

Volume LX - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2015-2016 301° DALLA FONDAZIONE

2015-2016

N. 2
Aprile
Giugno
2016

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicere quod
Culore si qua mentem persequere
Concilio eloquio medica quantum conriet arte
Dactura ni poterit reddere scripta dicent.*

RIVISTA MEDICO SCIENTIFICA



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2015-2016: 301° dalla fondazione
Vol. LX – n. 2 – Aprile-Giugno 2016

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA
Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
lancisi@aruba.it
www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

ISSN 1973-4247 – Trimestrale

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

INDICE

ECM "Cuore Polmone 2016"

16 febbraio 2016

Prima giornata: "Il cuore malato e il polmone"	Moderatore: Giuseppe Munafò
"Tra il Polmone di Malpighi e il Cuore di Lancisi. Vite Parallele" <i>F. Salvati</i>	<i>II-88</i>
"Markers e Bpco" <i>G. Paone</i>	<i>II-92</i>
"L'Ipertensione Polmonare" <i>M. P. Cicini</i>	<i>II-95</i>
"Le cardiopatie congenite" <i>A. Cifarelli</i>	<i>II-100</i>
"La Radiografia del Torace e la TC nella patologia Cuore-Polmone" <i>G. Pedicelli</i>	<i>II-105</i>

ECM "Cuore Polmone 2016"

23 febbraio 2016

Seconda giornata: "Il polmone malato e il cuore"	Moderatore: Giuseppe Munafò
"La BPCO come malattia sistemica" <i>P. Battistoni</i>	<i>II-109</i>
"Cuore Polmonare" <i>S. D'Antonio</i>	<i>II-115</i>
"Embolia Polmonare" <i>G. Gencarelli</i>	<i>II-118</i>
"Nuove prospettive di Imaging nella patologia cardiaca e polmonare" <i>F. Quagliarini</i>	<i>II-120</i>
"Il ruolo del Medico di Medicina Generale nelle malattie del torace" <i>P. L. Bartoletti</i>	<i>II-125</i>
"L'Insufficienza Respiratoria" <i>A. Altieri</i>	<i>II-128</i>
"Le Malattie Sistemiche, il Cuore, il Polmone" <i>G. Munafò</i>	<i>II-131</i>

Comunicazione**1 marzo 2016**

“Il ripristino di una funzione quasi esclusiva della specie
Umana: l’opposizione del pollice” *II-136*
P. Ortensi

Conferenza**1 marzo 2016**

“Tecniche neuro-emozionali in ginecologia e ostetricia” *II-143*
T. Rivkina

Simposio**8 marzo 2016**

“L’anestesia e la terapia intensiva agli albori del terzo millennio”
Moderatore: Riccardo Barchetta

“L’anestesia e la terapia intensiva agli albori del terzo millennio” *II-145*
R. Barchetta, F. Candidi, F. Turani

Conferenza**15 marzo 2016**

“Il medico e l’industria del farmaco: matrimonio felice o divorzio?” *II-152*
G. Ceccarelli

Simposio**22 marzo 2016**

L’Accademia Lancisiana incontra la “Società Italiana di Medicina Interna”

“La cronicità: impatto epidemiologico nel terzo millennio”
Moderatori: Francesco Perticone, Gino Roberto Corazza

“Impatto sociale e qualità della vita della condizione di cronicità” *II-161*
G. Giarelli

“Il paziente cronico fra problematiche cliniche ed interdisciplinarietà
dei saperi medici” *II-163*
F. Perticone

“Il Chronic Care Model come esempio di sanità d’iniziativa” *II-166*
A. Malara

Prima giornata: “Il cuore malato e il polmone”

MODERATORE: Giuseppe Munafò

Lettura magistrale “Tra il Polmone di Malpighi e il Cuore di Lancisi. Vite Parallele?”

F. Salvati

Lo storico greco Plutarco¹ di Cheronea non soltanto nella sua opera maggiore “*Vite Parallele*” ha mostrato di tenere in grande considerazione il mondo della Medicina e singole figure di medici, in particolare Glauco e Moschione che erano in disaccordo circa l’influenza della Filosofia sulla Medicina; anche nelle *Quaestiones Convivales* ritroviamo discussioni inerenti la professione medica ed i suoi rapporti con la Filosofia.

Il nostro insigne storico della Medicina Adalberto Pazzini² si calò nella questione “parallele” chiamando in causa il Galileo Galilei filosofo il quale aveva affermato che la natura e l’intelletto sono “rette parallele” e fu indotto a rielaborare questo concetto coinvolgendo la geometria, secondo cui due rette parallele si incontrano all’“infinito”: poté così concludere che, essendo noi nel “finito”, due parallele possono convergere, se pur “nei limiti di quel tanto che l’intelletto ci consente”.

In un contesto del genere si danno almeno tre circostanze per cui si può ritenere che le due vite parallele di Malpighi e Lancisi abbiano realizzato una mirabile convergenza.

La prima di tali circostanze è di carattere temporale: Malpighi è vissuto dal 1628 al 1694 e Lancisi dal 1654 al 1720, una sovrapposizione di circa 40 anni.

Di ben più rilevante significato è la circostanza di essere stati chiamati entrambi a sovrintendere alla salute degli stessi Pontefici, Innocenzo XI (Odescalchi) e Innocenzo XII (Pignatelli).

Assume infine particolare significato la espressa condivisione di Malpighi circa il trattamento cui Lancisi stava sottoponendo Papa Innocenzo XI nelle ultime fasi della grave malattia, il che trova “riscontro” sia nell’Apologia scritta da Lancisi su Malpighi sia nei *Consilia Medica* di cui si ha testimonianza attraverso i manoscritti dell’Archiatra romano.

Premesso questo inquadramento di ordine generale, questa Lettura vuole avere soltanto un carattere storiografico soffermandosi sull’opera dei due grandi, illustri personaggi, che è risultata di fondamentale importanza nell’ambito di quanto verrà trattato nel Simposio ECM “Cuore e Polmoni” e sulla interazione che tra di essi viene a configurarsi: di qui il richiamo in particolare al *De Motu Cordis et Aneurismaticus* del

Lancisi ed al *De Pulmonibus* del Malpighi, Maestri italiani della Medicina che hanno illustrato con la loro sapienza il XVII ed il XVIII secolo.

Merito principale di Marcello Malpighi è stato quello di porre le basi del nuovo genere di ricerca microscopica nell'Anatomia che secondo Pazzini² può essere paragonato, nel campo anatomico, al rinnovamento che Galilei apportò nel campo dell'Astronomia.

Fu dato così l'avvio alla Istologia. Dopo la sua prima scoperta – quella dei capillari del sangue – la successiva scoperta di Malpighi riguardò la struttura del polmone consistente, secondo la sua espressione in “cellule e vescichette” (gli alveoli!) e rappresentata da lui stesso come “un favo di api” composto di numerose cellette in ognuna delle quali si apre un “piccolo canale” (il bronco!) in cui si immette l'aria. Si trattò di una scoperta che portò a un mutamento del concetto di funzione respiratoria in quanto si dimostrava in tal modo che il contatto sangue/aria non avveniva direttamente, contrapponendosi così al dominante concetto della “intima commistione” tra sangue e aria interpretata sotto forma fisica secondo l'impostazione data dalla Scuola iatromeccanica.

Malpighi prospettò per primo che il passaggio dell'aria nel sangue avvenisse in virtù di una differenza di pressione esistente tra l'aria degli alveoli e il contenuto gassoso del sangue dei capillari attraverso una sottilissima membrana.

Malpighi individuò, inoltre, il punto di passaggio, di unione tra sistema arterioso e sistema venoso, riferendolo ai capillari, integrando così quanto dimostrato dagli studi del grande Harvey.

Marcello Malpighi nella sua iniziale espressione nel suo “*De Pulmonibus Observationes Anatomicae*” e nella “*Lettera altera*” descrive così le sue scoperte della particolare struttura alveolare (“vescicole”) del tessuto polmonare: “*Nel continuare ogni giorno sempre più avidamente le sezioni, la sorte portò che io scrutassi sempre più diligentemente alcune cose sui polmoni che altre volte avevo intravisto come in ombra*”. Attraverso ingegnose manovre Malpighi fa emergere chiaramente il suo intento a trarre dall'osservazione anatomo-morfologica effetti di ordine funzionale (inspirazione / espirazione) anche se non riesce a intendere pienamente quanto relativo allo scambio gassoso (O₂ - CO₂): è questo il commento a riguardo del Baglioni, che – come nota Cagli³ – è stato professore ordinario di Fisiologia nell'Università “Sapienza” di Roma sul finire degli anni '40.

Di Giovanni Maria Lancisi il “*De Motu cordis et Aneurismaticus*” viene considerato dagli Anatomico-patologi l'opera principale dopo il “*De subitaneis mortibus*” (che si riferisce alla epidemia di morti improvvise che si era verificata a Roma).

Per quanto concerne l'ambito cardio-polmonare le ricerche del Lancisi sulla ipertrofia e dilatazione del miocardio, quelle sulla anatomia del circolo coronarico e sul cuore polmonare cronico sono rimaste ancora oggi un prezioso punto di riferimento: le sue intuizioni riflettono pienamente l'impegno profuso da Lancisi per realizzare una riforma degli studi in ambito medico, postulando come prima forma di progresso l'esperienza clinica diretta, quella da acquisire al letto del paziente e conseguentemente un orientamento anatomo-clinico peraltro basato anche sul riscontro autoptico. Infatti secondo la sua personale concezione la lesione anatomica individuata in sede di riscontro in Sala Incisoria deve essere alla base del ragionamento anatomo-diagnostico.

Molti sono gli “storici” della Medicina che ritengono che sulla scorta di questo assunto del Lancisi si sia delineato, *in nuce*, il fondamento morfologico della Epidemiologia e conseguentemente della Medicina Preventiva, come ben ha sottolineato Cagli³ condividendo quanto sostenuto dal Weber⁴ allorché si è richiamato sia al “*De subitaneis*

mortibus” sia alla “*Dissertatio de recta medicorum studiorum ratione instituenda*”. Si è di fronte a un aspetto del pensiero lancisiano ripreso ed elaborato autorevolmente negli ultimi anni del Novecento, in particolare ad opera del Tomatis, e non soltanto in Europa ma anche, e soprattutto, negli Stati Uniti.

Con la “*Dissertatio*” siamo nel 1715: è l’anno in cui Lancisi istituisce la nostra Accademia Lancisiana quale sede atta a realizzare il programma educativo da lui stesso delineato.

In questo contesto clinico-pedagogico non stupisce il tenace impegno di Giovanni Maria Lancisi per venire in possesso delle “*Tabulae Anatomicae*” di Bartolomeo Eustachi, impegno concretizzatosi grazie all’acquisto che ne fece appositamente il Pontefice Clemente XI (per la somma di 600 scudi!) con l’incarico a Lancisi di farle stampare. Per la pubblicazione Lancisi si avvale della collaborazione del Morgagni e le commentò e integrò personalmente con didascalie esplicative.

L’aver citato Giovanbattista Morgagni mi riconduce alle “parallele” di Galilei e quindi alle “*Vite parallele*” di Plutarco.

Morgagni infatti ha vissuto alcuni anni della sua vita contemporaneamente a Malpighi e a Lancisi, ha avuto con loro scambi epistolari, in particolare quelli relativi a volumi all’Indice che fu lui a procurare a Lancisi per la Biblioteca Lancisiana. I rapporti con Malpighi furono caratterizzati soprattutto da vere e proprie divergenze (il ben noto “distacco” tra i due) sull’impiego del microscopio che Morgagni riteneva a rischio di “inganni” soprattutto riferentisi ai microscopi definiti “troppo acuti”. Quanto alla patologia dell’Apparato respiratorio e del sistema cardiocircolatorio rilevanti contributi di Morgagni si ritrovano nella Lettera Anatomica-Medica XIV del “*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*” dove parla delle “malattie di petto” e dove, nell’ambito di un referto autoptico descrive che “*nel cuore sono presenti tubercoli che ingrossano l’orlo delle valvole mitrali e in particolare – (ciò che produsse la morte) – che la maggior parte del polmone si presenta tumida, dura, pesante, internamente densa*”.

Di Morgagni sono di notevole rilievo gli studi orientati sul laringe e, sotto il profilo cardiocircolatorio, quelli sulla degenerazione del miocardio e soprattutto i riferimenti a quella che noi italiani rivendichiamo come “sindrome di Morgagni-Adams-Stokes” e della quale viene da lui magistralmente descritto il reperto anatomo-patologico *post-mortem*.

Un ultimo richiamo al “parallelismo”: nella concatenazione di queste tre grandi figure di Medici condivido pienamente l’espressione di recente riportata da Cagli³ nella quale si riferisce a Morgagni come colui che sistematicamente “mise in parallelo” anatomia patologica e clinica.

Si è trattato di un percorso (in cui sin dall’inizio erano coinvolti anche Lancisi e Malpighi) che ai nostri giorni ha continuato ad arricchirsi via via di contributi sempre più sostanziali sull’Unità cardiopolmonare.

Peraltro ritengo doveroso sottolineare che ai nostri giorni da un lato si registra un sostanziale (e forse non del tutto lodevole) abbandono del ricorso al riscontro anatomo-isto-patologico, potenzialmente utilizzabile anche a fini di ricerca, tanto più in quanto integrabile con le sempre più perfezionate tecniche immunoistochimiche e biomolecolari mentre dall’altro lato si registrano le grandi potenzialità acquisite dalle tecniche radiologiche con la diagnostica per immagini attraverso le tecnologie “pan-esploranti”.

Esprimo il mio pensiero (certamente critico) a riguardo: è assolutamente da evitare il rischio di sostituire le molteplici componenti biologiche della diagnostica con le sole componenti radiologiche, anche le più sofisticate (e potenzialmente perfezionabili). Soltanto integrando con la dovuta razionalità le une con le altre si potrà parlare ancora una volta di una nuova medicina “sperimentale”, come fu all’epoca la “riforma” promossa da Marcello Malpighi, Giovanni Maria Lancisi e Giovanbattista Morgagni.

BIBLIOGRAFIA

1. Plutarco. Vite Parallele. Vol. I, a cura di Traglia A. Torino: UTET, 1992.
2. Pazzini A. Trattato di Storia della Medicina. Vol. I-II. Milano: Bramante Editrice, 1968.
3. Cagli V. Apriti Sesamo! Conoscere l’interno del corpo vivente. Roma: Armando Editore, 2015; 28-30.
4. Weber G. Aspetti poco noti della storia dell’anatomia patologica tra ‘600 e ‘700. Firenze: Leo S Olschki Editore, 1997; 57-60.

Prof. Franco Salvati, Primario Pneumologo Emerito, Az. Osp. San Camillo – Forlanini
Per la corrispondenza: lancisi@aruba.it

Markers e BPCO

G. Paone

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una delle malattie respiratorie infiammatorie croniche che destano maggiori preoccupazioni per la salute pubblica ed è caratterizzata da una complessa interazione gene–ambiente.

La BPCO è una malattia caratterizzata da una limitazione del flusso aereo non completamente reversibile, dovuta a una risposta infiammatoria anomala a stimoli nocivi collegata ad una serie di alterazioni patologiche come ipersecrezione di muco e ostruzione delle vie aeree. La BPCO è attualmente una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo e una recente proiezione epidemiologica suggerisce che diventerà la quarta causa di morte nel 2030.

Purtroppo i primi sintomi della BPCO sono subdoli e tendono ad essere molto ignorati e conseguentemente la BPCO viene diagnosticata in una fase avanzata della malattia quando i pazienti sperimentano un sostanziale deterioramento della loro qualità di vita.

La spirometria è di gran lunga il più diagnostico e affidabile approccio utilizzato per valutare lo stato di malattia, e spesso è l'unico test di funzionalità polmonare necessario a rispecchiare la gravità della malattia. Purtroppo i danni funzionali si evidenziano quando la patologia è già avanzata e non rappresentano certo l'inizio della malattia.

Inoltre i sintomi clinici su cui si basano i medici per un corretto approccio diagnostico sono soggettivi e non specifici. D'altronde l'aumento della risposta infiammatoria delle vie respiratorie può rappresentare un evento patologico precoce, e marcatori di infiammazione possono svolgere un ruolo chiave sia nella diagnosi precoce che nella valutazione della prognosi. Gli sforzi compiuti in questo campo possono anche essere d'aiuto nel permettere sostanziali miglioramenti nel predire la capacità di risposta alla terapia e / o nella valutazione dell'efficacia della terapia stessa. Con questo background, è di primaria importanza concentrarsi sul miglioramento dei metodi di diagnosi precoce, identificando i pazienti con BPCO iniziale che potrebbero beneficiare di trattamenti non farmacologici (astensione dal fumo per esempio).

I biomarker di infiammazione sistemica che sono stati più studiati sono: fibrinogeno, interleuchina (IL) -6, IL-8, e proteina C reattiva (CRP). Questi marcatori possono distinguere i pazienti con BPCO dai controlli con una sensibilità accettabile. Tuttavia, purtroppo, mancano di specificità. Pertanto, altre molecole, come metalloproteinasi (MMP) 8 e 9 la proteina-D tensioattivo (SP-D), le molecole derivanti dalle cellule di Clara (CC-16) e CCL-18 sono state anche studiate per identificare proteine in grado di rispecchiare in maniera più specifica l'environment delle vie respiratorie.

Secondo la definizione classica, un biomarker ideale deve essere riproducibile durante la fase di stabilità di malattia. Tra i marcatori del sangue, sono risultati particolarmente utili la SP-D, il fibrinogeno e la CC-16, mentre altre molecole candidate, tra cui IL-6 e IL-8, CCL-18 e CRP, hanno bisogno di ulteriori valutazioni. SP-D sta emergendo come uno dei marcatori più promettenti, essendo una importante molecola coinvolta nell'immunità polmonare. Nel sangue i livelli medi di SP-D sono più alti nei pazienti con BPCO e nei fumatori, mentre non sono correlati con lo stato di gravità.

Attualmente, un altro biomarcatore emergente per lo studio della BPCO è il fibrinogeno, una proteina di fase acuta del plasma che viene sintetizzato principalmente nel fegato. E' stata osservata una associazione significativa tra livelli di fibrinogeno e numero di riacutizzazioni di BPCO e tasso di ricoveri in ospedale.

Un altro biomarcatore plasmatico predominante è la CRP, una proteina di fase acuta routinariamente misurato nel sangue e che è coinvolto nella patogenesi della BPCO insieme con altre molecole infiammatorie come metalloproteinasi. Anche se i dati devono essere confermati da ulteriori studi, è stato dimostrato che i livelli basali di CRP sono associati con il declino della funzione polmonare e aumenti di questa molecola sono inversamente correlati con il volume espiratorio forzato in primo secondo (FEV1). Risultati simili sono stati ottenuti con altri marcatori come MMP-1, 7 e 9, non solo nella BPCO associata al fumo di tabacco, ma anche nella BPCO causata da esposizione a biomasse.

La Fibronectina, una glicoproteina ad alto peso molecolare il cui ruolo primario è quello di promuovere la riparazione delle ferite, è stata indagata come biomarcatore nella BPCO, con risultati controversi. Secondo alcuni autori, la fibronectina sembra in modo indipendente associata alla mortalità, ma questi risultati non sono confermati da studi più recenti.

Alcuni autori hanno studiato il ruolo dei biomarker infiammatori sistemici, come fibronectina, C reactive protein, e IL-6 nella BPCO nel predire la mortalità in questi pazienti. Solo la proteina C-reattiva è risulta essere associata in modo indipendente ad un aumentato rischio di morte

Va sottolineato che anche se un numero enorme di biomarcatori è stato proposto nello studio delle malattie respiratorie, ci sono ancora molte domande senza risposta circa la loro utilità nella "vita reale". Diverse sono le caratteristiche che distinguono un biomarker ideale: la sua associazione con la malattia, la dimostrazione che la terapia ha un effetto costante sulle concentrazioni dei marker e l'osservazione che questi cambiamenti sono associati con effetti positivi nella clinica. Un'altra caratteristica necessaria è quella di essere facilmente misurato con procedure standard.

L'identificazione di potenziali marcatori delle malattie delle vie aeree è, dunque, uno dei più impegnativi obiettivi di ricerca clinica e in futuro marcatori di malattie polmonari saranno molto utili. Tuttavia, molti biomarcatori possono essere contemporaneamente associati a vari processi patogeni e malattie diverse dalla BPCO, rendendo più difficile l'interpretazione dei risultati.

In conclusione sebbene attualmente non esistano markers ideali per riproducibilità sensibilità e specificità c'è urgenza di studi che siano in grado di validare biomarcatori di BPCO per dare un aiuto consistente alla pratica medica nel raggiungimento di una

valutazione completa e tempestiva dei pazienti, per un migliore management della diagnosi, della risposta alla terapia e del follow-up. Recentemente un approccio interessante nasce dall'associazione tra i diversi profili proteici, permettendo una più precisa discriminazione tra i pazienti con esiti diversi e la risposta alla terapia . L'analisi proteomica in tessuti polmonari dei fumatori, non fumatori, e pazienti con BPCO ha dimostrato una differenza significativa nei tre gruppi .

È probabile che un approccio integrato tra biomarcatori e parametri clinici, associato con nuove informazioni provenienti dalla genomica, trascrittomica e proteomica migliorerà la capacità dei medici nel monitoraggio di queste patologie.

Prof. Gregorino Paone, Dipartimento Scienze Cardiovascolari Respiratorie, Università degli Studi di Roma "Sapienza". Dirigente U.O.C. Pneumologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: rpaone1023@yahoo.com

L'Ipertensione Polmonare

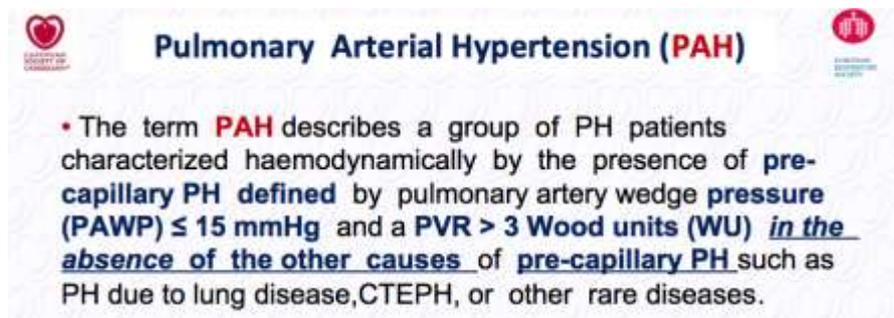
M. P. Cicini

L'Ipertensione Polmonare (PH) è una condizione fisiopatologica presente in molte situazioni cliniche e definita da un aumento della pressione media in arteria polmonare > 25 mmHg a riposo determinata tramite cateterismo cardiaco.

Dal punto di vista emodinamico la possiamo ulteriormente distinguere in:

-post-capillare caratterizzata da un aumento della pressione capillare polmonare (PCW) > 15mmHg ed è quella che troviamo nella forma secondaria a malattie del cuore sn

-pre-capillare caratterizzata da una pressione capillare polmonare < 15mmHg ed è quella che troviamo nella forma secondaria a patologia del parenchima polmonare, quella secondaria a cuore polmonare cronico tromboembolico, quella a genesi multifattoriale e quelle appartenenti al gruppo della "Ipertensione Arteriosa Polmonare" (gruppo 1 della classificazione clinica). Nella definizione emodinamica di Ipertensione Arteriosa Polmonare le ultime linee-guida ESC 2015 hanno introdotto anche il parametro Resistenze Vascolari Polmonari che devono essere > 3 UW.



E' chiaro quindi che una definizione solo emodinamica non è sufficiente per capire quale tipo di ipertensione polmonare si tratta e quindi che tipo di trattamento applicare

L'aspetto più importante quindi quando parliamo di PH è **LA DIAGNOSI**: è fondamentale una corretta DIAGNOSI perché da questa dipenderà un corretto trattamento.

L'importanza della Nomenclatura:

Nasce ad Evian nel 1998 la *CLASSIFICAZIONE CLINICA* della ipertensione polmonare che provvedeva a raggruppare le varie forme di ipertensione polmonare in 5 grossi gruppi in base alla presentazione clinica, alle caratteristiche istopatologiche e quindi alla risposta al trattamento. La classificazione clinica ha subito negli anni piccole variazioni ma la filosofia e la struttura sono rimaste invariate fino all'ultima versione di Nizza 2012.

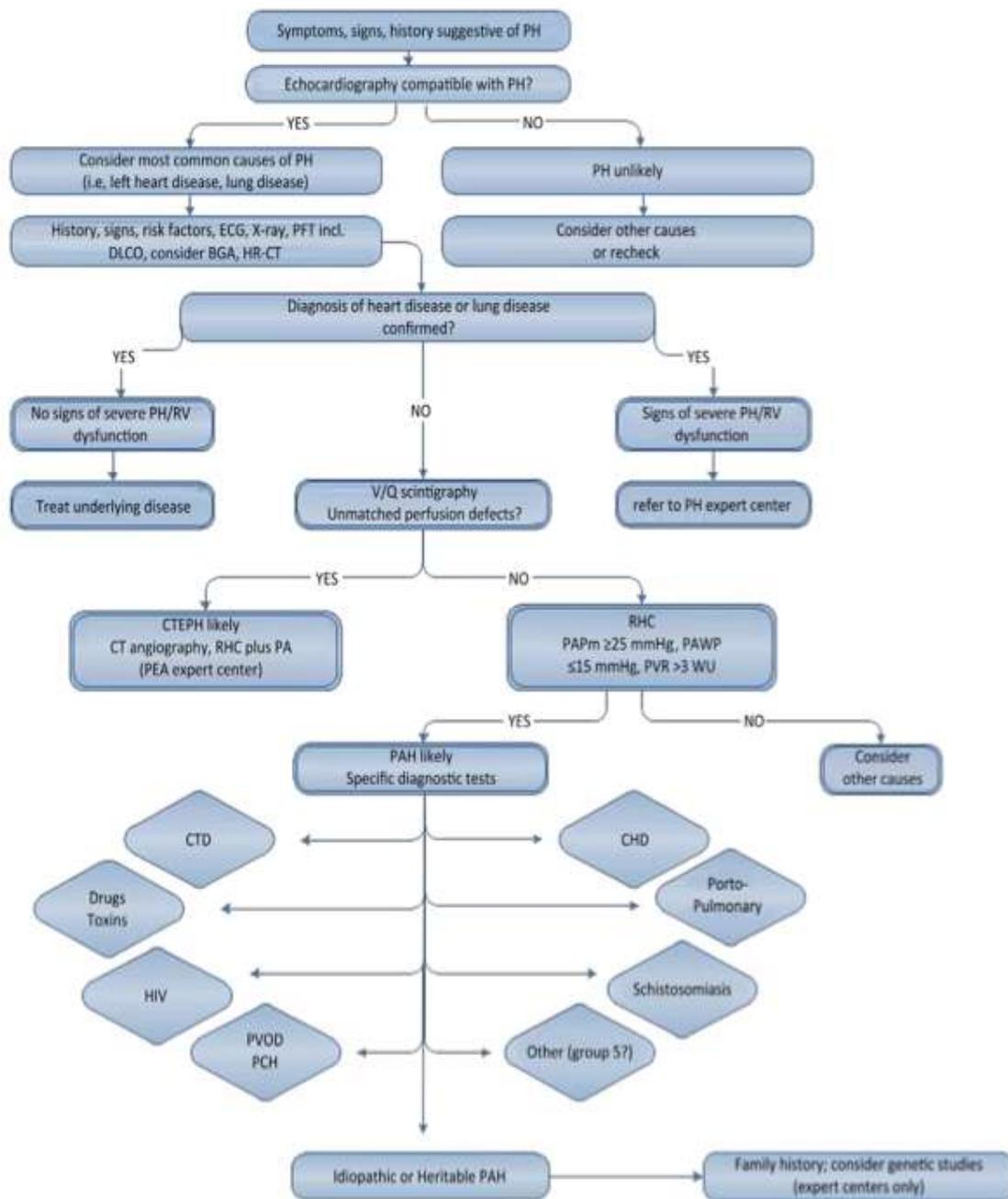
Updated Classification of PH	
1. Pulmonary Arterial Hypertension 1.1 Idiopathic PAH 1.2 Heritable PAH 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 Unknown 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 HIV infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital Heart diseases 1.4.5 Schistosomiasis 1*. Pulmonary Veno Occlusive Disease and/or Pulmonary Capillary Hemangiomatosis 1". Persistent Pulmonary Hypertension of Newborn	3. Pulmonary Hypertension Due to Lung Diseases and/or Hypoxia 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases
2. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease 2.1 Left Ventricular Systolic Dysfunction 2.2 Left Ventricular Diastolic Dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital / acquired left heart inflow / outflow tract obstruction and, congenital cardiomyopathies	4. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension 5. Pulmonary Hypertension with Unclear Multifactorial Mechanisms 5.1 Hematologic disorders: chronic hemolytic anemias, myeloproliferative disorders, splenectomy. 5.2 Systemic disorders, Sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, Lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis 5.3 Metabolic disorders: Glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure, segmental PH

GRUPPO 1 è quello della **Ipertensione Arteriosa Polmonare** e comprende oltre la forma Idiopatica anche le forme associate a varie condizioni quali: sclerodermia, HIV, ipertensione portale, cardiopatie congenite, schistosomiasi. Sono forme apparentemente eterogenee ma tutte hanno in comune quelle alterazioni istopatologiche che definiscono la malattia proliferativa delle arterie polmonari e per tale motivo rispondono agli stessi trattamenti.

