

Volume LXVI - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2021-2022 307° DALLA FONDAZIONE

2021-2022

N. 2
Aprile
Giugno
2022

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicis off...
Arto si quae mentem pinguet ad...
Consolio eloquio medica quantam ornaret arte
Dactera ni poterit reddere scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

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



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2021-2022: 307° dalla fondazione

Vol. LXVI - n. 2 - Aprile - Giugno 2022

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.

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) e del GDPR UE 2016/679 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

Simposio

25 gennaio 2022

La Sindrome Long-COVID

Moderatori: Giovanni Gasbarrini, Antonio Gasbarrini

La "Long-COVID": una nuova Sindrome? <i>G. Gasbarrini, F. Termete, A. Simeoni</i>	II-88
La Sindrome Long-COVID. Aspetti reumatologici <i>G. Minisola</i>	II-91
Aspetti Psichiatrici (Sintesi) <i>G. Sani</i>	II-94
COVID-19 e Burnout negli operatori sanitari: una sindrome Long-COVID? <i>T. Dionisi, G. Gasbarrini, A. Gasbarrini, G. Addolorato</i>	II-95

ECM

01 febbraio 2022

Cuore Polmone 2021-2022 - V Edizione. Le patologie cardiorespiratorie gravi, COVID-19 e non solo

Prima giornata

**Presidente: Giovanni Minardi, Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò
Corresponsabili Scientifici: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Peliti**

Moderatori: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Minardi, Giovanni Peliti,
Corrado Mollica, Patrizia Scavalli

Introduzione <i>F. Salvati</i>	II-100
La Sindrome cardiorenale <i>L. Di Lullo</i>	II-101
Politerapia e interazioni nella patologia avanzata nell'anziano <i>A. M. Altieri</i>	II-112
La Fisioterapia, la VAM terapeutica e di palliazione e il paziente avanzato e terminale in ospedale e a domicilio (Sintesi) <i>F. Pasqua</i>	II-118
Utilità della diagnostica strumentale a domicilio per il cardiologo e per lo pneumologo <i>G. Minardi, G. Munafò</i>	II-120

ECM

08 febbraio 2022

Cuore Polmone 2021-2022 - V Edizione. Le patologie cardiorespiratorie gravi, COVID-19 e non solo

Seconda giornata

**Presidente: Giovanni Minardi, Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò
Corresponsabili Scientifici: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Peliti**

Moderatori: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Puglisi, Mauro Signora, Ermanno Kugler,
Giovanni Peliti, Stella Principe, Giorgetta Gencarelli, Giuseppe Munafò, Antonella Sarni

Patologia polmonare ostruttiva: BPCO avanzata II-126
E. Li Bianchi, E. Cavalletti

Imaging e le patologie respiratorie gravi, in Ospedale e a domicilio: II-131
SARS-CoV-2 Long COVID e non solo
G. Pedicelli

Ventilazione Artificiale nella Fibrosi Polmonare Idiopatica riacutizzata (AE-IPF): II-138
ventilazione non-invasiva o alti flussi di Ossigeno?
C. Mollica

Storie di epidemie e di vaccinazioni II-152
S. D'Antonio

Lo scompenso cardiaco avanzato. La clinica e la terapia II-162
V. Piazza

Conferenza

22 febbraio 2022

Il Morbo di Hansen nella storia della Dermatovenereologia II-181
L. Valenzano

Simposio

01 marzo 2022

L'anestesia spinale in chirurgia addominale

Moderatori: Eugenio Santoro, Raffaele Greco

*Testo non disponibile per mancata consegna da parte degli Autori II-187

ECM

08 marzo 2022

Esperienza COVID Hospital: aspetti clinici e organizzativi

Moderatore: Giuseppe Baccaro

Aspetti organizzativi nel reparto Medicina COVID-19 II-188
M. Del Vecchio

Aspetti organizzativi nel reparto Terapia Intensiva COVID-19 II-192
D. Alvisini

Principali aspetti clinici dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva per COVID-19 II-208
R. Barchetta

Conferenza

15 marzo 2022

La Medicina nell'arte II-215
G. Ceccarelli

Simposio

29 marzo 2022

Aggiornamenti in tema di ischemia cerebro-vascolare in fase acuta: dalla Stroke Unit alla Chirurgia carotidea in urgenza

Moderatori: Francesco Speziale, Danilo Toni, Raoul Borioni

Ictus ischemico in fase acuta: novità nella diagnostica neuroradiologica II-226
A. Guarnera

Indicazioni e timing nel trattamento della stenosi carotidea in acuto: le nuove Linee Guida SICVE II-230
P. Sirignano

La Sindrome Long-COVID

Moderatori: Giovanni Gasbarrini, Antonio Gasbarrini

La “Long-COVID”: una nuova Sindrome?

G. Gasbarrini, F. Termite, S. Simeoni

In particolare nell’ultimo anno, dopo tante ricerche condotte allo scopo di conoscere nei maggiori dettagli quali sono i sintomi dominanti della infezione da SARS-CoV-2, oggi si sa molto di più su quale è l’evoluzione del quadro patologico e quali sono i sintomi che, con una notevole frequenza, possono residuare anche quando la malattia sembra del tutto guarita.

Nel primo anno della pandemia la popolazione non vaccinata ci chiedeva chiarimenti: poteva essere ancora indenne dalla malattia, oppure averla avuta e, a parte coloro che, purtroppo, non potevano più farci domande, un certo numero di pazienti aveva avuto disturbi relativamente lievi e non di lunga durata. Dopo una prima sintomatologia, caratterizzata da insufficienza respiratoria, aveva sofferto di disturbi gastrointestinali (prevalentemente diarrea, meteorismo e dolori), cardiaci (aritmie), sintomi neurologici (perdita del sensorio), poliartralgie, profonda astenia, ecc., che, comunque, non aveva richiesto un ricovero. Infine ve ne era un gruppo, relativamente numeroso, per cui era stato necessario un ricovero per terapia assistita.

In buona parte dei pazienti che avevano sofferto della pandemia alcuni dei sintomi sopra-ricordati, seppure in forma in genere attenuata, persistevano.

In una nostra precedente ricerca abbiamo definito questo quadro come “Sindrome Post-COVID”¹. Oggi possiamo senz’altro affermare

che, se dopo tre mesi dalla negativizzazione dei tamponi che indicano la presenza del virus, si presenta una sindrome con la compartecipazione di più organi e apparati, tale da far sospettare la cronicizzazione della malattia con un danno irreversibile coinvolgente uno o più organi, questa può essere definita “Sindrome Long-COVID”.

All’inizio di questa pandemia le domande più frequenti erano:

- è veramente una malattia grave?
- quali medicine si debbono prendere²?
- quali sono i sintomi più importanti?
- perché in alcuni casi i disturbi durano non più di un paio di giorni, in altri hanno gravità assai differenti, altri ancora portano a morte?
- il vaccino è veramente utile? Può essere dannoso? È stato usato senza danni in altre malattie?
- ho una patologia autoimmune: posso fare il vaccino?
- devo fare anche il vaccino antinfluenzale³?

Oggi queste domande non ci vengono più fatte da coloro che non sono stati vaccinati, perché vengono formulate o da pazienti, definiti “NO VAX” che non si sono curati per “paura” dell’insorgenza di altre malattie e della loro evoluzione, oppure perché convintamente “contro il vaccino” per motivi da loro definiti “scientifici e dimostrati”. Tutti questi non fanno domande,

ma vogliono, anzi, dare risposte o interpretazioni già a lungo da loro meditate.

Dalla maggior parte dei vaccinati con una o due o tutti i tre richiami, invece, ci vengono fatte altre domande, strettamente correlate con la situazione contingente:

- perché, malgrado il vaccino, ho avuto il COVID? Il vaccino non è servito a nulla?
- perché mi restano disturbi, seppure attenuati?
- perché ho avuto qualche disturbo anche subito dopo il vaccino?

È a queste ultime domande che cerchiamo ora di rispondere in base soprattutto alla nostra esperienza.

Saremo sintetici rispondendo solo a quanto riteniamo sia tutt'oggi scientificamente provato, in particolare, dopo avere avuto un'esperienza tanto vasta da coprire, con la vaccinazione, ormai quasi il 95% della popolazione italiana e gran parte di quella occidentale:

- il vaccino è stato essenziale nell'evitare l'infezione, in particolare quella con sintomatologia grave. In genere si tratta di forme comparabili con quelle di una comune sindrome influenzale;
- un'infezione da COVID può essere presa anche dopo un vaccino, e questo può dipendere dal quantitativo di anticorpi già presenti o acquisiti con il vaccino;
- la sintomatologia può interessare tutti gli organi e apparati⁴, ed in particolare il respiratorio, il gastro-intestinale (diarrea), l'epatico (con il fenomeno della "transaminite"), il cardiovascolare, ecc., in forma, comunque, lieve, e, assai spesso, correla con patologie preesistenti alla infezione;
- si può verificare qualche disturbo post-vaccinico, ma in genere si tratta di minime manifestazioni: dolorose (nella sede del vaccino), artralgiche, febbricolari, cefalalgiche, urticarioidi.

Tutti questi eventi patologici che abbiamo chiamato "Post-COVID", specie se caratterizzati da una discreta continuità, anche per quanto si riferisce alla sua entità, deve essere chiamata "Long-COVID".

Secondo la nostra esperienza, però, non bisogna trascurare di indagare, sul paziente, se questi sintomi avevano caratterizzato già la loro storia clinica, precedente alla infezione virale. Per questo motivo riteniamo importante raccontare questa nostra esperienza.

In una popolazione affetta da polipatologia, seppure in particolare gastroenterologia ed epatologica, studiata ambulatorialmente in molte regioni d'Italia, ed in particolare, nell'ordine di frequenza: Lazio, Emilia-Romagna, Abruzzo e Marche, Campania, Umbria, Calabria, Puglie, Veneto, nei due anni caratterizzati dalla infezione pandemica, abbiamo riscontrato sintomatologia caratterizzata da gastralgie, dispepsia iperstenica o ipostenica, reflusso gastro-esofageo (acido o misto), eruttazioni, nausea e vomito, borborigmi, diarrea o stipsi, meteorismo, spesso accompagnati da esami laboratoristici indicativi di: anemia sideropenica o dimorfica, sideropenia, ipofolatemia, lievi ipertransaminasemia e/o colestasi.

Rivalutando i sintomi e richiedendo in particolare l'Urea Breath Test, che riteniamo essenziale in queste patologie, e che non era stato effettuato in particolare perché ritenuto in questi tempi non essenziale, e nel timore, da parte della maggior parte dei laboratori ospedalieri e privati, di dover valutare le caratteristiche dell'aria inspirata, abbiamo riscontrato la presenza di una infezione gastrica da *Helicobacter pylori*, in ben 325 casi (circa 1/3 della popolazione esaminata), con "indice delta" eguale o superiore a 40, indice valutabile come "alta infettività". Nella nostra precedente esperienza questo indice si aggirava quasi sempre intorno a 15.

A parte l'importanza di non svalutare sintomi assai comuni, rischiando di non diagnosticare malattie che possono essere assai pericolose se non curate ed eliminate (patologia infiammatoria ed ulcerativa, fino al cancro dello stomaco), abbiamo ricercato ricerche scientifiche che potessero ipotizzare una correlazione fra la malattia virale e quella batterica, come nel caso da noi valutato⁴.

La nostra esperienza sulle modificazioni morfologiche dell'epitelio digestivo nella infezione da *Helicobacter pylori* ci ha indicato peculiari modifiche morfologiche sull'apice dei microvilli delle cellule gastriche e duodenali⁵. In caso di infezione gastrica da parte del germe l'apice dei microvilli si dilata in maniera globosa e perde il "fuzzy coat" di proto-filamenti dove, fra l'altro, sono adesi numerosi degli enzimi utili per la "digestione di parete" (vedi il caso delle lattasi e delle trealasi)⁶.

