riduzione di eventi cardiovascolari, di mortalità in soggetti a rischio. Il suo gruppo di ricerca ha analizzato le abitudini alimentari di pazienti obesi affetti da HFpEF con lo scopo di investigare l'associazione tra consumo di grassi e severità di HFpEF. Questo studio ha evidenziato che il consumo di alimenti ricchi in grassi insaturi è

direttamente correlato con una migliore resistenza cardiorespiratoria ed una minore sintomatologia. E' stato utilizzato un modello murino per determinare un rapporto causa-effetto tra consumo di grassi e sviluppo di cardiomiopatia, utilizzando due diete isocaloriche ad alto contenuto di grassi (pari al 42%), ma con differente composizione lipidica. I topi esposti a dieta ricca di grassi saturi per 8 settimane hanno sviluppato obesità' e segni di HFpEF. La dieta ricca in grassi insaturi, al contrario, non ha indotto disfunzione cardiaca. Questi risultati indicano che il consumo di grassi saturi promuove lo sviluppo di scompenso cardiaco e che, a parità di calorie ingerite, il consumo di grassi insaturi sia protettivo. Questi risultati hanno incoraggiato ad iniziare uno studio clinico pilota (ancora in fase di arruolamento) in pazienti obesi con HFpEF, per testare l'effetto di un incremento del consumo di grassi insaturi sulla funzione cardiaca e sulla sintomatologia dello scompenso diastolico (a cura di Gabriele Mauro).

Nella seconda sessione, dedicata alla prevenzione cardiovascolare, moderata da Franco Cavaliere e Francesco Ciccirillo, Gabriella Barile, ha sottolineato come "non è stato ancora stabilito con certezza quale sia il tempo ottimale per iniziare la prevenzione dell'aterosclerosi; tuttavia è certo che "una lunga esposizione" ai cosiddetti fattori di rischio può renderne meno reversibile il rischio di comparsa e sviluppo. Ecco perché in questi ultimi anni si parla di prevenzione pre-primaria o primordiale dell'aterosclerosi: l'aumento della colesterolemia, della pressione arteriosa, del peso e della glicemia che si osserva passando dall'infanzia/adolescenza all'età adulta non è necessariamente inevitabile e si può contrastare attraverso la promozione precocissima di comportamenti sani. Il rischio CV nell'infanzia e nell'adolescenza è dato da una complessa iterazione di fattori genetici/familiari, psico-sociali e comportamentali; un corretto stile di vita, determinante riconosciuto delle MCV, dovrebbe essere perseguito idealmente prima della nascita attraverso l'educazione dei giovani genitori, continuare nell'età prescolare ed attraversare i vari gradi del sistema scolastico fino all'adolescenza e all'età adulta. Il ruolo del medico di famiglia e del cardiologo ambulatoriale è fondamentale per l'attuazione di programmi educazionali volti ai più giovani e per il *follow-up* dei soggetti a rischio. Sono improcrastinabili, infine, attività legislative rigorose per evidenziare e correggere il contenuto di grassi e sodio nei cibi preconfezionati, per proteggere i non fumatori (bambini) dal "fumo di seconda mano", per promuovere programmi volti ad aumentare nella società e nelle famiglie la consapevolezza sui fattori di rischio, anche con l'impegno congiunto di organizzazioni non governative e delle società medico-scientifiche ( a cura di Gabriella Barile).

Nella seconda relazione della sessione Tina Mundi ha evidenziato come gli acidi grassi Omega-3 siano noti per influenzare favorevolmente il decorso delle patologie infiammatorie, specie di natura cardiovascolare. Recentemente si stanno esplorando le capacità di questi acidi grassi di modulare l'espressione genica. Uno studio a cura del CNR ha evidenziato quali geni sono influenzati, nella loro espressione, dall'acido docosaesaenoico (DHA), e ne ha esplorato le ripercussioni a livello funzionale nelle cellule del sistema vascolare. Ne sono emerse informazioni che potrebbero avere una notevole importanza nella gestione e nella cura dell'ipertensione polmonare ( a cura di Santa Mundi).

La lettura magistrale di Luigi Marzio Biasucci è stata incentrata su iperuricemia e danno cardiovascolare. Conosciuta sin dall'epoca romana, Svetonio la chiamava *Morbus dominorum*, l'iperuricemia è il marker biochimico e prerequisito della gotta ed è ancora oggi più frequente nelle popolazioni dei paesi industrializzati. In Europa e negli USA la prevalenza è del 2-18% per l'iperuricemia e dello 0,13-0,37% per la gotta. Causata da alterazioni di vario tipo del metabolismo purinico, l'iperuricemia può rimanere una condizione asintomatica e non determinare gotta, caratterizzata quest'ultima, invece, da attacchi ricorrenti di artrite e depositi di

cristalli di acido urico a livello articolare, periarticolare e viscerale. Colpisce soprattutto gli uomini adulti nel 95% dei casi e nel 5% le donne, per lo più in età post-menopausale. Quando i livelli di uricemia superano i livelli di solubilità nel sangue, si formano i cristalli di urati, che precipitano in varie sedi, soprattutto articolazioni e reni. La gotta ha manifestazioni acute, attacchi gottosi, e croniche, per la formazione di tofi e possibili complicanze renali. Può essere primitiva (30%-40% dei casi) o secondaria (60-70%). Nel primo caso è idiopatica, poligenica nel 99% dei casi, con normale o aumentata escrezione renale. La secondaria, più frequente, può essere dovuta ad aumentata sintesi ex novo delle purine, come nelle sindromi di Lesch Nyhan, legata al cromosoma X, da iperproduzione, o nella glicogenosi tipo I, da iposecrezione, autosomica recessiva. L'aumentato *turnover* di acidi nucleici, nelle sindromi mieloproliferative, linfoproliferative, emolitiche croniche, farmaci citotossici, vit. B 12, chemio e radioterapia, provoca iperproduzione, mentre la ridotta clearance renale da nefropatia croniche (rene policistico, ipertensione arteriosa, IRC) causa iposecrezione, così come disidratazione, acidosi lattica, chetosi, ipotiroidismo, iperparatiroidismo, farmaci (es. ciclosporina, diuretici tiazidici e dell'ansa, aspirina a basso dosaggio) e tossine (es. etanolo). Esistono cause nutrizionali, eccesso di purine nella dieta ed etanolo, e cause varie, obesità, ipertrigliceridemia, psoriasi, sarcoidosi. Le conseguenze dell'iperuricemia sono l'artrite gottosa, la forma nel maschio più frequente di artropatia infiammatoria, nefrolitiasi, dipendente dalla concentrazione di acido urico nel siero e nelle urine, nefropatia da urati, manifestazione tardiva e oggi rara di gotta severa, nefropatia da acido urico, causa reversibile di insufficienza renale acuta, causata da precipitazione di cristalli nei tubuli e dotti collettori, che causano ostruzione, in crisi blastiche, terapia citolitica, neoplasie, crisi epilettiche, esercizio strenuo, precipitata da acidosi e disidratazione, potenzialmente mortale ma trattabile, se diagnosticata sulla base delle concentrazioni urinarie, acido urico/creatininemia. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'iperuricemia cronica, con o senza deposito di urati, è un predittore indipendente di eventi cardiovascolari, a conferma dell'ipotesi di una diretta lesività vascolare dell'iperuricemia, suggerita da diversi modelli fisiopatologici. L'iperuricemia è direttamente correlata all'ipertrofia ventricolare sinistra, alla fibrillazione atriale parossistica, allo scompenso cardiaco ed agli eventi coronarici. Pazienti con scompenso cardiaco sono iperuremici nel 60% dei casi ed il loro livello di uricemia correla con la classe NYHA. L'aumentato rischio cardiovascolare comincia già per valori superiori a 5 mg/dl. La gotta ha una strettissima correlazione con la mortalità per tutte le cause e quella cardiovascolare in particolare. Per il controllo dell'uricemia si usano gli inibitori della Xantina ossidasi, Allopurinolo e Febuxostat, che possono avere differenti effetti nei pazienti con gotta. L'Allopurinolo, approvato nel 1966, in genere al dosaggio di 100-300 mg/die, può risultare insufficiente a portare l'uricemia a target. Nei soggetti con normale funzione renale si potrebbe arrivare a 800 mg/dl. L'effetto comincia entro 2 giorni e si stabilizza in 1-2 settimane. Il Febuxostat, approvato nel 2009, è più efficace, dà minori reazioni di ipersensibilità e non richiede aggiustamenti posologici in caso d'insufficienza renale moderata. Per testare efficacia e sicurezza del Febuxostat rispetto all'Allopurinolo, nello studio CARES, sono stati confrontati pazienti con gotta e precedente malattia cardiovascolare, 3098 in febuxostat e 3092 pazienti allocati nel gruppo allopurinolo e, dopo un *follow-up* medio di 32 mesi, non è stata trovata una significativa differenza del rischio con un *endpoint* primario composto da: morte cardiovascolare, morte, infarto miocardico, ictus, angina instabile, e angina instabile con rivascolarizzazione (10.8% vs 10.4%). Tuttavia i pazienti che ricevevano febuxostat hanno presentato un significativo aumento del rischio di morte del 22%, dovuto a un *"imbalance in cardiovascular deaths"* nei due gruppi, come riportato nel lavoro. La mortalità cardiovascolare è stata 4.3% nel Gruppo febuxostat e 3.2% nel Gruppo allopurinolo, con un 34% di aumento nel Gruppo in febuxostat. I dati di Medicare (2008-2013) sono stati pubblicati su *Circulation*: gli autori hanno condotto uno studio di *cohort* per valutare la *cardiovascular safety* dell'iniziare febuxostat