Focalizziamoci quindi sulla nomenclatura che è cambiata abbastanza in questa patologia. Prima si parlava di *ipertensione polmonare primitiva o secondaria* oggi invece dobbiamo parlare di **IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE** oppure **NON-ARTERIOSA POLMONARE** perché in base a questa distinzione decidiamo il nostro trattamento.

La Diagnosi: è una Diagnosi di Esclusione

Pur essendo il 1° gruppo della classificazione clinica, **l'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE** non è la più frequente ma rappresenta solo il 6% di tutte le forme di ipertensione polmonare che riscontriamo nei nostri laboratori. La diagnosi è quindi una diagnosi di esclusione che mira ad escludere tutte le altre forme più frequenti di Ipertensione Polmonare. L'algoritmo diagnostico è piuttosto complesso ma prevede 2 snodi principali:



Il primo snodo prevede l'esecuzione un *ECHOCARDIOGRAMMA* che ci permette di stimare, nei pazienti sintomatici, la probabilità di PH non solo mediante la stima della pressione in arteria polmonare ma anche mediante la presenza di segni indiretti di alterata funzione del ventricolo dx.

Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo "PH signs" ^h	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9-3.4	No	
2.9-3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

A: The ventricles ^a	B: Pulmonary artery ^a	C: Inferior vena cava and right atrium ^a
Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 m/sec and/or midsystolic notching	Inferior cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50 % with a sniff or <20 % with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/sec	Right atrial area (end-systole) >18 cm ²
	PA diameter >25 mm	

^aEchocardiographic signs from at least two different categories (A/B/C) from the list should be present to alter the level of echocardiographic probability of pulmonary hypertension.

Se la probabilità di PH con l'ecocardiogramma è elevata dobbiamo escludere le due forme più frequenti di ipertensione polmonare e cioè quella secondaria a patologia del cuore sn (e questo avviene con l'ecocardiogramma stesso) e quella secondaria a patologia del parenchima polmonare (e questo avviene mediante una spirometria ed eventualmente l'esecuzione di una TC torace ad alta risoluzione).

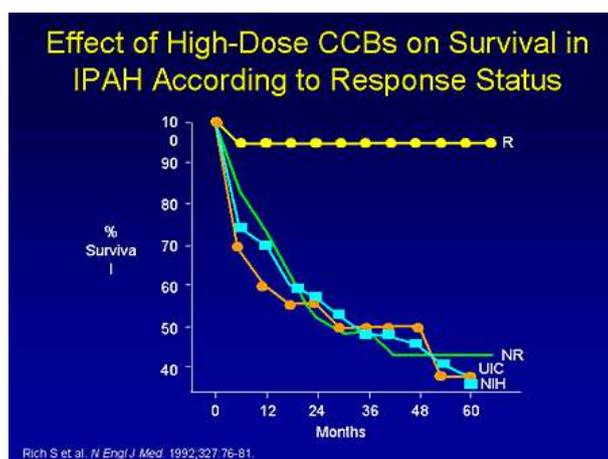
Una volta escluse queste due forme più frequenti andiamo ad escludere la terza causa di PH e cioè quella secondaria a tromboembolismo cronico (CTEPH).

Il secondo snodo decisionale è quindi l'esecuzione della **SCINTIGRAFIA POLMONARE**: la scintigrafia polmonare ha una elevata sensibilità e, se normale, permette di escludere una CTEPH.

A questo punto il paziente deve essere inviato al Centro Esperto per l'esecuzione del **CATERISMO CARDIACO** che rappresenta il gold standard per la diagnosi di PH. Il cateterismo cardiaco permette di confermare la diagnosi, valutare la severità della malattia ed eseguire il test di vasoreattività.

Recommendations	Class*
Vasoreactivity testing is indicated only in expert centres	I
Vasoreactivity testing is recommended in patients with IPAH, HPAH and PAH associated with drugs use to detect patients who can be treated with high doses of a CCB	I
A positive response to vasoreactivity testing is defined as a reduction of mean PAP ≥ 10 mmHg to reach an absolute value of mean PAP ≤ 40 mmHg with an increased or unchanged cardiac output	I
Nitric oxide is recommended for performing vasoreactivity testing	I
Intravenous epoprostenol is considered for performing vasoreactivity testing as an alternative	I
Adenosine should be considered for performing vasoreactivity testing testing as an alternative	IIa
Inhaled iloprost may be considered for performing vasoreactivity testing as an alternative	IIb

I test di vasoreattività, se positivo, permette di identificare un piccolo sottogruppo di pazienti (circa il 10%) che devono essere trattati con i Ca-antagonisti. Riconoscere questo sottogruppo è importante perché la è prognosi notevolmente diversa con una sopravvivenza del 95% a 5 anni.



Solo una volta completato l'algoritmo diagnostico possiamo candidare i pazienti al trattamento con i farmaci antiproliferativi.

Dott.ssa Maria Paola Cicini, Dirigente U.O.C. Cardiologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: mcicini@scamilloforlanini.rm.it

Le cardiopatie congenite

A. Cifarelli

Le cardiopatie congenite sono presenti nell'8/1000 dei nati vivi e sono pertanto i difetti più frequenti in età neonatale. Negli ultimi decenni i continui progressi della diagnostica e del trattamento delle cardiopatie congenite hanno consentito la sopravvivenza di circa il 90% dei casi; si è dunque ridotta in maniera molto significativa la mortalità nel primo anno di vita, mentre una popolazione sempre crescente di pazienti raggiunge l'età adulta. Questi pazienti sono stati definiti, negli anni '90, GUCH (**G**rown **U**p **C**ongenital **H**eart patient) da Jane Sommerville, cardiologa pediatra inglese. Una quota significativa di questi pazienti richiede un'assistenza qualificata da parte di medici informati sulla storia naturale, sul trattamento chirurgico e interventistico delle cardiopatie congenite e sulle loro complicanze.

Le cardiopatie congenite sono state classificate secondo vari criteri morfologici e fisiopatologici; vengono frequentemente distinte in cianogene e non cianogene, e le non cianogene in cardiopatie con ostruzione sistemica o polmonare e con shunt sistemico-polmonare: proprio su queste ultime ci concentreremo. Sono infatti le cardiopatie con iperafflusso polmonare che più di altre stabiliscono strette correlazioni fisiopatologiche con il circolo polmonare e se non trattate possono comportare un progressivo rimodellamento della circolazione polmonare, fino a determinare vasculopatia polmonare con aumento irreversibile delle resistenze polmonari, aumento della pressione nelle sezioni dx e inversione dello shunt fino a rendere non correggibile la cardiopatia, con il quadro clinico caratteristico della cosiddetta Sindrome di Eisenmenger.

Si calcola che circa il 5-10% dei pazienti GUCH presenta ipertensione polmonare, di grado variabile^{1,2}. Nel 3-4% si riscontra il quadro classico della Sindrome di Eisenmenger con vasculopatia polmonare e cianosi a riposo. Un'altra parte dei pazienti presenta invece cardiopatie congenite con ipertensione polmonare ma con shunt ancora sin-dx e iperafflusso polmonare e quindi ancora correggibili. Vi è inoltre una piccola quota di pazienti che presenta un quadro di ipertensione polmonare sproporzionato rispetto al piccolo difetto associato, con un comportamento clinico simile all'ipertensione polmonare idiopatica dove è possibile pensare ad una concomitanza delle due patologie e nei quali è ovviamente controindicata la correzione del difetto. Bisogna infine considerare che in una percentuale variabile di pazienti l'ipertensione polmonare si manifesta anche a distanza dall'intervento correttivo pure in assenza di difetti residui.

Nelle linee guida dell'ipertensione polmonare³ le cardiopatie congenite vengono classificate come causa di ipertensione di I tipo e sono distinte in cardiopatie con shunt pretricuspidalico come il difetto interatriale e il ritorno venoso parziale e post tricuspidalico come il difetto interventricolare, il dotto arterioso pervio e la finestra aorto-polmonare (tab I).

Web Table II Anatomical-pathophysiological classification of congenital systemic-to-pulmonary shunts associated with pulmonary arterial hypertension (adapted from Simmoneau et al.²)

I. Type
I.1 Simple pre-tricuspid shunts
I.1.1 Atrial septal defect (ASD)
I.1.1.1 Ostium secundum
I.1.1.2 Sinus venosus
I.1.1.3 Ostium primum
I.1.2 Total or partial unobstructed anomalous pulmonary venous return
I.2 Simple post-tricuspid shunts
I.2.1 Ventricular septal defect (VSD)
I.2.2 Patent ductus arteriosus
I.3 Combined shunts
Describe combination and define predominant defect
I.4 Complex congenital heart disease
I.4.1 Complete atrioventricular septal defect
I.4.2 Truncus arteriosus
I.4.3 Single ventricle physiology with unobstructed pulmonary blood flow
I.4.4 Transposition of the great arteries with VSD (without pulmonary stenosis) and/or patent ductus arteriosus
I.4.5 Other

Tab I : classificazione anatomica e fisiopatologica degli shunt sistemico-polmonari associati a ipertensione polmonare dalle linee guida europee dell'ipertensione polmonare 2015

Sono dunque soprattutto i pazienti con cardiopatie semplici, che sono le più frequenti, ma con shunt sistemico polmonare significativo, ad andare incontro vasculopatia polmonare di grado variabile, in relazione alle dimensioni del difetto, all'entità dello shunt e all'età del paziente.

Molte cardiopatie congenite complesse, percentualmente molto meno frequenti, come ad esempio il cuore univentricolare con flusso polmonare non ostruito, il truncus arterioso, la trasposizione delle grandi arterie con difetto interventricolare necessitano di interventi palliativi o correttivi precoci (primi mesi di vita) onde evitare la rapida insorgenza di vasculopatia polmonare.

Anche gli shunt sistemico polmonari chirurgici soprattutto tra aorta e ascendente e ramo dx polmonare (Waterston) e tra aorta discendente e ramo sinistro polmonare (Potts) possono essere responsabili di ipertensione polmonare.

Il difetto interatriale (DIA) rappresenta il 10% di tutte le cardiopatie congenite ed è la cardiopatia congenita più frequente negli adulti⁴; è prevalente nelle donne con un rapporto di 3:1 e raramente causa vasculopatia polmonare; la sopravvivenza, in storia naturale, a 40 anni è del 50%. Nella 4°-5° decade infatti i pazienti con DIA possono presentare sintomi legati ad aritmie e scompenso cardiocircolatorio. L'indicazione al trattamento è dato dal rilievo di un rapporto tra portata polmonare e sistemica (QP/QS) > 1,5.

La forma più frequente di DIA è quella nella parte centrale del setto interatriale (tipo ostium secundum), suscettibile di chiusura con dispositivo transcatetere quando i margini del difetto siano sufficienti a sostenere il dispositivo. Altre forme di DIA sono: il tipo seno venoso cavale superiore che più facilmente può determinare ipertensione polmonare, il tipo cavale inferiore e quello del seno coronarico.

Il DIA tipo ostium primum, che interessa la parte bassa del setto interatriale, fa parte dei difetti settali atrio-ventricolari, è frequentemente associato a insufficienza della valvola mitrale dovuta al cleft (mitrale a tre lembi) ed è definito anche canale atrio-ventricolare parziale; il quadro emodinamico è sovrapponibile a quello degli altri DIA. La forma completa di canale atrio-ventricolare presenta invece un pattern emodinamico da difetto interventricolare con variabile insufficienza della valvola AV comune e se non trattato chirurgicamente può andare precocemente incontro a vasculopatia polmonare.

I difetti interventricolari (DIV) singolo o multipli possono essere localizzati a livello del setto perimembranoso (70% dei casi) o a livello del setto muscolare trabecolato, dell'inlet e dell'outlet. Sono responsabili di shunt sin dx e determinano, quando non siano restrittivi, un sovraccarico di volume e di pressione del circolo polmonare. Per valori di QP/QS superiori a 1,5, incremento significativo della pressione polmonare, ma inferiore a 2/3 della pressione arteriosa sistemica e resistenze polmonari inferiori a 4 U W, devono essere sottoposti a chiusura con dispositivo, quando sia possibile, o chirurgicamente soprattutto se si tratti di un bambino nel primo anno di vita.

Un'altra sede di shunt sistemico polmonare che può causare scompenso cardiocircolatorio di tipo sinistro, a volte misconosciuto, è il dotto arterioso di Botallo. Il dotto, tranne quando sia veramente di piccole dimensioni con auscultazione negativa, va sempre sottoposto a chiusura. Il trattamento di scelta è la chiusura con dispositivo con ottimi risultati anche a distanza.

Rara causa di shunt a rischio di vasculopatia polmonare è la finestra aorto-polmonare che può essere localizzata tra aorta ascendente e tronco dell'arteria polmonare o tra aorta ascendente e ramo destro dell'arteria polmonare.

Il truncus arterioso, difetto di sviluppo tronco-conale, presenta un'unica valvola e un unico tronco arterioso da cui partono il tronco e/o le arterie polmonari. In assenza di stenosi dei rami polmonari associata, peraltro rara, questa cardiopatia causa precocemente (prime settimane di vita) iperafflusso e scompenso grave rapidamente evolutivo. Lo stesso quadro si può presentare nei casi di cuore univentricolare con flusso polmonare non ostruito e qualora non venga eseguito tempestivamente l'intervento palliativo di bendaggio dell'arteria polmonare l'evoluzione verso la vasculopatia polmonare sarà rapida e irreversibile. Nella trasposizione con difetto interventricolare sarà necessaria la chiusura del difetto e la correzione della discordanza ventricolo-arteriosa con l'intervento chirurgico di "switch delle grandi arterie" nei primi mesi di vita.

La Sindrome di Eisenmenger fu descritta per la prima volta nel 1897⁵ da Victor Eisenmenger, medico austriaco, in un giovane di 32 anni con intensa cianosi. L'autopsia dimostrò un difetto interventricolare ampio.

Fu però Paul Wood a definirla Sindrome di Eisenmenger, dall'autore che per primo l'aveva descritta⁶. La casistica iniziale raccolta da Wood comprendeva un elevato numero di pazienti con finestra aorto-polmonare, difetti interventricolari, canale atrioventricolare.

La storia clinica di questi pazienti differisce da quella dei pazienti con ipertensione arteriosa idiopatica per una prognosi meno infausta a breve termine; i pazienti con Sindrome di Eisenmenger presentano a 25 anni una sopravvivenza del 42 %.

Il quadro clinico è dominato dalla cianosi a riposo, ippocratismo digitale con eritrocitosi, bassa sideremia e possibili sincopi e scompenso cardiocircolatorio.

L'elevato flusso attraverso il difetto inizialmente causa iperafflusso polmonare con sovraccarico di volume e di pressione. A livello arteriolare polmonare si determina disfunzione endoteliale, si sbilancia il complesso sistema di mediatori della vasocostrizione e della vasodilatazione, con prevalenza della vasocostrizione; aumentano la matrice extracellulare e le cellule muscolari lisce della tunica media e della parete delle arteriole e si attiva il sistema coagulativo e l'aggregazione piastrinica con conseguente trombosi intravascolare. Aumentano progressivamente le resistenze arteriolari e la pressione nelle sezioni dx e infine si inverte la direzione dello shunt attraverso il difetto da sin-dx a dx-sin .

A questo stadio della malattia il difetto non è più correggibile. Si ritiene che un valore delle resistenze arteriolari polmonari superiore a 8 U Wood non consenta più la chiusura della sede di shunt .

È sempre utile verificare i dati ottenuti dall'ecocardiogramma e dalle tecniche di imaging quali TAC o RMN cardiache con un cateterismo cardiaco attraverso il quale in maniera diretta si misurano la pressione polmonare, le portate polmonare e sistemica e le resistenze arteriolari (precapillari) e postcapillari.

Il nostro sforzo deve essere quello di sospettare e diagnosticare queste cardiopatie precocemente e prevenire, con la corretta indicazione al trattamento, l'insorgenza dell'irreversibile rimodellamento del circolo polmonare e l'evoluzione verso la Sindrome di Eisenmenger .

BIBLIOGRAFIA

1. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993; 87: 138–151.
2. Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, McGoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease: long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987; 76: 1037–42.
3. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart J* 2016; 37: 67-119.

4. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J* 2010; 31: 2915-57.
5. Eisenmenger V. Die angeborenen Defekte der Kammerscheidewände des Herzens. *Zeitschr Klin Med.* 1897; 32: 1–28.
6. Gerhard-Paul Diller, MD, Michael A. Gatzoulis, MD, PhD. Pulmonary Vascular Disease in Adults With Congenital Heart. *Circulation* 2007; 115: 1033-50.

Dott.ssa Alberta Cifarelli, Dirigente U.O.C. Cardiologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: acifarelli@scamilloforlanini.rm.it

La Radiografia del Torace e la TC nella patologia Cuore-Polmone

G. Pedicelli

Con rilevante frequenza le alterazioni del cuore e del polmone, rispettivamente nelle funzioni di pompa e di filtro, coesistono per reciproco condizionamento. Nel concerto clinico di documentazione delle rispettive alterazioni, la Radiografia del Torace (RT) ha un ruolo storico e una capacità di riscontro documentale immediato del tutto attuale, a basso costo, largamente disponibile anche al letto del malato. La Tomografia Computerizzata (TC) nelle sue progressive evoluzioni tecniche, ha raggiunto un altissimo livello di specificità documentale sia sul versante polmonare che su quello cardiaco, consentendo il raggiungimento di modelli di imaging il cui valore clinico è spesso decisivo nel processo clinico.

Sulla prima storica radiografia del torace (1896), eseguita a pochi mesi dalla scoperta dei raggi X, il polmone non c'era ancora, mentre il cuore immobile occupava la sua bella posizione centrale; la curiosità iniziale e il successivo interesse clinico di vedere il cuore in movimento furono soddisfatti per lungo tempo dalla radioscopia che ancora oggi viene utilizzata in alcune procedure tramite l'intensificatore di brillanza su apparecchi telecomandati. Nei primi decenni dopo la scoperta dei raggi X la radiografia veniva usata quasi esclusivamente per lo studio dello scheletro (traumatologia, specie in ambito bellico), ciò per ragioni tecniche (l'esame richiedeva lunghi tempi di esposizione) e per ragioni economiche (le "lastre" di vetro erano costose, fragili, difficili da archiviare). Le prime vestigia del polmone sulla RT vennero percepite circa 20 anni dopo la scoperta dei raggi X e identificate come "trama polmonare", espressione che conteneva grande incertezza rispetto alla reale identificazione della struttura, dei contenuti e delle eventuali alterazioni del polmone. Purtroppo tale espressione si è così radicata nel lessico della radiologia da essere usata largamente ancora oggi nei referti radiologici traducendo in tal modo più che la difficoltà interpretativa, l'incertezza culturale del lettore. Già negli anni '30 del secolo scorso i lettori più colti avevano realizzato che "la trama" era in realtà il corrispettivo anatomico dei vasi polmonari con un modesto contributo delle pareti bronchiali! E proprio nel 1933 in una conferenza tenuta nel suo ospedale ("Pulmonary Radiology in Heart Disease"), il giovane cardiologo inglese Peter Kerley, appassionato di studi radioscopici su pazienti cardiopatici, descrisse **i segni fondamentali dello scompenso cardiaco** gettando le basi della semeiotica radiologica cardio-polmonare, il tutto riprodotto su disegni ripresi dalle osservazioni radioscopiche. I principali di essi:

- ispessimenti lineari dei setti interlobulari (Kerley's lines)
- ispessimento delle scissure pleuriche
- consolidazione degli spazi alveolari
- congestione polmonare dalle basi verso gli ili
- perdita di elasticità del polmone

Purtroppo le descrizioni di Kerley furono pressoché ignorate dalla Radiologia mondiale fino al 1953 quando il giovane radiologo Morris Simon riprese gli studi di Kerley affrontando il tema della “congestione polmonare” insieme ai clinici e ai fisiopatologi. Alla fine degli anni ‘60 George Simon definisce la RT “l’angiopneumografia dei poveri”. La semeiotica radiologica della RT identifica due elementi fondamentali: il “disegno polmonare”, costituito dalle strutture vascolari in continuità con l’ilo, e la densità di fondo fondamentalmente dovuta alle strutture del parenchima polmonare. La silhouette cardiaca e le linee mediastiniche ne fanno parte integrante. A tutte le componenti descritte viene riconosciuto un valore dinamico con particolare riferimento alle strutture vascolari al cui calibro viene attribuito un gradiente fortemente dipendente dalla forza di gravità e quindi dal decubito. Altro fattore condizionante il calibro dei vasi polmonari viene attribuito al ruolo della pompa cardiaca, sia sul versante arterioso che venoso. In questo nuovo scenario, nella valutazione della RT, assumono un ruolo fondamentale le condizioni tecniche di esecuzione dell’esame, il decubito del paziente, la corretta inspirazione e la configurazione morfo-dinamica del profilo cardiaco. La “macchina” cuore-polmone diventa un unicum da valutare in un adeguato contesto clinico. Si aggiungano le crescenti conoscenze relative alle patologie del parenchima polmonare (BPCO, interstiziopatie, insulti alveolari...): la lettura della RT diventa la più difficile ma anche la più affascinante fra tutti gli esami radiologici, di enorme valore nella pratica clinica. L’avvento della TC e la sua crescita tecnologica diventano decisive per la valutazione morfo-funzionale veloce e non invasiva, delle strutture cardiache con la possibilità di scomposizione e ricomposizione delle stesse mediante le tecniche di ricostruzione delle immagini. Diventano preziose le valutazioni quantitative non invasive e la documentazione in continuità con il ponte vascolare cuore-polmone costituito dall’arteria e dalle vene polmonari. Per le ragioni esposte e per i suoi contenuti informativi la RT resta, fra gli esami radiologici tradizionali, l’unico di largo impiego comune, non scalfito dalla valanga di nuove tecnologie di imaging introdotte negli ultimi decenni nella diagnostica clinica.

Le modificazioni morfo-funzionali rilevabili sulla RT che contengono correlazioni cuore-polmone debbono essere distinte in due gruppi: quelle che descrivono modificazione del cuore e dei vasi polmonari indotte da patologie polmonari vasi compresi (“**cuore polmonare**”) e quelle che mostrano alterazioni del polmone indotte da patologie cardiache (“**polmone cardiaco**”).

Ricordiamo che per **ipertensione polmonare (IP)** si intende “ una condizione emodinamica e fisiopatologica caratterizzata da una pressione arteriosa polmonare media > 25 mmHg” . Va rimarcato che questa definizione, dettata dalla Società Europea di Cardiologia, non considera di per sé l’IP come una patologia ma come una “condizione emodinamica e fisiopatologica”, un segno che può essere riscontrato in diverse patologie.

La stessa società scientifica identifica 5 gruppi eziopatogenetici di malattie che ne possono essere responsabili:

- **IP arteriosa (o pre-capillare)**, dominata dal rimodellamento dei rami periferici dell'arteria polmonare. Evento acuto nella TEP (tromboembolia polmonare) acuta. Per la stima di tale gruppo sulla RT viene utilizzato, come marker naturale, il calibro crescente del ramo discendente dell'arteria polmonare di destra;
- **IP venosa (o post-capillare)**, la più frequente, correlata con deficit delle sezioni di sinistra del cuore (cardiopatia ischemica, miocardiopatie, valvulopatie) o con patologie primitive delle vene polmonari. La sua manifestazione più clamorosa è il quadro clinico-radiologico dell'edema polmonare cardiogeno che descriveremo più avanti;
- **Il terzo gruppo dell'IP**, secondo in ordine di frequenza, costituisce la complicanza più frequente di tutte le patologie croniche del parenchima polmonare. Esempi classici: la BPCO e le malattie fibrosanti;
- **Il quarto gruppo** è correlato con la **TEP cronica**;
- **Il quinto gruppo riconosce una eziopatogenesi mista o indefinita.**

La RT, nella pratica clinica può costituire un prezioso testimone per sospettare l'IP: l'attenzione va sulla morfologia e calibro del ramo di destra dell'arteria polmonare e segnatamente sulla diramazione discendente che è sempre distinta e ben visibile, tale da configurarsi come marker naturale di diagnosi e monitoraggio. Ovviamente la TC presenta una sensibilità e specificità superiore nella documentazione dei vasi e del loro calibro: la valutazione del diametro del tronco dell'arteria polmonare ha un significativo valore, sia in assoluto che nel confronto con l'adiacente aorta ascendente.

L'IP venosa può restare silente sulla RT fino a quando non compaiono i segni dell'eccesso di acqua extravascolare nei polmoni; questi ovviamente sono più evidenti in TC. Tali segni possono restare stabili o costituire i prodromi dell'**edema polmonare cardiogeno**: incremento della densità di fondo (per ispessimento dei setti intralobulari), ispessimento dei setti interlobulari (le strie di Kerley sulla RT), delle cuffie peribronchiali e delle scissure interlobari fino al versamento pleurico. In questa fase, in assenza di dati clinici certi, il quadro radiologico nel suo insieme deve tener conto di una possibile diagnostica differenziale con altre malattie quali le interstiziopatie, prima fra tutte la linfangite carcinomatosa.

Tali segni si possono sviluppare e possono regredire nello spazio di poche ore, legati **all'efficienza della pompa cardiaca nello smaltimento delle acque**. Il peggioramento del quadro consiste nella inondazione degli spazi aerei alveolari e dell'albero bronchiale: il quadro RT-TC si caratterizza per rapido opacamento del parenchima polmonare senza broncogramma aereo (dd con polmonite e ARDS), a distribuzione gravitazionale, spesso bilaterale e para-illare con sfumatura verso i territori a monte e verso la periferia (configurazione "ad ali di farfalla").

Ovviamente tutto quanto descritto deve avere buona correlazione con la clinica! Benché rare, esistono altre forme cliniche di edema polmonare di cui ricordiamo alcune:

- **L'edema polmonare da iperidratazione**, dovuto ad eccesso di volemia per assunzione o somministrazione eccessiva di liquidi e/o insufficienza di escrezione renale: in questi casi il quadro radiologico, oltre ai segni in comune con l'edema

cardiogeno, mostra un caratteristico slargamento del peduncolo vascolare mediastinico.

- **L'edema polmonare localizzato** dovuto ad inondazione polmonare circoscritta di sangue per rigurgito dalla valvola mitralica causato da rottura di corda tendinea: il quadro radiografico consiste in un'area opaca simile alla polmonite, in assenza di febbre e leucocitosi e con test infiammatori negativi!
- Molto più raro è l'**edema da riespansione rapida del polmone** per trattamento di pneumotorace o dopo interventi chirurgici.

Nella fase conclamata e più grave il quadro dell'edema polmonare può essere posto in diagnostica differenziale con l'**ARDS** (Adult or Acute Respiratory Distress Syndrome), dovuta ad inondazione acuta interstiziale ed alveolare di fluidi (non acqua pulita!) per aumentata permeabilità della barriera endoteliale nei capillari polmonari. correlata con cause polmonari ed extra- polmonari: insulti tossici, sepsi, traumi-emorragie cerebrali, aspirazione di succhi gastrici, coagulazione intravasale diffusa ed altre cause sconosciute. La diagnosi di questa gravissima malattia è clinica; tuttavia la diagnostica radiologica gioca un ruolo decisivo nell'inquadramento generale, nella diagnostica differenziale, nel monitoraggio, nelle sequele.