Oltre a considerare il fatto che, in questa situazione, spesso si verificano patologie riferibili a riduzione di tali enzimi (vedi l'esempio del malassorbimento del lattosio), vogliamo ricordare che l'apice dei microvilli è la sede di elevati quantitativi di ACE-2, tipici recettori per i virus. Pertanto, dal momento che queste modifiche morfologiche sembrano facilitare l'ancoraggio del batterio con la mucosa, non è da escludere che tale modifica, per una alterata permeabilità del plasmalemma di rivestimento del microvillo, possa interferire sulla protezione della "barriera mucosa", facilitando o anche permettendo, la penetrazione del virus.

Riteniamo che questa esperienza possa stimolare a non trascurare la ricerca e la diagnosi di malattie importanti sul piano patofisiologico e clinico, anche in periodi di una pandemia così importante e severa come quella della infezione da SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFIA

1. Gasbarrini G, Simeoni S, Gasbarrini A. Interazione fra Ospite e Microbiota (Batterioma, Viroma, ecc.) Intestinale: l'anello mancante con la Patologia Autoimmune e Neoplastica? Atti della Accademia Lancisiana 2021. <http://www.attidellaaccademialancisiana.it/393/19/articolo/Interazione-fra-Ospite-e-Microbiota-Batterioma-Viroma-ecc-Intestinale-l-anello-mancante-con-la-Patologia-Autoimmune-e-Neoplastica>.
2. Gasbarrini G. COVID-19: thoughts at sunrise. Intern Emerg Med 2020; 15: 1579-80.
3. Gasbarrini G, Covino M, Gasbarrini A, Franceschi F. Impact of COVID-19 Pandemic on Hospitalization for Influenza-Related Pneumonia: A Cross-Selectional Study. J SARS-Cov-2 Coronavirus Disease 2021; 2: 68-71.
4. Gasbarrini G, Bonvicini F. Interaction between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa revisited by electron microscopy: still something new to debate? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018; 22: 5312-6.
5. Gasbarrini G. A live of Research. Maastricht VI, EHMSG, Firenze, Sept 2021.
6. Gasbarrini G, Montalto M, Santoro L, et al. Intestine: Organ or Apparatus? Digest Dis 2008; 26: 92-5.

Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Dott. Fabrizio Termite, Specializzando in Gastroenterologia, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Dott. Stefano Simeoni, Università di Verona

Per la corrispondenza: g.gasb23@gmail.com

La Sindrome Long-COVID. Aspetti reumatologici

G. Minisola

La Sindrome Long-COVID (L-C) è una condizione clinica caratterizzata dalla incompleta guarigione dei soggetti ammalatisi di COVID-19 (C-19).

I meccanismi che sono alla base della L-C sono verosimilmente molteplici anche se un ruolo prevalente sembrano svolgere una risposta immunitaria persistentemente anomala e i danni d'organo causati direttamente dall'infezione da SARS-CoV-2 e dalla malattia correlata C-19.

Fattori di rischio per l'insorgenza della L-C sono l'età avanzata, il sovrappeso e il tabagismo, mentre la gravità della C-19 non sembra rappresentare una condizione favorente.

Le donne al di sotto dei 60 anni di età sembrano avere il doppio delle probabilità di andare incontro a L-C rispetto agli uomini, mentre dopo i 60 anni il livello di rischio diventa simile tra i due sessi.

Il L-C può osservarsi anche in età pediatrica e, allo stato attuale, non sembrano esserci differenze tra i due sessi. Ciò fa pensare che gli ormoni sessuali, poco rilevanti in età pediatrica, possano giocare un ruolo importante.

Secondo il National Institute for Health and Care Excellence (NICE), l'organismo sanitario che fa capo al Ministero della Salute nel Regno Unito, e il Center for Disease Control and Prevention (CDC), l'agenzia federale degli Stati Uniti facente parte del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani, i soggetti con L-C sono coloro nei quali i sintomi della C-19 persistono oltre quattro settimane dall'inizio dell'infezione.

È stata anche considerata la possibilità che la L-C si articoli in due segmenti cronologicamente definiti: una L-C post-acuta

dopo la C-19 se i sintomi persistono oltre 3 settimane dall'inizio dei sintomi della C-19 ma meno di 12 e una L-C cronica se la sintomatologia si protrae oltre le 12 settimane; in realtà solo in quest'ultimo caso appare appropriato parlare di L-C¹.

La sintomatologia della L-C è molto variabile e non esistono test diagnostici specifici. Sono comunque molti i casi che a seguito della malattia denunciano segni e sintomi che testimoniano del coinvolgimento di uno o più organi e apparati.

Per le persone in attività lavorativa la L-C può rendere difficile il rientro al lavoro con ovvie conseguenze di carattere economico, mentre per le persone più avanti negli anni la L-C può avere un impatto rilevante sotto i profili sociale e funzionale, compromettendo il regolare svolgimento delle attività quotidiane.

Sono molti i sintomi di natura reumatologica riportati in corso di L-C e, in particolare, stanchezza (fatigue), facile affaticamento, dolori di intensità e durata variabili alle piccole articolazioni, mialgie, lombalgia, cervicalgia, cefalea, sindrome secca².

Frequente è, inoltre, il riscontro di autoanticorpi verosimilmente correlato alla netosi, un processo immunopatologico caratterizzante la C-19 che, se persiste, favorisce la produzione di autoanticorpi e predispone all'insorgenza di malattie autoimmuni³. La presenza di autoanticorpi è stata documentata anche a distanza di un anno dalla loro comparsa⁴.

Le artralgie possono essere espressione di patologia infiammatoria e durante la L-C sono state segnalate artropatie infiammatorie con localizzazione assiale e periferica, talvolta transitorie, talaltra manifestazioni iniziali di

patologie reumatologiche inquadrabili nosograficamente come artrite reumatoide o spondiloartrite sieronegativa⁵.

Sempre più numerose sono le segnalazioni di soggetti con artrite reattiva, una forma di artrite sterile appartenente al gruppo delle spondiloartriti sieronegative, spesso transitoria e dovuta a un fenomeno di *molecular mimicry* o a una risposta a stimoli infettivi in un contesto di predisposizione genetica. L'artrite reattiva in corso di L-C si verifica dopo alcune settimane dalla malattia, interessa più spesso soggetti di età compresa tra 20 - 40 anni e può cronicizzarsi.

Vi sono inoltre segnalazioni di insorgenza di miositi e di lupus eritematoso sistemico a seguito di C-19. È stato inoltre riportato che nei soggetti con sindrome di Sjögren primaria i sintomi della C-19 tendono a essere prolungati⁶.

Il sintomo più frequente della L-C è rappresentato dalla facilità ad affaticarsi. È questo un sintomo disabilitante che può presentarsi isolatamente o in associazione ad altri sintomi tipici di malattie reumatologiche e, in particolare, all'astenia. Questa può essere dovuta all'impatto che la C-19 può avere avuto non solo sugli organi, ma anche sulla psiche dei soggetti colpiti.

In questo ambito si inserisce la possibilità che si realizzi la *sindrome della capanna*, un disagio socio-psicologico post-lockdown, di durata ed entità molto variabili, che può manifestarsi quando una persona, dopo un lungo periodo di clausura e isolamento, torna a interagire con gli altri e con il mondo. È caratterizzata da uno stato di insicurezza, ansietà e irritabilità per il timore della ripresa, dopo un lungo periodo di interruzione, delle consuete attività di vita quotidiana.

Faticabilità e astenia, specie se si accompagnano a dolore generalizzato, difficoltà di concentrazione e sonno non ristoratore, possono essere espressione di fibromialgia, una condizione che può

comparire a seguito della C-19 ma che, se pre-esistente, tende generalmente ad aggravarsi.

La fatigue in un soggetto con L-C può essere considerata una manifestazione di fibromialgia di recente insorgenza o un sintomo di una fibromialgia pre-esistente.

La fibromialgia è stata segnalata come condizione molto frequente a seguito di C-19 e in corso di L-C e, pertanto, è stato proposto di identificare una nuova condizione reumatologica definibile FibroCovid, i cui fattori di rischio sembrano essere l'obesità e il genere maschile⁷.

La nebbia cerebrale (brain fog), molto frequente in corso di L-C, è la difficoltà a pensare con chiarezza ed è spesso associata a compromissione della memoria. Pur potendo far parte dell'insieme sintomatologico della fibromialgia, può essere un sintomo isolato. La sua causa non è chiara, ma non è da escludere la possibilità che rappresenti, come la fatigue, una conseguenza della neuroflogosi indotta da SARS-Cov-2 e che possano entrambe essere multifattoriali⁸.

Quanto alla fragilità scheletrica, vanno ricordati gli effetti devastanti del lockdown sull'osso e sulla muscolatura scheletrica dei soggetti osteoporotici, specie di quelli in età più avanzata. Si tratta di effetti destinati a manifestarsi nel lungo termine e che potranno essere causa di un aumento delle fratture da fragilità e della mortalità ad esse associata⁹.

La L-C rappresenta per i reumatologi una sfida che deve essere affrontata in ossequio ai criteri di tempestività diagnostica e appropriatezza terapeutica per evitare le conseguenze invalidanti, sociali ed economiche tipiche delle malattie reumatologiche.

Nonostante l'innegabile successo del programma vaccinale, il peso sulla collettività della L-C persiste ed è prevedibile che aumenti, stressando ulteriormente il sistema

assistenziale. Inoltre, a causa delle molteplici manifestazioni cliniche della L-C, è necessario che i reumatologi siano consapevoli della possibilità che patologie di loro competenza possono essere frequenti a seguito della C-19 e presentarsi con quadri atipici e non paradigmatici.

Sulla base dei dati oggi disponibile è ragionevole affermare che sono numerosi i soggetti con L-C, che molti di essi hanno manifestazioni cliniche di natura reumatologica, specie se donne, e che facile affaticamento, astenia, dolore articolare e mialgie sono da considerare i sintomi di più frequente osservazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 869-75.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11: 16144.
3. Gillot C, Favresse J, Mullier F, Lecompte T, Dogné JM, Douxfils J. NETosis and the Immune System in COVID-19: Mechanisms and Potential Treatments. *Front Pharmacol* 2021; 12: 708302.
4. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2021. Epub ahead of print.
5. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102883.
6. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Romão VC, et al. Post-COVID-19 syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome after acute SARS-CoV-2 infection. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 Suppl 133(6): 57-65.
7. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open* 2021; 7: e001735.
8. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374: n1648.
9. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience* 2020; 42: 1547-78.

Prof. Giovanni Minisola, Direttore Scientifico
Fondazione San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
gminisola@hotmail.com

Aspetti Psichiatrici (Sintesi)

G. Sani

L'infezione da Sars-Cov-2 non si esaurisce con la risoluzione della fase acuta. Il perdurare di sintomi e segni fisici e psichici permane anche molti mesi dopo la negativizzazione e va a costituire la cosiddetta sindrome Long-Covid.

Allarmante, e forse sottovalutata, è la ripercussione sulla salute mentale della popolazione in generale e dei pazienti che sono stati affetti in particolare. Nonostante sin dai primi momenti di pandemia, gli psichiatri di tutti il mondo abbiano esternato la loro preoccupazione e pubblicato lavori nei quali si indicava il rischio di un'esacerbazione di patologia mentale e la necessità di prevedere la collaborazione di esperti di salute mentale, congiuntamente ai colleghi virologi, epidemiologi, rianimatori, internisti, pneumologi per arginare quella che già si prevedeva come una "pandemia psichiatrica", pochi governi hanno accolto la richiesta. E la situazione non ha tardato a manifestarsi nella sua gravità.