versus allopurinolo in pazienti con gotta e con età >di 65 anni. L'obiettivo primario era una combinazione di eventi primari e secondari. Risultati: gli autori hanno studiato 24 936 soggetti che usavano il febuxostat vs 74808 pazienti in allopurinolo. L'età media era 76 anni, 52% maschi, 12% avevano patologie cardiache. Il rischio di eventi avversi, incluso quello di mortalità era simile nei due gruppi ma c'era una modesta riduzione di rischio per scompenso cardiaco nel Gruppo febuxostat. In questo studio il rischio associato all'uso del febuxostat a tre anni è stato dell'1,25 versus allopurinolo. Infine in un recente editoriale del 2018, pubblicato su *Circulation*, si fa presente che studi osservazionali prospettici hanno dimostrato che il rischio di mortalità cardiovascolare è maggiore negli iperuricemici anche se rimane controverso il ruolo dell'iperuricemia e della gotta come fattore di rischio indipendente per coronaropatia. Tuttavia piccoli studi d'intervento con allopurinolo hanno dimostrato di migliorare scompenso cardiaco, ipertensione e insufficienza renale cronica. Il Febuxostat più potente e meno allergizzante dell'Allopurinolo, ha dimostrato in trial clinici che hanno coinvolto più di 5000 pazienti con gotta, verso placebo e allopurinolo, un piccolo aumento di eventi cardiovascolari maggiori (0,74 per 100 pazienti/anno con Febuxostat vs 0,60 pazienti/anno con Allopurinolo) e pertanto va usato in seconda battuta, qualora l'Allopurinolo non dovesse risultare efficace o dovesse dare reazioni allergiche. Quello che è emerso dalla discussione e confronto con il nefrologo, è che a molti pazienti in trattamento non viene controllata con regolarità l'uricemia con riscontro di valori eccezionalmente bassi e ugualmente pericolosi. Pertanto l'invito all'uditore è stato quello di monitorare con regolarità l'effetto sia dell'Allopurinolo che del Febuxostat.

Nella III Sessione sul Codice Viola, moderata da Giuseppe Colonna, Maurizio Scardia e Vanni Carlà, Carlo Trani, ha parlato di shock cardiogeno e di arresto cardiaco refrattario, provocati nella maggior parte dei casi da sindromi coronariche acute (81% vs 19%) e dei sistemi di assistenza circolatoria, dispositivi disegnati per garantire rapidamente ed efficientemente una perfusione periferica sufficiente a prevenire o far regredire la disfunzione degli organi vitali. L'ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*), usato nell'arresto cardiaco refrattario, è formato da una cannula venosa, che aspira il sangue non ossigenato dall'atrio destro, attraverso un accesso venoso femorale, una cannula arteriosa che immette il sangue in aorta discendente e una pompa centrifuga a flusso continuo in grado di garantire > 4.5 l/min, mentre l'ossigenatore permette lo scambio di gas. Permette di stabilizzare il paziente prima di sottoporlo a rivascolarizzazione. L'IMPELLA, nei pazienti con shock cardiogeno, è invece formata da una pompa da 12-13 F posizionata per via retrograda a cavaliere della valvola aortica, che aspira il sangue dal ventricolo e lo immette in aorta ascendente con flusso continuo, garantendo una portata massima di 2.2-3.9 l/min. Un catetere viene introdotto nell'arteria femorale attraverso un introduttore di 13-14 F. Rende la vascolarizzazione più sicura ed efficace. Dovrebbe essere considerata una terapia di prima scelta, perché il suo utilizzo precoce può assicurare un miglior recupero del cuore. Carlo ha anche precisato che il codice viola è una linea guida interna che viene utilizzata al Policlinico Gemelli per il trattamento dello shock cardiogeno e dell'arresto cardiaco refrattario. Nel 2018 sul Giornale Italiano di Cardiologia il suo Gruppo ha pubblicato uno degli articoli più letti su "Come orientarsi tra contropulsatore, Impella e ossigenazione a membrana extracorporea", nel quale si chiarisce come in base alle caratteristiche del paziente si possa scegliere il dispositivo di supporto più idoneo.

Alessandro Bortone ha affrontato il tema dell'utilizzo del contropulsatore aortico, Impella ed ECMO nello scompenso cardiaco acuto, mettendo in evidenza come esista la possibilità di usare l'IMPELLA anche nel caso di disfunzione del ventricolo destro, posizionando la *pump inflow* in vena cava inferiore e la *pump outflow* in arteria polmonare, garantendo una portata massima di 4 litri/min per 14 giorni. Il posizionamento profilattico dell'IMPELLA sembra essere appropriato nei

pazienti ad alto rischio con un profilo di rischio clinico avverso ed ha anche effetti protettivi renali. Si può ora effettuare la PCI protetta con l'IMPELLA, nei casi di ineleggibilità chirurgica. Questo migliora la sopravvivenza ed il recupero miocardico. Nei pazienti con shock cardiogeno non ci sono stati grandi miglioramenti nella terapia medica negli ultimi anni ed inoltre si è dimostrato che la Dopamina aumenta la mortalità rispetto alla Norepinefrina ed alte dosi di vasopressori/inotropi aumentano la mortalità intraospedaliera. Nel caso di arresto cardiaco si sta diffondendo l'uso di massaggiatori esterni, tipo *autopulse*, e nella forma refrattaria l'ECMO come *bridge* al recupero, al trapianto o all'espianto. E' stato presentato, infine, il PDTA utilizzato presso l'Ospedale Universitario del Policlinico di Bari e i risultati ottenuti in 19 casi. Il danno da ri-perfusione miocardica può essere reversibile, come nel caso di aritmie e *stunning* miocardico o irreversibile, come nel caso di ostruzione microvascolare. Il danno da ri-perfusione può interessare rene o cervello ed essere ridotto quest'ultimo con una moderata ipotermia. Ogni °C > 37 nelle prime 48 ore dopo un arresto cardiaco aumenta il rischio di danno neurologico.