Il quadro radiologico iniziale può essere quello di una polmonite ma nella fase conclamata assume le caratteristiche di DAD (Diffuse Alveolare Damage): uno dei caratteristici segni differenziali rispetto all'edema cardiogeno è costituito dalla conservazione del broncogramma aereo anche nelle forme più gravi, apprezzabile sulla RT e ancora più dettagliato nella TC.

Conclusioni La RT conserva ancora oggi un ruolo di primo piano nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie cuore-polmone, con la preziosa disponibilità anche al letto del malato. La TC, nelle sue diverse configurazioni tecnologiche e modalità di applicazioni cliniche, assume un ruolo di grande raffinatezza sia nella valutazione morfo-funzionale delle componenti della pompa cardiaca, sia nella accurata valutazione delle strutture parenchimali e dell'assetto vascolare del polmone.

Prof. Giovacchino Pedicelli, Primario Emerito Radiologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: giopedicelli@gmail.com

Seconda giornata: “Il polmone malato e il cuore”

MODERATORE: Giuseppe Munafò

La BPCO come malattia sistemica

P. Battistoni

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da limitazione del flusso aereo dovuta a infiammazione/rimodellamento delle vie aeree periferiche (bronchiolite ostruttiva) e a distruzione degli spazi aerei distali al bronchiolo terminale (enfisema polmonare) spesso associata, senza rapporto causale e temporale diretto, a interessamento delle vie aeree più prossimali (bronchite cronica).

Già nel 2006 le linee guida GOLD davano risalto anche alla presenza di alcuni significativi effetti extrapolmonari e di importanti comorbidità in grado di contribuire alla gravità della malattia nei singoli pazienti. Questa definizione ha modificato sostanzialmente la tradizionale visione della malattia che era centrata essenzialmente sulla presenza dell'ostruzione al flusso aereo¹.

Classificare una condizione morbosa in modo univoco, tra le manifestazioni sistemiche (cioè effetti extrapolmonari) o tra le comorbidità, in rapporto al livello di conoscenze attuali, è spesso difficile: le une sarebbero condizioni morbose “complicanti”, le altre malattie “con-causali” (che ne condividono cioè i fattori di rischio). Di fatto anche negli aggiornamenti 2014/15 delle linee guida GOLD queste affezioni (croniche) che si associano frequentemente alla BPCO, vengono globalmente definite “comorbidità”, pur riconoscendone peculiarità diverse (le une *collegate* per evidenza di caratteristiche in comune, le altre *correlate* per causa e per reciproco incremento del rischio)^{2,3}.

Fatta salva la terminologia, nella BPCO si assiste, come se non bastasse, alla comparsa di diverse condizioni morbose extrapolmonari, con variabile ma significativa prevalenza. Le comorbidità più rilevanti e frequenti includono la presenza di **malnutrizione** coinvolgente soprattutto **perdita e disfunzione della muscolatura scheletrica, osteoporosi, alterazioni metaboliche**, compreso il **diabete mellito, compromissione cardiovascolare** (cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, aritmie quali in particolare la fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa, embolia polmonare), **ansia/depressione**^{3,4,5}.

Le comorbidità influenzano notevolmente il decorso della BPCO, indipendentemente dalla limitazione al flusso aereo, connotato fisiopatologico di gravità

della malattia, a tal punto che clinicamente non la si può più considerare confinata ai soli polmoni, bensì vera e propria malattia complessa. Prognosi, morbilità, capacità funzionale, qualità di vita, ospedalizzazione, mortalità e costi dell'assistenza sanitaria ne risultano chiaramente condizionati, specie quando l'ostruzione delle vie aeree diventa più severa; comunque, in tutti gli stadi di gravità della BPCO il rischio di mortalità aumenta con il numero di comorbidità contemporaneamente presenti. Nei due terzi dei casi i pazienti con BPCO muoiono per disordini non respiratori^{6,7}.

Le comorbidità rappresentano semplicemente la coesistenza di alcune malattie, abituali, età-dipendenti, o invece sono patogeneticamente connesse alle alterazioni polmonari che caratterizzano la BPCO? Le comorbidità compaiono solamente per l'intervento di fattori di rischio in comune, o piuttosto esiste un filo conduttore che le lega tutte, BPCO compresa?

Nei polmoni dei fumatori si genera una chiara risposta infiammatoria, ma nello sviluppo della BPCO il processo assume connotati di cronicità esagerati e anomali. Se un normale processo infiammatorio rappresenta un meccanismo di difesa per l'organismo contro danni e infezioni, una risposta infiammatoria alterata e prolungata diventa essa stessa causa di malattia.

Proprio i connotati dell'infiammazione cronica polmonare possono svelare il comune percorso di collegamento con le comorbidità e la spiegazione del perché esse si sviluppano tipicamente insieme.

Nei polmoni, in risposta all'inalazione cronica di agenti nocivi, si verifica accumulo di diversi elementi cellulari con ruoli determinanti sia nell'immunità naturale, sia in quella acquisita. **Macrofagi, neutrofili, linfociti T** (ma anche cellule dendritiche, eosinofili e altri linfociti, quali cellule NK, cellule $\gamma\delta$, linfociti B) vanno incontro ad attivazione insieme a **cellule strutturali** (epiteliali, endoteliali) e **fibroblasti**.

Un ruolo chiave nell'orchestrazione del processo infiammatorio cronico della BPCO, attraverso il reclutamento, l'attivazione e la promozione della sopravvivenza delle innumerevoli cellule, viene svolto dalle **citochine**. Questi mediatori molecolari dell'infiammazione, sono sintetizzati e rilasciati dalle stesse cellule infiammatorie e strutturali e stabiliscono intricate correlazioni fra loro stessi e fra cellule produttrici e cellule bersaglio. Appartengono alla vasta famiglia delle citochine: chemochine (ad azione chemiotattica per le cellule infiammatorie, come IL-8, GRO- α), linfochine (secrete dai linfociti T regolanti le risposte immuni, come IFN- γ), fattori di crescita (che promuovono la sopravvivenza cellulare e conducono a modificazioni strutturali nelle vie aeree, come TGF- β , GM-CSF, EGF, VEGF), citochine pro-infiammatorie (che amplificano l'infiammazione, come TNF- α , IL-1 β , IL-6) e citochine anti-infiammatorie⁸.

Linfociti citotossici da una parte, neutrofili (e macrofagi), produttori di **enzimi proteolitici**, dall'altra, sono fautori della distruzione delle strutture alveolari; mentre la **proliferazione dei fibroblasti** conduce invariabilmente al rimodellamento delle pareti delle piccole vie aeree; tutti questi eventi, irreversibili, ai quali si associa la diffusa ipersecrezione di muco, danno ragione della grave e persistente compromissione funzionale dell'apparato respiratorio⁹.

Ad aggravare notevolmente i danni dell'infiammazione cronica, si aggiunge poi il fenomeno dello **stress ossidativo** dovuto all'enorme sproporzione tra l'attività ossidante delle specie reattive dell'ossigeno - R.O.S. - (esogene, provenienti dagli agenti nocivi inalati ed endogene, prodotte dalle stesse cellule infiammatorie e strutturali) ed i meccanismi di difesa antiossidanti. Gli estesi processi di ossidazione a carico delle macromolecole cellulari conducono alla formazione di carbonili reattivi che, provocando la "carbonilazione delle proteine", determinano il cosiddetto **stress carbonilico**, causa a sua volta di effetti innumerevoli e devastanti¹⁰.

Citochine quali TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β , leucociti attivati (neutrofili, linfociti, monociti), proteine della fase acuta (PCR), si riscontrano abitualmente nel plasma dei pazienti affetti da BPCO, a documentare la presenza di uno stato d'**infiammazione sistemica cronica di basso grado**. E' proprio questo il terreno comune su cui si stabilisce un legame tra BPCO e comorbidità, poiché anch'esse si presentano con i medesimi attori dell'infiammazione in circolo¹¹.

D'altra parte, il rilievo di una prevalenza delle comorbidità decisamente più elevata nei soggetti con BPCO alimenta fortemente il sospetto che questa malattia sia responsabile dell'insorgenza delle comorbidità stesse, attraverso un fenomeno detto dello **spill-over**, cioè dello spandimento in circolo dell'infiammazione polmonare con effetti secondari a carico di organi ed apparati^{3,12}.

Da questa interpretazione patogenetica che mantiene la BPCO al centro del processo, può scaturire la visione da un'altra angolatura, in cui riconoscendo l'importanza cardinale dell'infiammazione sistemica cronica, le si attribuisce il ruolo di *primum movens* patogenetico; la BPCO, al pari delle altre manifestazioni extrapolmonari, diventa così una delle forme di espressione clinica di un processo che si manifesta con variabile compromissione multiorgano¹³.

Già alcuni anni fa, per stimolare la discussione intorno a questo nuovo, interessante punto di vista è stata proposta (Fabbri. The Lancet 2007) un'originale entità morbosa, la **sindrome infiammatoria sistemica cronica**, caratterizzata dalla presenza di almeno tre di sei componenti: età > 40 anni, fumo > 10 pacchetti/anno, sintomi di alterata funzione polmonare compatibile con BPCO, insufficienza cardiaca cronica, sindrome metabolica, livelli di PCR aumentati. La visione da questa prospettiva favorisce un approccio globale alla diagnosi e alla valutazione di gravità nella ricerca di anomalie cliniche e funzionali dei sistemi respiratorio, cardiovascolare e metabolico¹⁴.

Dirimere la questione, "l'infiammazione locale è l'origine per diffusione di quella sistemica oppure, esiste dall'inizio un'infiammazione sistemica con successivo effetto multiorgano, che coinvolge fra l'altro il polmone", non è semplicemente la trasposizione scientifica del dilemma che 'attanaglia' l'umanità da migliaia di anni, cioè "se sia nato prima l'uovo o la gallina", ma può avere delle rilevanti ripercussioni sull'atteggiamento terapeutico o perlomeno dare sostanza all'impegno dei ricercatori in campo farmacologico, a sostegno di una **visione più "olistica", per la semplificazione delle cure**¹⁵.

Allo stato attuale le linee guida internazionali definiscono meticolosamente l'atteggiamento terapeutico per le singole malattie ma ignorano il fatto che la gran parte

dei pazienti affetti da una malattia cronica presentano contemporaneamente svariate comorbidità. Tutto ciò si traduce spesso in multipli, diversi regimi terapeutici che da una parte incrementano effetti indesiderati e collaterali per le interazioni farmacologiche, dall'altra riducono la compliance individuale alle cure. Anche se le linee guida GOLD, in particolare, riconoscono alle comorbidità la possibilità di avere un importante impatto sulla prognosi, in tema di trattamento, in mancanza di validi presidi alternativi, suggeriscono salomonicamente: “... *In generale la presenza di comorbidità non modifica il trattamento della BPCO e le comorbidità vanno trattate come se il paziente non avesse la BPCO*”².

La svolta nella terapia potrebbe venire dall'impiego di farmaci per i quali si possa documentare efficacia nella remissione dell'infiammazione sistemica cronica¹⁶.

I farmaci al momento in uso per la BPCO, broncodilatatori per via inalatoria (β -agonisti, anticolinergici) hanno modesta attività in tal senso¹⁷; l'attività antinfiammatoria dei cortisonici è peraltro ostacolata nella BPCO dall'instaurarsi di un meccanismo di resistenza; qualche effetto benefico sull'infiammazione polmonare è posseduto dalla Teofillina. I farmaci abitualmente utilizzati per il trattamento delle varie comorbidità sono potenzialmente efficaci, ma per essi sono necessari ulteriori approfondimenti: le Statine (con i loro effetti pleiotropici), i Glitazoni ed i Fibrati (agendo come agonisti dei recettori attivati dai proliferatori perossisomiali, PPAR- γ e PPAR- α), gli ACE-inibitori (è nota l'attività pro-infiammatoria dell'Angiotensina II)³.

La complessità della malattia e la limitata conoscenza delle basi fisiopatologiche e dei meccanismi molecolari rendono problematica ricerca e sviluppo di nuovi farmaci.

Antagonisti recettoriali di diverse citochine e chemochine oppure agenti bloccanti i mediatori infiammatori già in uso per altre patologie o in corso di iniziale sperimentazione non sembrano mostrare efficacia a fronte di svariati e pesanti effetti collaterali; ne sono un esempio gli anticorpi monoclonali, quale l'Infliximab, bloccante del TNF- α , che oltre a risultare inefficace in quest'ambito, provocherebbe aumento di incidenza di infezioni polmonari e cancro.

Le molecole più promettenti sono quelle che agendo su specifiche attività enzimatiche **interferiscono nei percorsi della segnalazione intracellulare** per la regolazione genica. Esempio di queste sono gli inibitori della Fosfodiesterasi4 (PDE4-inibitori), quale il Roflumilast, di recente introduzione nella pratica clinica, farmaco indicato nel fenotipo “riacutizzatore frequente” con bpcO in fase avanzata¹⁸. Farmaci attualmente in corso di studio sono gli inibitori della Fosfoinositide3 Kinasi (Pi3K inibitori), della ProteinKinasi Attivata dai Mitogeni p38 (p38-MAPK inibitori), del Fattore Nucleare kB (NF-kB inibitori), della Janus Kinasi (JAK inibitori)^{3,16,19,20}.

Interessante è anche la ricerca intorno ai farmaci **attivatori della Deacetilasi degli Istoni**, come le Sirtuine che consentendo la normale trascrizione genica, rallentano l'invecchiamento cellulare e riducono l'infiammazione neutrofila^{16,20,21}.

Un altro fronte sul quale si rivolgono gli studi è l'**attenuazione della resistenza ai corticosteroidi** per la quale oltre alle Sirtuine stesse si stanno sperimentando inibitori selettivi della PI3K- δ e Macrolidi non antibiotici^{20,21}. A tale proposito sarebbero molto utili anche agenti antiossidanti^{20,21}; mentre quelli attualmente disponibili (a base di glutatione) sono deboli ed inattivati dallo stress ossidativo stesso, si sta lavorando sui regolatori della genesi degli antiossidanti endogeni, quale il fattore di trascrizione Nrf2 - fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato (di questi se ne conosce un attivatore naturale, il Sulforafane, presente nei broccoli)¹⁶.

Da ultimo, poiché è dimostrato che l'inattività è causa di aumento significativo dei marker di infiammazione sistemica, la **Riabilitazione Polmonare**, se integrata con interventi sullo stile di vita, può acquisire la capacità di rivolgersi anche alle comorbidità associate. In questo senso, la riabilitazione polmonare, allo stato attuale, sembra essere l'unico, ampio approccio terapeutico che ne rispetti una vera visione olistica¹⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2006. <http://www.goldcopd.org>.
2. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2014. <http://www.goldcopd.org>.
3. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
4. Agustí A, Soriano JB. COPD as a Systemic Disease. *COPD* 2008 Apr; 5: 133-8.
5. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013 Oct; 162: 237-51.
6. Luppi F, Fabbri LM. La broncopneumopatia cronica ostruttiva e le sue comorbidità extrapolmonari. In: *La Medicina delle Complessità*. Firenze University Press 2010; 1: 37-94.
7. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-9.
8. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J clin invest* 2008; 118: 3546-56.
9. Barnes PJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 71-86.
10. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative Stress in COPD. *Chest* 2013; 144: 266-73.
11. Miller J, Edwards LD, Agustí A et al. Comorbidity systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Resp Med* 2013; 107: 1376-84.
12. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010; 65: 930-6.
13. Fabbri LM, Luppi F, Beghè B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204-12.
14. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory Syndrome? *The Lancet* 2007; 370: 797-9.
15. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic Manifestations of COPD. *Chest* 2011; 139: 165-73.
16. Barnes PJ. New Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Princ Pract* 2010; 19: 330-8.

17. Pepin JL, Cockcroft JR, Midwinter D et al. Long-acting Bronchodilators and Arterial Stiffness in Patients with COPD. *Chest* 2014; 146: 1521-30.
18. Jevnikar M, Torregiani C. Chronic inflammation and frequent exacerbations in patients with COPD: the role of PDE4 inhibitors. *Shortness of Breath* 2014; 3: 84-90.
19. Gross NJ. Novel Antiinflammatory Therapies for COPD. *Chest* 2012; 142: 1300-7.
20. Barnes JP. Development of New Drugs for COPD. *Curr Med Chem* 2013; 20: 1531-40.
21. Marwick LA, Chung KF. Glucocorticoid insensitivity as a future target of therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 297-309.

Dott. Paolo Battistoni, Pneumologo Interventista Endoscopia Toracica, Az. Osp. San-Camillo Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: paolobattistoni@libero.it

Cuore Polmonare

S. D'Antonio

Si definisce Cuore Polmonare la dilatazione del ventricolo destro in risposta all'aumento del postcarico, dovuto a patologie che interessano il torace, i polmoni, la circolazione polmonare. ma che non sia necessariamente associata a scompenso del ventricolo destro. Il termine "Cuore polmonare" è usato per indicare una sindrome clinica caratterizzata da edema periferico, distruzione ed aumento della pressione venosa giugulare ed epatomegalia. Per questi motivi e per il fatto che studi degli ultimi anni hanno messo in discussione l'origine cardiaca dell'edema in pazienti BPCO, in cui la gittata cardiaca è normale, si propone di sostituire la dizione di cor polmonare con più precise obbiettivazioni delle alterazioni del ventricolo destro: ipertrofia, dilatazione, alterazione funzionale di diversa entità fino allo scompenso, condizione che si instaura lentamente nel corso degli anni e per cui può essere solo cronica. Il 10-30% dei ricoveri per scompenso sono dovuti ad esacerbazione di bronco-pneumopatia cronica; in pazienti oltre i 50 anni, è la 3^a forma di cardiopatia più comune.

La circolazione polmonare è un sistema a bassa pressione: PAP (pressione arteriosa polmonare) 10 mm Hg in diastole 25 mm Hg sistole, 1/6 della sistemica, ma ad elevato flusso: l'intera gittata cardiaca (5 Lt) passa attraverso la circolazione polmonare, flusso che può salire fino a 30 Lt senza aumento della pressione intravasale. Infine la circolazione polmonare è caratterizzata da una bassa resistenza ed una notevole distensibilità dei vasi polmonari con una "riserva capillare" che permette l'apertura di un gran numero di vasi durante lo sforzo. Per questo possiamo dire che il ventricolo destro è un "generatore di flusso", mentre Il ventricolo sinistro è un "generatore di pressione".

I movimenti della respirazione facilitano il flusso polmonare permettendo l'aspirazione del sangue nella cavità toracica durante la fase di inspirazione; in condizioni normali la pressione in arteria polmonare aumenta quando il sangue è spostato nel torace all'inizio di uno sforzo, con il passaggio alla posizione supina o per effetto di freddo, ansia, dolore. Ricordiamo che la pressione media in arteria polmonare è di 15 mmHg, mentre in atrio sinistro 10 mmHg.

Il cuore polmonare cronico è secondario a:

Pneumopatie ostruttive:

- Bronchite cronica
- Enfisema
- Fibrosi cistica

Pneumopatie restrittive:

- Fibrosi polmonare
- Sclerodermia
- Sarcoidosi
- Radiazioni

Deficit ventilatori:

- OSAS
- Obesità
- Mal di montagna cronico

Malattie vascolari:

- Embolia polmonare
- Ipertensione primaria
- Embolie recidivanti da trombi di media grandezza non lisati
- Particelle immesse in circolo a seguito dell'assunzione di stupefacenti per via venosa
- Parassiti o cellule tumorali
- Compressione della circolazione polmonare provocata da neoplasia in espansione (raramente)

Meccanismi fisiopatologici della circolazione

- Ipertrofia della media dei vasi polmonari dovuta ad una muscolarizzazione delle arteriole polmonari, con rimodellamento delle loro pareti e aumento delle resistenze vascolari polmonari
- Ipertensione arteriosa polmonare, dapprima funzionale (vasocostrizione ipossica, reversibile con O₂) poi fissa, dovuta ad aumento del tono delle fibrocellule muscolari lisce dell'albero arterioso polmonare in sinergia con l'ipossia.
- Trombosi polmonari che determinano un'inflammazione cronica

Le patologie polmonari sono causa di una condizione di ipossia con alveoli ipoventilati ma normoperfusi, con conseguente effetto shunt. Per riequilibrare il rapporto ventilazione-perfusione è necessario che alveoli ipoventilati siano ipoperfusi con vasocostrizione arteriosa polmonare, in un tentativo dell'organismo di ripristinare il normale rapporto ventilazione perfusione e correggere l'effetto shunt. L'ipertensione polmonare, condizione fisiopatologica in cui si osserva un aumento della pressione nel circolo polmonare a riposo o durante sforzo, non è quindi da considerare come malattia, ma piuttosto una anomalia emodinamica comune ad una serie di patologie.

L'evoluzione è lenta, la pressione arteriosa polmonare aumenta di 5,6 mm Hg in 10 anni, e solo dopo molti anni si avranno alterazioni anatomiche gravi ed irreversibili dei vasi polmonari con aumento della pressione polmonare. La prognosi dipende dalla pressione polmonare e dalla funzione respiratoria.

La sintomatologia è caratterizzata da:

- Dispnea che assume particolare gravità durante sforzi di lieve entità e non regredisce con il passaggio alla posizione seduta
- Tosse non produttiva con escreato rosaceo, schiumoso
- Edema polmonare con suggestive "immagini a chiazze" all'rx del torace
- Dolore della regione precordiale anteriore, secondario alla dilatazione acuta della radice dell'arteria polmonare
- Epatomegalia ed edemi declivi dovuti ad aumento della pressione venosa sistemica
- Tachipnea per sforzi lievi ed a riposo, alcune volte durante il sonno

- Cianosi secondaria a ipossiemia arteriosa e riduzione della portata cardiaca

In Pazienti con BPCO ipossiemicici ipercapnici il flusso di sangue al rene si riduce; i valori di Pa CO₂ sono inversamente proporzionali al flusso plasmatico renale effettivo (ERPF) e quindi diminuisce la capacità di eliminare Na e H₂O. Nei pazienti con edema si osserva una riduzione del flusso renale del 63%. L'ipercapnia può causare vasocostrizione aumentando, in maniera diretta ed indirettamente, il tono del sistema simpatico che a sua volta aumenta il riassorbimento tubulare di Na attraverso la riduzione di ERPF. Infatti nei soggetti BPCO con grave ipossiemia ma normocapnici, i classici Pink Puffer, non si registra edema che invece sarà presente nei soggetti ipercapnici "Blue Bloater".

Gli esami strumentali utili per lo studio del cuore polmonare sono:

- Elettrocardiogramma. Sensibilità piuttosto bassa, importante soltanto nel 25-40% dei casi, caratterizzato da P polmonare QRS di basso voltaggio, BBD incompleto, S1 Q3
- Rx del Torace. Ingrandimento delle sezioni destre, aumento di diametro del tronco dell'arteria polmonare(>16 mm)
- L'emogasanalisi con riscontro di ipossiemia ed a volte ipocapnia
- PFR Volumi polmonari normali o leggermente ridotti, ma con marcata riduzione della DLCO
- L'ecocardiografia, anche se risulta difficile trovare un'adeguata finestra di studio, che evidenzia una dilatazione della cavità ventricolare destra in rapporto a quella sinistra
- La scintigrafia con Talio 201 che mostra una ipertrofia ventricolare destra
- Il cateterismo cardiaco onde escludere cardiopatie congenite
- La biopsia polmonare per fare diagnosi di vasculopatie polmonari, vasculopatie del collagene, artrite reumatoide, granulomatosi di Wegener
- Polisonnografia. I pazienti affetti da OSAS hanno un'incidenza del 12-20% di ipertensione polmonare.

La terapia dovrà in primo luogo provvedere a correggere l'ipossiemia e l'ipercapnia, che sono causa di vasocostrizione con aumento delle resistenze e pressioni in ambito polmonare. L'ossigenoterapia, insieme ad un adeguato trattamento antibiotico, idratazione, broncodilatatori, migliora la meccanica ventilatoria e le pressioni nel circolo polmonare, riduce le resistenze nelle vie aeree migliorando la sopravvivenza. Nei casi di grave insufficienza respiratoria con fatica respiratoria può risultare utile una ventilazione meccanica non invasiva. I diuretici, sia quelli dell'ansa che gli antialdosteronici, vanno usati con oculatezza per non accentuare la densità delle secrezioni catarrali oltre che la possibilità di causare iposodiemia e ipokalemia.

Dott. Salvatore D'Antonio

Dirigente U.O.C. Pneumologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: skip50@libero.it

Embolia Polmonare

G. Gencarelli

Si definisce embolia polmonare (EP) la migrazione di una massa solida, liquida o gassosa di dimensioni varie (embolo) da una sede periferica attraverso una vena sistemica o dal cuore destro in un vaso del circolo arterioso polmonare con interruzione improvvisa totale o parziale del flusso di sangue che può determinare sia alterazioni respiratorie (effetto spazio morto: zone alveolari ventilate ma non perfuse); sia alterazioni circolatorie (riduzione del letto arterioso polmonare, ipertensione polmonare, cuore polmonare acuto, calo della gittata cardiaca, ipotensione arteriosa sistemica, diminuzione della portata coronarica) sia infarto polmonare emorragico.

Nel 95% dei casi l' embolo polmonare è costituito da un coagulo ematico che si stacca da un trombo di una trombosi venosa profonda (TVP) delle vene al di sopra del ginocchio (poplitee, femorali, iliache) o da un trombo più distale non trattato estesosi prossimalmente. In percentuali molto basse l'embolo proviene dal cuore destro o dai distretti venosi della cava superiore.

Fattori di rischio acquisiti per la trombosi venosa profonda e la tromboembolia polmonare sono numerosi: sesso femminile, l'età > 40 anni, l'obesità, il fumo, le fratture o traumi degli arti inferiori, anca o pelvi, la chirurgia (ortopedica, ginecologica, urologica, addome), le neoplasie, le gravidanze, i contraccettivi orali, le varici venose degli arti inferiori con insufficienza venosa cronica, le immobilizzazioni prolungate, la pregressa trombosi venosa profonda con tromboembolia polmonare (TEP), le malattie mieloproliferative, le collagenopatie, i difetti di fattori della coagulazione, la fibrillazione atriale, la presenza di cateteri come pace-maker o CVC per nutrizione parenterale o chemioterapia.

L'EP si divide in: 1) Embolia acuta massiva (è interessato oltre il 50% del letto vascolare polmonare), 2) Embolia polmonare acuta submassiva, (è interessato il 30-40% del letto vascolare polmonare) e 3) Microembolia polmonare cronica recidivante (causa di ipertensione polmonare cronica).

I sintomi più frequenti dell'EP sono la dispnea improvvisa, il dolore precordiale violento "a colpo di pugnale", la tachicardia, la tachipnea con iperpnea, la tosse, la stasi giugulare, la cianosi, lo shock circolatorio, l'emottisi, fino all'arresto cardiaco (dissociazione elettromeccanica).

La diagnosi rimane uno dei più difficili problemi nella pratica clinica, si pone con indagini strumentali e di laboratorio che devono susseguirsi rapidamente secondo un ordine prioritario per non rischiare decisioni terapeutiche affrettate e potenzialmente dannose

Gli esami di laboratorio comprendono il dosaggio del D-Dimero, l'emogasanalisi e gli enzimi cardiaci.

Gli esami strumentali comprendono in prima istanza: l'ECG e la Radiografia del Torace che permette di fare anche diagnosi differenziale con altre patologie cardio-

respiratorie, a seguire l'Ecocardiogramma transtoracico con Doppler cardiaco e TC spirale del torace con m.d.c, e se fosse necessario l'angiografia polmonare e la scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale.

Nelle attuali linee guida europee per la diagnosi ed il trattamento dell'EP, la classificazione clinica è basata sul livello di rischio di mortalità precoce, definita come mortalità intraospedaliera o a 30 giorni. Questa stratificazione permette di distinguere tra **EP ad alto rischio** in presenza di shock o ipotensione persistente, **EP a rischio intermedio**, quest'ultimo diverso in: ad alto e basso a secondo se sono presenti o assenti segni di disfunzione ventricolare destra ed elevati livelli di biomarkers di danno cardiaco, ed **EP a basso rischio** con funzione ventricolare destra e biomarkers cardiaci nella norma.