Oltre l'80% della popolazione generale ha cominciato a manifestare segni di ansia e depressione, e tra il 40 e il 50% delle persone che hanno sofferto di Covid manifestano sindromi ansioso-depressive di varia gravità, pur in assenza di un'anamnesi psichiatrica positiva. Il dato più allarmante indica che circa il 30% dei pazienti post-Covid soffre di un "disturbo post traumatico da stress", patologia caratterizzata dalla ripetuta presenza di flashback, ricordi, incubi inerenti l'esperienza traumatica, difficoltà al controllo delle emozioni, irritabilità, rabbia improvvisa

o confusione emotiva, depressione e ansia, insonnia, ma anche la determinazione a evitare qualunque atto che li costringa a ricordare l'evento traumatico. Dal punto di vista più prettamente fisico, alcuni sintomi sono dolori al torace, capogiri, problemi gastrointestinali, emicranie, indebolimento del sistema immunitario. Per capire l'entità del problema basti sapere che è una percentuale di pazienti superiore a quella evidenziata negli abitanti nell'area del World Trade Center dopo l'attacco terroristico dell'11 settembre.

Alla luce di quanto detto, si conferma la necessità di un approccio multidisciplinare e integrato ai pazienti affetti da sindrome Long-Covid, nei quali la componente psichiatrica è spesso presente e che può manifestarsi sovente con sintomi o segni fisici che, se non correttamente inquadrati, possono condurre a diagnosi non corrette e trattamenti non adeguati. Si ribadisce, inoltre, la necessità di favorire politiche sanitarie volte alla creazione di ambulatori di psicotraumatologi e, più in generale, alla cura e alla prevenzione della salute mentale della popolazione.

Prof. Gabriele Sani, Direttore UOC di Psichiatria Clinica e di Urgenza, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
gabriele.sani@unicatt.it

COVID-19 e Burnout negli operatori sanitari: una sindrome Long-Covid?

T. Dionisi, G. Gasbarrini, A. Gasbarrini, G. Addolorato

In termini di Global Burden of Disease, attualmente il fattore con maggior impatto sulla salute pubblica in tutto il mondo è la COVID-19. A causa del Sars-CoV2, la morbilità e la mortalità della popolazione mondiale aumentano drammaticamente di giorno in giorno¹. Si stimano circa 146 milioni di pazienti infetti da SARS-CoV-2 con oltre 7.5 milioni di ospedalizzazioni².

Sappiamo oramai che a determinare una forma grave di COVID-19 concorrono vari fattori e comorbidità. Queste ultime condizionano in maniera determinante la gravità della malattia da SARS-CoV-2, la probabilità di ospedalizzazione ed in ultimo la prognosi del paziente. Tra le comorbidità che accrescono significativamente il rischio di forme gravi, oltre alle patologie primariamente polmonari, si devono annoverare anche l'obesità, le insufficienze d'organo, le patologie psichiatriche e la gravidanza. Rientrano in questa lista anche condizioni di immunosoppressione, malattie oncologiche e le patologie più diffuse nel mondo occidentale come l'ipertensione ed il diabete. Il paziente con più comorbidità presenterà un rischio molto elevato di sviluppare forme severe di malattia e di essere ospedalizzato. Date queste premesse, appare evidente come la gestione di un paziente ospedalizzato per forma grave di COVID-19 debba essere di tipo specificamente internistico³.

Un interessante articolo che dimostra questa tesi, evidenzia proprio le complicanze più frequenti dei pazienti ricoverati per COVID-19 e tra queste, oltre a polmonite ed insufficienza respiratoria, frequentemente ricorrono anche l'insufficienza renale, l'acidosi e le diselettrolitemie. Il rischio di complicanze aumenta nelle pluricomorbidità

anche per queste condizioni che attengono al background dell'internista, abituato a gestire quotidianamente questo tipo di complicanze⁴.

I dati appena descritti hanno ricadute importanti sugli operatori sanitari ed in particolare sui medici, come emerge chiaramente dall'analisi dell'impatto della pandemia su questa popolazione. Uno studio condotto in Italia nel settembre del 2020 ha evidenziato come la COVID-19 abbia avuto un impatto significativo sulla vita degli operatori sanitari. Sebbene, infatti, le ricadute sul personale sanitario siano simili a quelle della popolazione generale, l'effetto della pandemia sui primi è significativamente più alto in termini di fatica, di solitudine ed instabilità emotiva⁵.

Una recente metanalisi illustra poi come la COVID-19 abbia aumentato i livelli di ansia nel personale sanitario. Si stima che circa il 37% lamenti disturbi di ansia di tipo moderato e severo. Lo stesso vale per la depressione e per l'insonnia che nella stessa popolazione si attestano rispettivamente attorno al 36% per la prima ed al 30% per la seconda. Ansia, depressione, disturbo posttraumatico da stress, insonnia e burnout hanno visto un significativo incremento percentuale nel corso di questa pandemia tra gli operatori sanitari⁶.

In molti casi si tratta di risposte acute allo stress, che spesso possono essere fisiologiche, di tipo adattativo. Gli effetti negativi di queste risposte sopraggiungono quando l'esposizione a un fattore di stress è prolungata o particolarmente intensa e variano ampiamente tra diversi individui esposti. Al fine di indirizzare efficacemente le misure di prevenzione, è quindi essenziale

identificare i fattori che favoriscono lo sviluppo di patologie psichiatriche. Questi si possono raggruppare in fattori legati all'individuo (come il genere, l'età o il livello di istruzione), fattori connessi alla struttura in cui si opera (come il carico di lavoro e la ripartizione dei turni, il lavoro in prima linea, etc) e quelli inerenti alla comunità (come il livello di esposizione mediatica e l'assenza di supporto sociale).

Le donne, i frontline workers e gli infermieri, appaiono maggiormente esposti al rischio di subire l'impatto psicologico di questa pandemia. Sono comunemente inclusi tra i fattori di rischio anche la pressione professionale e il basso livello di sostegno da parte dell'amministrazione ospedaliera, della famiglia e della comunità⁷.

Tra le sindromi cliniche precedentemente elencate c'è anche il burnout, che può essere senza dubbio compreso nelle patologie Long-Covid. Si tratta di una sindrome clinica inserita nel DSM-V, risultante da uno stress cronico non gestito con successo sul posto di lavoro e caratterizzata da esaurimento emotivo, depersonalizzazione e ridotta realizzazione personale in individui professionalmente coinvolti con gli altri⁸. Quando si sviluppa tra gli operatori sanitari, il burnout è associato ad un aumento degli errori medici, a peggiori outcome per i pazienti, a ridotta qualità delle cure e minore soddisfazione del paziente, ad una minore soddisfazione, ad una ridotta produttività, e ad una minore sicurezza sul lavoro⁹. Nei medici, l'esaurimento emotivo in particolare è stato associato ad abuso di sostanze ed alla scarsa salute fisica auto-riferita; negli infermieri invece in relazione ad ansia, minore autostima e scarsa qualità della vita⁹. Lo sviluppo di sindrome da burnout nel personale sanitario impatta negativamente non solo sulla salute dell'operatore sanitario ma si ripercuote anche sulla struttura sanitaria e sul paziente. Il burnout costituisce per il sistema sanitario un rischio per l'adeguatezza del personale, in quanto

contribuisce all'assenteismo, all'aumento del turnover della forza lavoro e alla maggiore probabilità che i professionisti abbandonino il loro lavoro⁹.

Già in epoca pre-pandemica, diversi studi dimostrano come i medici presentassero una prevalenza più alta di sindrome da burnout rispetto alla popolazione generale ed un aumentato rischio di sviluppare questa patologia¹⁰.

La situazione attuale, come è facile intuire, ha reso più grave tale condizione, generando nuove fonti di stress per i professionisti derivanti dalla scarsa conoscenza della patologia e dalle gravi condizioni cliniche dei pazienti, dalla carenza di personale a causa della presenza di sintomi tipici della COVID-19, dall'esposizione a personale positivo e dalla conseguente quarantena, dall'aumento degli straordinari, dal presentismo e dalla riassegnazione a ruoli non familiari, tutte circostanze che provocano forte disagio morale. Il pericolo per la salute personale e della propria famiglia e l'incertezza sui rischi infettivi e sulle precauzioni da attuare rappresentano ulteriori e non meno importanti cause di disagio emotivo.

Altre misure di salute pubblica come la chiusura delle scuole e delle attività commerciali, hanno avuto un impatto sugli operatori sanitari creando difficoltà legate alla gestione degli obblighi lavorativi e di quelli personali o familiari. In una situazione pandemica sociale e sanitaria come questa, un aumento della prevalenza del burnout tra gli operatori del settore medico era inevitabile.

Poiché il burnout è il risultato di uno stress occupazionale cumulativo¹¹, ci si aspetta che il suo impatto aumenterà nel tempo durante la pandemia, e sembra che lo stia già facendo.

Studi condotti tra aprile e maggio del 2020 in Italia e in Belgio hanno riportato un

grave esaurimento emotivo del personale sanitario che raggiungeva il 32-41%. Percentuali tuttavia simili al benchmark pre-pandemia¹²⁻¹⁴.

Uno studio longitudinale condotto in Canada tra il marzo e il maggio del 2020 ha rilevato che l'esaurimento emotivo e la depersonalizzazione non sono cambiati, coerentemente con l'aspettativa che il burnout legato alla COVID-19 si sarebbe sviluppato lentamente¹⁵.

Ulteriori studi condotti alcuni mesi dopo, hanno individuato tuttavia un significativo aumento della prevalenza del burnout tra gli operatori sanitari. Un'indagine svolta da agosto a ottobre 2020, ha riscontrato poi una prevalenza di grave esaurimento emotivo (MBI-EE >26) del 63%¹⁶.

Un'indagine longitudinale condotta a Toronto da novembre 2020 a maggio 2021, ha rilevato prevalenza di burnout elevata e crescente. La prevalenza di grave esaurimento emotivo negli infermieri era del 54% (autunno 2020), 62% (inverno 2021), e 63% (primavera 2021), invece in tutti gli altri professionisti sanitari negli stessi periodi si attestava rispettivamente al 43%, 56%, e 62%¹⁷. Un'attenta lettura di questi dati, cronologicamente disposti, può spingerci ad annoverare il burnout tra le Long-Covid Syndrome.

Durante la prima ondata pandemica abbiamo condotto una survey dei medici che lavoravano nel COVID-team¹⁸. Gli obiettivi dell'indagine erano la valutazione dello stress percepito e il burnout prima, durante e dopo l'esperienza in un COVID-team, e l'identificazione dei sottogruppi di medici a più alto rischio di sviluppare burnout e stress. A questo scopo sono stati arruolati 51 medici che operavano nel COVID-team del Policlinico Gemelli. Ai partecipanti è stato chiesto di completare il *Maslach Burnout Inventory* (MBI) e il *Perceived Stress Questionnaire* sul breve periodo (riferito agli ultimi 7 giorni) al

baseline (T0) e poi per quattro settimane (T1-T4). Il *Perceived Stress Questionnaire* sul lungo periodo (riferito agli ultimi 2 anni) è stato completato solo a T0.

Rispetto agli specialisti in Medicina Interna, gli specialisti di altre discipline hanno ottenuto punteggi più alti nella scala di *Emotional Exhaustion* dell'MBI.

I punteggi nella scala della depersonalizzazione hanno mostrato una riduzione nel tempo e gli specialisti hanno ottenuto un punteggio più basso rispetto agli specializzandi in questa scala. Gli specialisti inoltre hanno ottenuto un punteggio superiore a quello degli specializzandi nella scala *Personal Accomplishment*. In particolare, la scala complessiva del PSQ a lungo termine ha predetto tutte e tre le scale di MBI nel nostro campione.