Marco Cucurachi, anestesista cardiologo, ha trattato il tema della gestione iniziale dell'arresto cardiaco extraospedaliero ed ospedaliero e del paziente in shock, mettendo in evidenza come nonostante la mortalità complessiva per patologia cardiovascolare si sia ridotta moltissimo negli ultimi anni, l'arresto cardiocircolatorio (ACC) sia intraospedaliero ma soprattutto extraospedaliero resta gravato da una sopravvivenza bassa. Il fattore tempo resta la variabile principale nei confronti degli *outcome*. Una rianimazione cardiopolmonare (RCP), iniziata precocemente ed eseguita correttamente, è l'unica strategia che realmente migliora la prognosi soprattutto nei confronti del danno cerebrale.

Il moderno trattamento dell'ACC ha due obiettivi principali:

- 1) Sostenere la circolazione artificiale e la ventilazione del paziente:
- 2) Ripristinare il ritmo ed il circolo fisiologico.

Il primo punto comprende le tecniche attuali di massaggio cardiaco esterno e di ventilazione e la loro evoluzione dai dispositivi meccanici esterni di RCP fino all'assistenza extracorporea. Il secondo punto l'utilizzo dei defibrillatori.

Gli scenari futuri si aprono sull'ischemia e sulla patobiologia della ri-perfusione per la prevenzione dei danni metabolici (a cura di Marco Cucurachi).

Nell'ultima relazione della sessione Antonella Galeone ha presentato il punto di vista del cardiocirurgo attraverso la sua esperienza parigina come componente dell'unità mobile di assistenza circolatoria, che assicura la disponibilità dell'ECMO 24h/24,7gg/7, un' *equipe* composta dal cardiocirurgo e dal perfusionista, l'impianto ECMO in ambiente ospedaliero ed il trasferimento del paziente in rianimazione.

Due casi clinici hanno chiarito all'uditorio le possibilità che l'attività ECMO offre, pur richiedendo grande organizzazione, motivazione ed esperienza di tutta l'*equipe*: cardiocirurghi, anestesisti, rianimatori, cardiologi, perfusionisti, infermieri. Complicazioni: emorragiche, ischemiche, infettive. Permette di dare una possibilità di sopravvivenza in più al paziente, grazie ad un programma d'assistenza di lunga durata e trapianto cardiaco.

Nella IV sessione, dedicata al tema dei NAO e i tanto temuti sanguinamenti, moderati da Donato De Giorgi e Michele Accogli, i relatori hanno affrontato il tema della gestione del paziente in terapia con NAO, dal punto di vista del gastroenterologo, Yusef Hadad, del Neurologo, Gerardo Ciardo e dell'esperto in emostasi e trombosi, Luigi Ria.

Il primo ha mostrato immagini molto suggestive dei reperti che si riscontrano frequentemente alla gastroscopia e alla colonscopia in pazienti in terapia con NAO, invitando ad una scelta oculata del dosaggio più adeguato per il singolo paziente. Le emorragie gastrointestinali, però, potrebbero non essere sempre eventi avversi, perché possono aumentare la sensibilità dello screening per l'identificazione di tumori gastrointestinali in stadio iniziale. Un test di *screening* per

sangue occulto nelle feci e/o determinazione dei valori di emoglobina, sideremia e ferritinemia, preferibilmente entro 2 o 4 settimane dall'inizio del trattamento con DOACs, potrebbe consentire l'individuazione precoce delle patologie GI, soprattutto delle neoplasie. Di fronte ad un sanguinamento di qualsiasi severità non ci si può più esimere dall'avviare indagini per accertare od escludere una neoplasia. Attribuire *'tout court'* la responsabilità dell'emorragia ai farmaci antitrombotici senza avviare indagini appropriate per accertarne la natura potrebbe rappresentare una leggerezza imperdonabile. A maggior ragione perché le neoplasie in oggetto sono tra quelle la cui prognosi è determinata in modo decisivo dalla precocità della diagnosi.

Gerardo Ciardo ha inizialmente ricordato che l'uso dei NAO ha ridotto l'incidenza sia dell'ictus ischemico che di quello emorragico. Tuttavia il 20% dei pazienti con emorragia cerebrale assume terapia anticoagulante, che è responsabile anche dell'espansione dell'ematoma nel 30-50% dei casi, e questo si associa ad una più alta mortalità rispetto a chi non assume anticoagulanti. La mortalità per ictus cerebrale emorragico in TAO è del 67%. I NAO hanno ridotto le emorragie intracraniche rispetto a warfarin del 50% ( in particolare -51% stroke emorragico e -52% emorragia intracranica), inoltre il volume dell'ematoma è minore e ridotti anche i deficit neurologici. La trasformazione emorragica di un ictus ischemico avviene nel 9% di tutti gli *stroke* ed il precedente utilizzo di farmaci anticoagulanti è un fattore predittivo. Nel caso di emorragie clinicamente rilevanti l'uso dell'antidoto è di fondamentale importanza. E' stato quindi affrontato il tema della trombolisi nei pazienti in terapia con NAO, riportando le indicazioni delle linee guida, che consigliano di far passare almeno 24 ore dall'ultima assunzione o documentare l'assenza dell'attività anticoagulante con test di laboratorio, come dTT, emoclot, test cromogenico anti fattore X attivato, prima di procedere alla trombolisi. Dopo la ripresa della terapia anticoagulante dipende dalle dimensioni dell'infarto: 1 giorno dopo TIA, 3 giorni dopo minor *stroke*, 6 giorni in caso di infarto con estensione <30% di un territorio arterioso, 14-21 giorni > 30% di un territorio arterioso. Tutte le LG raccomandano di considerare con grande cautela qualunque terapia anti-coagulante nei pazienti con storia di emorragia intracranica (ICH). Dati sufficientemente affidabili stimano il rischio di recidiva intorno al 2% anno (*Zia E et al. 2009*) con un Rischio Relativo di circa 5 volte nei pazienti che riprendono la terapia anticoagulante (*Majeed A et al. 2010*). E' necessario bilanciare accuratamente rischi e benefici nei pazienti con storia di emorragia cerebrale da sottoporre a terapia anticoagulante, riservandola ai soli casi nei quali il rischio tromboembolico sia elevatissimo. Tutti e 4 i NAO hanno il vantaggio di minor incidenza di ICH rispetto al warfarin anche in analisi di diversi sottogruppi di pazienti. Il vantaggio è di entità tale da farli preferire al trattamento con dicumarolici qualora si decida di intraprendere una terapia anticoagulante in un paziente con pregressa ICH, 4-8 settimane dopo. Nei casi in cui il rischio tromboembolico e quello emorragico siano troppo elevati si ritiene opportuno considerare la chiusura percutanea dell'auricola sinistra. Sono state date, infine, indicazioni sui tempi di sospensione e ripresa della terapia anticoagulante ed antiaggregante in caso di rachicentesi diagnostica.