I pazienti con EP e shock o ipotensione sono ad alto rischio di morte intraospedaliera, in particolare durante le prime ore dopo il ricovero, il trattamento deve essere immediato ed intensivo. Oltre al supporto emodinamico e respiratorio, deve essere somministrata, per via endovenosa, l'eparina non frazionata (UFH) come trattamento anticoagulante di prima scelta. L'ulteriore terapia da somministrare appena possibile in questi pazienti è la trombolisi sistemica con **streptochinasi o urochinasi** oppure **rtPA**. Nei pazienti con controindicazioni alla trombolisi ed in quelli in cui la trombolisi è risultata inefficace, è indicata l'embolectomia chirurgica. In alternativa alla chirurgia, in quei pazienti che hanno controindicazioni assolute alla trombolisi o nei quali questa è risultata inefficace, deve essere preso in considerazione il cateterismo percutaneo.

Nella maggior parte dei pazienti con EP acuta senza compromissione emodinamica il trattamento di prima scelta, è la somministrazione per via parenterale di LMWH o fondaparinux iniziando contemporaneamente anche la somministrazione degli antagonisti della vitamina K, con un range terapeutico di INR compreso tra 2 e 3. In alternativa potrebbero essere utilizzati i nuovi anticoagulanti orali NAO, a meno che il paziente non soffra di insufficienza renale di grado severo.

Dott.ssa Giorgetta Gencarelli

Dirigente Medico Ospedale Sant'Andrea, Massa Marittima, Grosseto

Per la corrispondenza: gencarelligio@tiscali.it

Nuove prospettive di Imaging nella patologia cardiaca e polmonare

F. Quagliarini

L'evoluzione tecnologica delle apparecchiature radiologiche TC ed RM e dei relativi software, ha permesso di incrementare l'utilizzo di tali metodiche nelle varie patologie del cuore e dei polmoni^{1,3,4}. In particolare a livello cardiaco sostituendo metodiche più invasive. Per tale motivo il gruppo di lavoro della Sezione di Cardio-Radiologia della Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) ha dato indicazioni cliniche per l'utilizzo sia della Tomografia Computerizzata che della Risonanza Magnetica del cuore, tenendo conto anche delle linee guida europee individuate dalle società scientifiche cardiologiche e radiologiche, che hanno compiuto un importante sforzo per definire linee di indirizzo, consensi e criteri di appropriatezza, basati dapprima su pareri di esperti e poi sui dati dell'evidenza dettati dalla letteratura.

In Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC)¹ due sono i documenti principali sui quali ci si è basati nella pratica clinica degli ultimi anni: il Consensus Panel Report del 2004, pubblicato sul *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* e sull'*European Heart Journal*, e il documento sui criteri di appropriatezza di TC e RM, pubblicato nel 2006 e revisionato nel 2010.

I documenti hanno due obiettivi differenti: il primo stabilisce quando la RMC può essere indicata, fornendo elementi diagnostici più o meno rilevanti in base alla relativa patologia cardiaca, mentre il secondo definisce l'appropriatezza dell'indicazione configurando molteplici scenari clinici nell'ambito delle varie patologie.

Considerando questi aspetti, è stata mantenuta l'impostazione in classi di indicazioni del Consensus Panel Report del 2004:

- Classe I: fornisce informazioni clinicamente rilevanti ed è solitamente appropriata; può essere utilizzata come indagine di prima istanza; supportata da cospicui dati della letteratura.
- Classe II: fornisce informazioni clinicamente rilevanti ed è spesso utile; altre metodiche possono fornire analoghe informazioni; supportata da dati della letteratura limitati.
- Classe III: fornisce informazioni clinicamente rilevanti, ma è utilizzata poco frequentemente perché le informazioni ottenute con altre metodiche sono solitamente adeguate.
- Classe Inv: potenzialmente utile ma ancora applicata a scopo di ricerca.

Sono state date inoltre indicazioni relative alle apparecchiature da utilizzare: la RMC è generalmente eseguita mediante magneti da 1,5 Tesla, tuttavia possono essere utilizzati anche apparecchi da 1,0 e 3,0 Tesla.

Infine sono state date indicazioni relative anche alle sequenze da utilizzare.

Sequenze differenti producono informazioni diverse in merito a:

- **Morfologia:** sequenze a sangue nero e sequenze a sangue bianco possono essere utili nella valutazione morfologica.
- **Funzione:** le sequenze a sangue bianco sono utilizzate per valutare la funzione cardiaca. A 1,5 T vengono generalmente usate le sequenze SSFP con imaging parallelo.
- **Flusso:** per valutare e quantificare il flusso ematico si utilizzano sequenze phase contrast.
- **Caratterizzazione tissutale:** si utilizzano sequenze non contrastografiche e sequenze contrastografiche (perfusione e delayed enhancement).

Anche per quanto riguarda la Tomografia Computerizzata Cardiaca (CCT) il gruppo di lavoro della Sezione di Cardio-Radiologia della SIRM, ha prodotto già nel 2012⁴ un documento che permette di recepire ed aggiornare le conoscenze in ambito di CCT. Al fine di formulare delle linee di indirizzo per l'utilizzo clinico appropriato della metodica, si è tenuto conto anche delle indicazioni citate nei documenti di appropriatezza o nelle linee guida dell'America Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)/European Society of Cardiology (ESC)/Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT).

Anche per la CCT, l'appropriatezza di utilizzo negli specifici contesti clinici è stata riassunta secondo la seguente classificazione:

- Classe I: fornisce informazioni diagnostiche di rilevanza clinica ed è appropriata; può essere utilizzata come modalità di imaging di scelta.
- Classe II: fornisce informazioni diagnostiche di rilevanza clinica; altre modalità (di imaging) possono fornire informazioni simili.
- Classe III: fornisce informazioni diagnostiche, ma non viene utilizzata frequentemente poiché le informazioni derivanti da altri test clinico-strumentali sono di solito adeguate.
- Classe Inv: potenzialmente utile, ma ancora in fase di studio.

Sono state date inoltre indicazioni, come per la RM, sulla tecnica ed i requisiti hardware da utilizzare. Le apparecchiature TC debbono essere almeno a 64 strati per soddisfare i criteri base per l'esecuzione di indagini cardiologiche e coronariche. In particolare, i requisiti hardware della TC per l'imaging cardiologico sono:

- Sincronizzazione con il ciclo cardiaco e ricostruzione delle immagini.
- Valutazione dell'immagine mediante ricostruzioni multiplanari (MPR), maximum intensity projections (MIP) e volume rendering (VR). Inoltre le coronarie possono essere visualizzate anche lungo l'asse longitudinale, sia manualmente che in modo semi-automatico (MPR curvate).
- Strategie idonee di riduzione della dose di radiazioni.

Per quanto riguarda la malattia delle arterie coronariche (CAD), una metanalisi di studi eseguita mediante CCT, ha evidenziato una sensibilità e specificità rispettivamente del 98% e 89%. Mentre il valore predittivo negativo si avvicina al 100%, indicando che la CCT può escludere con certezza una CAD ostruttiva.

L'uso della CCT si ritiene opportuno nei pazienti a rischio di CAD con dolore acuto aspecifico basso o intermedio, con ECG normale o non interpretabile, e biomarker cardiaci negativi o ambigui. Mentre nei soggetti con malattia coronarica accertata è necessaria la coronarografia (CA)². E' stato così proposto un algoritmo di gestione del paziente con dolore acuto al torace.

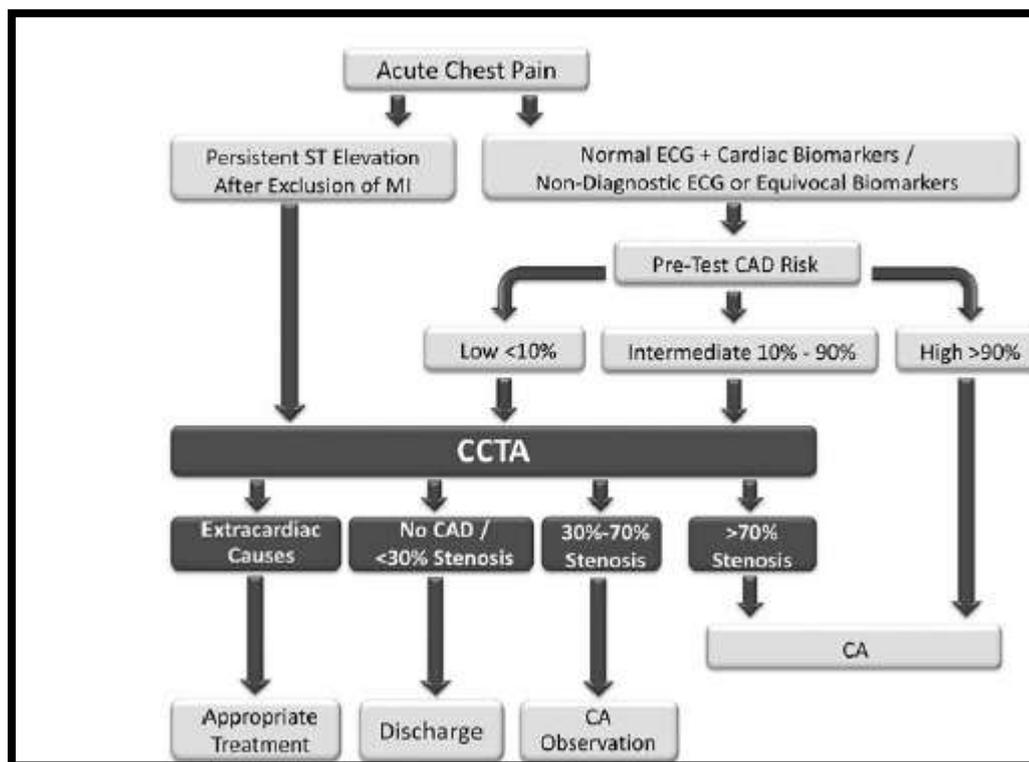


Fig 1 Algoritmo di gestione del paziente con dolore acuto al torace. *Circulation*. 2014; 129: 1341-45.

Il vantaggio della CCT, oltre la capacità di visualizzare il grado di stenosi endoluminale, è quello di individuare e caratterizzare il tipo di placca aterosclerotica (calcificata, mista e non calcificata).

Attualmente inoltre la CCT è in grado di acquisire simultaneamente anche l'imaging anatomico delle vene cardiache con elevata accuratezza. Ciò permette una preliminare valutazione del calibro e dell'estensione delle vene coronariche e del seno coronario, ai fini del cateterismo e dell'impianto di elettrodo stimolatore, consentendo di escludere la presenza di condizioni e/o di varianti anatomiche che potrebbero ostacolare il corretto posizionamento degli elettrocateteri.

L'esame si propone quindi come valida alternativa alla venografia retrograda in quanto fornisce una visualizzazione del circolo venoso con una modalità non invasiva. Le apparecchiature TC più recenti permettono di eseguire delle vere e proprie angiografie con TC che offrono la possibilità di visualizzare in un'unica scansione i grossi vasi arteriosi di tutto il corpo, evidenziando la presenza di patologie congenite e/o acquisite.

In ambito polmonare invece, grazie allo sviluppo di software dedicati⁶ è ad oggi possibile eseguire la volumetria del nodulo polmonare, riducendo il margine di errore insito nelle misurazioni manuali, specialmente quando il nodulo è di ridotte dimensioni. Permette inoltre avere dati più precisi nei controlli eseguiti successivamente per valutarne la crescita nel tempo.

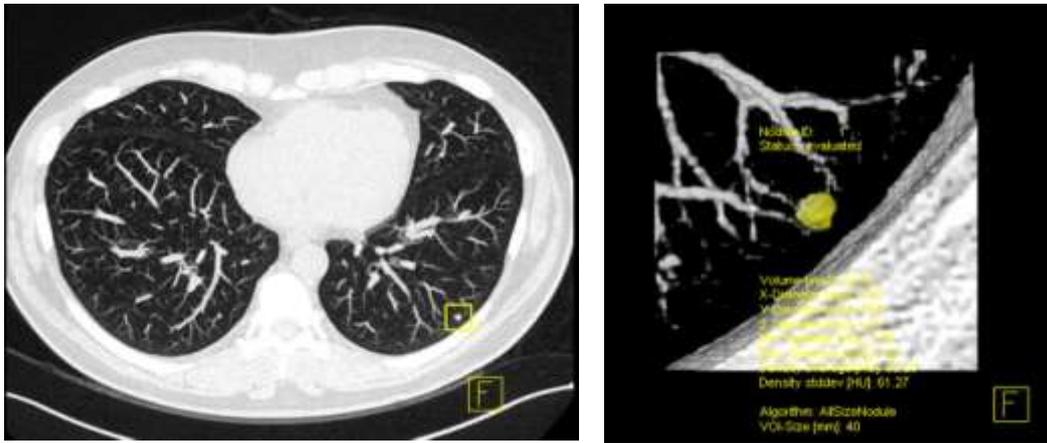


Fig.2 Software Siemens:volumetria nodulo:Volume 58 mmc diametro medio mm4,5

Inoltre software particolari sono stati sviluppati per la valutazione automatizzata nelle immagini HRCT, con lo scopo di differenziare alterazioni con pattern UIP e NSIP. Questi software hanno mostrato essere in buon accordo con l'interpretazione del radiologo, il sistema infatti è stato in grado di discriminare correttamente UIP da NSIP. E pertanto essendo riproducibile, può essere utilizzato per valutare la gravità della malattia UIP/ NSIP in evoluzione⁷. Anche per quanto riguarda l'enfisema sono stati sviluppati dei software che permettono di quantizzare le percentuali di enfisema che interessano separatamente i due polmoni.

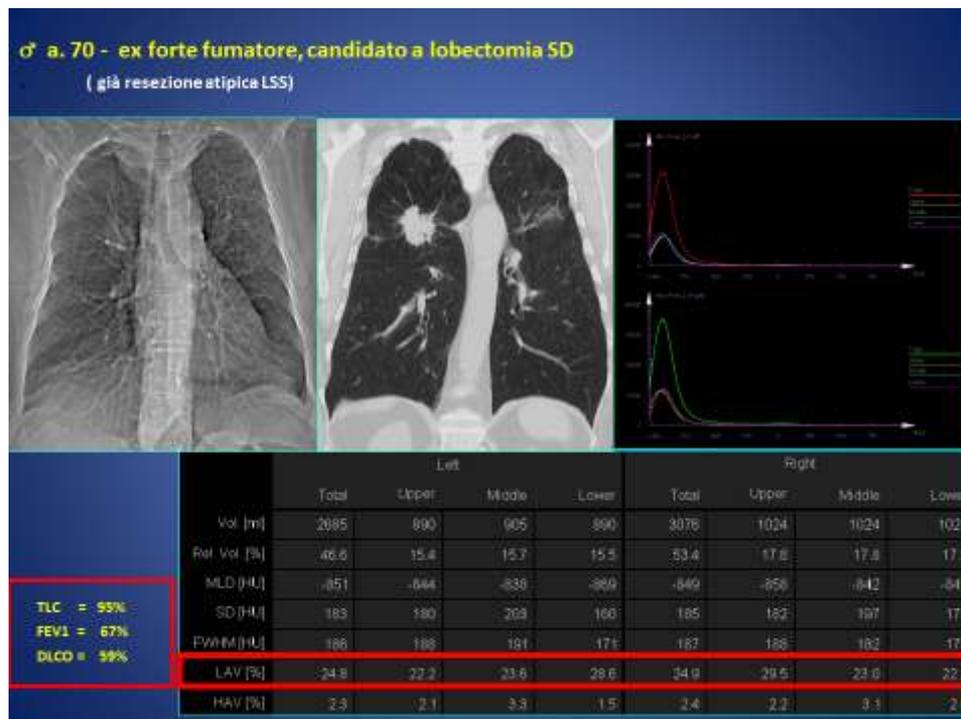


Fig 3 Software Siemens che permette di calcolare separatamente la percentuale di enfisema che interessa i due polmoni

Lo sviluppo di software che permettono inoltre la segmentazione automatica dei lobi polmonari, offrono la possibilità di quantificare anche il coinvolgimento enfisematoso dei singoli lobi⁸.

Tuttavia, il vero futuro della TC polmonare è insito nella possibilità di riprodurre delle immagini simil istologiche sul polmone in vivo, senza la necessità di eseguire biopsie. Del resto è stato già sviluppato l'utilizzo della **micro-TC** con scala di grigi invertita in alcuni studi sperimentali su polmoni di pazienti deceduti per fibrosi o espianati.

In queste immagini, si esaltava il maggiore contenuto di tessuto molle nel tessuto polmonare fibrotico, ottenendo dei risultati che riproducevano il quadro istologico dello stesso campione⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18: 62.
2. De Cecco CN, Meinel FG, Chiaramida SA, Costello P, Bamberg F, Schoepf UJ. Coronary Artery Computed Tomography Scanning. *Circulation* 2014; 129: 1341-5.
3. Di Cesare E, Cademartiri F, Carbone I, et al. Clinical indications for the use of cardiac MRI. By the SIRM Study Group on Cardiac Imaging *Radiol med* 2013; 118: 752–98.
4. di Cesare E, Carbone I, Carriero A, et al. Clinical indications for cardiac computed tomography. From the Working Group of the Cardiac Radiology Section of the Italian Society of Medical Radiology (SIRM). *Radiol Med* 2012; 117: 901–38.
5. Bodelle B, Klement D, Kerl JM, et al. 70 kV computed tomography of the thorax: valence for computer-assisted nodule evaluation and radiation dose - first clinical results. *Acta Radiol* 2014; 55:1056-62.
6. Jeon KN, Goo JM, Lee CH, et al. Computer-aided nodule detection and volumetry to reduce variability between radiologists in the interpretation of lung nodules at low-dose screening CT. *Invest Radiol* 2012; 47: 457–61.
7. Park SO, Seo JB, Kim N, Lee YK, Lee J, Kim DS. Comparison of Usual Interstitial Pneumonia and nonspecific Interstitial Pneumonia: Quantification of Disease Severity and Discrimination between Two Diseases on HRCT Using a Texture-Based Automated System. *Korean J Radiol* 2011; 12: 297-307.
8. Wang Z, Gu S, Joseph K. Leader JK, et al. Optimal threshold in CT quantification of emphysema. *Eur Radiol* 2013; 23: 975–84.
9. Kampschulte M, Schneider CR, Litzlbauer HD, et al. Quantitative 3D micro-CT imaging of human lung tissue. *Fortschr Röntgenstr* 2013; 185: 869–76.

Dott. Franco Quagliarini, UOC Radiologia Elezione 2, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: francoquagliarini@libero.it

Il ruolo del Medico di Medicina Generale nelle malattie del torace

P. L. Bartoletti

Le patologie del torace, rappresentano il quotidiano nell'attività del medico di medicina generale. Un impegno sia professionale che di continuo aggiornamento, sia in termini di competenza clinica che di capacità di gestione delle problematiche legate ai molteplici quadri patologici che si presentano. Oltre alla conoscenza clinica vanno aggiunte le competenze legate all'attuazione di procedure di prevenzione primaria e secondaria, alla conoscenza delle terapie, all'interazione delle terapie, alla corretta gestione della prescrizione di esami diagnostici e di laboratorio. Tutto questo, deve essere collocato in un setting operativo, lo studio medico di medicina generale, che da 30 anni a questa parte non può essere ricondotto alla sola competenza e conoscenza clinica, ma deve necessariamente riguardare anche la capacità di saper gestire sia la patologia specifica che la comorbidità in un ambito più "allargato", "extrastudio", per semplificare.

Se guardiamo per un attimo indietro e torniamo agli anni '60 e '70 vediamo come siano grandemente mutati sia i quadri patologici osservati, in relazione all'età media della popolazione, sia il contesto socio-demografico, sia gli strumenti diagnostici a disposizione, sia le aspettative di salute della popolazione.

Inoltre la gestione delle patologie del torace, con l'esclusione di quelle acute, era possibile, almeno in parte anche nello studio del medico di medicina generale, una buona base di semeiotica medica, una buona capacità di raccolta anamnestica, un elettrocardiografo, una radiografia del torace, delle analisi di laboratorio "di base", erano gli strumenti abituali di diagnosi, oltre ad un prontuario terapeutico meno vasto dell'attuale ed un sistema sanitario meno complesso rispetto ad oggi.

Un buon medico di medicina generale, allora, poteva gestire gran parte dei quadri patologici di bassa gravità, delegando all'Ospedale solo i quadri più complessi.

Oggi, solo pensare di poter gestire "in solitaria" anche quadri clinici apparentemente semplici appare non solo velleitario, ma anche, sotto il profilo della responsabilità professionale, molto rischioso.

Allora quale è oggi il ruolo del MMG nelle patologie del torace?

Sicuramente uno degli aspetti che deve essere sottolineato è non tanto la capacità di curare direttamente le patologie osservate, quanto la capacità di individuare i soggetti a rischio, di porre in essere tutte le misure di prevenzione primaria e secondaria, la necessità di gestire, nel caso di malati cronici con comorbidità, le terapie combinate e soprattutto la necessità di conoscere i protocolli di gestione con i colleghi specialisti.

Quindi oltre alle necessarie competenze cliniche è necessario gestire i malati più complessi o gli individui con maggior rischio, nell'ambito di un sistema sanitario più complesso rispetto al passato, dove non si ha la possibilità di disporre "on site", come in Ospedale, di tutto ciò che necessita per formulare una diagnosi o monitorare un quadro

clinico in evoluzione od una terapia in atto, ma si deve necessariamente ricorrere a consulenze esterne, di cui è il paziente stesso, od i suoi familiari che se ne fanno carico.

In questo contesto operativo e sociale, la medicina generale la prima disciplina medica che sin dalla fine degli anni '80 ha sviluppato un sistema di gestione informatica della propria attività clinica di studio ed ha adottato un modo di lavorare "per problemi", ovvero nella consapevolezza di non poter codificare la "diagnosi definitiva", in quanto non disponibile immediatamente all'atto dell'osservazione del paziente, codifica l'osservazione del sintomo o segno, lasciando solo alla fine dell'iter diagnostico la codifica per patologia. Per fare un esempio, se un paziente viene all'osservazione del medico per una febbre con episodi di tosse ed escreato purulento, e dopo l'auscultazione del torace si rende necessaria una radiografia del torace o una consulenza pneumologica, la codifica sarà tosse, febbre, non bronchite, perché tale diagnosi può essere eventualmente posta solo al termine dell'iter diagnostico e non "a priori", non disponendo di tutte le valutazioni necessarie.

Se pensiamo ai quadri patologici del torace, i sintomi che possono essere accusati dal paziente sono numerosi, da soli o combinati tra loro, tosse, dispnea, astenia, tachicardia, febbre, tachipnea, edema a mantellina, per non parlare dei quadri più insidiosi, come il dolore toracico nelle sue molteplici declinazioni che deve essere sempre valutato molto attentamente.

Insomma un combinato disposto di sintomi e segni molto complesso che necessita di attenzione e competenza.

A questo, legato all'inquadramento diagnostico, aggiungiamo il fatto che spesso non si ha la possibilità di vedere in tempi brevi il responso degli eventuali esami diagnostici richiesti prima di impostare una terapia, quindi è necessario anche valutare, sui dati disponibili, quale sia il corretto approccio, se questo sia eseguibile in ambito domiciliare o sia necessario il ricovero ospedaliero.

Negli ultimi anni si è cercato di definire il ruolo del medico di medicina generale soprattutto nel contesto della gestione delle patologie croniche, BPCO, Scompenso Cardiaco, Ipertensione arteriosa, ma questo risponde solo in parte al quadro di attività dello studio del medico di medicina generale, alla sua realtà quotidiana, l'acuzie, infatti, pur se nei livelli di bassa e media complessità gestionale è a pieno titolo nell'attività giornaliera del medico di medicina generale.

Polmoniti, broncopolmoniti, Fibrillazione Atriale parossistica ed asintomatica, dolore anginoso o simil anginoso, nevralgie intercostali, aritmie, PNX, Tbc, pleuriti, valvulopatie, OSAS, sono problemi che tutti i giorni vengono riscontati nello studio del medico di medicina generale e che spesso, in prima istanza vengono gestiti direttamente.

E proprio in ragione della avvertita necessità da parte della medicina generale di ampliare il proprio potenziale diagnostico, ci si sta attrezzando con apparecchiature più sofisticate, un tempo ad appannaggio solo dei reparti ospedalieri, come i pulsossimetri digitali, gli spirometri, gli ecografi, gli elettrocardiografi, gli holter pressori, in grado di poter migliorare la propria capacità nei confronti di quadri patologici complessi, insidiosi e spesso pericolosi per la vita del paziente se non attentamente valutati.

Inoltre le strategie vaccinali, prima quella antiinfluenzale, poi quella antipneumococcica, hanno aumentato le capacità di prevenzione in relazione alle patologie broncopolmonari virali o da superinfezione o infezione batterica.

C'è ancora molto da fare sull'organizzazione del sistema sanitario territoriale, che ancora oggi è perdente nei confronti del sistema ospedaliero in ordine alla tempestività ed alla completezza degli accertamenti necessari a definire il quadro diagnostico, un sistema territoriale ancora frammentato, eccessivamente penalizzato dalla burocrazia e che sconta una comunicazione carente tra medici del territorio e medici ospedalieri, relegata al foglio di dimissione o alla richiesta di consulenza o visita.

A questo problema va aggiunto, nella attuale congiuntura economica e sociale, il tema dell'appropriatezza, da declinare non solo in relazione all'abbattimento dei costi, ma soprattutto legato all'efficientamento del sistema, all'eliminazione degli sprechi ed all'umanizzazione delle cure.

Dott. Pier Luigi Bartoletti, Medico di Medicina Generale
Vice Segretario Nazionale FIMMG, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale

Per la corrispondenza: pl.bartoletti@gmail.com

L'Insufficienza Respiratoria

A. M. Altieri

Si parla di **Insufficienza Respiratoria (IR)** quando il polmone non è in grado di procedere ad una adeguata ossigenazione del sangue arterioso e/o non è in grado di prevenire la ritenzione di CO₂, ossia incapacità del sistema respiratorio a mantenere normali pressioni di O₂ o di O₂ e CO₂ nel sangue arterioso. Dal punto di vista epidemiologico possiamo dire che l'incidenza delle forme di IR acuta è riportata attorno ai 77-88 casi su 100.000 abitanti con valori superiori in soggetti di mezza età e molto elevati nei soggetti anziani o in presenza di patologie respiratorie nel 50% dei casi e cardiocircolatorie nel 25%. La mortalità è tra il 35% ed il 40%. La presenza di IR è molto frequente nelle malattie respiratorie croniche e compare nel 57% dei ricoveri per BPCO, nei quali la mortalità intraospedaliera è pari al 13% e si riduce al 7% nelle strutture pneumologiche pur con un ampio utilizzo della ventilazione non invasiva oltre a quella invasiva. Nell'ultimo decennio in Italia si è osservato un aumento costante dei DRG che comprendono la casistica con insufficienza respiratoria (DRG 87, 475 o 565 e 566, 483 o 541 e 542) e le procedure di ventilazione ed ossigenoterapia fino al 30% circa dei ricoveri per patologia respiratoria.

Funzionalmente il sistema respiratorio può essere suddiviso in un organo di scambi gassosi: il polmone e in un organo di pompa che permette il rinnovo dell'aria negli alveoli: la ventilazione polmonare. La respirazione è il risultato di una catena di eventi che origina dall'attività ritmica dei centri respiratori posti a livello del pavimento del IV ventricolo, in risposta alle informazioni provenienti dai chemiorecettori centrali e periferici; l'insieme di questi segnali efferenti generati a livello centrale (tronco encefalico) si trasmette ai muscoli respiratori attraverso le vie piramidali determinando il movimento della gabbia toracica e di conseguenza dei polmoni.

Si può definire la respirazione come un processo che assicura gli scambi dei gas respiratori tra le cellule e l'ambiente esterno. Nell'uomo lo scambio avviene attraverso tre fasi: ventilatoria, alveolo capillare e circolatoria. La respirazione è quindi un processo "globale" il cui obiettivo è assicurare la normale attività metabolica cellulare. In questo senso, la funzione polmonare e quella cardiocircolatoria concorrono in modo integrato nel fornire ai tessuti l'O₂ richiesto e ad eliminare la CO₂ prodotta. La definizione più appropriata di insufficienza respiratoria potrebbe dunque essere l'inadeguatezza degli scambi gassosi atti a garantire le necessità metaboliche a livello cellulare.