Gli specialisti in Medicina Interna potrebbero dunque essere i più qualificati nella gestione del paziente con Covid-19, poiché risultano essere i soggetti meno a rischio di sviluppare esaurimento emotivo e Burnout, esponendo di conseguenza a minor rischio la propria salute, quella del paziente e il funzionamento della struttura in cui lavorano. La stretta correlazione della scala MBI e PSQ sul lungo periodo evidenziata dal nostro studio, potrebbe inoltre giustificare uno screening dei medici coinvolti nelle emergenze simile alla COVID¹⁸.

In conclusione, la COVID-19 ha portato ad un preoccupante incremento del Burnout negli operatori sanitari, con importanti ripercussioni per la salute degli stessi, quella dei pazienti e dei sistemi sanitari. Si rivela importante intervenire per arginare questa vera e propria pandemia silente. La maggior parte dei fattori di rischio noti per il burnout si verificano a livello logistico, e proprio per questo gli interventi organizzativi sono più efficaci di quelli mirati al supporto dell'individuo nel ridurre il rischio di sviluppare burnout, come è stato dimostrato

anche da una meta-analisi pre-pandemica¹⁹. La combinazione di interventi organizzativi e supporto individuale rivolto al personale ha portato a benefici maggiori e più duraturi²⁰.

La riduzione della durata delle rotazioni del personale di assistenza, l'accorciamento dei turni di servizio, e il miglioramento della gestione del lavoro clinico attraverso il perfezionamento della comunicazione delle informazioni, di incontri clinici mensili, e la presenza di assistenti medici per l'inserimento dei dati in cartella clinica elettronica costituiscono adattamenti necessari per preservare la salute del personale sanitario²¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Gebru AA, Birhanu T, Wendimu E, et al. Global burden of COVID-19: Situational analysis and review. *Hum Antibodies* 2021; 29: 139-48.
2. CDC. Estimated Covid-19 Burden. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html#:~:text=CDC%20estimates%20that%20from%20February,19%20symptomatic%20illnesses%20were%20reported. Last update 2 October 2021.>
3. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2020; 2: 1069-76.
4. Mallow PJ, Belk KW, Topmiller M, Hooker EA. Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients by Risk Factors: Results from a United States Hospital Claims Database. *J Health Econ Outcomes Res* 2020; 7: 165-74.
5. Mansueto G, Lopes FL, Grassi L, Cosci F. Impact of COVID-19 outbreak on Italian healthcare workers versus general population: Results from an online survey. *Clin Psychol Psychother* 2021;28: 1334-45.
6. Sun P, Wang M, Song T, et al. The Psychological Impact of COVID-19 Pandemic on Health Care Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol* 2021; 12: 626547.
7. Froessler LJ, Abdeen Y. The Silent Pandemic: The Psychological Burden on Frontline Healthcare Workers during COVID-19. *Psychiatry J* 2021 Sep; 2021: 2906785.
8. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
9. Maunder RG, Heeney ND, Strudwick G, et al. Burnout in hospital-based healthcare workers during COVID-19. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table* 2021; 2: 46.
10. West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, Shanafelt TD. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 388: 2272-81.
11. Sun JW, Lin PZ, Zhang HH, Li JH, Cao FL. A non-linear relationship between the cumulative exposure to occupational stressors and nurses' burnout and the potentially emotion regulation factors. *J Ment Health* 2018; 27: 409-15.
12. Bruyneel A, Smith P, Tack J, Pirson M. Prevalence of burnout risk and factors associated with burnout risk among ICU nurses during the COVID-19 outbreak in French speaking Belgium. *Intensive Crit Care Nurs* 2021; 65: 103059.
13. Giusti EM, Pedroli E, D'Aniello GE, et al. The Psychological Impact of the COVID-19 Outbreak on Health Professionals: A Cross-Sectional Study. *Front Psychol* 2020; 11: 1684.
14. Naldi A, Vallelonga F, Di Liberto A, et al. COVID-19 pandemic-related anxiety, distress and burnout: prevalence and associated factors in healthcare workers of North-West Italy. *BJPsych Open* 2021; 7: e27.
15. de Wit K, Mercuri M, Wallner C, et al. Canadian emergency physician psychological distress and burnout during the first 10 weeks of COVID-19: A mixed-methods study. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020; 1: 1030-8.
16. Khan N, Palepu A, Dodek P, et al. Cross-sectional survey on physician burnout during the COVID-19 pandemic in Vancouver, Canada: the role of gender, ethnicity and sexual orientation. *BMJ Open* 2021; 11: e050380.
17. Maunder RG, Heeney ND, Kiss A, et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on hospital workers over time:

Relationship to occupational role, living with children and elders, and modifiable factors. *Gen Hosp Psychiatry* 2021; 71: 88-94.

18. Dionisi T, Sestito L, Tarli C, et al. Risk of burnout and stress in physicians working in a COVID team: A longitudinal survey. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e14755.
19. West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, Shanafelt TD. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 388: 2272-81.
20. Panagioti M, Panagopoulou E, Bower P, et al. Controlled Interventions to Reduce Burnout in Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 195-205.
21. Geerts JM, Kinnair D, Taheri P, et al. Guidance for Health Care Leaders During the Recovery Stage of the COVID-19 Pandemic: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2120295.

Dott. Tommaso Dionisi, Dott. Giovanni Addolorato, UOC di Medicina Interna II, Ospedale Columbus-Gemelli, Roma

Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Prof. Antonio Gasbarrini, Direttore Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Per la corrispondenza:
giovanni.addolorato@unicatt.it

ECM

01 febbraio 2022

Cuore Polmone 2021-2022 - V Edizione. Le patologie cardiorespiratorie gravi, COVID-19 e non solo

Prima giornata

**Presidente: Giovanni Minardi, Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò
Corresponsabili Scientifici: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Peliti**

Moderatori: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Minardi,
Giovanni Peliti, Corrado Mollica, Patrizia Scavalli

Introduzione

F. Salvati

In questa V Edizione del Corso ECM “Cuore Polmone”, ampiamente dedicata, in una notevole molteplicità di aspetti, alle patologie cardiorespiratorie gravi, non si possono comunque relegare in secondo piano tutte quelle connesse alla pandemia in corso COVID-19.

Nella mia parte dell’Introduzione - cui faranno seguito come da programma peraltro variabile gli interventi dei Colleghi Altieri e Minardi - mi limiterò a un breve cenno sulla tematica che attualmente viene riportata quasi come novità assoluta: intendo riferirmi alla “Sindrome del Long-COVID” ovvero come “Sindrome post-acuta COVID-19” nelle sue varie, possibili manifestazioni polispecialistiche. In realtà è oggettivamente doveroso riportare che il 2 febbraio 2021 nell’ambito del Simposio “Cuore Polmone e la Pandemia COVID” (programmato quindi nel fine estate precedente) era stata puntualmente delineata l’esigenza di prospettare sollecitamente - in particolare da parte di noi Pneumologi e Cardiologi dell’Accademia Lancisiana - le problematiche relative a pazienti che avessero superato la fase critica della malattia pandemica con guarigione prevedibilmente

caratterizzata tutt’altro che da restitutio ad integrum sotto il profilo istologico: era stato pertanto proposto in quella sede l’avvio di un follow-up post-dimissione ospedaliera nell’ambito delle relative strutture territoriali, in stretta collaborazione con i vari settori della Medicina specialistica, cuore e polmone in particolare.

Concludo con la notazione relativa ai Casi Clinici presentati per la discussione interattiva in quanto tra quelli concernenti la malattia COVID-19 ritroverete la Sindrome di cui sopra, nell’ambito della cui sintomatologia poliorganica più svariata vengono segnalati in letteratura i “marker” più frequenti, quali la comparsa di tachicardia, palpitazioni, aritmia, ridotta tolleranza allo sforzo, ecc., dal che si delinea che – sotto diversi aspetti ai relativi livelli – comporterebbe una ulteriore più gravosa sostenibilità da parte del SSN: si impone quindi una precoce diagnosi di questa Sindrome al fine di un tempestivo trattamento anche di tipo riabilitativo.

Prof. Franco Salvati, Primario Pneumologo Emerito, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
francosalvati.1930@libero.it

La Sindrome cardiorenale

L. Di Lullo

Introduzione

Le interazioni tra cuore e rene ed i meccanismi coinvolti nell'insufficienza cardiaca e renale sono complessi e vengono raggruppati sotto il termine di "asse cardio-renale". In questo capitolo descriveremo le principali caratteristiche dell'asse cardiorenale e della Sindrome cardiorenale.

Con il termine di Sindrome cardiorenale si definiscono quelle condizioni in cui le disfunzioni acute o croniche di un organo si ripercuotono sull'altro e viceversa. Cardiologi e Nefrologi dovrebbero interagire nella pratica clinica quotidiana per fornire una migliore gestione dei pazienti che ne sono affetti.

Meccanismi fisiopatologici e fattori di rischio

In passato si riteneva che la disfunzione renale nei pazienti con insufficienza cardiaca fosse causata esclusivamente dal basso flusso plasmatico renale derivante dalla ridotta gittata cardiaca. Oggi sappiamo che questa visione è fortemente riduttiva e che nella genesi del danno renale secondario allo scompenso cardiaco sono coinvolti molteplici meccanismi.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, la risposta renale è inizialmente caratterizzata da un meccanismo compensatorio in cui la frazione di filtrazione glomerulare (GFR) è conservata fino all'insorgenza di una grave disfunzione cardiaca

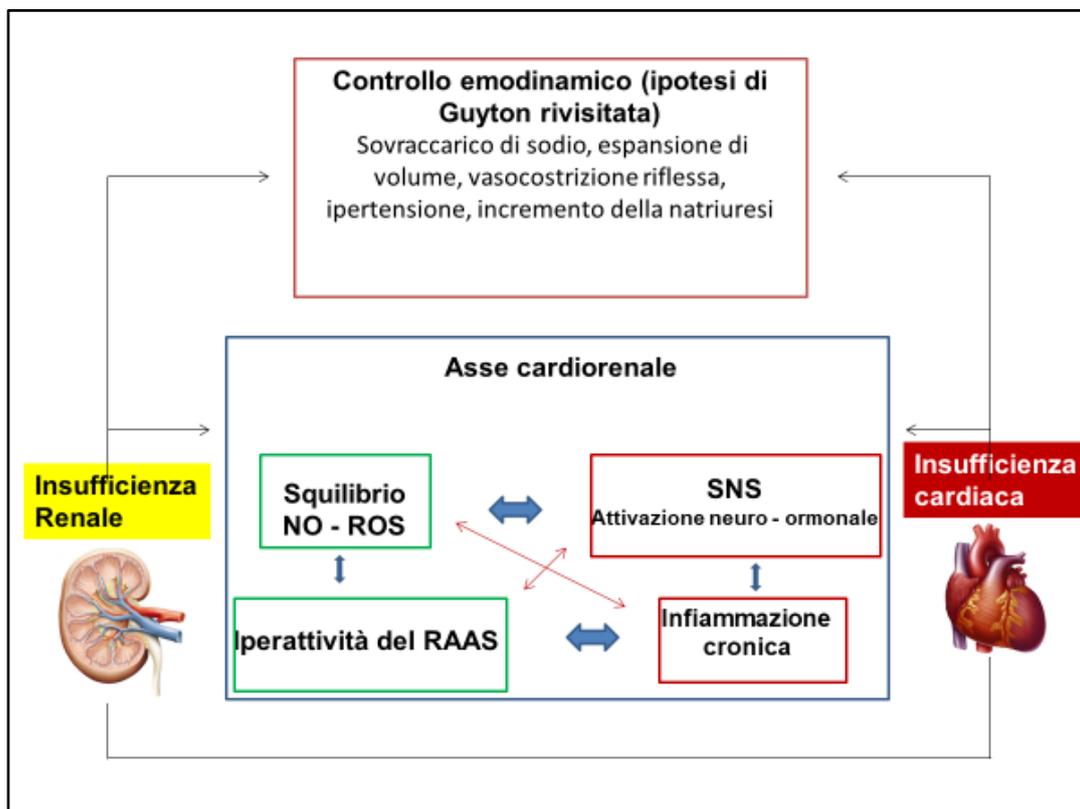


Fig. 1. L'asse cardiorenale (NO: ossido nitrico; ROS: specie reattive dell'ossigeno; SNS: sistema nervoso simpatico; RAAS: sistema renina angiotensina aldosterone).

che causa un aumento della pressione idrostatica glomerulare e della resistenza arteriolare afferente con declino del filtrato glomerulare. Allo stesso tempo, il riassorbimento di sodio a livello dell'ansa di Henle e diversi fattori neuro-ormonali giocano un ruolo cruciale nel mantenimento dell'emodinamica renale; l'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) rappresentano i principali fattori ormonali e portano al rilascio di arginina, vasopressina ed endotelina con conseguente vasocostrizione sistemica, mantenimento della filtrazione glomerulare e ritenzione di sodio e acqua. Tali meccanismi rappresentano una risposta compensatoria al fine di preservare la gittata cardiaca, la pressione sanguigna e la stessa filtrazione glomerulare^{1, 2} (Fig. 1).