Luigi Ria ha affrontato il tema delle strategie per la gestione delle emorragie maggiori nel paziente in trattamento con DOAC, intendendo per emorragie maggiori tutti gli eventi emorragici sintomatici che si verificano in organi o aree critiche (indipendentemente dalla loro entità): intracranici (con conferma TAC e/o RMN), intraspinali, intraoculari (con riduzione del visus), retroperitoneali, pericardici, in una articolazione non operata, intramuscolare con sindrome compartimentale (valutata in consulto col chirurgo), anche le peritoneali, torace, tratto gastroenterico e le situazioni che determinano uno shock emorragico, tutti gli eventi emorragici per i quali è stata necessaria una soluzione chirurgica o comunque l'applicazione di manovre invasive, gli eventi emorragici che hanno provocato una riduzione dei valori di emoglobina > 2 g/dl o per i quali è stato necessario trasfondere 2 o più unità di sangue o di emazie concentrate (comprese le emorragie post-chirurgiche e quelle che hanno richiesto un reintervento. E'

importante effettuare una valutazione clinica, mettere in atto strategie di trattamento dell'evento emorragico e quindi valutare i tempi di ripresa dell'anticoagulante.

All'inizio bisogna valutare la gravità del quadro clinico di presentazione, il tipo di farmaco assunto, l'ora dell'ultima assunzione, la dose assunta, l'eventuale coesistenza di insufficienza renale, concomitante assunzione di inibitori dell'attività piastrinica, l'assunzione di farmaci interferenti con il metabolismo del DOAC che ne potenzino l'azione. Quindi bisogna valutare la possibilità di eseguire il dosaggio del farmaco con test specifici per il singolo farmaco.

Per il dosaggio della concentrazione del Dabigatran può essere usato il dTT (tempo di trombina diluito) oppure l'ECT (Tempo di Ecarina) non facilmente disponibile ed eseguibile nei nostri laboratori, mentre il test per la determinazione della concentrazione di Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban è l'anti-Xa.

L'uso degli antidoti, Idarucizumab per Dabigatran e Andexanet per Apixaban, Rivaroxaban ed Edoxaban è necessario nel caso di sanguinamenti a rischio per la vita (intracranica; incontrollabile), sanguinamento in uno spazio chiuso o organo critico (intraspinale, intraoculare, pericardio, polmonare, retroperitoneale), sanguinamento maggiore nonostante misure emostatiche locali, escrezione ritardata o overdose di DOAC, intervento in emergenza o urgenza associato a elevato rischio di sanguinamento (neurochirurgico, puntura lombare, chirurgia cardiaca/vascolare→dissezione aortica.,riparazione di aneurismi, epatica, o maggiore d'organo). Potenziale indicazione all'uso è la necessità di intervento o procedura urgente in pazienti con insufficienza renale acuta. Gli antidoti non si devono usare in caso di chirurgia elettiva o intervento che possa essere ritardato tanto da permettere la clearance del farmaco, sanguinamenti gastrointestinali che rispondono a misure di sostegno, livelli ematici elevati del farmaco o di anticoagulazione non associati a sanguinamento. Attualmente, tranne per Dabigatran, per il quale è disponibile (presso tutti i Pronto Soccorso) l'antidoto (Idarucizumab → Praxbind<sup>®</sup>) il "reverse" dei DOACs che agiscono sul FXa, non essendo ancora disponibile l'antidoto Andexanet, generalmente viene tentato con la somministrazione di concentrati del complesso protrombinico (PCC) a 3 fattori (II,IX,X→KedCom<sup>®</sup>),50 U.I./Kg e.v. in bolo lento o meglio a 4 fattori (II,VII,IX, X→Confidex<sup>®</sup>), oppure, se disponibili, i concentrati del complesso protrombinico attivati (FEIBA<sup>®</sup>):30-60 U.I./kg e.v. in bolo lento. Se non disponibile Idarucizumab, i PCC possono essere usati anche nei pazienti in trattamento con Dabigatran.

Se l'emorragia è lieve è utile somministrare Acido Tranexamico 1 g e.v. Nelle emorragie maggiori: le dosi di Acido Tranexamico sono: 15/kg per x 3 volte al dì e.v. o 25/kg x 3 volte al dì per os fino a risoluzione dell'emorragia. L'Acido Tranexamico non è indicato in caso di ematuria (possibile idronefrosi per ostruzione ureterale da coaguli) ed emorragia cerebrale (possibile incremento di eventi ischemici cerebrali)

In conclusione sono 7 gli elementi recentemente pubblicati (Agosto 2019) per la gestione di emorragie gravi o potenzialmente letali associate alla terapia anticoagulante:

- 1) Sospensione dell'anticoagulante orale
- 2) Somministrazione di liquidi, per supportare il sistema cardiovascolare e la funzione renale
- 3) Esami del sangue per verificare il livello di emoglobina, conta piastrinica, funzionalità renale, funzionalità epatica, PT, aPTT e livello plasmatico di DOAC
- 4) Trasfusione di globuli rossi ed eventualmente trasfusione di piastrine e/o plasma fresco congelato quando necessario; considerare l'Acido Tranexamico
- 5) Misure emostatiche locali, come endoscopia, procedura di radiologia interventistica o intervento chirurgico
- 6) Controllo e gestione di tutti gli ulteriori fattori di rischio di sanguinamento, come ipertensione non controllata, assunzione eccessiva di alcol, insufficienza renale acuta, bassa conta piastrinica, altre terapie antitrombotiche, in particolare farmaci antiaggreganti piastrinici, FANS e glucocorticoidi
- 7) Se DOAC: misurazione del plasma del livello DOAC e somministrazione dell'agente di «reverse» (Idarucizumab, Andexanet alfa o 4F-PCC) solo quando il farmaco anticoagulante è attivo nel plasma in quantità misurabili.

Se VKA: misurazione dell'INR e somministrazione di vitamina K, più «reverse» con PCC (PFC

se PCC non disponibile).

Tutte le emorragie maggiori, soprattutto se potenzialmente letali, richiedono un'attenta rivalutazione dei rischi e dei benefici della ripresa dell'anticoagulazione

Nelle emorragie secondarie o da causa reversibile, l'anticoagulazione può essere ripresa una volta che la causa sia stata eliminata

Nei casi di emorragie senza una causa prevenibile, il rischio di una ripresa dell'anticoagulante può sovrastare i benefici.

In caso di emorragia intracerebrale

- Se il rischio cardioembolico individuale è stimato essere superiore al rischio di ricorrenza dell'emorragia, il DOACs potrà essere ripreso dopo 4-8 settimane dall'evento
- I pazienti con (probabile) angiopatia amiloide cerebrale hanno un rischio molto alto di ricorrenza delle emorragie e non dovrebbero essere anticoagulati
- Evitare la ripresa dell'anticoagulazione nelle emorragie lobar?

Nell'emorragia subaracnoidea

- Utile valutazione angiografica e se necessario trattare eventuali aneurismi o malformazioni A-V. Una attenta valutazione Neurochirurgica/Neurologica del rischio di recidiva è basilare nella valutazione definitiva
- Assenza di causa reversibile: prudente evitare ripresa del DOAC

Se ematoma epidurale /subdurale

- Sembra sicuro riprendere l'anticoagulante dopo 4 settimane dall'emorragia in mancanza di abuso alcolico o rischio di cadute, previo controllo TC/RMN.

I DOACs hanno un profilo di sicurezza non inferiore o in alcuni casi superiore ai VKA in termini di emorragie maggiori.

Gli antidoti specifici per i DOACs (già disponibile per il Dabigatran) si sono dimostrati sicuri ed efficaci in termini di normalizzazione dell'assetto coagulativo.