Nell'I.R. si viene a creare una condizione d'ipossia tissutale periferica legata all'alterato scambio gassoso a livello dell'interfaccia alveolo capillare che non va confusa con le altre forme non respiratorie d'ipossia, in cui la causa è da ricercare nell'alterato trasporto e nell'alterata utilizzazione di Ossigeno: ipossia da stasi, ipossia anemica, ipossia istotossica, ipossia ischemica.

Negli scambi gassosi intrapolmonari, l'O₂ è trasferito al sangue arterioso (ossigenazione) mentre la CO₂ ne viene eliminata. Le turbe degli scambi gassosi intrapolmonari in genere causano ipossiemia:

1) perché la capacità di diffusione della CO₂ è molto maggiore di quella dell'O₂

2) perché le zone di ipoventilazione regionale (con scarsa rimozione della CO₂) possono essere compensate da un aumento della ventilazione delle unità polmonari normali.

Il meccanismo del passaggio dei gas dentro e fuori dei polmoni può essere inadeguata: ipoventilazione globale o generalizzata, producendo soprattutto ipercapnia / ipossiemia.

Molti processi patologici possono compromettere contemporaneamente entrambe queste funzioni, ma più comunemente si verificano compromissioni selettive o sproporzionate dell'una o dell'altra.

Per far diagnosi di I.R. i segni e i sintomi non sono sufficienti; è indispensabile la misurazione dell'O₂ e della CO₂ nel sangue arterioso, emogasanalisi, determinando così il grado di ossiemia e di capnia. La pulsiossimetria a riposo, sotto sforzo o durante il sonno costituisce l'esame diagnostico preliminare e di monitoraggio della patologia. Conseguentemente si parla di ipossiemia per valori emogasanalitici di PaO₂ < 60 mmHg e ipercapnia per PaCO₂ > 50 mmHg e

I.R. compensata: pH 7.35-7.45 I.R. scompensata: pH < 7.35 >7.45.

La classificazione clinico-funzionale prevede: I.R. acuta, I.R. cronica, I.R.C riacutizzata (ipossiêmica o ipossiêmica/ipercapnica) o anche:

- latente: evidenziata dallo sforzo,
- manifesta: presenta anche a riposo
- acuta: reversibile/irreversibile
- cronica: cronica riacutizzata.

L'I.R. acuta insorge con quadri clinico funzionali di severa entità che si concretizzano in tempi brevi in un apparato respiratorio sostanzialmente sano; dal punto di vista gasanalitico con acidosis metabolica scompensata poiché i meccanismi di compenso renali sono lenti ad instaurarsi.

L'I.R. cronica (I.R.C.) è un quadro clinico di minore gravità, a lenta insorgenza ma è anche la manifestazione insidiosa, progressiva e tardiva della storia naturale di una patologia respiratoria.

L'I.R.C. riacutizzata è caratterizzata dall'aumento repentino della PaCO₂ in un paziente con I.R.C che non riesce ad essere compensata da meccanismi già in atto e si determina una riduzione del pH. Risolta la causa si ripresenta un quadro di I.R.C. compensata ma spesso con un quadro clinico-funzionale più grave espressione di un danno anatomico-funzionale aggiuntivo.

I polmoni anche in condizioni di normalità presentano un limitato squilibrio tra ventilazione e perfusione (V/Q); nel soggetto con patologie broncopolmonari si osserva una ingravescente e progressiva disorganizzazione di tale profilo. Nelle condizioni di rapporto V_a/Q elevato o infinito gli alveoli sono correttamente ventilati, ma non adeguatamente perfusi o eccessivamente ventilati e normoperfusi (V_a/Q elevato) oppure gli alveoli sono normalmente ventilati e per niente perfusi (V_a/Q infinito) così che non avvengono gli scambi gassosi tra sangue e ambiente alveolare che assicurano il legame dell' O_2 con Hb e la rimozione di CO_2 . Sono associate a V_a/Q infinito l'embolia polmonare e a V_a/Q elevato: lo shock cardiogeno, l'enfisema polmonare, l'ipertensione polmonare e la stenosi della valvola polmonare. La maggior parte di queste condizioni si presentano con ipossia e normocapnia (talvolta anche ipocapnia in condizioni di tachipnea come avviene nell'embolia polmonare).

Ciò avviene perché i centri nervosi del respiro compensano gli alterati livelli ematici di O_2 e CO_2 aumentando la frequenza respiratoria. Nei territori polmonari normalmente ventilati e perfusi si ha un aumento dell'estrazione di CO_2 dal sangue che va a compensare la diminuita diffusione presente nei territori patologici. Al contrario, la diffusione dell' O_2 , non varia più di tanto dato che l'emoglobina viene rapidamente saturata e solo una piccola quota può essere trasportata disciolta nel sangue

Nel rapporto V_a/Q basso o pari a zero gli alveoli sono poco o per nulla ventilati, ma normalmente perfusi condizione nella quale i capillari polmonari si interfacciano con alveoli scarsamente o affatto ventilati o dove viene alterata la diffusione dell'Ossigeno attraverso la membrana alveolo capillare. Le patologie associate a V_a/Q basso sono: BPCO, Asma, Interstiziopatie.

Nelle patologie associate a V_a/Q pari a zero si ha una completa ostruzione responsabile della mancata ventilazione alveolare (assenza di ventilazione) come per lo shunt veno-arteriosi o BPCO, asma, polmonite, edema polmonare e ARDS, fibrosi cistica.

Un quadro di I.R. può essere la conseguenza di eventi che riconoscono differenti meccanismi: sovradosaggio di farmaci (sedativi), insufficiente stimolazione dei neuroni che fanno parte del centro del respiro (ictus cerebrale), deficit funzionali dei muscoli respiratori, marcato deficit restrittivo (fibrosi, patologie gabbia toracica), BPCO in fase avanzata.

Le manifestazioni cliniche legate all'ipossiemia sono: cianosi centrale, $PaO_2 < 60$ mmHg, dispnea spesso latente, aumento della frequenza cardiaca, sintomi neuropsichici simili all'ebbrezza alcolica. Le manifestazioni cliniche legate all'ipercapnia sono difficilmente distinguibili da quelle dell'ipossiemia e non sono in rapporto con l'aumento della $PaCO_2$. I sintomi da valutare sono: le alterazioni del ritmo respiratorio fino allo Cheyne-Stokes (sonno REM dei BPCO), la sintomatologia neuropsichica: acidosi cellulare del tessuto nervoso, le turbe sensitivo-sensoriali: (difficoltà di lettura e scrittura dei BPCO) e l'ippocratismo digitale con l'osteoartropatia ipertrofica.

Dott. Alfonso Maria Altieri, Dirigente U.O.C. di Broncopneumologia , Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: alfoalt@tin.it

Le Malattie Sistemiche, il Cuore, il Polmone

G. Munafò

Le Malattie Respiratorie e le Malattie Cardiache da sempre hanno parte fondamentale nella Storia della Medicina. Il Cuore e il Polmone hanno in comune il "Respiro" e il sintomo principale nei pazienti respiratori e cardiaci è lo stesso: la Dispnea.

Storicamente, l'importanza del "soffiare" era ben percepita dagli antichi: infatti da un soffio "buono" (da parte degli angeli!), secondo Botticelli, nasceva addirittura...Venere. Invece un soffio "cattivo" e cioè praticato con difficoltà determina "azo": cioè l'etimologia greca che darebbe origine alla parola "asma". In realtà i medici greci e romani non distinguevano fra i termini "dispnea" e "asma" e l'asma, quale noi la intendiamo, non era considerata quale malattia nel senso completo e moderno del termine, ma quasi come "condizione" o sintomo. A questo proposito vedasi Aulo Cornelio Celso (De Artibus. I secolo d.C.) e Claudio Galeno (II secolo d.C.).

Sappiamo d'altronde oggi che, sia la Patologia Cardiaca che la Patologia Polmonare, inducono manifestazioni sistemiche e a carico di altri organi e sistemi (Fegato, Rene, Encefalo in primo luogo) e viceversa sappiamo che le Patologie Sistemiche hanno conseguenze su Cuore e Polmone.

Sono molte d'altronde le Patologie Sistemiche e le Patologie d'organo che hanno conseguenze *sia* sul Cuore *che* sul Polmone: fra queste rivestono un ruolo importante le Malattie del Rene, le Malattie del Fegato, le Malattie Neurologiche, le Malattie Reumatiche, le Malattie Iatrogene. Noi ci soffermeremo in particolare sulle Alterazioni Metaboliche per le interrelazioni complesse che esse contraggono con la Patologia Cardiaca e Polmonare.

Paradigmatica di queste complesse interrelazioni è la Sindrome Metabolica. Sinonimi della Sindrome Metabolica sono la Sindrome X, la sindrome da insulino-resistenza (termine limitativo), la Sindrome di Reaven e l'acronimo CHAOS (Coronary artery disease, Hypertension, Adult onset diabetes, Obesity, and Stroke), acronimo quest'ultimo usato prevalentemente in Australia.

Definizione di Sindrome Metabolica.

Nel 2005 l'International Diabetes Federation ha definito i seguenti criteri diagnostici per identificare la patologia ovvero la presenza di 2 dei seguenti disordini:

1. Glicemia a digiuno: oltre 100 mg/dl
2. Ipertensione arteriosa: oltre i 130/85 mm Hg o terapia ipotensivante;
3. Ipertrigliceridemia: oltre i 150 mg/dl;
4. Ridotto colesterolo HDL: 40 mg/dl nei maschi, 50 mg/dl nelle femmine o terapia ipolipemizzante..

Ai suddetti disordini, si aggiunge quale importante fattore di rischio, l'età (determinante dai 45 anni negli uomini e dai 55 nelle donne).

Il ruolo dell'Obesità

Questi disordini, nella Sindrome Metabolica, sono associati a una circonferenza vita oltre i 94 cm nei maschi e 80 cm nelle femmine per i pazienti di etnia Europide (i parametri infatti variano in base al gruppo etnico di appartenenza).

Già il francese Jean Vague d'altronde, nel 1947, osservò che l'*obesità di tipo androide*, distribuita nelle parti superiori del corpo, è la più pericolosa mentre l'*obesità di tipo ginoide*, caratterizzata da un accumulo nella zona inferiore, in particolare nella regione gluteo-femorale, è un minore fattore di rischio cardiovascolare.

Valutazione del paziente obeso

L'IMC (Indice di Massa Corporea) permette una valutazione oggettiva dell'Obesità, nonostante alcune critiche alle quali si presta. L'IMC si calcola dividendo il peso espresso in chilogrammi per altezza espressa in metri al quadrato (kg/m²).

- L'IMC si dovrebbe attestare ad un valore che oscilla fra i 18,5 e i 25.
- Una volta raggiunto il valore di 25 la persona viene definita come in soprappeso.
- Superato il valore di 30 si rientra nel termine "obeso".

E analogamente a quanto suddetto, anche secondo i CDC (Centers for Disease Control and Prevention) di Atlanta la definizione di Obesità è la seguente:

BMI Weight Status

- Below 18.5 Underweight.
- 18.5 – 24.9 Normal or Healthy Weight.
- 25.0 – 29.9 Overweight.
- 30.0 and Above Obese.

Dall'Obesità dipende inoltre, l'eccessiva produzione di alcune citochine prodotte dagli adipociti; in particolare rivestono un ruolo rilevante:

- TNF-alfa (Tumour Necrosis Factor), che provoca insulino-resistenza (uno dei determinanti della Sindrome Metabolica).
- Interleuchina-6 provoca l'attivazione di processi infiammatori. Provoca insulino-resistenza attivando SOCS-3 (soppressore della trasduzione del segnale citochinico, ed in particolare del segnale mediato dall'insulina).
- Adiponectina ha azione diretta insulino-sensibilizzante sul fegato, è inversamente correlata all'insulino-sensibilità periferica e svolge azione anti-infiammatoria in antagonismo diretto rispetto a TNF-alfa e interleuchina-6.

Ruolo dell' Insulino-resistenza nella Sindrome Metabolica

L'Insulino-resistenza è fattore fondamentale nella Sindrome Metabolica. Essa provoca molte delle alterazioni caratteristiche di questa patologia:

- In primo luogo, alterazioni del profilo lipidico; in particolare con la modificazione della fisiologica soppressione del rilascio di acidi grassi da parte del tessuto adiposo, nella fase post-prandiale, quindi con maggiore disponibilità di precursori e quindi con un aumento della sintesi di LDL.
- Inoltre ridotta attività delle lipoproteinlipasi di origine endoteliale.

- Trombofilia (con iperattività piastrinica, incremento dei livelli plasmatici di precursori trombinici, della trombina e del D-dimero).
- Disfunzione endoteliale (riduzione dei vasodilatatori fisiologici, quali ossido nitrico e prostaciline, e aumento dei fattori ad azione pro-aggregante e vasocostrittrice, quali l'endotelina-1).
- Stimolazione dei fattori di crescita, come l'insulin-like growth factor-1, che induce vasocostrizione periferica.

Ipertensione Arteriosa e Sindrome Metabolica

La Pressione Arteriosa si associa alla Sindrome Metabolica; essa viene attualmente classificata, secondo l'European Society of Hypertension, 2013) in:

- Ottimale (< 120/80)
- Normale (Sistolica 120/129 e/o Diastolica 80/84)
- Normale Alta (Sistolica 130/139 e/o Diastolica 85/89)
- Ipertensione di Grado 1 (Sistolica 140/159 e/o Diastolica 90/99)
- Ipertensione di Grado 2 (Sistolica 160/179 e/o Diastolica 100/109)
- Ipertensione di Grado 3 (Sistolica ≥ 180 e/o Diastolica ≥ 110)
- Ipertensione Sistolica Isolata ≥ 140 (con Diastolica < 90)

Stile di vita e Sindrome Metabolica

La Sindrome Metabolica è in genere associata a uno stile di vita caratterizzato da sedentarietà, alimentazione scorretta e conseguente obesità. Essa porta a un alto rischio di patologia, in particolare in ambito cardiovascolare, con incremento di Infarto Miocardico e Vasculopatie Cerebrali.

Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari con una Dieta Mediterranea

Sono note da tempo evidenze sull'importanza della Dieta Mediterranea nella Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari. Nuove conferme di questo dato si hanno da diversi studi. Di recente (Aprile 2013) è stato pubblicato uno Studio interessante a questo proposito sul New England Journal of Medicine. In questo Studio randomizzato i partecipanti furono assegnati a una Dieta Mediterranea supplementata con olio extra vergine di oliva o noci; essi ebbero un'occorrenza di eventi cardiovascolari significativamente inferiore ai pazienti sottoposti a semplice dieta a basso tenore di grassi.

Sindrome Metabolica e Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno

Anche in questo campo, sono note da tempo evidenze sull'associazione tra Sindrome Metabolica e Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno, a conferma dello stretto legame tra Patologia Sistemica, Patologia Polmonare e Patologia Cardiaca. Il legame metabolico che unisce le alterazioni sistemiche e le alterazioni dei due organi dei quali ci stiamo occupando in particolare, è di particolare interesse, sia per la nosografia attuale, sia per i risvolti di ricerca scientifica che ha anche riguardo agli sviluppi sull'Infiammazione Sistemica e sui Markers Biologici.

G. Munafò – "ECM Cuore Polmone 2016"

Un riferimento importante a questo proposito, è lo Studio pubblicato di recente sul New England Journal of Medicine da Surendra K. Sharma et al. (Dicembre 2011). Dallo Studio, molto interessante, viene confermato come la ventilazione notturna con CPAP, nei pazienti affetti da OSAS e Sindrome Metabolica, sia in grado di *migliorare le anomalie metaboliche* e abbassare la Pressione Arteriosa.

Conclusioni

I rapporti tra Cuore e Polmone sono molto stretti, in campo fisiologico e in campo patologico.

Nuovi studi si sono occupati dell'Infiammazione presente nella BPCO e dei rapporti tra questa e la patologia sistemica. Nei rapporti complessi tra Cuore, Polmone, Malattie Sistemiche, ha un ruolo importante la Sindrome Metabolica caratterizzata da Glicemia a digiuno oltre 100 mg/dl, Iperensione arteriosa oltre i 130/85 mm Hg , Ipertrigliceridemia oltre i 150 mg/dl, ridotto colesterolo HDL, associati a una circonferenza vita oltre i 94 cm nei maschi e 80 cm nelle femmine.

Benefici si hanno da modifiche dello stile di vita e dall'alimentazione corretta (Dieta Mediterranea in particolare). La Sindrome Metabolica può essere associata a Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno e in questi pazienti la ventilazione notturna con CPAP, è in grado di migliorare le anomalie metaboliche e abbassare la Pressione Arteriosa.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Adler I, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.

Alexander CM, Landsman PB, Grundy SM. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 246-50.

Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 1-15.

Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-41.

Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010; 28: 2161-8.

Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2002; 288: 1985.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.

Salas-Salvadó J, Fernandez-Ballart J, Ros E, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2449-58.

Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189-96.

Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D et al. CPAP for the Metabolic Syndrome in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2277-86.

Prof. Giuseppe Munafò, già Primario Pneumologo Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma
Docente del Corso di Malattie Polmonari Interstiziali della II Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università di Roma "Sapienza".

Per la corrispondenza: giuseppe.munafò@gmail.com

Il ripristino di una funzione quasi esclusiva della specie umana: l'opposizione del pollice

P. Ortensi

L'opposizione del pollice è l'azione con la quale si posiziona il pollice ruotato ed abdotto contrapponendolo alle dita lunghe e preparandolo alla presa sia essa di forza o di precisione. (Foto 1)



Foto 1

Il pollice opponibile è prerogativa quasi esclusiva della specie umana. Alcuni primati ne sono dotati ed anche alcuni marsupiali: oranghi, gorilla, scimpanzé, bonobo, il mandrillo inoltre la tupaia, l'opossum ed altri sono in grado di contrapporre il pollice alle altre dita. Solo nell'uomo tuttavia è presente questa funzione con le caratteristiche di forza e precisione che hanno permesso la fabbricazione di utensili complessi con diversi materiali.

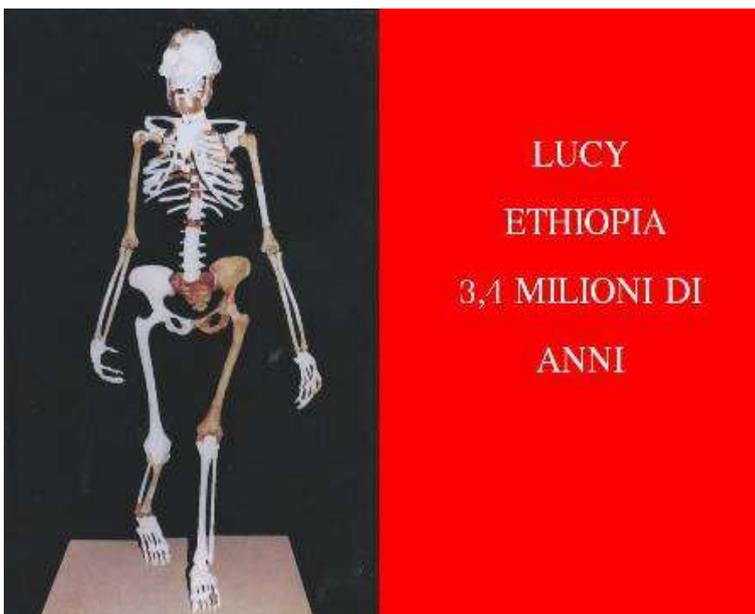


Foto 2

Gli studi atti a dimostrare la presenza della opposizione del pollice in reperti fossili di ominidi vertono sull'esame della articolazione trapezio-metacarpica e si avvalgono di evidenze morfologiche. L'esame delle trabecole ossee del 1° metacarpo inoltre documentano le forze agenti sull'osso in relazione al carico funzionale, dimostrando la funzione della presa in opposizione.

L'ominide Lucy (Foto 2) australopiteco afarensis fu trovata

nel 1974 nella regione di Afar in Etiopia e si ritiene sia vissuta 3.4 milioni di anni fa. La scoperta fu merito di Donald Johanson e della sua squadra, il nome le venne dato con riferimento alla canzone dei Beatles successo di quegli anni (Lucy in the sky with diamonds). Era alta 120 cm, pesava 25-30 Kg, aveva circa 20 anni al momento della morte ed aveva il pollice opponibile.

L'omo habilis (vissuto da circa 2,5 a 1,5 milioni di anni fa) era in grado di fabbricare utensili con diversi materiali. L'evoluzione dell'uso delle mani e lo sviluppo intellettuale che ne consegue, risultano legati alla stazione eretta con la quale perdono la funzione di appoggio nella deambulazione e si specializzano nella "presa"¹⁻². L'uomo pensa perché ha la mano, diceva Anassagora nel V secolo a.C., avendo già intuito il nesso esistente fra le funzioni intellettive umane e la manualità. Molti secoli dopo (1950) i neurologi canadesi Wilder Penfield e Theodore Rasmussen del Montreal del Neurological Institute, Quebec, Canada, a seguito di studi sulla funzione e la topografia corticale eseguiti principalmente su soggetti epilettici, dimostrarono la grande estensione dell'area occupata dalla mano nella corteccia cerebrale sensitiva e motoria. Essi rappresentarono la scoperta nel loro "Homunculus", una sorta di caricatura del corpo umano le cui proporzioni sono rese in ragione dello spazio occupato sulla corteccia. Ne risulta un essere con mani, e pollici in particolare, enormi a dimostrazione della loro grande importanza nell'economia del corpo umano e della notevole disponibilità di neuroni dedicati e quindi possibilità di apprendere, memorizzare schemi di movimento, sentire e ricordare al tatto.



Per opposizione si intende il movimento del pollice con cui esso dalla posizione di riposo della mano si prepara alla presa (Foto 3). Si tratta di un movimento complesso che può essere scomposto in azioni più semplici: **l'abduzione** che avviene a livello della articolazione Trapezio-Metacarpica, **la pronazione** che avviene su di un asse che attraversa il centro della TM, **la flessione** che avviene sulla TM Metacarpo-falangea, Interfalangea.

Foto 3

Essa impegna principalmente la muscolatura intrinseca tenere in particolare APB (abduktore breve del pollice), l'OP (opponente del pollice) FPB (flessore breve del pollice) ADP (adduttore del pollice).

L'importanza dell'opposizione del pollice è tale che in un lavoratore manuale la perdita della funzione del pollice della mano dominante comporta una invalidità del 100%. Grandi sforzi ideativi sono stati fatti per ripristinare la funzione dell'opposizione persa per traumi, malattie o assente in situazioni malformative come agenesia o ipoplasia del pollice (foto 4).

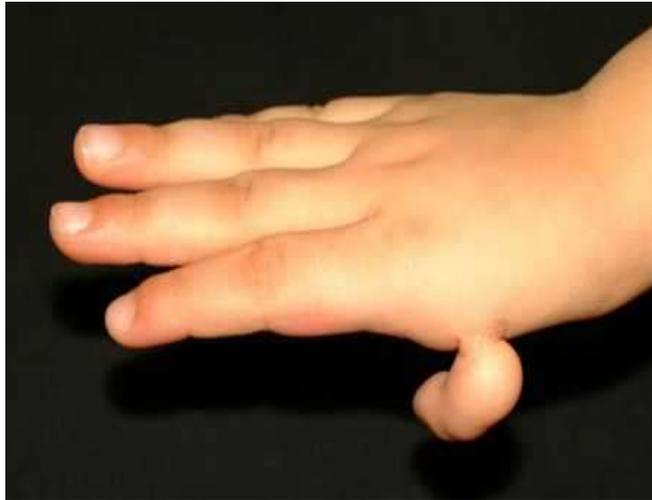


Foto 4

Il tema è estremamente vasto e comprende tecniche come la pollicizzazione del 2° dito³ (Foto 5) e il trapianto di un dito del piede pro pollice (1° o 2°) strada aperta da Morrison 1980⁴ ed in generale tecniche che agendo a vari livelli, sono finalizzate al recupero della opposizione.

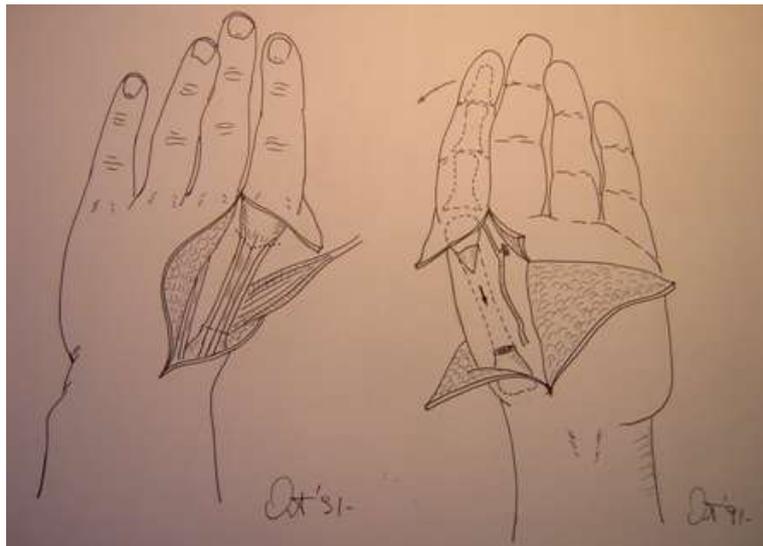


Foto 5

OPPONENTEPLASTICA

Di seguito si descrivono alcune tecniche di ripristino della funzione di opposizione del pollice denominate “Opponenteplastica”. Si ottiene lo scopo mediante trasferimento tendineo palliativo. Si tratta di una procedura con la quale si modifica la funzione di un muscolo trasferendo il suo punto di inserzione anatomico allo scopo di vicariare una funzione muscolare persa o assente. E' così che l'azione di un muscolo varia il suo effetto al punto che un flessore può diventare un estensore, ne consegue una modifica dello scema corporeo corticale che, di solito, si integra facilmente.

L'indicazione a questo tipo di interventi è vasta e riguarda lesioni muscolo – tendinee altrimenti irreparabili (per traumi, artrite reumatoide, esiti di chirurgia oncologica demolitiva), lesioni neurologiche. Essa deve essere posta tenendo conto dei criteri che sono stati stabiliti in 5 punti dal padre della chirurgia della mano S. Bunnell⁵ (Foto 6)

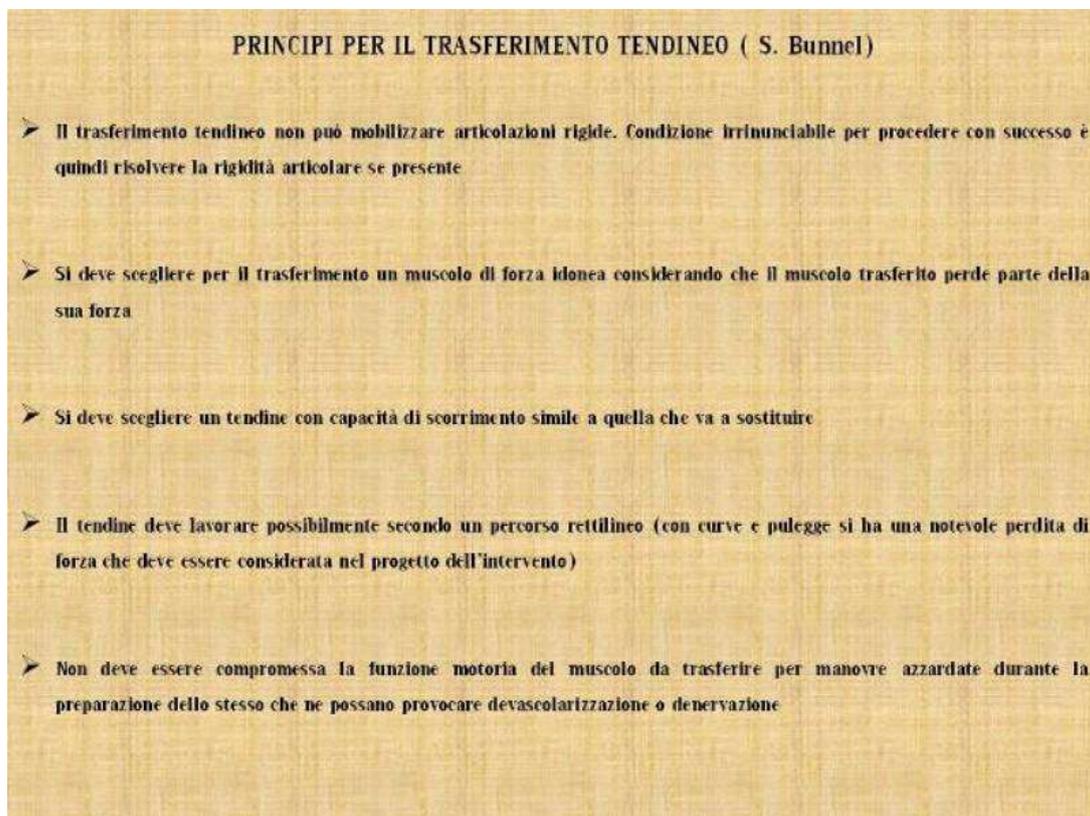


Foto 6

Nella tabella (foto 7) i principali trasferimenti tendinei per opponenteplastica.