È importante tener presente che la Sindrome cardiorenale si manifesta, in larga parte, all'interno di un contesto clinico di predisposizione alla malattia renale cronica dovuta a diversi fattori di rischio. Diverse malattie croniche tra cui l'obesità, il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione arteriosa, le apnee ostruttive del sonno, la fibrillazione atriale, l'insufficienza cardiaca, l'iperuricemia e la stessa malattia renale, contribuiscono all'attivazione di uno stato infiammatorio cronico e portano alla produzione di citochine pro-infiammatorie specifiche (IL-6 e fattore di necrosi tumorale-alfa TNF- α) in grado di amplificare l'infiammazione a carico sia del cuore che dei reni^{3, 4}. L'**ipertensione** e il **diabete mellito di tipo 2** rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo della malattia renale cronica (MRC) nei paesi occidentali. Il mancato controllo della pressione arteriosa è direttamente correlato alla perdita accelerata di nefroni e alla ridotta frazione di filtrazione glomerulare. Il diabete, attraverso molteplici meccanismi, contribuisce alla disfunzione glomerulare accelerando la progressione verso la MRC e verso l'insufficienza renale cronica terminale.

La **proteinuria** rappresenta un altro fattore di rischio per l'evoluzione verso la Sindrome cardiorenale. Le lesioni endoteliali, mesangiali e podocitarie sono frequenti nei pazienti ipertesi e diabetici; il rilascio di albumina nello spazio di Bowman determina un aumento del carico di lavoro per le cellule tubulari prossimali che possono andare incontro ad apoptosi con ulteriore perdita di massa nefronica e progressione della stessa malattia renale. L'albuminuria è inoltre un predittore dello sviluppo di scompenso cardiaco nella popolazione generale, specialmente nei pazienti con scompenso cardiaco preesistente; inoltre, la microalbuminuria è, a sua volta, un marker di rischio per la disfunzione cardiovascolare e per la progressione della MRC.

L'**uremia** può avere un impatto diretto sulla disfunzione dei cardiomiociti a causa dello *shift* di calcio nel citosol con conseguente perdita della capacità contrattile delle cellule miocardiche. L'uremia può anche contribuire alla perdita di miociti scheletrici e cardiaci contribuendo alla fibrosi e al rimodellamento cardiaco sfavorevole post-infarto miocardico. Dopo il trapianto renale, infatti, si assiste sia ad un miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra che alla riduzione della massa ventricolare sinistra. L'iperuricemia si configura come fattore di rischio cardiovascolare in quanto strettamente correlata ai processi di aterosclerosi accelerata e al rischio di morte per cause cardiovascolari. Per questo la riduzione dei livelli di acido urico può influenzare il decorso della MRC e la storia naturale delle malattie cardiovascolari^{3, 4}.

L'**anemia** è abbastanza comune in corso di insufficienza cardiaca (*Sindrome dell'anemia cardiorenale*) ed è associata ad un aumento della mortalità, morbilità ed al peggioramento della funzione renale; è probabilmente correlata all'emodiluzione, al trasporto alterato del ferro, all'infiammazione cronica, alla carenza di eritropoietina indotta dalle

citochine ed alla resistenza all'eritropoietina. Altre cause di anemia sono la malnutrizione, la cachessia e la carenza di vitamine. Livelli elevati di epcidina-25 potrebbero essere responsabili della resistenza all'eritropoietina, mentre livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie potrebbero influenzare negativamente l'utilizzo del ferro aumentando la produzione di epcidina-25 dal fegato, che blocca il recettore della ferroportina e compromette sia l'assorbimento gastrointestinale del ferro che il rilascio di ferro da specifici tipi cellulari (es. macrofagi ed epatociti)³.

Sindrome cardiorenale

La classificazione definitiva della Sindrome cardiorenale è stata stabilita in una Consensus Conference del 2008 in cui sono stati individuati due gruppi principali: la forma cardiorenale e quella renocardiaca a seconda del coinvolgimento iniziale d'organo. Le diverse forme di Sindrome cardiorenale sono state poi ulteriormente classificate come acute o croniche a seconda dell'insorgenza e della durata della disfunzione d'organo

sottostante. La Sindrome cardiorenale di tipo 5 comprende, invece, tutte quelle patologie in cui il coinvolgimento cardio-renale, indotto da una malattia sistemica, si manifesta con la disfunzione contemporanea di entrambi gli organi⁵ (Tab. 1).

Gli adattamenti emodinamici del rene e i relativi meccanismi fisiopatologici possono essere indipendenti dall'emodinamica cardiaca. La filtrazione glomerulare può essere preservata fino a quando la compromissione della funzione cardiaca, determina un aumento della resistenza dell'arteriola efferente e un aumento della pressione idrostatica capillare glomerulare. Allo stesso tempo, l'aumentato riassorbimento tubulare di sodio, l'attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone portano a vasocostrizione sistemica, mantenimento della capacità di filtrazione glomerulare, ritenzione di sale e di acqua come risposta compensatoria per ottimizzare la gittata cardiaca, la pressione sanguigna e la velocità di filtrazione glomerulare stessa³⁻⁵.

SINDROME CARDIORENALE (CRS)
<p>Sindrome cardiorenale di tipo 1 (Sindrome cardiorenale acuta, CRS1) Disfunzione cardiaca acuta (es. shock cardiogeno o insufficienza cardiaca acuta) che porta ad un danno renale acuto (Acute kidney injury o AKI)</p>
<p>Sindrome cardiorenale di tipo 2 (Sindrome cardiorenale cronica, CRS2) Disfunzione cardiaca cronica (es. insufficienza cardiaca cronica) che determina progressiva e permanente disfunzione renale cronica</p>
<p>Sindrome cardiorenale di tipo 3 (Sindrome reno-cardiaca acuta, CRS3) Un danno renale acuto (es. ischemia acuta, necrosi tubulare o glomerulonefrite acuta) contribuisce e/o accelera lo sviluppo di un danno cardiaco acuto</p>
<p>Sindrome cardiorenale di tipo 4 (Sindrome reno-cardiaca cronica, CRS4) Malattia renale cronica che contribuisce ad una disfunzione cardiaca cronica (aumentato rischio di eventi cardiovascolari)</p>
<p>Sindrome cardiorenale di tipo 5 (Sindrome cardiorenale secondaria, CRS5) Malattia sistemica (es. sepsi, diabete) che causa contemporanea disfunzione renale e cardiaca</p>

Tab. 1. Classificazione della Sindrome cardiorenale.

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, un'attivazione neuro-ormonale alterata e un'inappropriata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone porterebbero ad uno stato congestizio ed all'attivazione dell'enzima nicotinamide-adenina-dinucleotide fosfato ossidasi (NADPH) da parte dell'angiotensina II, contribuendo alla formazione di specie reattive dell'ossigeno. La produzione dell'ossido nitrico (NO) determina vasodilatazione, natriuresi ed inibizione del meccanismo di feedback tubuloglomerulare insieme ad una disfunzione dell'attività piastrinica ed all'inibizione dell'espressione della molecola di adesione/interazione endoteliale tra leucociti e cellule endoteliali. La diminuzione dell'ossido nitrico e l'aumento dello stress ossidativo potrebbero quindi spiegare la maggiore incidenza di eventi cardiovascolari dovuti all'aterosclerosi. Nella malattia renale allo stadio terminale sono inoltre elevati anche i livelli plasmatici della proteina C-reattiva, contribuendo in tal modo alla progressione del rischio aterosclerotico renale e cardiaco. Il sistema nervoso simpatico stimola il rilascio di renina con conseguenti alterazioni emodinamiche glomerulari dovute al rilascio di catecolamine (elevata resistenza vascolare sistemica e ritenzione di sodio)^{5, 6}.

Sindrome cardiorenale di tipo 1 o CRS1 (Sindrome cardiorenale acuta)

La CRS1 (Sindrome cardiorenale di tipo 1 o Sindrome cardiorenale acuta) è caratterizzata da un peggioramento improvviso della funzione cardiaca che porta ad un danno renale acuto (*Acute kidney injury o AKI*). La CRS1 di solito si verifica nel contesto di una malattia cardiaca acuta come l'insufficienza cardiaca acuta scompensata (*Acute Decompensated Heart Failure, ADHF*) ed interessa il 25% dei pazienti ospedalizzati per ADHF, spesso a seguito di danno ischemico (Sindrome coronarica acuta, complicanze cardiocirurgiche) o cardiopatia non

ischemica (malattia valvolare, embolia polmonare). La presentazione clinica è varia e può manifestarsi con il peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica o con un quadro di edema polmonare, sino alla crisi ipertensiva o allo shock cardiogeno^{5, 7}.

L'obesità e la Sindrome metabolica rappresentano dei fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiache e renali. Nei pazienti obesi, la dislipidemia può contribuire al danno endoteliale a carico delle arterie coronarie epicardiche con conseguente progressione della malattia renale cronica.

Meccanismi emodinamici e non emodinamici (iperattivazione del sistema nervoso simpatico, attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'infiammazione cronica ed uno squilibrio nella produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS)/ossido nitrico) svolgono un ruolo importante nella definizione della Sindrome cardiorenale di tipo 1 in corso di insufficienza cardiaca acuta scompensata, portando ad una diminuzione del flusso arterioso renale ed alla diminuzione della capacità di filtrazione glomerulare. Nei pazienti con scompenso cardiaco acuto sono stati proposti quattro diversi profili emodinamici: *freddo/caldo* e *secco/umido*. In quelli con un pattern "freddo", una riduzione del volume extracellulare rappresenta il principale cambiamento emodinamico insieme a una diminuzione del flusso sanguigno renale correlato all'attivazione del RAAS ed all'attivazione del sistema nervoso simpatico che causa vasocostrizione efferente. I pazienti con profilo emodinamico "umido" mostrano un aumento della congestione polmonare e/o sistemica. In questi pazienti, pressioni venose centrali elevate (CVP) influenzano direttamente la pressione venosa renale e la pressione di perfusione renale. L'aumento della pressione venosa centrale determina anche un aumento della pressione interstiziale con collasso tubulare e progressivo declino della filtrazione glomerulare⁷ (Fig. 2).