Le strategie di neutralizzazione basate sulla somministrazione di PCC non hanno una forte evidenza scientifica, ma comunque nei trials e nei registri l'outcome clinico dei sanguinamenti maggiori non è inferiore a quello in VKA.

Ci sono ancora molte incertezze sull'opportunità di riprendere l'anticoagulante dopo un'emorragia e quando farlo.

La realizzazione di un "BLEEDING TEAM" costituito da:

- esperti in emostasi
- esperti di laboratorio
- medici di emergenza/intensivisti
- esperti di endoscopia
- radiologi e chirurghi di diverso tipo

che dovrebbero lavorare insieme in multidisciplinarietà, potrebbe ottimizzare la gestione del paziente con emorragia maggiore ed andrebbe implementato negli ospedali.

Nella V sessione sull'ipertensione arteriosa, moderata da Luca Bandassarre, Giovanni De Rinaldis e Giuseppe Trisolino, due giovani endocrinologi, Sara Persano e Mattia Barbot hanno spiegato come riconoscere e diagnosticare le ipertensioni endocrine. Sara ha introdotto l'argomento, mettendo in evidenza che le cause più comuni sono patologie tiroidee, feocromocitoma, iperaldosteronismo primitivo e sindrome di Cushing. Più rare iperPTH e acromegalia. Rappresentano il 9-10% di tutte le ipertensioni arteriose. Dovrebbero essere sottoposti a screening giovani adulti (<35 anni) senza storia familiare di ipertensione arteriosa, pazienti sovrappeso o obesi con ipertensione resistente, pazienti con ipertensione resistente nonostante adeguata terapia medica, severa ipertensione alla diagnosi (PAO > 180/110 mmHg), o emergenza ipertensiva, assenza della fisiologica riduzione dei valori pressori notturni. Tra i test di I livello il controllo degli elettroliti plasmatici, TSH e funzionalità renale oltre al Monitoraggio Holter pressorio delle 24 ore. Il feocromocitoma è un tumore originante dalle cellule cromaffini presenti nella zona midollare del surrene (forma surrenalica 90% dei casi) ma può originare anche da cellule cromaffini extrasurrenaliche sono detti paragangliomi (10% dei casi). Tra le manifestazioni cliniche tipiche la triade classica è rappresentata da palpitazioni, cefalea ed ipersudorazione. Possono essere presenti anche ansia, tremori, pallore, vertigini e nausea,

flushing, ipotensione ortostatica ed astenia. La diagnosi si fa dimostrando un aumento delle metanefrine urinarie 24 h o metanefrine plasmatiche. Interferenti con il dosaggio: paracetamolo, acetaminofene e sulfasalazina, cocaina, levodopa, antidepressivi triciclici. La TAC o RMN con mdc hanno una sensibilità dell'88-100%, l'<sup>131</sup>I-MIBG è indicata nei pazienti con rischio aumentato di malattia metastatica (grandi dimensioni del tumore o estensione extra-surrenalica, multifocalità o malattia ricorrente). La PET con <sup>18</sup>F-FDG è indicata in pazienti con malattia metastatica. Mattia ha parlato di Iperaldosteronismo, che può essere primario o secondario. Il primo da adenoma o carcinoma surrenalico, il secondo da aumentata secrezione di aldosterone legata ad aumentata attivazione del sistema renina-angiotensina (cirrosi epatica, sindrome nefrosica, scompenso cardiaco congestizio, stenosi dell'arteria renale, farmaci ad azione diuretica). Ipokaliemia, ipernatriemia, alcalosi metabolica sono presenti solo nel 35% dei casi. Sintomi aspecifici sono debolezza e affaticabilità muscolare, crampi e poliuria. Sono tipici i segni elettrocardiografici legati alla deplezione di potassio. E' importante ricercare la familiarità e quindi alto sarà il sospetto se concomitano ipokaliemia, renina non dosabile, Aldosterone > 20 ng/dL (550 pmol/L). Un rapporto aldosterone plasmatico/renina plasmatica > 30 deve indurre ad approfondire con TAC o RMN addome. Farmaci che possono interferire con i dosaggi ormonali sono naturalmente gli Anti aldosteronici (almeno 6 settimane), Diuretici, ACE-i, sartani e beta-bloccanti (almeno 2 settimane). Farmaci non interferenti: Verapamil, Idralazina, Doxazosina. La terapia chirurgia, previa esecuzione di cateterismo selettivo delle vene surrenaliche, viene effettuata solo in centri di III livello. La terapia medica con antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi: Spironolattone alla dose iniziale 25mg /die fino a 100 mg, Eplerenone 25 mg/die (2 volte al giorno), Canrenone e potassio canrenoato (25-100 mg), Amiloride come alternativa (non ha effetti antifibrotici. Se non viene raggiunto un controllo pressorio ottimale si possono associare: Calcio antagonista, ACE-inibitore, Sartani. Da evitare diuretici tiazidici per ipokaliemia. La sindrome di Cushing è una condizione legata all'esposizione cronica ad elevate livelli di glucocorticoidi, La forma esogena è di gran lunga la più frequente, l'endogena più rara. E' più frequente nelle donne. Può essere ACTH dipendente (80%), di origine ipofisaria (70%) o dovuta ad una secrezione ectopica di ACTH (10%). La forma ACTH indipendente, di origine surrenalica, può essere secondaria ad adenoma, carcinoma, iperplasia surrenalica bilaterale nel 20% dei casi. Le manifestazioni cliniche più comuni: obesità tronculare, gibbo, strie rubre, cute sottile, assottigliamento degli arti, ecchimosi, facies lunare, rubeosi, irsutismo, acne. Nei bambini si associa ad arresto di crescita staturale. Varie le cause d'ipertensione arteriosa: effetto mineralcorticoide, aumento dell'angiotensinogeno e angiotensina II, sindrome metabolica e OSAS, aumentata sensibilità alle catecolamine, aumento ET-1, riduzione dell'espressione di NOS, aumento delle citochine ed adipochine infiammatorie. E' importante scrinare pazienti con fenotipo cushingoide, giovani con ipertensione, giovani con diabete tipo II mal controllato, giovani con osteoporosi. Si dosa il cortisolo libero urinario 24 h (*almeno 2 raccolte*), il cortisolo sierico/salivare ore 23 (*almeno 2 raccolte*), quindi si fa il Test di soppressione con 1 mg di desametasone. La chirurgia sempre quando possibile (risolutiva nel 70-80% delle forme ipofisarie e nel 100% delle forme surrenaliche monolaterali), il trattamento farmacologico comprende lo spironolattone e altri antipertensivi come ACE-I o sartani, Calcio antagonisti, Beta-bloccanti, Tiazidici, Alfa-litici. In conclusione le ipertensioni endocrine sono rare...ma non troppo, colpiscono pazienti giovani, ipertesi spesso resistenti. Si accompagnano ad aumentata morbilità e mortalità se non diagnosticate. La diagnosi precoce permette la risoluzione dell'ipertensione.