Foto 7

Si presentano di seguito alcune comuni tecniche usate per il ripristino dell' opposizione che vanno genericamente sotto il nome di opponenteplastica.

La tecnica di Camitz⁶ che utilizza il tendine palmare gracile, allungato con un tratto di fascia palmare in continuità, trasposto con tragitto sottocutaneo sulla cuffia MF del pollice al fine di ripristinare l'opposizione (foto 8).

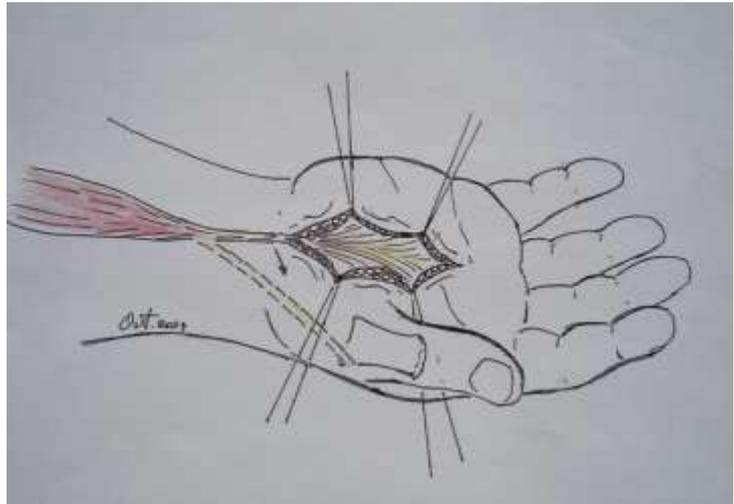


Foto 8

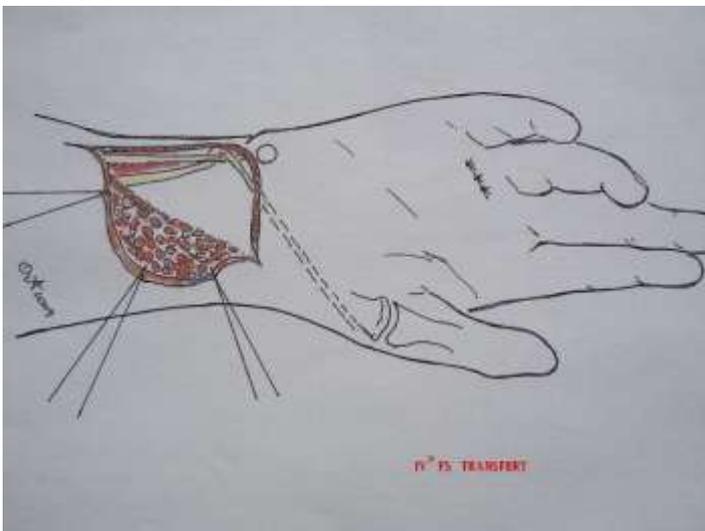


Foto 9

La trasposizione del Fs 4[^] dito secondo Royle-Thompson⁷ (foto 9) tecnica per quale si utilizza come motore il tendine flessore superficiale del quarto dito trasposto passandolo sotto il FUC con funzione di puleggia e quindi fissato sulla cuffia MF del pollice. Queste procedure potrebbero essere ad esempio utilmente impiegate in una paralisi della muscolatura tenare a seguito di una sindrome del tunnel carpale dépassé (foto 10).



Foto 10



Foto 11



Foto 12

La tecnica di Huber⁸ (foto 11) tecnica in cui come motore viene utilizzato il muscolo abductore del 5° dito staccato dalla sua inserzione distale e trasposto sulla cuffia MF del pollice è stata utilizzata in una sindrome malformativa (Holt Oram)⁹. Questa procedura risulta particolarmente adatta in situazioni di ipo-agenesia della muscolatura tenare (come nel caso riportato) perché oltre a fornire un “motore” per l’opposizione, produce un risultato estetico “riempiendo” la regione tenare (foto 12).

CONCLUSIONI

Si ribadisce l’importanza della capacità del pollice di opporsi alle altre dita. In tal modo la mano può agire come una pinza. Questa funzione, non esclusiva della specie umana ma solo dell’uomo capace di abilità e precisione è stata sicuramente determinante nel cammino evolutivo rendendo possibile la realizzazione di utensili sempre più complessi e favorendo lo sviluppo intellettuale e di aree specifiche della corteccia cerebrale. Grandi sforzi ideativi sono stati fatti per escogitare tecniche chirurgiche atte al ripristino di questa fondamentale funzione quando venga persa per patologie traumatiche e non o sia assente per malformazioni. L’importanza della manualità resta determinante anche nel nostro tempo in cui sembra aver perso terreno rispetto all’attività intellettuale pura e si può considerare sempre in evoluzione, con l’avvento dell’era informatica compare ad esempio un nuovo uso del pollice utilizzato per usare le tastiere degli smartphone nel quale giovani e giovanissimi eccellono per velocità e precisione¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Skinner MM, Stephens VB, Tsegsai ZJ, et al. Human evolution. Human-like hand use in *Australopithecus africanus*. *Science* 2015; 347: 395-9.
2. University of Kent, School of Anthropology and Conservation, Dr Matthew Skinner. https://www.kent.ac.uk/sac/staff-profiles/profiles/biological-anthropology/academic-staff/skinner_matthew.html.

3. Gosset J. La pollicization de l'index (Technique Chirurgicale). J Chir 1949; 65: 403-11.
4. Morrison WA, O'Brien BM, MacLeod AM. Thumb reconstruction with a free neurovascular wrap-around flap from the big toe. J Hand Surg Am 1980; 5: 575-83
5. Boyes J. H. Bunnell's Surgery of the Hand. 5th edition. Philadelphia: Lippincot, 1970.
6. Camitz H. Über die Behandlung der Oppositionslähmung. Acta chir Scand 1929; 65: 77.
7. Royle ND. An operation for paralysis of the intrinsic muscle of the thumb. JAMA 1938; 111: 612-3.
8. Huber E. Hilfsoperation bei median Uslähmung. Dtsch Arch Klin Med 1921; 136: 271.
9. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. Br Heart J 1960; 22: 236-42.
10. Mandolesi A. Il pollice digitale, nuova tappa dell'evoluzione cyber cultura. Corriere della sera 26 sett. 2013 (modificata 30 sett. 2013).

Pietro Ortensi, Specialista in chirurgia della mano, Roma

Per la corrispondenza: dportensi@virgilio.it

Conferenza

1 marzo 2016

Tecniche neuro-emozionali in ginecologia e ostetricia

T. Rivkina

La PsicoNeuroEndocrinolImmunologia (PNEI) è ormai entrata a pieno titolo all'interno del paradigma medico contemporaneo. E come potrebbe essere altrimenti. Tutti noi siamo ben consapevoli di come l'asse psico-neuro-endocrinoimmunologico sia una realtà ove i rispettivi componenti interagiscono continuamente tra di loro. In ginecologia queste interazioni sono ancora più evidenti, importanti e rilevatrici di problematiche patologiche. L'integrazione tra i 4 sistemi dal punto di vista biochimico avviene in particolare attraverso le molecole messaggere (citochine, ormoni, neurotrasmettitori e fattori di crescita). Qualunque organismo è continuamente attraversato da un enorme quantità di tossine: esogene (batteri, virus, tossine alimentari, fattori di inquinamento ambientale, molecole farmacologiche di sintesi, ecc.), tossine endogene (prodotti intermedi dei diversi metabolismi, catabolismi finali, ecc.). L'organismo d'altronde è un sistema di flusso in equilibrio dinamico, un equilibrio che cambia in continuazione, si adatta alle diverse circostanze, agli attacchi interni ed esterni, per mantenere la propria individualità.

Se i fattori tossinici non sono particolarmente virulenti e se i sistemi emuntori (intestino, fegato, apparato respiratorio, apparato tegumentario ed apparato urinario) sono efficienti, quei fattori potenzialmente pericolosi attraversano l'organismo senza determinare alcuna interferenza alla sua omeostasi, che resterà nella condizione di equilibrio, cioè in salute. Se viceversa, o perché la tossina è particolarmente aggressiva, o perché i sistemi di drenaggio emuntoriale non sono sufficienti, si determina una alterazione dell'equilibrio, l'organismo cercherà di compensare innescando meccanismi supplementari di tipo autodifensivo: le malattie. In sostanza le malattie sono l'espressione della lotta dell'organismo contro le tossine, al fine di neutralizzarle ed espellerle; ovvero sono l'espressione della lotta che l'organismo compie per compensare i danni provocati dalle tossine. Ad esempio, in ginecologia, se il livello ormonale è equilibrato il nostro organismo emana salute. Al contrario, uno squilibrio ormonale causato da i più svariati motivi diviene origine di ben conosciute malattie e dell'invecchiamento precoce. L'obiettivo della riprogrammazione PNEI utilizzando la Medicina Fisiologica di Regolazione è quello di riportare la cellula alla sua omeostasi. K2F ed Endocrinotox 3 rappresentano i farmaci di base per l'equilibrio dell'asse neuro-endocrino femminile: 1.Regolazione della sintesi degli ormoni del Timo (potenziamento immunitario). 2. Regolazione della sintesi di cortisolo e catecolamine (maggiore resistenza allo stress). 3.Stimolazione della sintesi di ormoni sessuali. 4. Regolazione della risposta insulinemica (alterata in condizioni dello stress). 5.Regolazione degli ormoni tiroidei (alterati in condizioni di stress). 6.Stimolazione della funzione gonadica femminile. Con gli ormoni omeopatizzati non si opera nel senso di una

supplementazione di un deficit ormonale, ma piuttosto in termini di fine regolazione. Essi funzionano fornendo un'informazione capace di attivare meccanismi di autoregolazione. L'ormone omeopatizzato compensa squilibri causati da lievi alterazioni nella concentrazione fisiologica del corrispondente ormone. La concentrazione presente nel farmaco è nell'ordine di picogrammi/ml (corrispondente alla diluizione 4CH) e nanogrammi (corrispondente alla diluizione omeopatica D6). Anche lo stato psico-emozionale è un elemento determinante lo stato della nostra salute ed è in relazione in buona parte alla qualità e quantità di citochine che vengono prodotte.

È stato dimostrato che la depressione è il fattore più dannoso per il sistema immunitario. Il secondo fattore che provoca soppressione del sistema immunitario e che sta alla base di quasi ogni malattia è lo stress cronico: inevitabilmente provoca un basso livello di energia che è causa di carenza energetica anche a livello cellulare. Se le cellule si chiudono per conservare l'energia all'interno, l'ossigeno e le sostanze nutritive non le penetrano. Così le "centrali elettriche", i mitocondri, vengono tenute in uno stato di carenza permanente. Se si spengono i mitocondri si spengono anche le cellule, si spegne anche il corpo. Se l'ipotalamo smette di inviare il segnale di pericolo quando non dovrebbe e le cellule in modalità di stress si aprono, ecco che grazie al sistema immunitario l'organismo ritrova la sua omeostasi. Anche i pensieri controllano la nostra biologia. L'energia del pensiero può attivare oppure inibire le proteine che attivano le funzioni della cellula attraverso i meccanismi dell'interferenza costruttiva o distruttiva. I pensieri hanno profondi effetti sul comportamento e sui geni, ma soltanto se sono in armonia con la programmazione subconscia.

Esistono diverse metodiche che permettono di guarire l'Anima e il corpo. Ma il metodo più veloce è collegato alle emozioni. Ogni emozione in un organismo umano ha le sue vie di diffusione e tropismo verso determinati meridiani e come conseguenza verso gli organi collegati con esso. Per esempio, l'emozione della preoccupazione danneggia il meridiano dello stomaco e, come conseguenza, può danneggiare, oltre i seni paranasali, la ghiandola tiroidea e quelle paratiroidee, per quanto ci riguarda, le mammelle, le ovaie, i testicoli, ecc. Perciò, se riusciamo a risolvere questa emozione, gli organi collegati guariscono. Anche i Fiori di Bach sono un ausilio per rimuovere i blocchi energetici che sono alla base dell'alterata risposta della cellula all'azione dei neuro-trasmittitori. I Fiori di Bach agiscono nel modo seguente: 1. Rilasciano l'energia bloccata e soppressa. 2. Rimuovono e neutralizzano modelli bioenergetici negativi. 3. Aumentano ed equilibrano la bioenergia umana. Con i Fiori di Bach si agisce contemporaneamente sui moventi eziologici psichici e sulle somatizzazioni. In conclusione l'equilibrio PNEI rappresenta la garanzia del nostro benessere, dell'allegria, del buon umore e delle nostre vittorie e successi durante le nostre giornate.

Dott.ssa Tatiana Rivkina, Medico Chirurgo

Per la corrispondenza: tania.rivkina@gmail.com

Simposio

8 marzo 2016

L'anestesia e la terapia intensiva agli albori del terzo millennio

MODERATORE: Riccardo Barchetta

L'anestesia e la terapia intensiva agli albori del terzo millennio

R. Barchetta, F. Candidi, F. Turani

Cos'è l'anestesia

L'Anestesia e più in generale le procedure anestesiológicas sono l'insieme di metodiche che permettono di abolire il dolore e le altre sensazioni spiacevoli e contemporaneamente consentono il mantenimento delle funzioni vitali ed il loro monitoraggio durante l'intervento chirurgico. Diverse sono le tecniche di anestesia utilizzabili ma schematicamente si possono distinguere due grandi categorie: anestesia generale e loco-regionale.

L'anestesia generale

Si ottiene somministrando per via endovenosa e/o per via inalatoria varie combinazioni farmacologiche con l'obiettivo di abolire la coscienza e la percezione del dolore.

L'anestesia determina uno stato di "incoscienza indotta e controllata": ciò significa che il cervello si "addormenta", i muscoli si rilassano e al risveglio non si avrà alcun ricordo dell'operazione. Durante l'anestesia generale il paziente è costantemente monitorato mediante strumenti che controllano la respirazione, la pressione sanguigna, la funzione cardiaca e lo stato di ossigenazione del sangue ed in alcuni specialistici il monitoraggio sarà ancora più avanzato. Nella maggior parte delle anestesie generali sarà necessario, per assicurare la ventilazione e la respirazione, il posizionamento di un tubo endotracheale e la ventilazione meccanica.

L'anestesia loco-regionale

Il dolore è trasmesso dalla periferie al S.N.C. attraverso i nervi sensitivi, quindi se si bloccano le afferenze della parte del corpo che da esse sono innervate diventano insensibili. Ciò viene attuato iniettando nella zona perineurale una soluzione con anestetico locale.

Gli anestetici locali possono essere somministrati secondo varie tecniche. Seguendo uno schema che, dalla periferia dell'organismo va al centro, segue le vie del dolore e che comprende aree tributarie sempre più ampie, si possono avere i seguenti tipi di anestesia:

- topica, o per contatto: l'anestetico viene posto in contatto con cornea, mucose, cute integra);
- infiltrazione: si ottiene iniettando l'anestetico nel tessuto sottocutaneo e determinando un blocco delle terminazioni nervose libere e dei più piccoli rami dei nervi afferenti per le sensazioni dolorifiche);
- blocco nervoso periferico: l'anestetico viene iniettato in vicinanza del nervo (per es., mediano, ulnare, sciatico) o del plesso nervoso (per es. il plesso brachiale);
- blocco nervoso centrale (subaracnoideo o peridurale): l'anestetico viene posto nelle immediate vicinanze del midollo spinale.

Anestesia: errore e sicurezza

La moderna anestesia si pone l'obiettivo di essere aderente ai bisogni reali del paziente durante tutto il decorso perioperatorio, sia in termini di adeguatezza, rispondendo alle nuove sfide che i più avanzati percorsi chirurgici pongono, che in termini di sicurezza per il paziente.

Il problema degli errori in anestesia è legato indissolubilmente a quello della sicurezza. Poiché, come riporta "To Err is Human", la sicurezza è un primo fondamentale passo nel miglioramento della qualità dell'assistenza, è comprensibile quanto l'importanza di quest'argomento sia avvertita a livello professionale e sociale.

L'anestesia può essere ritenuta una attività rischiosa? Secondo la Normal Accidents Theory (NAT) la risposta potrebbe essere affermativa: l'anestesia rappresenta un sistema complesso; più un sistema è complesso più è propenso ad incorrere in errori. Questi ultimi sono dunque inevitabili/accettabili in un simile sistema.

I dati statistici relativi al 1997 sulla mortalità intraospedaliera negli Stati Uniti rivelano che, su più di 33,6 milioni di pazienti ammessi in ospedale, un numero stimato tra 44.000 e più di 98.000 è morto per errore medico. Ciò vuol dire che, anche riferendosi alla stima più ottimistica, le morti per evento avverso prevedibile superano quelle per incidente stradale o cancro del seno.

I dati del National Institute of Medicine relativi a problematiche anestesilogiche dimostrano comunque che la mortalità direttamente correlabile ad anestesia è diminuita nella seconda metà del secolo scorso da 1 su 5.000 a 1 su 300.000 casi. Questo trend è confermato da quanto rilevato in gruppi di trattamento specifici: nell'ambito della mortalità peripartum, per esempio, quella correlabile ad anestesia è scesa dal 50% all'1% di tutte le morti in questo gruppo.

In base ai dati sulla mortalità l'anestesia può essere quindi ritenuta un'attività sicura, in cui, pur permanendo una rischiosità intrinseca, gli incidenti possono essere prevenuti grazie ad un corretto management ed il lavoro può essere svolto con livelli di performance più che accettabili.

Sebbene importanti, i dati sulla mortalità forniscono una rappresentazione parziale della qualità dei servizi erogati; un quadro più completo richiede anche i dati riferiti ad aspetti organizzativi, processi di cura, outcome.

I dati dell'ASA Closed Claims Project, riferiti all'outcome negli incidenti in anestesia dal 1990, hanno mostrato un outcome di morte o danno cerebrale nel 31% dei casi; il fattore precipitante è stato un evento respiratorio nel 45% dei casi, più precisamente ventilazione inadeguata (7%), intubazione esofagea (7%), o intubazione difficile (12%). Il danno nervoso da posizione, ma anche da anestesia regionale, ha rappresentato, con il 21% dei casi, il secondo outcome in ordine di frequenza. Il German Anesthesia Outcome Database ha evidenziato come il 22% delle procedure in anestesia si sia accompagnato ad incidenti, eventi avversi o complicanze. Un'analisi condotta in Inghilterra sulle richieste di risarcimento presentate a carico del Sistema Sanitario Nazionale contro anestesisti ha indicato l'implicazione dell'anestesia regionale nel 44% dei casi, sebbene questa rappresenti meno del 10% del carico di lavoro dell'anestesia.

Esistono dunque settori dell'anestesia che richiedono ancora attenzione, per cui il miglioramento della sicurezza dei pazienti deve proseguire; questo rimane comunque un processo senza fine, e si dovrebbe considerare ogni paziente che ha subito un danno da anestesia un paziente di troppo.

Cosa si può fare per promuovere la sicurezza del paziente? La risposta a questa domanda può essere articolata in quattro punti: dedicare attenzione alla sicurezza, riportare ed analizzare gli errori, incorporare principi di sicurezza, migliorare il lavoro di team e la comunicazione. E' essenziale stabilire a priori una "cultura della sicurezza". Come precedentemente detto, la sicurezza è un primo fondamentale passo nel miglioramento della qualità dell'assistenza. L'eccellenza clinica non può essere perseguita solo attraverso la conoscenza medica; hanno importanza anche i fattori umani e l'organizzazione dei sistemi di cura. L'esperienza clinica è necessaria ma insufficiente per la sicurezza del paziente: contano anche cooperazione, comunicazione e coordinazione. Il report e l'analisi degli errori sono processi fondamentali per monitorare la qualità; essi devono avere criteri non punitivi: lo scopo è quello di imparare dagli errori e migliorare, non di giudicare.

La standardizzazione di procedure, tecniche e strumenti consente di effettuare attività simili con le medesime modalità, indipendentemente dal personale coinvolto. Si deve incoraggiare l'uso di algoritmi preimpostati e checklist. Tale metodologia, inoltre, consente di fare comparazioni e ottenere quindi una valutazione dei processi.

I nuovi devices per l'intubazione tracheale: i videolaringoscopi

L'intubazione endotracheale in sala operatoria ed in terapia intensiva o in generale quando sia necessario assicurare una via sicura di protezione delle vie aeree e per la ventilazione meccanica è una procedura difficile e viene spesso associato a complicanze potenzialmente letali.

Negli ultimi anni, gli sviluppi compiuti in questo ambito hanno inciso profondamente sulla gestione delle vie aeree nelle procedure anestesologiche, in rianimazione e d'emergenza. Appositamente studiate per il complesso ambito delle vie aeree imprevedibilmente difficili, le soluzioni di videolaringoscopia offrono la possibilità di ridurre al minimo le complicanze e, al contempo, di creare condizioni di visibilità ottimali.

L'esigenza di utilizzare devices diversi dal laringoscopio tradizionale ha origine da specifiche e peculiari esigenze: superare una prevista difficoltà nella intubazione secondo i

classici indici predittivi (Mallampati 3-4, distanza interincisiva ridotta, escursione atlanto-occipitale limitata, etc); affrontare con relativa sicurezza una prevista intubazione difficoltosa in generale ed in ambiti specifici quale quello della chirurgia ORL oppure maxillo-facciale, come pure nelle situazioni di emergenza urgenza intra ed extra-ospedaliera

I principi ispiratori delle varie tecniche di video laringoscopia sono improntati alla filosofia del "looking around the corner", ovvero ottenere un accesso ottico, pur mediato, all'aditus ad laringem senza la necessità di allineare fisicamente le strutture anatomiche classicamente coinvolte nella laringoscopia diretta. In questo modo quasi sempre la visione laringoscopica viene migliorata rispetto alla tecnica diretta, assecondando nel contempo la naturale conformazione delle strutture oro-faringo-laringee, e svincolandosi dalla classificazione prognostica di Cormack e Lehane delle linee guida. Ulteriori importanti goals possono essere raggiunti in tema di didattica, in campo di intubazioni difficili e nell'ambito dell'emergenza extraospedaliera.

Di contro, è corretto considerare la necessità del costante uso di mandrini preformati, finalizzati a superare la naturale curvatura delle strutture anatomiche che abbiamo visto essere conservata. Inoltre, un piccolo ma congruo periodo di addestramento è necessario, onde sviluppare gli specifici skills ed evitare lo scoraggiamento che può derivare da un iniziale aumentato numero di fallimenti rispetto alla laringoscopia diretta, o peggio ancora da lesioni delle vie aeree.

Il videolaringoscopio normalmente consiste in un visore (LCD, monitor esterno o sistema ottico a prismi) incorporato o no nel manico, di una lama unica oppure intercambiabile.

Il videolaringoscopio riduce al minimo la forza di trazione necessaria per la corretta introduzione della lama, il visore permette il "look around the corner" in maniera chiara e luminosa. Il sistema di visione può essere orientabile, la lama può essere unica, regolabile o no, con o senza coprilama monouso, oppure intercambiabile, fatta eccezione per l'Airtraq® che è un sistema monouso integrato lama-visore con diverse misure.

Attualmente nell'ambito dell'airway management per quanto concerne i sistemi di videolaringoscopia si può contare su diversi sistemi. Il Trueview EvO2® consta di un laringoscopio con lama specifica collegata ad un sistema ottico tubolare, a cui si può connettere un video esterno; particolarità di tale presidio è il raccordo per l'O2. L'Airtraq® è un dispositivo monouso con luce integrata nel manico dello strumento e lama specifica, il cui sistema ottico è costituito da prismi. L'AWSscope® è un dispositivo dotato di visore LCD che sormonta un manico, e un sistema ottico che viene ricoperto da una lama monouso dedicata; sullo schermo è presente un mirino collimatore utile per centrare il tubo sull'aditus.

Il Glidescope® è un videolaringoscopio dotato di monitor esterno, lama angolata con fonte luminosa e ottica integrati; la visione nella laringoscopia è widescreen; ne esistono anche versioni portatili e con utilizzo di lame monouso. Più recente è il sistema di McGrath®, che nella guisa e dimensione di un laringoscopio integra un visore LCD orientabile, un sistema ottico e una lama disposable. Ancora, citiamo il videolaringoscopio Berci® di Storz, costituito da una lama Macintosh modificata che consente di riprodurre su schermo esterno la visione alla punta della lama. Il vantaggio è quello di avere su schermo esterno un'immagine molto ampia e nitida. Per ultimo, benché non si tratti di un sistema di videolaringoscopia standard ma di una evoluzione della Intubating Laryngeal Mask®

(iLMA o Fastrach®), menzioniamo il C-Trach®, una iLMA modificata in cui alla struttura base del device è stata aggiunto un sistema di fibra ottica per l'illuminazione e per la visione connesso ad un monitor staccabile permettendo un'intubazione non più alla cieca ma sotto visione diretta.

In conclusione, i vantaggi di questi devices sono: guadagno nel grading della scala di Cormack-Lehane, intubazione in pazienti con collare cervicale e ridottissima escursione atlanto-occipitale, intubazione in ambiente extra ospedaliero ostile, visione ampia e nitida, vantaggio didattico di poter condividere la visione dello schermo permettendo un più facile apprendimento. Le problematiche da affrontare, di contro, sono: un imperativo periodo di apprendimento, utilizzo obbligato di un tubo mandrinato, visione "appannata", non semplice utilizzo in condizioni "ostili" (sanguinamento e secrezioni copiose). E' anche fruttuoso ribadire che nessun dispositivo guadagna la patente di gold standard, né è attualmente possibile proporre l'impiego in alternativa al laringoscopio di Macintosh, che rimane il dispositivo "più conosciuto, economico, diffuso e disponibile".

Concludendo, l'ossigenazione del paziente rimane fondamentale e prioritaria, pertanto per garantirla devono essere presi in considerazione tutti i mezzi in caso di difficoltà. Altro punto fondamentale è la strategia comportamentale e l'atteggiamento decisionale di fronte alla condizione di ulteriore difficoltà con, non ultime, le indicazioni all'uso delle varie tecniche fibrobroncoscopiche.

Blocchi nervosi periferici eco guidati

I blocchi nervosi periferici, largamente praticati in tutto il mondo da oltre un secolo, vivono una seconda giovinezza grazie all'utilizzazione degli ultrasuoni (US) che determinano un miglioramento dell'efficacia e della sicurezza rispetto alle tecniche tradizionali.

L'ecografia ci offre tale opportunità e rappresenta un'importante evoluzione nell'ambito dell'anestesia loco-regionale mostrandoci quello che prima cercavamo di immaginare basandoci sui reperti anatomici, sugli studi e sulla ricerca visiva di parestesie e clonie da noi provocate.

L'esecuzione dei blocchi nervosi periferici utilizzando l'ausilio ecografico è ormai una pratica diffusa e gradita, sia dal medico che la esegue, in quanto offre maggiore sicurezza ed efficacia, sia dal paziente perché meno indaginosa rispetto alle tecniche tradizionali.

Il principale vantaggio consiste nella visione, in tempo reale, delle strutture nervose target e della distribuzione dell'anestetico locale che può essere controllata tramite il riaggiustamento della posizione dell'ago. Esso si traduce in un onset più rapido, una più efficace e prolungata durata del blocco con minore utilizzo di anestetico locale.

È questa l'arma vincente: la giusta dose di anestetico locale che circonda il nostro obiettivo.

Il successo più ampio ottenuto dai blocchi periferici grazie alla tecnica eco-guidata (>95%) è dato dalla garanzia in più che questi offrono soprattutto nelle situazioni di maggior rischio nell'utilizzazione dell'anestesia generale o rachidea a causa delle condizioni cliniche difficili del paziente o in caso di rifiuto dell'anestesia proposta.