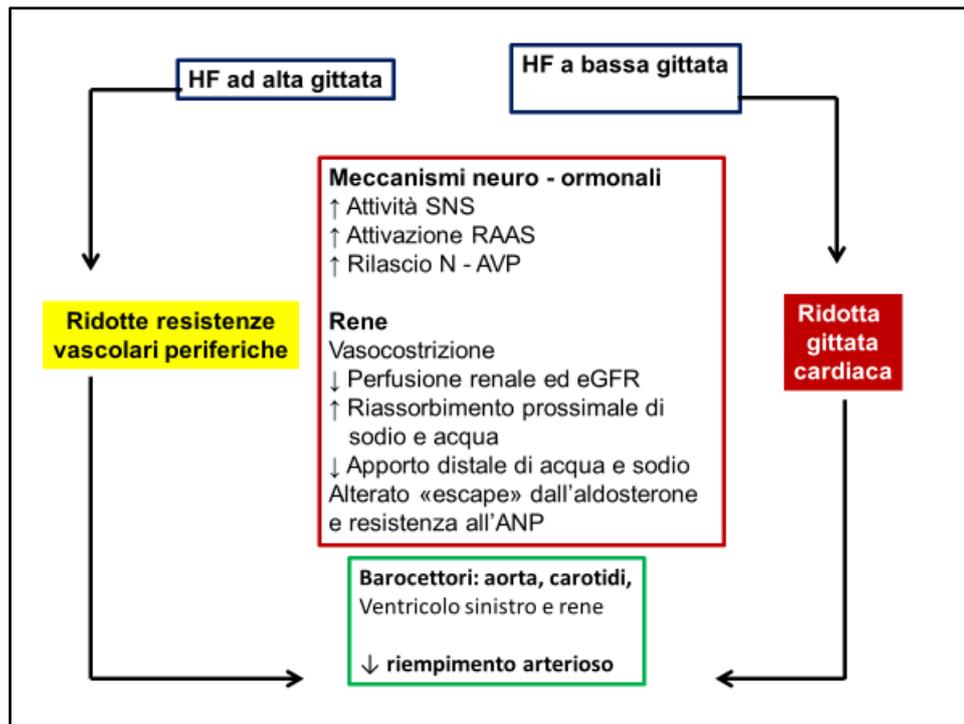


Fig. 2. Scompenso cardiaco e coinvolgimento renale (SNS: sistema nervoso simpatico; RAAS: sistema renina - angiotensina - aldosterone; AVP: arginin - vasopressina; ANP: peptide natriuretico atriale; HF: scompenso cardiaco).

La diagnosi precoce di danno renale acuto (AKI) in corso di Sindrome cardiorenale di tipo 1 (come in corso di Sindrome cardiorenale di tipo 3) rimane ancora una sfida, sebbene nuovi biomarcatori come la lipocalina associata alla gelatinasi neutrofila (NGAL), la cistatina-C, kidney injury molecule-1 (KIM-1), l'interleuchina-18 (IL-18) e la proteina legante gli acidi grassi (L-FABP) siano oggi piuttosto promettenti⁷.

L'indagine ecocardiografia potrebbe rivelare una cinetica miocardica alterata, un'ipertrofia ventricolare sinistra, una stenosi valvolare e/o rigurgito, versamenti pericardici, normale collasso inspiratorio della vena cava inferiore (esclusa la condizione di ipervolemia grave), aneurismi o dissezione aortica. All'ecografia i reni di dimensioni normali o aumentate (a causa dell'edema) con indice di resistenza elevato (> 0,8 cm/sec) alla valutazione Color-Doppler^{7,8}.

Sindrome cardiorenale tipo 2 o CRS2 (Sindrome cardiorenale cronica)

La Sindrome cardiorenale di tipo 2 (CRS2) o Sindrome cardiorenale cronica è caratterizzata dalla presenza di coinvolgimento renale cronico nei pazienti con malattia cardiaca cronica, sebbene sia difficile stabilire quale delle due patologie sia primaria o secondaria. La malattia renale cronica è stata osservata nel 45-63% dei pazienti con scompenso cardiaco cronico e non è facile differenziare questi pazienti da quelli con Sindrome cardiorenale di tipo 4⁷⁻⁹.

Nei pazienti con CRS2 la congestione renale, l'ipoperfusione e l'aumento della pressione atriale destra rappresentano le caratteristiche principali. Recentemente c'è stato un crescente interesse riguardo al ruolo del deficit di eritropoietina che in questi pazienti determinerebbe una forma di anemia più marcata rispetto a quella attesa in corso di sola insufficienza renale cronica. La terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi

(ESA) nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, insufficienza renale cronica e anemia è controversa; secondo precedenti evidenze, determinerebbe un miglioramento della funzione cardiaca con riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e un miglioramento della classe NYHA. Tuttavia, uno studio randomizzato sull'insufficienza cardiaca (RED-HF) condotto con Darbopoetina non ha riscontrato differenze nell'endpoint primario (un endpoint composito di morte per qualsiasi causa o ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca)^{7,9}.

Sindrome cardiorenale di tipo 3 o CRS3 (Sindrome reno-cardiaca acuta)

La Sindrome reno-cardiaca acuta o CRS3 si verifica quando l'insorgenza di danno renale acuto (AKI) contribuisce e/o accelera lo sviluppo di un danno cardiaco acuto dovuto generalmente a condizioni quali sovraccarico di volume, acidosi metabolica e/o disturbi elettrolitici (es. iperkaliemia e/o

ipocalcemia); in corso di danno renale acuto sono state inoltre descritte forme di malattia coronarica acuta ed ipertrofia ventricolare sinistra con effetti diretti sull'outcome cardiaco^{9,10} (Fig. 3).

Definire l'incidenza e la prevalenza della Sindrome cardiorenale di tipo 3 è difficile a causa della mancanza di dati epidemiologici. In uno studio di popolazione condotto in Scozia, l'incidenza di danno renale acuto e di insufficienza renale acuta su cronica sono state rispettivamente di 1811 e 336 per milione di abitanti. Un altro studio prospettico, multicentrico, condotto su un gruppo di 748 pazienti con AKI ha riportato i seguenti tassi di incidenza per cause di morte: infezione (48%), shock ipovolemico (45,9%), distress respiratorio (22,2%), malattie cardiache (15%), coagulazione intravascolare disseminata (6,3%), sanguinamento gastrointestinale (4,5%) e ictus (2,7%)^{9,10}.

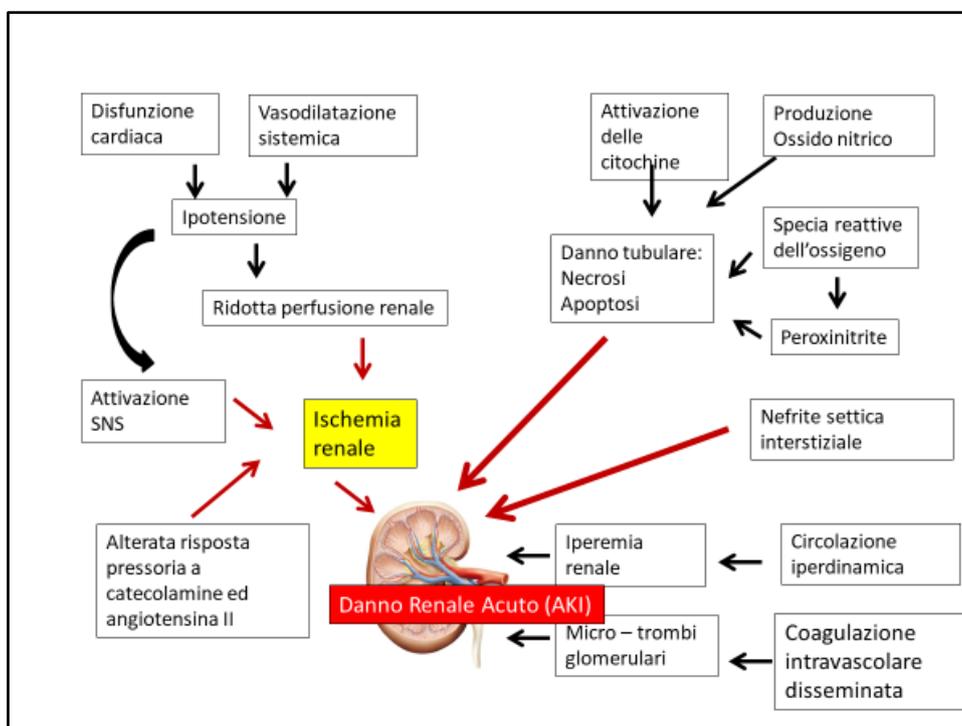


Fig. 3. La Sindrome cardiorenale di tipo 1 (SNS: sistema nervoso simpatico; AKI: danno renale acuto).

Le interazioni fisiopatologiche tra rene e cuore in corso di danno renale acuto sono state definite "*cardio-renal connectors*". Si veda, ad esempio, l'attivazione di citochine e chemochine pro- ed anti-infiammatorie, l'attivazione del sistema nervoso simpatico, del sistema renina angiotensina aldosterone o della cascata emocoagulativa. L'iperkaliemia può contribuire al rischio di aritmie fatali e morte cardiaca improvvisa, mentre in corso di acidosi metabolica si può verificare vasocostrizione polmonare, aumento del postcarico ventricolare destro ed effetto inotropo negativo¹⁰.

Nella definizione della CRS3 può essere di ausilio l'imaging ecografico. Le dimensioni e l'ecogenicità dei reni forniscono informazioni per porre diagnosi differenziale tra malattia renale acuta e cronica. Una corticale renale iperecogena con ridotto rapporto cortico-midollare è indicativa di malattia renale conica. Il quadro ecocardiografico non è diagnostico, ma può mostrare volumi atriali aumentati, versamento pleurico e/o pericardico, ed è spesso associato alla presenza di "comete polmonari" o "linee B" all'esame ecografico del torace. Comete polmonari, ecograficamente, si presentano come strie iperecogene (simili alle code di una stella cometa) che originano dai setti interlobulari ispessiti d'acqua e che si estendono a ventaglio dalla superficie polmonare e sono indice di imbibizione umida del polmone^{6, 10}.

Negli ultimi 5-10 anni, sono stati proposti diversi potenziali biomarcatori per la diagnosi di danno renale acuto: lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofili (NGAL), KIM-1, interleuchina-18 (IL-18), interleuchina-6 (IL-6), cistatina C (CysC), N-acetil- β -d-glucosamide, la proteina legante gli acidi grassi (L-FABP), Netrina-1, Klotho e Midkine (neurite growth promoting factor- NRG2), ma nessuna di esse è validata e di comune uso nella pratica clinica. Invece, gli indici di miocardionecrosi (le troponine T e I) e i marcatori di insufficienza cardiaca come il

peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il suo frammento inattivo N-terminale (NT-proBNP) sono comunemente usati e convalidati dai cardiologi¹⁰.

Per una corretta gestione dei pazienti affetti da SCR di tipo 3, è stata proposta una classificazione clinica che tenesse conto dello stadio di malattia in accordo con i criteri RIFLE/AKIN)¹¹:

a) Pazienti ad elevato rischio di sviluppare AKI.

Evitare l'impiego di procedure e terapia potenzialmente nefrotossiche rappresenta una delle migliori strategie per prevenire l'AKI: antibiotici (ad es. aminoglicosidi) e mezzi di contrasto iodato rappresentano i migliori esempi in tal senso. La terapia di combinazione con vancomicina ed aminoglicosidi ovvero ACE-inibitori, antiinfiammatori non steroidei (FANS) e diuretici può comportare lo sviluppo di danno tubulare renale e deplezione di volume. Prevenire l'ipoperfusione diventa presidio fondamentale per evitare l'insorgenza di AKI e deve, quindi, essere corretta l'eventuale deplezione di volume allo scopo di mantenere un corretto bilanciamento dei fluidi tra entrate e uscite¹¹.

b) Stadio 1 (rischio di AKI).

I pazienti che si riconoscono nei criteri AKI possono svilupparne una forma severa con insufficienza renale acuta conseguente. Questi pazienti vanno trattati come gli omologhi del gruppo precedente ma, in aggiunta, necessitano di esami più approfonditi (esame urine, esami ematici di routine ma anche biomarcatori di danno renale ed indagini ecografiche). Questa popolazione richiede uno stretto monitoraggio delle condizioni cliniche e terapie di supporto standard¹¹.

c) Stadio 2 (danno renale).