Pasquale Predotti ha trattato l'ipertensione Arteriosa (IP) in gravidanza, una delle principali cause di morbilità e mortalità materne, fetali e neonatali ed è per questo che la diagnosi precoce e un adeguato trattamento (se necessario) sono assolutamente necessari. IP in gravidanza comprende diversi quadri clinici: l'ipertensione pre-esistente (cronica), l'ipertensione arteriosa cronica con pre-eclampsia, l'ipertensione gestazionale e l'ipertensione prenatale non classificabile. L'ipertensione gestazionale (la più frequente) si riscontra in circa 4% di tutte le gravidanze e nel 15% delle gravidanze gemellari. Si è calcolato che la probabilità che l'ipertensione gestazionale evolva verso la pre-eclampsia sia globalmente del 15-25%. L'ipertensione gestazionale può essere suddivisa in lieve, moderata e severa. Vanno trattate con

intervento farmacologico tutte le gestanti nelle quali si riscontrano valori pressori particolarmente elevati (> 160/90 mm Hg). Un ricovero di 24/48 ore è indicato quando si sospetta una pre-eclampsia; l'ospedalizzazione con strettissimi controlli clinici-biumorali e strumentali sarà necessaria in presenza di valori sistolici >170 mmHg e/o diastolici >110 mmHg. Per il trattamento farmacologico vedi tab. (da Linee-Guida ESH/ESC 2018):

Recommendations	Class <sup>a</sup>
Methyldopa, labetalol, and CCBs are recommended as the drugs of choice for the treatment of hypertension in pregnancy. <sup>447,448</sup>	I
	I
ACE inhibitors, ARBs, or direct renin inhibitors are not recommended during pregnancy.	III
In severe hypertension, drug treatment with i.v. labetalol, oral methyldopa, or nifedipine is recommended.	I
The recommended treatment for hypertensive crisis is i.v. labetalol or nicardipine and magnesium.	I
In pre-eclampsia associated with pulmonary oedema, nitroglycerin given as an i.v. infusion is recommended.	I
In women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia, delivery is recommended at 37 weeks. <sup>453</sup>	I
It is recommended to expedite delivery in pre-eclampsia with adverse conditions, such as visual disturbances or haemostatic disorders.	I

L'IP in gravidanza è una malattia molto eterogenea che aumenta il rischio di morbilità e mortalità materna e fetale: la diagnosi precoce ed un trattamento adeguato sono necessari ed indispensabili. Ginecologi e Cardiologi dovrebbero condividere la gestione dell'ipertensione in Gravidanza ( a cura di Pasquale Predotti).

Giuseppe De Iaco ha presentato la relazione dal titolo: "Gestione Ambulatoriale del paziente iperteso/dislipidemico: come raggiungere i target superando l'inerzia terapeutica e promuovendo l'aderenza", mettendo in evidenza come ipertensione e dislipidemia siano tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare in termini di frequenza e di impatto sulla salute cardiovascolare. La mortalità per patologie cardiovascolari nel corso degli ultimi anni, inoltre, è andata incontro ad una progressiva riduzione in ragione del migliore controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e del miglioramento dei trattamenti per le malattie cardiovascolari. Il problema della scarsa aderenza del paziente al trattamento, rilevante soprattutto nel caso della patologie croniche, è noto sin dai tempi di Ippocrate, che diceva: "I pazienti spesso mentono quando dicono di aver assunto dei farmaci". Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'aderenza terapeutica è definibile come "il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale

*del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante*". Questo concetto si riferisce tanto alle prescrizioni farmacologiche, quanto alle indicazioni relative alla dieta ed allo stile di vita. Il problema dell'aderenza al trattamento riguarda tutte le fasi che vanno dalla prescrizione all'assunzione del farmaco. Alcuni pazienti neanche si approvvigionano del farmaco, una ulteriore quota non lo assume e solo il 50% finisce per prendere il farmaco, talora peraltro neanche con la dovuta regolarità. La mortalità e gli eventi CV maggiori, però, aumentano nei pazienti con scarsa aderenza alla terapia. La scarsa aderenza nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari causa circa 200,000 morti l'anno e si stima che costi 125 miliardi euro/anno. Da un punto di vista pratico la scarsa aderenza finisce per rappresentare un fattore di rischio occulto con un impatto in termini prognostici certamente non inferiore a quello dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare. Nel caso del trattamento antipertensivo è fin troppo noto come già dopo pochi mesi dall'inizio del trattamento la quota dei pazienti completamente aderenti al trattamento si riduca considerevolmente. Secondo gli indicatori OSMED 2014 l'aderenza al trattamento antipertensivo nel nostro Paese non è bassa, prossima al 60%. L'opportunità di implementare l'aderenza è comunque evidenze in ragione dell'enorme impatto dell'ipertensione sulla salute del singolo e della collettività. Non sorprende quindi che la scarsa aderenza al trattamento antipertensivo già nel medio termine (6 mesi) si associa ad un considerevole aumento del rischio di eventi rispetto a quanto si osserva in soggetti che assumono almeno l'80% delle dosi di antipertensivi prescritti. La scarsa aderenza al trattamento è un problema che interessa trasversalmente le problematiche cardiovascolari. Anche i pazienti che dovrebbero essere particolarmente sensibili nei riguardi del trattamento perché hanno già subito un evento cardiovascolare, già nel breve-medio termine riducono l'aderenza ai trattamenti codificati dalle linee guida per la patologia di cui sono affetti. La "pericolosità" della scarsa aderenza è chiaramente evidente dall'eccesso di mortalità ad un anno nei pazienti che dopo la dimissione dopo infarto miocardico avevano interrotto 1 o 2 o tutti e 3 i trattamenti che erano stati prescritti alla dimissione (aspirina, beta bloccanti, statine). Il rischio di eventi cresce al numero di farmaci sospesi. Semplicità, efficacia e tollerabilità sono i requisiti essenziali di un trattamento che garantisca una buona aderenza. Dopo aver stabilito il grado di ipertensione dobbiamo inquadrare il paziente nell'ambito della sua classe di rischio cardiovascolare. L'aggressività terapeutica va bilanciata anche in base alla presenza o meno di danno d'organo. La terapia va personalizzata a seconda delle condizioni cliniche associate con coronaropatia o insufficienza renale cronica. E' importante motivare il paziente e spiegare i possibili effetti collaterali. Dopo la prescrizione di una terapia antipertensiva è necessario rivalutare il paziente entro uno-due mesi. Il diario pressorio è fondamentale per avere un'idea del reale controllo pressorio. L'Holter pressorio ci consente di valutare l'adeguatezza del controllo pressorio anche nelle ore notturne. Utile anche la prescrizione di un controllo di funzione renale ed elettroliti in caso di terapia con ACE/ARBs/Diuretici. Un ECG di controllo è necessario in caso di prima prescrizione di un betabloccante. E' importante riconoscere gli effetti collaterali. La sistematica revisione della terapia è uno strumento imprescindibile nel paziente polipatologico ed in trattamento con più farmaci. Una revisione terapeutica volta ad una semplificazione della terapia con la costante ricerca di un politerapia di associazione assicura un successo terapeutico sia in termini di efficacia che di aderenza alla terapia. Il riconoscimento di eventuali effetti collaterali e la relativa modifica della terapia consentono di incrementare l'aderenza alla terapia e la reciproca fiducia tra medico e paziente. La presenza di ipercolesterolemia sostanzialmente duplica il livello di rischio legato all'ipertensione. La quota di pazienti con malattia coronarica che raggiungono un target adeguato di colesterolo LDL è ancora oggi modesta. Bisogna raggiungere il target terapeutico relativo al profilo di rischio del paziente, recentemente rivisto nelle ultime Linee Guida ESC 2019. La scelta dev'essere verso una dose adeguata di una statina efficace e ben tollerata, associando l'ezetimibe in caso di mancato raggiungimento del target. Il paziente va educato, in termini di counseling ed aderenza alla terapia e va motivato. I PCSK9I nella prevenzione secondaria sono da introdurre in terapia nei pazienti già in terapia di associazione con mancato raggiungimento del target per quel determinato profilo di rischio del singolo paziente e nei pazienti che non tollerano statina e che non sono a target con la sola ezetimibe.