La tecnica ecografica consente uno studio realistico, indiretto e bidimensionale, dei rapporti anatomici tra le strutture interessate (sono-anatomia) e offre l'occasione di

individuare anomalie anatomiche impreviste. L’uso degli US garantisce dunque un migliore tasso di successo rispetto ai blocchi effettuati utilizzando l’elettro-neurostimolatore (ENS) che presuppone che un’appropriata risposta motoria indichi la vicinanza dell’ago al nervo. Gli studi realizzati utilizzando US ed ENS evidenziano la bassa sensibilità (<75%) della risposta motoria rispetto al contatto con l’ago. Questo può spiegare le difficoltà nell’esecuzione dei blocchi periferici e il loro minor successo.

I blocchi nervosi ecoguidati possono essere utilizzati sia per interventi a livello dell’arto superiore che dell’arto inferiore, in cui sono sempre più utilizzati al punto da essere concorrenziali all’anestesia neuro-assiale, inoltre, grazie al posizionamento di cateteri perinervosi offrono una ottimale analgesia post-operatoria di lunga durata (utile nelle riabilitazioni post-operatorie).

Le moderne metodiche di terapia intensiva - La decapneizzazione extracorporea

L’importante numero di pazienti ricoverati in terapia intensiva con gravi insufficienze respiratorie sta portando parecchi dei migliori ospedali ad avvicinarsi a tecniche sempre più innovative e specializzate nel settore.

Le patologie polmonari sono una delle maggiori cause di morte nei paesi sviluppati, per questo già in passato soprattutto nei casi neonatali si è pensato di intervenire sul paziente rimuovendo la CO₂.

Quando il sistema respiratorio non funziona in maniera adeguata si parla di Insufficienza respiratoria acuta della quale esistono varie forme ARDS (sindrome da distress respiratorio), ALI (danno polmonare acuto), BPCO (bronco pneumopatia cronica ostruttiva). La ventilazione meccanica comunemente usata in queste situazioni, è però provato che in pazienti critici possa causare ulteriori traumi e lesioni polmonari che aggravano ulteriormente il quadro ventilatorio, la cosiddetta Ventilator Induced Lung Injury (VILI).

Da qui l’idea di supportare il paziente con un circuito extracorporeo avente lo scopo primario di eliminare la CO₂ dal corpo e fornire un supporto respiratorio senza danneggiare e anzi permettendo ai polmoni di recuperare la loro funzionalità. La prima tecnica utilizzata è stata l’ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana). Ma questa tecnica di grande potenzialità è altamente invasiva, richiede un’equipe di medici specializzati e ancora oggi è limitata a pochi centri ospedalieri e soprattutto a pazienti gravissimi che rispondono a dei protocolli pre-impostati.

La decapneizzazione rappresenta un livello intermedio tra ventilazione polmonare e ECMO. E’ una tecnica meno invasiva con la quale è possibile rimuovere la CO₂ nel sangue senza causare danni al paziente.

L’ipercapnia è l’aumento della quantità di anidride carbonica presente nel sangue. Tale fenomeno si verifica in tutti i casi in cui, per processi patologici di varia natura, vengono ostacolati gli scambi gassosi tra l’aria e il sangue a livello del tessuto polmonare.

L’organismo reagisce a questa condizione, per contrastarla, aumentando la frequenza degli atti respiratori: questo meccanismo di controllo della concentrazione dell’anidride carbonica nel sangue si attiva attraverso una stimolazione del centro respiratorio quando questo meccanismo di compenso viene superato, l’accumulo di anidride carbonica esercita un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale, con

cefalea, confusione e coma. Una ipercapnia si osserva costantemente negli stati di insufficienza respiratoria. La somministrazione di ossigeno può aggravare ulteriormente il quadro, stimolando una riduzione ulteriore della frequenza degli atti respiratori. Tipici esempi di patologie che generano ipercapnia sono l'asma e la bronco pneumopatia cronica ostruttiva ma anche alcune patologie ostruttive delle vie aeree come polmoniti, edema ed embolia polmonare. L'organismo risponde creando una sorta di compenso attraverso l'aumento dei bicarbonati (e dunque di basi) nel sangue, correggendo l'acidosi di base e raggiungendo il cosiddetto stato di ipercapnia cronica compensata. Questo meccanismo compensatorio è efficace fino a quando il rene riesce a riassorbire gli ioni bicarbonato HCO_3^- ma può, dopo un po' di tempo, diventare insufficiente e, comunque, è di scarsa efficacia se l'ipercapnia si instaura rapidamente.

Attualmente in commercio sono disponibili diversi sistemi di decapneizzazione. Il sistema Decap (Hemodec, Italia) è stato il primo sistema VV-ECCO₂R moderno prodotto. E' un circuito extracorporeo veno-venoso che effettua un singolo accesso percutaneo con catetere a doppio lume, dotato di una pompa peristaltica che funziona con portate fino a 400ml/min. Questo garantisce un basso scompenso emodinamico e nessun effetto collaterale tipico dei sistemi artero-venosi.

La terapia Abylcap-AMPLYA (Bellco, Italia) si propone di rimuovere la CO₂ in modo preventivo per ridurre l'aggressività della ventilazione meccanica e il contenimento del VILI, favorire lo svezzamento della ventilazione meccanica e l'estubazione, ridurre i giorni di sedazione e il rischio di complicazioni. La terapia si compone di una circolazione extracorporea di sangue attraverso un ossigenatore per l'eliminazione della CO₂.

Un apposito circuito viene utilizzato per riscaldare il sangue in modo da ridurre il rischio di ipotermia. L'ossigenatore, grazie alla sua particolare membrana in polimetilpentene, garantisce l'utilizzo del sistema per 4 giorni consecutivi.

Certamente l'ECMO è una tecnica fondamentale e insostituibile, di grande potenzialità clinica anche se fino ad oggi è stata utilizzata con grosse limitazioni. Infatti, i pazienti che ne avrebbero bisogno sono un numero molto più consistente rispetto a quelli che vengono effettivamente trattati con tale metodica in quanto solo pochi ospedali sono dotati dell'apparecchio che richiede peraltro un percorso assistenziale altamente specializzato. E' una tecnica con costi vivi e gestionali molto elevati e il protocollo di selezione dei pazienti è molto rigido, di conseguenza solo pochissimi pazienti con caratteristiche patologiche specifiche e condizioni di salute gravissime possono essere sottoposti a questo trattamento.

La tecnica della decapneizzazione non sostituisce l'ECMO. In conclusione la decapneizzazione extracorporea, trattandosi di una tecnica differente, ha l'obiettivo di aprire le porte verso una sostituzione della ventilazione meccanica attraverso la rimozione parziale di CO₂ ed è utilizzabile dove l'ECMO non viene applicato a causa dei criteri di selezione troppo rigidi. Importante è sottolineare che un trattamento precoce di decapneizzazione può evitare il precipitare della situazione ed evitare così una circostanza tale da essere trattata con metodica ECMO.

Riccardo Barchetta, Federico Candidi, Franco Turani, U.O. Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, European Hospital, Roma

Per la corrispondenza: riccardo.barchetta@gmail.com

Conferenza

15 marzo 2016

Il medico e l'industria del farmaco: matrimonio felice o divorzio?

G. Ceccarelli

Credo che non ci sia dubbio sul fatto che nei passati ottanta anni la medicina si sia giovata di grandi farmaci connessi in genere all'una o all'altra di quelle che si chiamano grandi industrie farmaceutiche, dalla Bayer coi sulfamidici di Domagk alla Sandoz con la ciclosporina di Dietl (e si potrebbe andare ancora più indietro, con l'aspirina di Hoffman e Eichengrun con Bayer e il rapporto di Lilly con il gruppo di McLeod, Banting, Best e Collip per l'insulina). E' stato, quel lungo periodo, quello che un bel libro di James Le Fanu ha chiamato l'ascesa della medicina ed è quello che io chiamerei il "periodo dell'innamoramento" tra la medicina e l'industria del farmaco. Se però guardiamo oggi quali sono le grandi Industrie farmaceutiche vediamo che molte di quelle alle quali si devono quei grandi progressi farmacologici e terapeutici degli ultimi 80 anni a due o non esistono più o hanno cambiato nome; si sono formati dei grandi raggruppamenti (anche su base nazionale) che hanno assunto dimensioni notevolissime, a volte con un fatturato che è simile a quello del *pil* di alcuni Stati come la Croazia o la Slovenia. I motivi di queste trasformazioni sono diversi ed esulano da questa trattazione, ma mi sembrano in gran parte riportabili ad alcune modificazioni legislative avvenute soprattutto negli USA all'inizio degli anni '80^a in base alle quali: a) le Università o le piccole imprese hanno avuto la possibilità di brevettare i risultati di loro ricerche ottenute in seguito a fondi provenienti dal *National Institute of Health* (NIH) degli USA, con la conseguenza che il costo della ricerca è ricaduto in gran parte sullo Stato; ove in seguito i risultati di tale ricerca siano apparsi economicamente interessanti, di solito la grande Industria ne ha assunto, poi, la distribuzione su vasta scala; e b) la durata dei brevetti è stata estesa fino a 20 anni, con alcune possibilità di ulteriore prolungamento. Ciò ha profondamente mutato il carattere dell'Industria e il suo rapporto con la classe medica, al punto che alcuni importanti personaggi al centro delle relazioni tra essa e l'Industria (come Marcia Angell, già per anni *editor* del *New England Journal of Medicine* e Richard Smith, *editor* del *British Medical Journal*) sono diventati tra i più acuti critici di quest'ultima^{1, 2}. La situazione che si è venuta a creare viene ben riassunta nel 2015 da John Sulton, Nobel per la medicina 2002: " ..naturalmente il processo funziona, produciamo farmaci, ma le applicazioni sono per lo più realizzate allo scopo di trarre profitto; siamo tutti parte di questo sistema"³. Il termine "profitto" richiama quello di "mercato" e per avere una idea della potenza di fuoco delle forze in campo vale la pena di ricordare che il "mercato farmaceutico" mondiale che nel 2008 raggiungeva la cifra di 795 miliardi di dollari è passato nel 2013 a 989 miliardi di

^a Dole-Bayh act, 1980; Hatch-Waxman act, 1984 mod. 2003.

dollari (+24%) e si stima raggiunga nel 2018 i 1300 miliardi di dollari⁴. Di queste cifre, il *marketing* farmaceutico nelle sue varie forme cattura circa il 30%, cifra riportata da Sulton e confermata in vari studi⁵. In questo ambito, l'Italia si situa ormai da anni al sesto posto (in seguito all'ingresso della Cina), dopo essere stata a lungo al quinto.

Un certo contrasto tra i centri accademici di ricerca medica e l'industria è inevitabile, considerate le diverse “*missions*” (come oggi si usa dire) dei due gruppi; non ci devono essere pregiudizi verso l'industria, ma si deve essere ben coscienti dei possibili conflitti di interesse tra la professione medica e la stessa industria. Come ha ben detto Milton Friedman, premio Nobel per l'economia nel 1976: “*There ain't no such thing as a free lunch*” (non si può mangiare al ristorante senza pagare il conto, potremmo tradurre; o anche: non si può ottenere qualcosa in cambio di nulla). In questo confronto, quasi inevitabilmente al centro del quadrato è il medico il quale deve avere informazioni corrette e disporne facilmente al fine di essere il medico giusto al momento giusto con una corretta conoscenza. In Italia, ma anche in genere, intorno al tavolo della prescrizione di farmaci sono quattro giocatori: il paziente, il SSN (nelle sue diverse forme), il medico e l'industria e ogni “giocatore” ha le sue prerogative. Sintetizzando, si può ammettere che il medico basi la sua prescrizione su diversi elementi: l'insegnamento ricevuto all'Università; la “letteratura”; le informazioni ottenute da colleghi e da quelli che vengono ritenuti “i grandi medici”; quanto detto in un recente corso, il ricordo o la lettura di “linee guida”; le informazioni che gli arrivano dall'industria tramite i cosiddetti IMS (Informatori Medico Scientifici); e infine, *last but not least*, la propria esperienza, che però è il risultato di quanto sopra. Negli ultimi anni, e soprattutto a partire dal 2000, molta attenzione è stata rivolta, non soltanto in campo medico ma anche dal punto di vista sociologico, alla influenza che l'industria del farmaco esercita sulla professione medica^{6, 7, 8, 9, 10}, una influenza tanto maggiore in quanto si tratta di una industria con profitti molto elevati^b. Sintetizzando, Jelinek e Neate¹¹ notano che l'industria si sforza di agire su molti aspetti alla base della prescrizione, dalla ricerca e dalle modalità di pubblicazione dei dati sui farmaci, a ciò che il *marketing* indica come “educazione” della classe medica (IMS, EMC – corsi di educazione medica continua-, giornali medici), alla sponsorizzazione dei cosiddetti “*opinion leaders*” e dei gruppi che formano le cosiddette “linee guida” per la prescrizione. Ovviamente non mancano modalità corrette di apprendimento sull'uso e sulle proprietà dei farmaci^c, ma per esse esistono ancora alcune remore, tra cui il costo di abbonamento alle rassegne (da 85 a 400 dollari/anno) e la circostanza, cui ci si appella spesso, di “non avere tempo”. Un aspetto fondamentale è relativo al ruolo che l'industria ha nella ideazione, esecuzione, stesura e pubblicazione dei *clinical trials* che sono alla base della cosiddetta *Evidence Based Medicine*, di norma considerata una delle grandi conquiste degli ultimi decenni^{12, 13}; è stato di recente affermato¹⁴ che “la pietra miliare della EBM, le prove cliniche controllate e randomizzate (RCT), è stata spesso corrotta da interessi estranei coinvolti” in ognuno di questi punti. Tra i due terzi e i tre quarti di tutte le RCT pubblicate nelle riviste mediche sono finanziate dall'industria^{15, 16}. Un primo punto appare

^b Secondo altnet.org (<http://www.altnet.org/11-major-drug-companies-raked-85-billion-last-year> : visitato ott. 2015) nel 2012 i profitti per le 11 maggiori ditte farmaceutiche raggiunsero gli 85 miliardi di dollari.

^c Segnalo solo pubblicazioni del tipo “Journal watch” (<http://www.jwatch.org/>) una pubblicazione edita dal NEJM che esamina, riassume e recensisce oltre 250 pubblicazioni, con sezioni specialistiche; o “Evidence based practice new letters”, una pubblicazione analoga del gruppo BMJ (www.bmj.com/.../evidence-based-practice-newslett...); o Dynamed (una banca data per le varie necessità cliniche e di cui esiste anche un tutorial in italiano: https://www.bvspiemonte.it/opencms/opencms/it.step.opencms.bvsp/Allegati/IT_DynaMed_Basic_Tut.pdf); o ancora, molto utile e forse la più antica, “Medical letters” pubblicata anche in italiano.

evidente: le ricerche finanziate da organizzazioni “for profit” (leggi: industria) raccomandano il farmaco in studio come “farmaco di scelta” significativamente più sovente ($p < 0.001$; $OD = 5,3$; $CI_{95\%} 2.0-14,4$) che non studi finanziati diversamente, indipendentemente da efficacia e sicurezza¹⁷; anche altri Autori^{18,19} confermano -su grandi complessi- che gli studi sponsorizzati dall’industria tendono a pervenire a conclusioni ad essa favorevoli (il che, in fondo, non stupisce troppo). Quando, in seguito a pressanti richieste, l’FDA ha concesso il permesso di considerare tutti i *trials* in suo possesso su un determinato farmaco, è apparso evidente²⁰ che solo una parte dei *trials* condotti a termine (solo quelli a esito positivo per l’industria) era stata oggetto di pubblicazione, mentre gran parte degli altri erano, in un certo senso, stati eliminati. Il concetto vale anche se ci si riferisce alle meta-analisi, come hanno dimostrato Jorgensen et al.²¹ notando che mentre tutte le meta-analisi “*industry-supported*” considerate hanno conclusioni che raccomandano in varia maniera l’uso del farmaco in studio, nessuna delle meta-analisi condotte sullo stesso farmaco da un organismo indipendente^d ha conclusioni analoghe ($p < 0.02$) pur se gli effetti stimati dei farmaci sono simili ($p = 0.64$); su altre 24 meta-analisi senza supporto industriale le conclusioni sono sempre simili a quelle delle corrispondenti *Cochrane reviews*. Questa tendenza degli studi “*industry sponsored*” a favorire esplicitamente il farmaco in esame rispetto agli standard ha a volte delle conseguenze imprevedibili e curiose. Su 30 studi che confrontano a due a due tre farmaci usati in psichiatria²², le conclusioni sono a favore del farmaco della ditta che ha sponsorizzato lo studio nel 90% dei casi; se si considerano solo 21 studi soggetti a *peer review*^e i risultati non cambiano; non solo, ma esaminandoli si perviene alla conclusione che il farmaco A è migliore del farmaco B che a sua volta è migliore del farmaco C che, chiudendo il cerchio, è migliore del farmaco A. A questo riguardo vanno anche considerati almeno due altri aspetti: la valutazione del farmaco non può che essere fatta in base ai dati pubblicati, ma questi rappresentano solo la punta dell’iceberg; esiste in realtà una massa di altri dati che non sono di norma resi pubblici, ma che, ad esempio, sono presenti presso le agenzie statali o sovranazionali per la autorizzazione al commercio, tipo FDA o EMA^f; se si valutassero separatamente, ad esempio²⁰, i dati pubblicati e quelli disponibili presso la FDA per 12 farmaci antidepressivi si otterrebbero dei risultati da cui appare che nei dati pubblicati si ha, rispetto ai dati presenti, un aumento della efficacia dei vari farmaci che varia dall’11 al 69% e un aumento globale pari al 32%. Questo e altri dati hanno portato prima Melander et al.²³ e più recentemente Doshi et al.²⁴ ad affermare che in assenza di accesso a tutti gli studi (positivi e negativi, pubblicati o non pubblicati) e sempre in assenza di analisi alternative (“*Intention to treat*” e “*per protocol*”) ogni tentativo di raccomandare un farmaco specifico è con ogni probabilità basato su prove “*biased*”, tanto che nel titolo di una delle pubblicazioni si trasforma la *Evidence Based Medicine* in *Evidence B(i)ased Medicine*. Le pubblicazioni, poi, non rispecchiano sempre i dati disponibili presso le industrie²⁵ e questo costituisce un’altra possibile fonte di errore. Il secondo punto da considerare è emerso, tra l’altro, dalla proposta²⁶ indicata dall’acronimo

d Tale organismo indipendente era, nel caso, rappresentato dalle “Cochrane reviews” (la “Cochrane Review” è ritenuto l’organismo internazionale più idoneo e conosciuto per stabilire il valore scientifico di una terapia, rappresenta il massimo della chiarezza e riassume tutte le evidenze scientifiche, pubblicate e non pubblicate, su uno specifico trattamento).

e Sui dubbi che la *peer review* suscita, così come è di norma compiuta non solo in ambito medico, si vedano: Shatz D.: “Peer review, a critical inquiry”. Rowman & Littlefield Publ., Oxford, 2004; e Campanario J. M.: J. Am. Soc. Information Sci., 1996, 47, 302-10.

¹ FDA: Food & Drug Administration, USA; EMA: European Medicines Agency, Bruxelles.

RIAT (*Restoring Invisible Abandoned Trials*) che vuole rivedere studi pubblicati anni fa alla luce della successiva disponibilità di dati prima “invisibili”; in conseguenza di tale revisione uno psichiatra australiano ha inviato il 26 aprile 2013 una lettera al CEO di Glaxo-Smith-Kline con la richiesta “*that you write to Dr. Andrés Martin, the editor of Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry to request retraction of the Keller et al. article*”. L’articolo di Keller²⁷ che concludeva affermando che “*paroxetine is generally well tolerated and effective for major depression in adolescent*” è stato in seguito molto attaccato, l’uso che ne è stato fatto dalla ditta ha determinato una controversia legale negli USA che si è conclusa con una enorme multa a carico del produttore⁹ e una sua recentissima rivisitazione²⁸ ha concluso che una valutazione più completa ed attenta dei dati anche inizialmente disponibili ma non considerati conduce a ritenere che “*neither paroxetine nor high dose imipramine showed efficacy for major depression in adolescents, and there was an increase in harms with both drugs*”. Questa vicenda, che sembra estendersi ad altri studi (citati in²⁶) ha messo anche in evidenza il ruolo che nella stesura dei lavori scientifici è sovente assunto dai cosiddetti “*ghost-writers*”^{29, 30, 31} cui è devoluto, spesso ad opera di organizzazioni a ciò preposte (tipo “*DesignWrite*”³²) il compito di scrivere i lavori da pubblicare poi con autori diversi. Il lavoro di Keller et. al.²⁷, citato or ora, servì anche per la “*promozione*” “*off-label*” del farmaco in una indicazione (la depressione grave adolescenziale) che non era stata al momento approvata dall’FDA; questo delle indicazioni “*off-label*” è un fenomeno largamente sfruttato, sulla base di lavori appositamente programmati e pubblicizzati, dalle industrie, anche a fronte di pene legali non indifferenti^h; un caso tipico è quello del gabapentin, un farmaco approvato solo come terapia di attacchi epilettici parziali, di convulsioni parziali e di dolore neuropatico periferico, ma che è stato propagandato e usato in larga misura per disturbi psichiatrici (disturbo polare), emicrania e dolori in genere^{33, 34, 35}); ovviamente le prescrizioni (e quindi le vendite) sono aumentate in proporzione. Si stima che un quinto circa dei farmaci sono usati per indicazioni “*off label*” sulla base di una base scientifica molto scarsa³⁶. Spesso (ma non sempre) i lavori di questo tipo sono del genere indicato come “*seeding trials*”ⁱ (letteralmente: lavori di semina), un tipo di studi a ben scarso valore scientifico, ma che per le modalità con cui vengono presentati può essere pubblicato su una rivista medica molto nota e autorevole^{37, 38}. In un certo senso, il contrario o meglio l’opposto dei *seeding trials* è dato dai cosiddetti “*Speakers bureaus*”^j in cui alcuni *opinion leaders* offrono la loro opinione su determinati farmaci nel corso di riunioni (a volte “*congressi*”) organizzati dall’industria cui vengono invitati medici o più spesso specialisti del settore. Forse al riguardo il miglior commento è quello che si ricava da una rivista di puro *marketing*: “Il processo di consulenza è uno dei mezzi più potenti per avvicinare i medici e per influenzarli... il sistema permette di valutare come i vari soggetti possono essere usati, motivati a voler lavorare con e per l’industria e per diffondere largamente messaggi

⁹ USA, Department of Justice, Office of Public Affairs, Monday, July 2, 2012: “*GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \$3 Billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data, Largest Health Care Fraud Settlement in U.S. History*”. Vedi:

<http://www.justice.gov/opa/pr/glaxosmithkline-plead-guilty-and-pay-3-billion-resolve-fraud-allegations-and-failure-report> consultato ott 2015.

^h Si veda la nota di J. Hopkins Tanne: “*Pfizer pays record fine for off-label promotion of four drugs*” in *BMJ*, 2009, 339, b3657; la nota indicava che la ditta era stata condannata a pagare 2,3 bn (miliardi) di dollari, ma, come notava il *New York Times*, tale enorme cifra corrisponde solo a meno di tre settimane delle vendite della ditta.

ⁱ Lo “*Skeptical dictionary*” di Robert Todd Carroll così definisce un “*seeding trial*”: “*A seeding trial is a pseudo-clinical trial designed by a pharmaceutical company to promote the use of a product that was recently approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Seeding trials are marketing trials designed to look like clinical trials. Their goal is to give the appearance of doing research while promoting a product. Seeding trials are not designed to discover if a product is safe and effective, but to get doctors to prescribe the product*”.

^j Dizione anglosassone che io traducevo in “*circo*”; negli anni ’70 in Italia si avevano il “*circo degli antiipertensivi*”, quello degli “*antireumatici*”, degli “*antibiotici*” e molti altri. La definizione inglese è un mix di lingue, utilizzando per “*bureau*” il plurale in “*s*” dell’inglese in luogo della “*x*” del francese.

subliminali^{39,40}; naturalmente molto dipende dagli accordi che si pongono in essere per lo svolgimento degli incontri. Un caso limite al riguardo può essere considerato quello che ha portato il Conseil d'Etat francese nel 2011 a eliminare due “*guide-lines*” in precedenza approvate dalla *Haute Autorité de Santé* (HAS) dal momento che alcuni componenti del consesso non avevano dichiarato il loro conflitto di interessi derivante dai contatti con l'industria; si trattava di *guide-lines* relative al trattamento del diabete di tipo 2 (con glitazoni, alcuni dei quali poi tolti dal commercio) e della malattia di Alzheimer (con antagonisti della colinesterasi)⁴¹.

Non è possibile in questa sede estendere adeguatamente l'analisi ad altri elementi critici quali: la qualità di quello che si indica come “*advertising* farmaceutico” che compare su riviste mediche anche autorevoli (dal 21 al 71% dei *claims* riportati nell'*advertising* non ha un riferimento bibliografico e nel 35-50% dei casi valutati si tratta di *claims* non supportati⁴², ma l'importanza “prescrittiva” degli annunci su riviste mediche non può essere sottovalutata: la qualità del materiale promozionale fornito ai medici è in genere molto criticabile (uno studio al riguardo⁴³ suggerisce “molta cautela” nel valutare i risultati esposti nelle *brochures* e di consultare il lavoro cui la *brochure* si riferisce valutandolo in base ai criteri della EBM); né ritengo sia il caso di intrattenersi sul rapporto del medico con gli IMS (sul quale la letteratura si interroga da molti anni⁴⁴ senza giungere – salvo in casi eccezionali^{45,46, k} - a conclusioni definitive (se però circa la metà delle spese che l'Industria sostiene per il *marketing* se ne va per spese relative ai cosiddetti “*reps*”⁴⁷, il loro ruolo non può certo essere indifferente). Vorrei però accennare, seppur molto brevemente e in conclusione, ad almeno tre strategie che l'industria applica con sempre maggiore frequenza. La definizione di “*disease mongering*” non è facile e non è sempre univoca, anche se il concetto è nato addirittura 24 anni fa⁴⁸ e sono ormai 13 anni che esso è apparso nella letteratura medica⁴⁹, in quanto il confine tra “*awareness*” (la coscienza della presenza di una situazione o di un fatto) e “*induction*” (il cercare di indurre un certo comportamento al riguardo) non è netto. Di norma, con “*disease mongering*” si intende quel complesso di azioni messo in atto principalmente dall'industria, ma spesso di concerto con altri gruppi, al fine di ottenere che una certa situazione sia vista come “malattia” e come “malattia curabile con farmaci”; l’“*awareness*” diventa un mezzo per ampliare il mercato. Esempi al riguardo⁵⁰ sono la ridefinizione della disfunzione erettile nel maschio, la sindrome delle gambe senza riposo, la banalizzazione e la globalizzazione del disturbo bipolare, la sindrome da deficit di attenzione e iperattività negli adolescenti e negli adulti (ADHD) e molte altre situazioni per le quali si giunge persino a considerare il lutto una malattia^l e a stimare la frequenza di disfunzione sessuale femminile in una popolazione generale degli USA pari al 43%^{51, m}. Naturalmente, il processo di “*disease mongering*” si è spesso associato alla pubblicità diretta verso il paziente (DtCPhA: *direct to consumers pharmaceutical advertising*) una pratica che è divenuta legale negli USA all'inizio degli anni '80 e che malgrado molti sforzi lobbistici al riguardo non è (ancora) permessa in Europaⁿ, anche se in pratica essa viene attuata massicciamente anche da

^k Il sito indicato elenca per ogni singolo Stato USA, per ditta e per singolo medico le somme ricevute da varie industrie dall'agosto 2013 al dic 2014.

^l Vedi: “Prolonged grief disorder”, in <https://en.wikipedia.org/wiki> con rif. a DSM IV e ICD-10. Nel DSM V la situazione è fortunatamente cambiata.

^m Questi dati sono stati in seguito soggetti a molte critiche e modifiche: vedi <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/3/1/75>; McCool M.E. et al., *Syst Rev.* 2014; 3: 75.