Si tratta di pazienti ad elevato rischio di morbidità/mortalità dovuto alla presenza di un danno renale acuto. Necessitano di terapia conservativa e di monitoraggio

funzionale emodinamico anche in funzione di eventuali manovre di rianimazione. Va assolutamente assicurato il mantenimento dell'equilibrio acido-base e dell'assetto elettrolitico con un'attenzione particolare ai livelli ematici dei farmaci assunti¹¹.

d) Stadio 3 (insufficienza renale).

Si tratta dello stadio clinico in cui il paziente presente il più elevato rischio di morte e l'incidenza maggiore di complicazioni extra-renali come, ad esempio, l'insorgenza di una patologia cardiovascolare. Nel caso in cui la terapia farmacologica non dovesse essere sufficiente e ci si trovi in presenza di una severa compromissione della funzione renale, vanno considerate le terapie sostitutive della funzione renale e, nel contempo, prevenire il sovraccarico di volume a carico del ventricolo sinistro allo scopo di mantenere una corretta gittata cardiaca. L'infusione continua di furosemide e l'eventuale combinazione con i tiazidici rappresentano un cardine per la prevenzione del sovraccarico di volume¹¹.

Sindrome cardiorenale tipo 4 o CRS4 (Sindrome reno-cardiaca cronica)

La Sindrome cardiorenale di tipo 4 o CRS4 si caratterizza per la presenza di malattia renale cronica e conseguente malattia cardiovascolare, con rischio di eventi cardiovascolari che aumenta in maniera proporzionale al grado di insufficienza renale. Il filtrato glomerulare (GFR) è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente di morbilità e mortalità, specialmente nei pazienti con malattia renale cronica a partire dallo stadio 3B secondo la classificazione KDOQI^{6, 10}.

Una metanalisi di Tonelli condotta su circa 1.5 milioni di pazienti ha documentato tassi di mortalità per tutte le cause progressivamente più elevati con andamento direttamente proporzionale alla caduta dei valori di eGFR¹².

Lo studio CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) è stato, invece,

condotto, su 190 pazienti con quadro di CKD in stadio 3 – 5D sottoposti ad esami ecocardiografici seriali per 2 anni osservando come si perdessero ben 3 punti medi di frazione di eiezione ventricolare sinistra nel passaggio da stadio 5 a stadio 5D (ovvero trattamento dialitico)¹³.

L'iperfosforemia e l'iperparatiroidismo secondario che si manifestano in corso di insufficienza renale cronica sono associati sia alle calcificazioni vascolari che delle valvole cardiache a causa della trasformazione "osteoblastica" delle cellule muscolari lisce vascolari. L'ipertensione invece contribuisce al sovraccarico cardiaco ed all'ipertrofia ventricolare. L'infiammazione cronica, l'insulino-resistenza, l'iperomocisteinemia e la dislipidemia contribuiscono all'insorgenza di malattia cardiovascolare nei pazienti con IRC a causa dell'accumulo di diverse molecole quali la $\beta 2$ microglobulina, guanidine, fenoli, indoli, ammine alifatiche, furani, polioli, nucleosidi, leptina, ormone paratiroideo e fattori inibenti l'eritropoiesi¹⁰.

L'iperkaliemia cronica, se non trattata, è la principale responsabile di morte cardiaca improvvisa (SCD), mentre al diminuire del filtrato glomerulare si assiste all'aumento dei valori plasmatici di diversi biomarcatori associati a danno cardiaco: troponina, dimetilarginina asimmetrica (ADMA), inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo I, omocisteina, peptidi natriuretici, proteina C-reattiva amiloide AA e albumina modificata dall'ischemia (MIA)^{9, 10}.

Nei pazienti con Sindrome cardiorenale di tipo 4 l'ecografia renale mostra la presenza di malattia renale cronica; i reni appaiono di dimensioni ridotte, con corticale sottile ed iperecogena, ridotto rapporto corticale-midollare, spesso sono presenti anche cisti parapieliche o sottocorticali^{9, 10}.

L'ecocardiografia può rivelare segni di sovraccarico di volume e disfunzione ventricolare destra e sinistra, specialmente nei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva

renale. È comune osservare calcificazioni valvolari insieme a disfunzione del cuore destro (elevata pressione arteriosa polmonare, ridotta escursione sistolica dell'anello tricuspide (TAPSE), dilatazione atriale destra⁸.

In merito al trattamento della CRS di tipo 4, pensando al ruolo del RAAS, gli studi RENAAL e IDNT (che hanno evidenziato la superiorità di Losartan rispetto al placebo ovvero di Irbesartan rispetto ad amlodipina nel ridurre l'incidenza, rispettivamente, di insufficienza renale e scompenso cardiaco nei pazienti trattati) rappresentano i punti fondamentali dai quali partire per la gestione dei pazienti affetti da CRS di tipo 4^{14, 15}. Nello studio EVOLVE¹⁶, l'impiego di cinacalcet è stato associato ad una riduzione della percentuale di un primo episodio di scompenso cardiaco, mentre in altro studio osservazionale, la terapia con Sevelamer, chelante del fosforo per via orale, ha dimostrato di poter ridurre la progressione delle calcificazioni cardiovascolari e della CKD stessa¹⁷.

Sindrome cardiorenale tipo 5 o CRS5 (Sindrome cardiorenale secondaria)

La Sindrome cardiorenale di tipo 5 o CRS5 coinvolge simultaneamente cuore e reni all'interno di quadri clinici differenti con interessamento multisistemico (esempio in corso di sepsi, Sindrome epatorenale, malattia di Fabry, malattie autoimmuni). Nei pazienti settici, l'infiammazione ed il coinvolgimento vascolare, in particolare a carico dei piccoli vasi capillari, portano al danno ultrastrutturale cellulare ed alla disfunzione d'organo. Come avviene nel danno renale acuto correlato alla sepsi, in corso di CRS5 l'ischemia ed i mediatori infiammatori sono responsabili dello sviluppo della malattia: livelli plasmatici elevati di trombossano e/o prostaciclina potrebbero influenzare la circolazione coronarica e la funzione endoteliale insieme a livelli elevati di TNF (fattore di necrosi tumorale) e interleuchina-1 (IL- 1). L'AKI si verifica nel

20% dei pazienti critici e nel 51% dei pazienti con shock settico ed emocolture positive ed era precedentemente considerata secondaria all'ischemia renale dovuta allo shock settico. L'opinione corrente, tuttavia, suggerisce che la patogenesi del danno renale acuto nel paziente settico sia basata su fattori emodinamici e sul rilascio di mediatori infiammatori¹⁰.

La diagnosi di CRS5 si basa principalmente sul quadro clinico e sul quadro laboratoristico: proteina legante i lipopolisaccaridi, procalcitonina, proteina C-reattiva, citochine proinfiammatorie (IL-6, TGF- β) sono spesso elevate fin dalle prime fasi del danno settico. I livelli di peptide natriuretico e troponina forniscono informazioni sulla funzione cardiaca (soprattutto riguardo alla funzione sinistra), mentre l'ecocardiografia di solito mostra un'elevata gittata cardiaca, anomalie cinetiche regionali del ventricolo sinistro e dilatazione delle camere cardiache sinistre¹⁰.

L'inquadramento della Sindrome cardiorenale di tipo 5 prevede un approccio multidisciplinare che possa portare alla diagnosi ed alla terapia mirata della malattia sistemica di base¹⁰.

In merito al trattamento dei pazienti affetti da CRS di tipo 5, i punti chiave sono rappresentati dal mantenimento della stabilità emodinamica e delle pressioni di perfusione a livello tissutale, soprattutto nelle prime fasi di un processo settico. La terapia infusione deve essere condotta con particolare attenzione allo scopo di evitare un sovraccarico di liquidi¹⁸.

Dal momento che infiammazione ed alterazioni del sistema immunitario giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi della sepsi, la rimozione di citochine ad azione anti-infiammatoria può avvenire con l'impiego di membrane dialitiche ad elevata permeabilità. Per il trattamento delle complicanze di natura cardiaca, può essere indicato un approccio integrato con terapia

infusione, agenti vasopressori, vasodilatatori ed inotropi allo scopo di mantenere adeguate pressioni di riempimento¹⁹.

Di recente, l'impiego di levosimendan è risultato efficace in pazienti affetti da scompenso cardiaco allo scopo di incrementare la diuresi e la frazione di eiezione ventricolare sinistra ma ancora non vi sono prove in merito ad un eventuale ruolo nella prevenzione della SCR di tipo 5¹⁹.

La terapia dialitica di supporto può rendersi necessaria per la rimozione di mezzi di contrasto e di ogni eventuale sostanza farmacologica ad azione nefrotossica, nonché per il mantenimento di un'adeguata pressione di perfusione. Non vi è, al momento, nessuna evidenza per un ruolo della dopamina nel migliorare l'emodinamica renale, così come non vi sono studi in merito con fenoldopam¹⁹.

In condizioni normali la noradrenalina riduce la perfusione a livello renale ma incrementa la pressione arteriosa sistolica nei pazienti settici, mentre l'impiego di vasopressina incrementa diuresi ed eGFR nei pazienti con sepsi¹⁹.

I diuretici giocano un ruolo contenuto nella gestione della Sindrome cardiorenale nei pazienti settici e, quindi, si raccomanda un inizio precoce del trattamento sostitutivo della funzione renale con tecniche continue. L'inizio precoce del trattamento dialitico sembra essere associato ad outcomes migliori nei pazienti con shock settico anche se questi dati necessitano tuttora di conferme da trials clinici randomizzati condotti su larga scala¹⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Ronco C. The Cardiorenal Syndrome: Basis and Common Ground for a Multidisciplinary Patient-Oriented Therapy. *Cardiorenal Med* 2011; 1: 3-4.
2. Giam B, Kaye DM, Rajapakse NW. Role of Renal Oxidative Stress in the Pathogenesis of the Cardiorenal Syndrome. *Heart, Lung & Circulation* 2016; 25: 874-80.
3. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1406-16.
4. Martinez BK, White CM. The Emerging Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 801-9.
5. Senni M, D'Elia E, Emdin M, Vergaro G. Biomarkers of Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. In: Bauersachs J, Butler J, Sandner P (eds): *Heart Failure. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 243, Springer International Publishing 2016; 243: 79-108.
6. McCullough PA. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol* 2010; 2011: 762590.
7. Ronco C, Ciccoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1031-42.
8. Di Lullo L, Floccari F, Granata A, et al. Ultrasonography: Ariadne's Thread in the Diagnosis of the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med* 2011; 2: 11-7.
9. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 1-138.
10. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25: 382-90.
11. Chuasuwan A, Kellum JA. Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology. Pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 31-9.
12. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-47.
13. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and

- hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
14. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shainfar S. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
 15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin – receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
 16. EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482-94.
 17. Di Lullo L, Floccari F, Santoboni A, et al. Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients. *J Nephrol* 2013; 26: 739-44.
 18. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin* 2014; 10: 251-80.
 19. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approach. *Kidney Dis* 2016; 2: 151-63.

Prof. Luca Di Lullo, UOC Nefrologia - Dialisi,
Ospedale “L. Parodi – Delfino”, Colleferro

Per la corrispondenza:
dilulloluca69@gmail.com

Politerapia e interazioni nella patologia avanzata nell'anziano

A. M. Altieri

Perché è importante occuparsi di politerapia nel paziente anziano e quali sono i rischi associati a un utilizzo così elevato di farmaci?

In Italia gli anziani rappresentano la frazione di popolazione che a livello globale ha subito il maggior tasso di crescita negli ultimi decenni. Se all'inizio del secolo passato 1 individuo su 20 aveva 65 anni, nel 2050 sarà 1 su 4. Infatti i dati ISTAT ci dicono che:

al 1 gennaio 2002 la popolazione 0-14 anni era composta da 8.109.389 cittadini e quella >65anni era 10.654.649;

al 1 gennaio 2021 la popolazione 0-14 anni era 7.636.545 e quella >65anni era 13.941.531, pari al 23% della popolazione italiana¹.