Nella VI sessione sulle aritmie, moderata da Stefano Favale, Ennio Pisanò e Marco di Franco, Marcello Costantini, autore di numerosi libri di elettrocardiografia ed aritmologia di successo,

ha messo in evidenza che nell'ultimo decennio si è fatta strada una convinzione, che l'aritmologia sia una materia complessa, misteriosa, astrusa, esoterica, quasi irraggiungibile. Eppure il pensiero umano, fin dai suoi primi vagiti, se ne è sempre occupato nel corso dei secoli se Archiloco affermava che "Se vuoi mantenere un giusto ritmo cardiaco, fuggi dal profondo dolore e dalla gioia eccessiva". La svolta arrivò quando un fisiologo olandese di origini ebraiche, Einthoven (1903), inventò l'elettrocardiogramma, una specie di stela di rosetta atta a decifrare le aritmie. Sicuramente l'aritmologia deve molto quest'uomo perché l'ECG è la rilevazione dei fenomeni elettrici generati dal cuore e le aritmie non sono altro che una perturbazione di quei fenomeni elettrici, che si traducono dunque in prima istanza in una alterazione dell'ECG. I pregi dell'ECG in aritmologia sono tanti: basso costo, sensibilità, specificità, reperibilità, ripetibilità, diagnosi immediata. Un piccolo limite: l'ECG riflette fenomeni elettrici generati dal miocardio comune mentre le aritmie coinvolgono spesso il tessuto di conduzione. A questo limite si cercò di ovviare a partire dalla fine degli anni 60 e 70 introducendo la registrazione diretta dei potenziali elettrici endocavitari. Una evoluzione successiva è il mappaggio elettroanatomico. Questi progressi hanno modificato lo scenario delle conoscenze e della terapia delle aritmie, ma hanno creato un solco tra il cardiologo e l'elettrofisiologo: il primo rinuncia a risolvere il caso delegando al secondo la diagnosi e la soluzione. Questa rinuncia è deleteria per tanti motivi: l'aritmologia, in cardiologia, è ubiquitaria, non è fatta solo di procedure, prima dell'aritmia c'è un paziente, con una storia clinica, con un cuore da inquadrare. In aritmologia servono a volte decisioni immediate perché ne va di mezzo la vita del paziente, come nel caso di torsione di punta dovuta ad ipokaliemia o tachicardia sinusale e comparsa di blocco di branca destra, dovuti ad embolia polmonare. Condizioni aritmiche che il cardiologo deve conoscere sono per esempio la sindrome di Brugada, la displasia aritmogena del ventricolo destro, le sindromi del QT lungo e quella del QT corto, la cardiomiopatia ipertrofica, che posso costituire una minaccia per la vita. E' necessario perciò colmare il solco tra il Cardiologo e l'Elettrofisiologo e mettere le aritmie al centro della cultura cardiologica.

Andrea Spampinato ha affrontato il tema dell'attività sportiva e comparsa di fibrillazione atriale, affermando che l'associazione riguarda soprattutto l'attività intensa e continuativa per sport di tipo "endurance". Il rischio è 5 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale ed è maggiore del 30 - 50% anche in metanalisi di 15000-50000 soggetti esaminati. Sembrerebbe esserci un rimodellamento tipo "cuore d'atleta", dopo anni di allenamento intenso, in particolare per gli sport di resistenza (maratoneti, sciatori, ciclisti), che configura un'associazione a curva J tra sport ed FA. I meccanismi sono numerosi: fibrosi e dilatazione atriale, aumentato tono vagale e stimolazione simpatica, infiammazione, suscettibilità genetica, *trigger* dalle vene polmonari, sostanze dopanti. Raramente la forma parossistica evolve verso quella persistente o permanente. Nel 26% dei casi persistono parossismi asintomatici. Esiste, tuttavia, una relazione lineare tra allenamento e riduzione della mortalità, che persiste anche per livelli elevati d'esercizio. I parossismi di FAP negli atleti hanno caratteristiche ipervagotoniche, perché si manifestano o di notte o dopo i pasti. E' stato dimostrato che il *detraining* comportava una riduzione o scomparsa degli episodi di FAP. La terapia medica è subottimale in quanto i betabloccanti sono mal tollerati, gli antiaritmici di Classe Ic possono avere effetti proaritmici, l'uso del Cordarone è associato ad effetti collaterali importanti a medio/lungo termine. Per la scoagulazione valgono le stesse regole della popolazione generale: in caso di CHADS-VASC score 0-1 non si fa l'anticoagulazione anche per il rischio della scoagulazione in occasione di traumi. L'ablazione ha una buona percentuale di successo, migliora la qualità di vita e la capacità d'esercizio.

Nella VII ed ultima sessione, sull'ecocardiografia, moderata da Ermanno Angelini, Tony D'Adamo ed Ennio Pellegrino, Gabriele De Masi De Luca ci ha spiegato l'utilità dello *strain* nella pratica clinica. Negli ultimi anni si è verificata un'evoluzione dello studio della funzione del ventricolo sinistro con la Metodica ecocardiografica: M Mode, Simpson, dp/dt, S.V.,- Doppler FI e più recentemente TDI (doppler tissutale) e STI (*speckle tracking im.*). Durante la sistole il miocardio ventricolare subisce un accorciamento longitudinale, un accorciamento circonferenziale, ispessimento parietale (Radiale) e torsione. Il Doppler tissutale fornisce una modalità di visualizzazione delle velocità miocardiche. E' un metodo sensibile ed accurato, offre