ⁿ Per una completa rassegna del problema si veda: Lee Ventola C: “Direct-to-Consumer Pharmaceutical Advertising: Therapeutic or Toxic?” *P T.* 2011; 36(10): 669-674, 681-684. La spesa in USA per il DTCA è aumentata di 4,41 volte tra il 1998 e il 2007, passando da 1.2 a 5,3 miliardi di dollari. Molto di recente, l'AMA (American Medical Association) ha chiesto la abolizione per legge della DTCA (<http://www.fedaiisf.it/>, 15 nov 2015)

noi. La terza delle strategie cui ho accennato è relativa ai cosiddetti farmaci “*evergreen*”; in effetti il brevetto di un farmaco copre un periodo di tempo abbastanza lungo, ma che ad un certo punto termina. Il danno economico che ne deriva alla azienda produttrice può essere notevole, dal momento che il farmaco brevettato viene sostituito dal cosiddetto “generico” il cui costo è in genere molto più basso e i cui ricavi di solito non vanno al primo produttore, ma ad altri. Malgrado si sia tentato più volte di indicare che il generico è diverso dal farmaco brevettato, la FDA ha certificato che, salvo naturalmente i casi di frode, i farmaci generici sono copie accurate dei progenitori, con biodisponibilità sovrapponibile per cui il passaggio dall’una all’altra formulazione va considerato sicuro ed efficace^o. Ci sono almeno due possibilità che l’industria adotta per modificare l’impatto economico a suo danno; la prima è esemplificata da varie situazioni in cui allo scadere del brevetto la ditta proprietaria tenta di sostituire il farmaco brevettato con un suo analogo a costo maggiore (è il caso del citalopram vs escitalopram; simvastatina vs simvastatina più ezetinibe; ac. alendronico vs ac. alendronico più colecalciferolo; zolpidem vs zolpidem *extended release*; loratadina vs. desloratadina; gabapentin vs pregabalin; cetirizina vs levocetirizina) affermando in genere la maggiore efficacia del nuovo prodotto in relazione al precedente; in parecchi casi si tratta della sostituzione della forma attiva in luogo della miscela di vari enantiomeri e questo rende quanto meno difficile credere a variazioni sostanziali degli effetti⁵². La seconda possibilità è molto recente ed è data dal tentativo di trasformare il farmaco a brevetto scaduto in un farmaco senza prescrizione medica: questo è quanto sta accadendo negli USA per il Lipitor, una statina che il produttore vuol far diventare, come si dice, “da banco”⁵³.

Lo spazio mi impedisce di affrontare altri punti del problema; per concludere voglio solo ricordare che il costo delle recenti terapie antitumorali, su cui da anni si è portata l’attenzione^{54, 55, 56} e sulla cui formazione è lecito discutere, ha portato a profonde riflessioni sui reali vantaggi (sia in senso assoluto sia come costi/benefici) che da tali terapie si possono ricavare, al punto che uno dei più attenti clinici italiani ha di recente sollevato anche sulla stampa non specializzata⁵⁷ un interrogativo: “Molti dei nuovi farmaci antitumorali hanno costi elevati, anche 60.000 euro per un ciclo di cura, ma i benefici sono quasi sempre modesti. Vanno prescritti ? E’ meglio qualche settimana di vita in più fra grandi sofferenze o usare una piccola parte di quei soldi per garantire a chi è malato di essere assistito a casa sua ?”.

E’ tempo, credo, che questo tipo di problemi venga affrontato *sul campo* anche da noi.

o Vedi: <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers> , ultima revisione 19 giu 2015, visitato 22 ott 2015.

BIBLIOGRAFIA

1. Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York: Random House ed., 2005.
2. Smith R. Medical research—still a scandal (31 gen 2014) <http://blogs.bmj.com/bmj/2014/01/31>
3. Sulston J. Fra scienza e politica. Il difficile cammino della libertà di ricerca. Roma: Carocci ed., 2015.
4. IMS Global Outlook for medicines through 2018. Institute for pharmaceutical market (IMS), nov. 2014.
5. Gagnon MA, Lechin J. The cost of pushing pills. A new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the U.S. *Plos Med* 2008 5(1), e1. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050001>.
6. Bodenheimer T. Uneasy alliance: clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000; 342: 1539-44.
7. Rothman DJ. Medical professionalism: focusing on real issues. *N Engl J Med* 2000; 342: 1284-6.
8. Moynihan R. Who pay for pizza ? Redefining the relationships between doctors and drug companies. *BMJ* 2003; 326: 1189-92.
9. Studdert DM, Mello MM, Brennan TA. Financial conflict of interest in physician's relationships with the pharmaceutical industry. Self regulation in the shadow of federal prosecution. *N Engl J Med* 2004; 351: 1891-900.
10. Blumenthal D. Doctors and drug companies. *N Engl J Med* 2004; 351: 1885-90.
11. Jelinek GA, Neate SL. The influence of the pharmaceutical industry in medicine. *J Law Med* 2009; 17: 216-23.
12. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
13. Howick JH. The philosophy of EBM. Oxford: Wiley Blackwell, 2002.
14. Every-Palmer S, Howick J. How evidence based medicine is failed due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Practice* 2014; 20: 908-14.
15. Egger M, Bartlett C, Juni P. Are RCT in BMJ different ? *BMJ* 2001; 323: 1253-4.
16. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, et al. Industry sponsorship and financial conflict of interest on the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psych* 2005; 162: 1957-60.
17. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud Ch, et al. Association of funding and conclusions in Randomized Drug Trials. A reflection of treatment effect or adverse events ? *JAMA* 2003; 290: 921-8.
18. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflict of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454-65.
19. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality; systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-70.
20. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60.
21. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs. Systematic review. *BMJ* 2006; 333: 782.

22. Heres S, Davis J, Maino K, et al. Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 185-94.
23. Melander H, Alquist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence B(i)ased medicine: selective reporting studies sponsored by pharmaceutical industry, review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326: 1171.
24. Doshi P, Jones M, Jefferson T. Rethinking credible evidence synthesis. *BMJ* 2012; 344: d7898.
25. Vedula SS, Li T, Dickersin K. Differences in reporting of analyses in internal company documents vs published trial reports: comparison in industry-sponsored trials in off-label uses of gabapentin. *PLoS Med* 2013; 10: e1001378.
26. Doshi P, Dickersin K, Healy D, et al. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ* 2013; 346: f2865.
27. Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of the adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 762-72.
28. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; 351: h4320.
29. Mc Henri L, Jureidini J. Industry-sponsored ghostwriting in clinical trial reporting: a case study. *Account Res* 2008;15:152-67.
30. Goldacre B. *Bad pharma*. London: Fourth Estate, 2012.
31. Komesaroff PA. Relationships between health professional and industry: maintaining a delicate balance. *Aust Prescr* 2007; 30: 150-3.
32. Fugh-Berman AJ. The Haunting of Medical Journals: How Ghostwriting Sold "HRT". *PLoS Med* 2010; 7: e1000335.
33. Steinman MA, Bero LA, Chren M-M, et al. Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents. *Ann Intern Med* 2006; 145: 284-93.
34. Hyatt JD, Daniel D, Tran QV, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain: is gabapentin effective? *Am Fam Physician* 2011; 84: 480-2.
35. Krumholz SD, Egilman DS, Ross JS, et al. Study on neurontin: titrate to effect, profile of safety (STEP) trial: a narrative account of a gabapentin. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1100-7.
36. Henney JE. Safeguarding patient welfare: Who's in charge? *Ann Intern Med*. 2006; 145: 305-7
37. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, et al. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med* 2008;149: 251-8.
38. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, et al. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 539-46.
39. Jackson T. Are you being duped ? How drug companies use opinion leaders. *BMJ* 2001; 322: 1212.
40. Reid L, Herder M. The speakers' bureau system: a form of peer selling. *Open Med* 2013; 7: e31-9.
41. Lenzer J. French guidelines are withdrawn after court finds potential bias among authors. *BMJ* 2011; 342: d4007.

42. Cambronero Saiza B, Ruiz Cantero MT, Papí Gálvez N. Calidad de la publicidad de fármacos y sesgos de género en las revistas de medicina (1998-2008): revisión de la literatura científica. *Gaz Sanit* 2012; 26: 469-76.
43. Cardarelli R, Licciardone JC, Taylor LG. A cross-sectional evidence-based review of pharmaceutical promotional marketing brochures and their underlying studies: Is what they tell us important and true? *BMC Family Practice* 2006; 7: 13.
44. Wazana A. Physicians and the Pharmaceutical Industry Is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000; 283: 373-80.
45. Evans D, Hartung DM, Beasley D et al. Breaking up is hard to do: lessons learned from a pharma-free practice transformation. *J Am Board Fam Med* 2013; 26: 332-8
46. Groeger L, Ornstein Ch, Tigas M, et al. Dollars for docs; how industry dollars reach your doctors. <https://projects.propublica.org/docdollars/>.
47. Cegedim Strategic Data 2012 U.S. Pharmaceutical Company Promotion Spending (2013) Cit. in: the Pew charitable trusts: Persuading the Prescribers: Pharmaceutical Industry Marketing and its Influence on Physicians and Patients. <http://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/factsheets/2013/11/11/persuading-the-prescribers-pharmaceutical-industry-marketing-and-its-influence-on-physicians-and-patients>.
48. Payer L. *Disease-mongers*. New York: Wiley & Son, 1992.
49. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease-mongering. *BMJ* 2002; 324: 886–91.
50. AA.VV. First academic meeting on disease mongering. Newcastle, Australia, 11 April 2006, Atti in: *Plos Med*. <http://collections.plos.org/disease-mongering>.
51. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual Dysfunction in the United States. Prevalence and Predictors. *JAMA*. 1999; 281:537-44.
52. Gotzsche PC. Astra-Zeneca switches patients to expensive me-gain omeprazole. In: Gotzsche P: *Deadly medicines and organized crime*. London: Redcliffe Publ., 2013, pag. 172-5.
53. Loftus P Lipitor: Pfizer aims to sell over-the-counter version. *The Wall Street Journal*, 2014. <http://www.wsj.com/articles/SB10001424052702304071004579410930136742414>.
54. Garattini S, Bertelè V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002; 325: 269-71.
55. Apolone G, Tafuri G, Trotta F, et al. A new anti-cancer drug in the market: good news for investors or for patients? *Eur J Cancer* 2008; 44: 1786-8.
56. Rescigno P, Imbevaro S, Jirillo A. The economic crisis and cancer chemotherapy: the role of the oncologist. *Tumori* 2012; 98: 532-3.
57. Remuzzi G. La ricetta per la sanità: evitare gli sprechi e finanziare la ricerca. *Corriere della Sera*, 3 agosto 2015.

Prof. Giovanni Ceccarelli, Libero Docente in Pediatria.

Per la corrispondenza: gianni.ceccarelli@alice.it

Simposio

22 marzo 2016

L'Accademia Lancisiana incontra la "Società Italiana di Medicina Interna"

La cronicità: impatto epidemiologico nel terzo millennio

MODERATORI: Francesco Perticone, Gino Roberto Corazza

Impatto sociale e qualità della vita della condizione di cronicità

G. Giarelli

Com'è noto, le diverse condizioni di cronicità (malattie cardiovascolari, cancro, malattie respiratorie croniche e diabete mellito), oltre a costituire la causa prevalente di mortalità a livello mondiale e, in particolare, nelle società postindustriali, comportano un impatto sociale estremamente significativo destinato ad aggravarsi a causa del loro previsto aumento nei prossimi decenni. Tale impatto sociale è analizzabile ai tre diversi livelli in cui è scomponibile il sociale: il livello micro-interazionale, il livello meso-contestuale ed il livello macro-societario. Mentre sia il livello micro-interazionale che quello macro-societario sono già stati oggetto di studi e ricerche approfonditi negli ultimi anni – dalle survey sulla qualità della vita e la percezione soggettiva della salute agli studi qualitativi di tipo fenomenologico-ermeneutico basati sulle narrazioni relative a come la malattia cronica modifichi il mondo della vita del soggetto a livello micro-interazionale; dalle proiezioni di tipo demografico sui mutamenti della struttura della popolazione che la mortalità dovuta a patologie croniche induce alle valutazioni di tipo economico sui costi sociali della cronicità a livello macro-societario – non molto è stato indagato relativamente alle problematiche che la complessa natura multifattoriale delle condizioni di cronicità comporta a livello meso-contestuale per quanto riguarda le opportunità di sostegno e integrazione sociale.

I problemi sociali che, ad esempio, l'alterata capacità motoria comporta nel momento in cui esita in una limitata mobilità e in un isolamento domestico che induce talora conflitti familiari e rischi di stigmatizzazione, trovano nella necessità di sostegno sociale spesso l'unica possibile risposta in grado di garantire un livello adeguato di integrazione sociale. È dunque a questo livello meso-contestuale che appare opportuno concentrare la propria attenzione nei prossimi anni per comprendere e migliorare il ruolo che il sostegno sociale può svolgere sia a livello di reti primarie (familiari, parentali, di vicinato, di amicizia) che secondarie (di colleghi, di persone con interessi affini religiosi, politici, culturali, sportivi, virtuali, ecc.) quale fondamentale componente di un sistema integrato di cure per le persone in condizioni di cronicità.

Se le ricerche sin qui effettuate si sono concentrate prevalentemente sulla descrizione di singole modalità di sostegno sociale e sui loro risultati positivi in termini di mantenimento di un livello sufficiente di salute e accettabile di qualità della vita per il malato cronico, spesso costruendo tipologie per lo più basate sulle diverse dimensioni implicate (informativa, emotiva, strumentale, di autostima, relazionale, ecc.), non è ancora disponibile un'adeguata comprensione olistica delle modalità con cui i processi di sostegno sociale operano per le persone in condizioni di cronicità. Di recente, un modello più comprensivo è stato proposto per analizzare in maniera più adeguata tali processi spostando il focus dell'attenzione dalle singole modalità di sostegno al contesto ambientale nel suo complesso e prendendo in considerazione come questo impatta sulle condizioni di salute del soggetto in condizioni di cronicità tenendo conto dei diversi fattori connessi al tipo di patologia ed alla sua evoluzione nel tempo.

Le future direzioni di ricerca che questo modello prospetta in termini di analisi dei fattori che influenzano il bisogno di sostegno sociale e la sua evoluzione sulla base della differente natura della patologia cronica, della consistenza e qualità delle diverse reti di sostegno sociale, dell'impatto emotivo e comportamentale che la cronicità comporta rispetto alla rete di sostegno sociale del malato cronico aprono un campo di studi ancora tutto da esplorare.

Prof. Guido Giarelli, Dipartimento di Scienze della Salute, Università "Magna Græcia", Catanzaro

Per la corrispondenza: segreteria@simi.it

Il paziente cronico fra problematiche cliniche ed interdisciplinarietà dei saperi medici

F. Perticone

Ogni anno, nel mondo, muoiono 38 milioni di persone per malattie non trasmissibili, principalmente a causa di malattie cardiovascolari, tumori, malattie respiratorie croniche e diabete. Oltre 14 milioni di morti per malattie non trasmissibili si verificano nella fascia di età compresa tra 30 e 70 anni. Di questi l'85% avvengono in paesi in via di sviluppo (OMS).

Questa correlazione fra stato socio-economico e prevalenza di malattie croniche è documentata da vari studi che evidenziano come soggetti relativamente giovani residenti nelle aree più povere siano colpiti da multimorbidità nella stessa percentuale di persone di 10-15 anni più anziane che vivono in aree più ricche.

Con l'aumentare progressivo dell'aspettativa di vita, negli ultimi anni il tema della cronicità ha rappresentato, sempre più, la vera sfida per i sistemi sanitari dovendo affrontare una vera e propria "pandemia" rappresentata dalla crescita esponenziale del numero di pazienti, per lo più anziani, ad elevata vulnerabilità per la multimorbidità. Per quantificare questo fenomeno basti pensare che negli USA la malattia coronarica si manifesta come unica patologia solo nel 17% dei pazienti.¹

L'aumento della prevalenza di malattie croniche gravi negli uomini ultra-70enni e nelle donne ultra-75enni ed il contestuale invecchiamento della popolazione ha determinato in Italia, secondo l'ISTAT tra il 2005 e il 2012, un aumento della percentuale di residenti con almeno una malattia cronica grave di circa 1,5 punti (da 13,3 su 100 residenti a 14,8 su 100 residenti).

Inoltre, secondo stime dell'OMS pubblicate nel 2014, in Italia le quattro principali malattie croniche (patologie cardiovascolari, tumori, diabete e BPCO) sono responsabili del 75% dei decessi ogni anno andando ad incidere pesantemente in termini di costi umani e finanziari sul bilancio dello Stato.

Il trend al rialzo della spesa sanitaria è confermato anche dalle previsioni della Commissione europea, dell'OCSE e del Fondo monetario internazionale secondo cui, tenendo conto dei principali driver di spesa, la quota percentuale della spesa sanitaria rispetto al PIL avrà un crescita tra il 40 ed il 60% nei prossimi quarant'anni²⁻⁴.

La maggior parte degli studi sull'impatto economico della salute nei Paesi avanzati, e dell'Unione Europea in particolare, si concentra attualmente sul costo della malattia, ovvero sulla quantità di risorse investite nella cura della malattia, nei sistemi sanitari, e sull'impatto negativo, in termini di guadagno perso e di perdita di produttività causati dalla malattia a livello socioeconomico.

Facilmente, si potrebbe commettere l'errore di pensare che se l'aspettativa di vita, già molto superiore all'età di pensionamento, dovesse crescere ulteriormente il numero di persone improduttive ed a carico della spesa pubblica aumenterebbe in maniera

significativa. In realtà bisogna distinguere tra l'aspettativa di vita alla nascita e gli anni di vita in buona salute e quindi potenzialmente produttive. Grossman distingue tra salute come bene di consumo e salute come bene capitale. Mentre nel primo caso la salute risulta di utilità individuale nel secondo determina la fruizione e la spendibilità dell'individuo nell'attività lavorativa e non⁵. Pertanto risulta fondamentale prevenire l'insorgenza delle malattie croniche in quanto causa di contrazione della forza lavoro. Nonostante tali evidenze, la medicina moderna è ancora molto sbilanciata sul trattamento delle patologie acute e singole; addirittura le stesse linee guida, baluardo della medicina difensiva, possono essere uno strumento controproducente se non si considera che esse sono modellate sulla singola patologia, non contemplano il concetto di paziente complesso e non valutano i rischi legati alla polifarmacoterapia. In pratica non si è tenuto conto della crescita esponenziale del numero di pazienti critici e vulnerabili per la co-presenza di più malattie croniche. A conferma di questa affermazione uno studio di Barnett e coll. pubblicato su Lancet nel 2012, in merito alla prevalenza delle più frequenti malattie croniche in Scozia, ha dimostrato che il 42% della popolazione scozzese è affetta da almeno una patologia cronica, il 23% presenta comorbidità e l'8% la compresenza di una malattia fisica con una mentale.⁶ A peggiorare la situazione c'è stata la tendenza, per anni, a settorializzare gli interventi medici facendo sviluppare le branche specialistiche e ridurre drasticamente i reparti di medicina interna. Seguendo questo modello il paziente pluripatologico è stato, e ancora in larga parte lo è, esposto a processi di cura molto frammentati legati alla mancanza di una visione unitaria e multidisciplinare con conseguente ripetizione di iter diagnostico-terapeutici comuni a più malattie. Questo perché ogni specialista consultato concentra la propria attenzione sul trattamento della singola malattia piuttosto che agire sinergicamente sui meccanismi eziopatogenetici comuni. Non bisogna, infatti, dimenticare che la ricerca ha identificato mediatori comuni nei meccanismi fisiopatologici di molte patologie complesse quali la BPCO, il diabete, la cardiopatia ischemica e le malattie reumatiche. Inoltre, le singole patologie croniche si condizionano a vicenda determinando un nuovo stato morboso a cui non sono applicabili le linee guida diagnostico-terapeutiche progettate per pazienti differenti e per patogenesi specifiche della singola malattia. Naturalmente ciò si traduce non solo in una cattiva medicina per il paziente ma anche in una scarsa sostenibilità economica.

Proprio alla luce di queste evidenze e della crescita esponenziale della pluripatologia il medico internista sta riacquistando la rilevanza che gli compete connotandosi come lo specialista della complessità non solo clinico-biologica ma anche psico-sociale. L'internista è, di fatto, colui che possiede l'impostazione clinica e l'approccio globale al paziente pluripatologico complesso. È lui in grado di gestire piani terapeutici complessi (bisogna considerare che un paziente complesso mediamente assume 7 principi attivi) tenendo conto delle difficoltà di adesione da parte del paziente, delle eventuali reazioni avverse, delle interazioni, del metabolismo, della farmaco cinetica e quant'altro. La scarsa conoscenza di questi parametri è, di per sé, responsabile di un gran numero di ricoveri ripetuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Weiss CO, Boyd CM, Yu Q, Wolff JL. Patterns of prevalent major chronic disease among older adults in the United States. JAMA 2007; 298: 1160-2.
2. European commission - Directorate general for economic and financial affairs (2012), The 2012 ageing report: economic and budgetary projections for the EU27 member states (2010-2060), Joint report prepared by the European commission (DG ECFIN) and the Economic policy committee (AWG), European Economy 2/2012, European Union, Brussels, 2012. <http://europa.eu>.
3. Clements B, Coady D, Sanjeev G. The economics of public health care reform in advanced and emerging economies, 2012 International monetary fund, Washington DC.
4. Oecd. Projecting Oecd health and long-term care expenditures: what are the main drivers?, Economics department working papers. 2006, no. 477.
5. Grossman J. On the Concept of Health Capital and the Demand for Health. J Polit Econ 1972; 80: 223-55.
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross sectional study. Lancet 2012; 380: 37-43.

Prof. Francesco Perticone, Professore di Medicina Interna, Università “Magna Græcia”, Catanzaro. Presidente della Società Italiana di Medicina Interna

Per la corrispondenza: segreteria@simi.it

Il Chronic Care Model come esempio di sanità d'iniziativa

A. Malara

Le malattie croniche rappresentano il principale problema di salute pubblica nei Paesi occidentali, oltre a minare a fondo la sostenibilità dei sistemi sanitari. Le statistiche di mortalità offrono un chiaro quadro epidemiologico, evidenziando come le patologie croniche – o nella nuova accezione di malattie non trasmissibili (noncommunicable diseases, NCD) – siano responsabili del 92% di tutte le morti nel nostro Paese, con una maggiore rilevanza delle patologie cardiovascolari (41%) e dei tumori (28%) e del diabete (4%)¹. La maggior parte dei pazienti cronici è in realtà affetta da più patologie la cui interazione produce condizioni cliniche e dinamiche complesse, la multi-morbilità è associata all'incremento della disabilità, ad una più bassa qualità di vita per il paziente e ad un aumento del carico assistenziale e della spesa sanitaria.

La realizzazione di un modello di assistenza sanitaria che possa prendere in carico in modo sostenibile i pazienti con patologie croniche richiede una nuova definizione dei modelli gestionali. In tale ottica lo sviluppo di una “*sanità d'iniziativa*” ovvero di un modello assistenziale che sia in grado di intervenire prima dell'insorgere della malattia e di gestire la malattia stessa in modo tale da rallentarne il decorso e limitarne le riacutizzazioni, garantisce al paziente interventi adeguati e differenziati in rapporto al livello di rischio². Il Chronic Care Model (CCM) è un modello di assistenza medica per i pazienti affetti da malattie croniche sviluppato negli Stati Uniti nel 1990, che sintetizza i vari componenti dei programmi di gestione della malattia³. Il CCM ha lo scopo di migliorare e ottimizzare sei fondamentali elementi interconnessi del sistema sanitario: organizzazione di assistenza sanitaria, supporto per la gestione di sé, supporto alle decisioni, organizzazione del team, risorse della comunità e politiche, sistemi informativi clinici⁴. Il modello propone di migliorare l'utilizzo delle risorse esistenti, creare nuove risorse, promuovere una nuova politica di interazione tra il personale sanitario e i pazienti stessi attraverso un approccio “*proattivo*” dove il paziente diventa parte integrante del processo assistenziale⁵. Si tratta di costruire atti di cura non generici, ma indirizzati al bisogno del singolo, non puntiformi, ma che garantiscono un accompagnamento adeguato al modificarsi delle condizioni vitali, legati al raggiungimento di un risultato globale dello stato di salute del singolo ma anche della collettività. I servizi sanitari, secondo il CCM, sono organizzati in un sistema a rete che è proprio dei sistemi complessi e strutturati in modo da ottenere migliori risultati in termini di completezza e risoluzione. L'efficacia di questa rete si misura in termini di qualità, sicurezza, efficacia, tempestività, efficienza, centralità del paziente, ed equità. In particolare, in tutti gli ambiti di cura sono rilevanti tre tipi di continuità assistenziale: la continuità di informazione (*informational continuity*), relazionale (*relational continuity*) ed organizzativa (*organizational continuity*)⁶. La vision corretta della rete si basa sul concetto di influenza contestuale, cioè i singoli comportamenti sono inevitabilmente influenzati da interazioni interdipendenti. L'umanizzazione dell'intero sistema parte dai rapporti tra équipe assistenziale e malato e dalla prospettiva della “*patient experience*”, cioè dal vissuto di continuità e dalla percezione del malato di sentirsi accompagnato dai professionisti nella rete, questo aspetto è quello che determina e qualifica la vera “*management continuity*”. I sistemi informatici diventano lo strumento necessario per mettere in atto interventi precoci di prevenzione sia primaria che secondaria attraverso l'identificazione delle popolazioni con determinati fattori di rischio o con determinate

patologie, in un'ottica di "*community oriented primary care*". Si attivano così le procedure di prevenzione e si promuove l'auto-cura attraverso cambiamenti di stili di vita. Si stratificano i pazienti secondo il loro livello di rischio con percorsi diagnostico-terapeutici adeguati e integrati nel team di cura costituito dalle varie figure professionali coordinate dal medico di medicina generale⁷. Il modello descritto, pur essendo orientato alla singola malattia, è ispirato ai sistemi complessi e ai principi della medicina integrata al fine di realizzare un percorso di cura indirizzato alla persona nella sua costellazione di comorbidità. Si tratta di un approccio innovativo, originato e sviluppato dalla Medicina del Sistema (*Systems Medicine*), basato sull'acquisizione di informazioni dettagliate e armoniche sui meccanismi che regolano le interazioni tra costituenti fisiopatologici di base e determinanti non malattia-specifici (biologici, psicologici, ambientali, funzionali)⁸. Gli aspetti clinici del CCM sono integrati da quelli di sanità pubblica, di prevenzione primaria collettiva, e personalizzazione dell'assistenza. Questo approccio alla sanità di iniziativa ha la caratteristica di unire l'*empowerment* del paziente con l'approccio comunitario, l'accessibilità alle cure, l'informazione, la proattività e l'autocura ai bisogni dell'intera comunità.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Status Report Noncommunicable diseases. Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility". 2014 World Health Organisation.
2. Baptista DR, Wiens A, Pontarolo R, Regis L, Torelli Reis WC, Correr CJ. The chronic care model for type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetology & Metabolic Syndrome Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 7.
3. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, Part 2. *JAMA*. 2002; 288: 1909–14.
4. Strickland PAO, Hudson SV, Piasecki A, Hahn K et al. Features of the chronic care model (CCM) associated with behavioral counseling and diabetes care in community primary care. *J Am Board Fam Med*. 2010; 23: 295–305.
5. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the chronic care model in the new millennium. *Health Aff* 2009; 28: 75–85.
6. Taplin ST, Price RA, Edwards HM et al. Introduction: Understanding and Influencing Multilevel Factors Across the Cancer Care Continuum. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012; 44: 2 –10.
7. Busetto L, Ger Luijkx K, Elissen ARJ and Hubertus Vrijhoef HJM. Context, mechanisms and outcomes of integrated care for diabetes mellitus type 2: a systematic review. *BMC Health Services Research* 2016; 16-8.
8. Quaderni del Ministero della Salute. Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza del paziente complesso. 2013; N. 23, settembre-ottobre.

Dott.ssa Alba Malara, Presidente Società Italiana di Geriatria e Gerontologia (S.I.G.G.), Calabria. Responsabile Scientifico European Confederation of Care Home Organisation (E.C.H.O). Associazione Nazionale Strutture Terza Età (ANASTE), Calabria.

Per la corrispondenza: alba.doc@tiscali.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli

“Atti della Accademia Lancisiana”.

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) «Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) entro il giorno della Seduta e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi sono invitati a garantire che ogni Relatore si attenga alle presenti norme e a sollecitarli affinché inviino i testi delle rispettive relazioni entro i termini indicati.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici, matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984 OcL 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.*

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite dall'*International Committee of Medical Journal Editors*, pubblicate su: *N Engl J Med* 1991; 324: 424-8 e *BMJ* 1991; 302: 338-41.