una valutazione quantitativa della funzione cardiaca segmentaria e globale, dà informazioni relative al movimento del miocardio (spostamento e velocità) e alla deformazione miocardica (strain e strain rate). Il Doppler Tissutale Pulsato fornisce una visualizzazione e misurazione delle velocità miocardiche online in forma di tracciati spettrali, registra velocità di picco, ha un'elevata risoluzione temporale, una limitata risoluzione spaziale (velocità subendocardiche e subepicardiche), esamina un solo segmento miocardico per volta, è raccomandato per la valutazione della disfunzione diastolica. Il Doppler Tissutale Color visualizza e misura le velocità in offline e da immagini codificate in colore, misura le velocità medie, ha una minore risoluzione temporale, valuta velocità e deformazione di tutti i segmenti di una immagine ecocardiografica in modo simultaneo. Il volume campione può essere riposizionato e possono essere applicate altre metodiche a posteriori (*Tissue Tracking*). E' una metodica raccomandata per valutare la dissincronia ventricolare. Dal Doppler Tissutale allo *Strain* e *Strain rate*, per valutare il grado di deformazione del segmento miocardico. Lo strain rappresenta l'entità o percentuale di deformazione rispetto alla lunghezza iniziale ( $strain\ planare = (L-L_0)/L_0$ ). Lo strain rate rappresenta la velocità con cui si verifica la deformazione tra due punti del miocardio. E' meno dipendente dalle condizioni di carico del ventricolo, si utilizza la sezione apicale e l'asse longitudinale due punti che si avvicinano = contrazione, due punti che si allontanano = rilasciamento, può essere rappresentato con mappa bidimensionale a colori, dal giallo al rosso = *strain rate* negativo, dal blu al bianco = *strain rate* positivo, verde = assenza di deformazione. Lo strain può studiare un singolo segmento o essere globale (media 16 segmenti) o territoriale. Ricordiamoci che le velocità e lo spostamento miocardico sono influenzate da: condizioni di carico (es. pressione arteriosa, riempimento ventricolare), movimenti globali del cuore e delle pareti vicine, l'angolo esistente fra fascio ultrasonoro e direzione del movimento miocardico, anomalie strutturali delle valvole (es. calcificazioni dell'anulus), presenza di protesi valvolari, funzione del miocardio in termini di contrattilità e rilasciamento. Con il 2D speckle tracking, gli ultrasuoni che incontrano le fibre miocardiche creano echi acustici, *speckles*, che appositi *software* seguono nei loro movimenti, consentendo di seguire la fibra miocardica nelle sue varie deformazioni. E' una nuova metodica per lo studio della deformazione miocardica, che supera la problematica dell'angolo di incidenza e non presenta artefatti da rumore, misura anche lo *strain* radiale e circonferenziale, è meno dipendente dall'esperienza dell'operatore, le immagini sono ottenute in B-mode in scala di grigio, la qualità dei dati dipende dalla qualità delle immagini e dal corretto posizionamento della regione di interesse, dal loro spostamento si estraggono le informazioni di velocità sia di *strain rate* che di *strain*. Si traccia il bordo endocardico in telesistole, il *software* esegue il *tracking* automatico ed individua i segmenti di interesse, l'operatore approva o modifica la regione di interesse in base alla qualità del *tracking*, si applica alle sezioni apicale 2-3-4 camere. Si ottiene una visione d'insieme della distribuzione dello *strain* longitudinale dei 17 segmenti in cui viene suddiviso il ventricolo sinistro, *strain* medi per le 3 sezioni apicali, *strain* longitudinale medio globale di picco. Valori di riferimento: -18%. In conclusione lo *strain* è uno strumento della metodica ecocardiografica che completa le indagini tradizionali per una valutazione più accurata della funzione ventricolare sinistra. I dati e le valutazioni ricavate dallo *strain* possono essere molto utili in diversi contesti clinici, come nella valutazione del paziente con diversi fattori di rischio, come negli ipertesi e nei diabetici, nel predire disfunzioni precliniche, come anche in cardiologia per studiare gli effetti della chemioterapia, in diversi *setting* di pazienti con scompenso sistolico e diastolico, e in diversi momenti della cardiopatia ischemica sia in prevenzione primaria che valutazione della prognosi in prevenzione secondaria.

Pierluigi Russo ci ha mostrato come diagnosticare le anomalie coronariche (AC), la seconda causa più comune di morte improvvisa nei giovani atleti. Si distinguono anomalie di origine, di decorso e di terminazione, e la malformazione degli ostii. Compaiono nello 0,3-0,9% della popolazione senza difetti strutturali cardiaci, 3-6% della popolazione con difetti cardiaci congeniti, 1% della popolazione sottoposta a coronarografia.

Il 19% delle morti improvvise nei giovani atleti sono da considerare imputabili alla presenza di una anomalia coronarica.

**Anomalia di origine:** l'origine anomala può essere dall'arteria polmonare o dalla stessa aorta (da un altro seno aortico o essere un'origine alta). Una coronaria anomala che origina dal seno

aortico controlaterale può decorrere tra l'aorta e la polmonare e l'aumento della pressione arteriosa nei due vasi durante sforzo può determinare ischemia per compressione della coronaria stessa. Altre volte la coronaria anomala può avere un decorso intramurale, inglobato, cioè, nella tunica media dell'aorta e l'espansione di quest'ultima durante lo sforzo può comprimerla provocando ischemia miocardica.

Anche l'origine alta della coronaria dall'aorta ascendente, a causa del suo decorso anomalo, può essere causa di ischemia durante sforzo.

L'origine anomala dell'arteria coronaria sinistra dall'arteria polmonare è una rara cardiopatia congenita in cui la sintomatologia dipende dalla grandezza e dalla distribuzione del circolo collaterale. Il vaso anomalo segue un decorso apparentemente normale ma nasce dal tronco della polmonare, in genere dalla parete posteriore polmonare e raramente dal ramo destro della polmonare. Generalmente nel lattante si manifesta clinicamente con scompenso cardiaco verso i 2-3 mesi di vita a causa della progressiva aumentata richiesta miocardica di ossigeno. La diagnosi definitiva richiede la dimostrazione dell'origine anomala della coronaria essenzialmente valutandone il flusso. Durante la vita fetale o subito dopo la nascita essendo maggiore la pressione polmonare rispetto a quella aortica la coronaria anomala riceve un flusso anterogrado dalla polmonare. Subito dopo la nascita con l'aumento della pressione aortica il flusso nella coronaria anomala si inverte, poiché riceve flusso dalla coronaria destra attraverso rami collaterali. Pertanto sarà dirimente per la diagnosi vedere un flusso retrogrado nel tronco della polmonare. Vi sono anche numerosi altri reperti ecocardiografici che dovrebbero far porre il sospetto diagnostico: la dilatazione dell'atrio e del ventricolo di sinistra, la disfunzione ventricolare sinistra con conseguente rigurgito mitralico, la dilatazione della coronaria destra che funge da circolo collaterale, l'aumentata ecodensità dei muscoli papillari per fibrosi secondaria all'ischemia. Il vaso anomalo segue un decorso apparentemente normale ma nasce dall'arteria polmonare. Se il circolo collaterale è ben sviluppato il soggetto affetto da tale anomalia potrebbe raggiungere, in assenza di una diagnosi, l'età adolescenziale/adulta senza sintomi significativi ed un grave malessere o la morte improvvisa in corso di attività sportiva potrebbero essere il primo segno della malattia.

**Anomalie di decorso.** Il decorso anomalo intramiocardico della coronaria (ponte miocardico, "myocardial bridge") può essere suddiviso in 5 gruppi a seconda della sua lunghezza (<math><0>1\text{ cm}</math>) e della riduzione di calibro durante la contrazione cardiaca (<math><25\%, 50\% \text{ o } 75\%</math>). Quelli del gruppo 5 sono considerati clinicamente i più severi.

**Anomalie di terminazione.** Sono costituite dalle fistole che, originando da una coronaria, possono terminare in varie cavità cardiache (es. arteria polmonare, seno coronarico, ventricolo destro). Le conseguenze cliniche dipendono dalla grandezza della fistola che può provocare ischemia miocardica con meccanismo di furto o scompenso cardiaco.

L'ecocardiogramma, che ha una fattibilità pressoché del 100% per la visualizzazione della normale origine delle arterie coronarie, ci consente di escludere l'origine anomala o la presenza di fistole nella quasi totalità dei casi.

La malformazione degli ostii è una rara anomalia dovuta a una piega della tonaca media che è stata riconosciuta come causa di morte improvvisa.

In caso di sintomi (angina, sincope non spiegata) o di test da sforzo dubbio, qualora l'ecocardiogramma non dimostri chiaramente un'anomalia coronarica, è necessario integrare la valutazione con angio RMN o angio TAC coronarica e in rare situazioni è necessario far ricorso alla coronarografia.

Presso il centro di Medicina dello sport e cardiologia pediatrica della ASL BT di Trani l'ecocardiogramma viene effettuato a tutti gli atleti alla prima visita medico sportiva ed è auspicabile che tale protocollo possa diffondersi ed essere applicato in tutti i centri di medicina dello sport sia pubblici che privati (a cura di Pierluigi Russo).

Foto e relazioni del Congresso sono consultabili e scaricabili dal sito [www.ancecardio.it](http://www.ancecardio.it).

Giuseppina De Benedittis  
Consigliere Nazionale ANCE

*Testo visionato ed approvato per la pubblicazione online da: Prof. Renato Nami, Docente FR di Cardiologia, Università degli Studi di Siena.*