Ma il dato più interessante è rappresentato dall'indice di vecchiaia (rapporto percentuale tra il numero degli ultrasessantacinquenni ed il numero dei giovani fino ai 14 anni) che è passato da 131,4 del 2001 a 179,3 del 2020¹.

L'incremento dell'aspettativa di vita è il risultato di diversi fattori:

- progresso della Medicina
- miglioramento degli stili di vita
- disponibilità di farmaci innovativi ed efficaci

Prima della pandemia molti indicatori di salute evidenziavano un trend favorevole che, negli ultimi decenni, ha accreditato l'ipotesi di una "compressione della morbilità o disabilità", ovvero: un graduale spostamento verso età progressivamente più avanzate

dell'insorgere di condizioni di salute severe. In tal modo il numero, in termini assoluti, di persone anziane che necessitano di cura e assistenza, non sembra destinato a comprimersi a causa del crescente invecchiamento della popolazione; l'invecchiamento ha quindi aumentato il numero di persone affette da malattie croniche spesso multiple.

Infatti, in seguito ai progressi nella riduzione e nel controllo della diffusione delle malattie infettive, la maggiore sfida per i Sistemi Sanitari è oggi rappresentata dall'aumento della prevalenza delle malattie croniche, ormai divenute la principale causa di mortalità e morbosità in Europa, nonché un problema emergente nei paesi a basso e medio reddito^{2,3}.

I dati ISTAT più recenti segnalano che il 43,2% degli anziani di 65 anni e più dichiara almeno una patologia grave (ictus, tumori, Alzheimer e demenze, malattie cardiache, diabete, parkinsonismo, malattie respiratorie croniche). Se le patologie croniche gravi sono almeno due la percentuale scende al 17%.

Tra gli anziani di 75-84 anni la quota di coloro che hanno almeno una malattia cronica grave è 48,1% (52,4% tra gli uomini e 44,8% tra le donne). La percentuale di quanti sono affetti da almeno due malattie croniche gravi è pari al 19,4% (22% tra gli uomini e 17,4% tra le donne).

Tra gli anziani di 85 anni e oltre, circa un terzo dichiara di essere affetto da almeno due patologie croniche gravi (34,1% tra gli uomini e 29,1% tra le donne)⁴.

Il termine multimorbilità definisce, secondo le LG del National Institute For Health and Care Excellence, quei “*soggetti in cui sono presenti due o più malattie croniche contemporaneamente che attualmente non possono essere curate, ma possono essere controllate attraverso farmaci o altri trattamenti*”⁵. Tale condizione è associata ad un aumentato consumo di risorse e a peggiori outcomes clinici, mettendo in discussione i Sistemi Sanitari dei Paesi Occidentali, tradizionalmente orientati alla cura della singola patologia⁶.

In termini di utilizzo di prestazioni ospedaliere e territoriali l’impatto della multimorbilità è considerevole; a questi pazienti sono destinati, secondo una indagine epidemiologica condotta in Emilia-Romagna:

- il 63% dei ricoveri ospedalieri;
- il 71% delle prescrizioni farmaceutiche;
- l’89% dell’assistenza domiciliare;
- l’80% dell’assistenza residenziale e semi-residenziale;
- l’88% delle cure palliative in hospice;
- l’89% dell’assistenza negli ospedali di comunità (OSCO);
- il 51% dell’assistenza specialistica ambulatoriale;
- il 43% degli accessi in Pronto soccorso⁷.

Il concetto di multimorbilità è però da distinguere da quelle di comorbilità o comorbosità, in cui si fa riferimento ad una patologia indice cui correlare o meno lo sviluppo di altre condizioni patologiche. La multimorbilità meglio descrive quanto comunemente si osserva nel paziente anziano, in cui spesso non è possibile individuare una patologia dominante e ci si trova a fronteggiare più forme morbose allo stesso tempo. In tali pazienti, le patologie croniche tendono a presentarsi in clusters, combinazioni ben definite, fra cui le due principali sono le malattie cardiovascolari e neuropsichiatriche. La conseguenza diretta della multimorbilità è l’utilizzo concomitante

di più farmaci della stessa o di diverse aree terapeutiche, condizione nota come politerapia, ossia l’uso contemporaneo da parte di un singolo paziente di più farmaci (cut-off di 5 o più farmaci).

Il termine politerapia è apparso nella letteratura medica già 150 anni fa, ma è in costante crescita negli ultimi anni a causa della transizione demografica e dell’invecchiamento della popolazione ossia: a un numero crescente di pazienti vengono prescritti complicati regimi di prevenzione per ridurre il rischio futuro di eventi gravi come ictus e infarto miocardico acuto, tanto che la politerapia potrebbe essere considerata “*un male necessario*”⁸.

Secondo i dati OsMed 2020 in Italia

- il 30% dei pazienti over 65 prende 10 o più farmaci;
- nel 2018 erano il 22%;
- nel 2016 l’11%;
- circa il 50% ne assume tra 5 e 9⁹.

Ma nell’anziano non conta solo il numero di farmaci assunti ma anche la farmacocinetica che è il destino di un farmaco dall’introduzione nell’organismo fino alla sua eliminazione. Negli anziani le variazioni in assorbimento, distribuzione e metabolismo rendono più possibili le reazioni avverse.

Il sistema gastrointestinale non subisce importanti modifiche con l’invecchiamento, per cui l’assorbimento dei farmaci più comuni non costituisce un problema mentre la riduzione della massa magra, dei liquidi organici e dell’albumina sierica comportano un’alterazione della biodisponibilità dei farmaci. Il metabolismo ossidativo attraverso il sistema del citocromo P450 diminuisce con l’invecchiamento con possibile ridotta clearance dei farmaci e prolungata durata d’azione. L’invecchiamento è associato anche ad una significativa riduzione della massa renale e dimensione dei nefroni. Normalmente il GFR declina con l’età con

conseguente alterazione della filtrazione glomerulare, alterazione della secrezione tubulare e riduzione del flusso ematico dello 0,5-1% per anno a partire dall'età di 20 anni, per cui ne consegue una ridotta eliminazione per via renale dei farmaci escreti come tali dall'emuntorio renale e conseguente tossicità.

I farmaci dell'apparato respiratorio nel 2020 si confermavano la settima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica. L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia di età, evidenziava come i bambini al di sotto dei 5 anni e i soggetti con età superiore ai 75 anni fossero quelli a maggiore prevalenza d'uso. L'analisi dei consumi evidenziava un aumento delle DDD (dose definite giornaliere) con il crescere dell'età e un valore massimo che si raggiunge nella fascia degli ultra-settantacinquenni (106,5 DDD/1000 abitanti die), verosimilmente attribuibile al trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Tali dati sono indicativi di un frequente ricorso alla politerapia negli over-sessantacinquenni e di conseguenza di un maggior rischio di interazioni farmacologiche¹⁰.

La terapia farmacologica può essere molto efficace nel prevenire le malattie o rallentarne la progressione. Tuttavia, c'è spesso una discrepanza tra la prescrizione secondo le linee guida per ciascuna delle specifiche patologie e la complessità clinica dei diversi pazienti. Per pazienti complessi con multimorbilità e fragilità l'applicazione oggettiva della somma delle singole raccomandazioni può non essere razionale, aumentando così il rischio di eventi avversi e non in linea con le preferenze del paziente¹¹.

Negli anziani la stessa politerapia dovrebbe essere percepita come una malattia, con conseguenze e complicazioni spesso più gravi delle stesse malattie per cui i diversi farmaci sono stati prescritti. Oltre ai problemi farmaco-correlati, la politerapia

nel paziente anziano è stata associata anche a un aumentato rischio di perdita dell'autonomia funzionale, deficit cognitivo, fragilità, ospedalizzazione e mortalità.

Una politerapia è, quindi, considerata appropriata quando:

- il paziente è motivato e in grado di assumere tutte le medicine come previsto;
- la terapia farmacologica è stata ottimizzata per ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse da farmaci (ADR);
- tutti i farmaci sono prescritti al fine di raggiungere specifici obiettivi terapeutici discussi e concordati con il paziente;
- si pensa che gli obiettivi terapeutici saranno raggiunti in un tempo plausibile.

Una politerapia è, invece, inappropriata quando:

- i rischi superano i benefici;
- il beneficio previsto del farmaco non viene raggiunto;
- ad uno stesso paziente sono prescritti più farmaci in assenza di evidenze scientifiche di efficacia;
- è necessario prescrivere una combinazione di farmaci pericolosa oppure la richiesta complessiva di assunzione di farmaci è inaccettabile per il paziente.

Una delle conseguenze della politerapia è l'alto tasso di "reazioni avverse" principalmente a causa delle interazioni farmaco-farmaco (la capacità di un farmaco di modificare l'effetto di un altro farmaco somministrato successivamente o contemporaneamente). Il rischio di interazione tra i farmaci in ogni singolo paziente aumenta in rapporto al numero di malattie coesistenti e a quello di farmaci prescritti¹¹. Tra l'altro la multimorbilità comporta l'impostazione di politerapia con

farmaci sperimentati su giovani-adulti affetti da una singola patologia. Ci si trova ad utilizzare farmaci testati su pazienti con età e caratteristiche diverse. Le stesse LG sono in gran parte scritte come se i pazienti presentassero un'unica condizione e non è generalmente considerato l'impatto cumulativo delle raccomandazioni terapeutiche espresse da più LG.

La conseguenza di polifarmacoterapia con farmaci multipli aumenta: mortalità, ospedalizzazione, ricovero in RSA e invalidità oltre un aumento dei costi per il SSN.

I principali rischi associati alla politerapia possono essere:

- esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati;
- mancata prescrizione di farmaci potenzialmente utili;
- aumento del rischio di interazioni tra farmaci e di reazioni avverse a farmaci (ADR);
- scarsa aderenza terapeutica;
- deterioramento funzionale e cognitivo;
- aumento del rischio di sindromi geriatriche (stato confusionale acuto, cadute, incontinenza urinaria, disturbi del comportamento, disturbi alimentari, fragilità);
- aumento del rischio di ospedalizzazione, istituzionalizzazione e mortalità;
- aumento dei costi assistenziali.

Uno studio statunitense ha evidenziato che la quarta causa di morte negli Stati Uniti è legata a reazioni avverse ai farmaci ADR (*Adverse Drug Reaction*), seguita dalle malattie polmonari, diabete, AIDS e incidenti automobilistici¹². È stato anche approfondito che i costi delle ADR vanno da 30 a 130 miliardi di dollari in un anno, superiori a quelli provocati dal diabete. Nel Regno Unito gli eventi avversi da farmaci causano circa il 6,5% dei ricoveri ospedalieri non pianificati, rappresentando il 4% della capacità post-letto in ospedale¹³.

Una revisione sistematica di 12 LG del Regno Unito ha preso in considerazione le interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia e ha evidenziato che mentre le interazioni farmaco-malattia erano relativamente rare se non per pazienti con malattia renale cronica, al contrario erano comuni le interazioni farmacologiche potenzialmente gravi tra i farmaci raccomandati per diverse condizioni morbose:

- 133 interazioni farmacologiche per i farmaci raccomandati nelle LG per il diabete di tipo 2;
- 89 per la depressione;
- 111 per lo scompenso cardiaco¹⁴.

A giugno 2021 è stata pubblicata in Italia la prima *“Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia”* al fine di *“migliorare la pratica clinica e la qualità delle cure offerte al paziente con multimorbilità e/o polifarmacoterapia”*, avendo come target i professionisti sanitari e il Sistema Sanitario come organizzazione e considerando il punto di vista del paziente, in termini di valori, priorità e preferenze. *“Il beneficio atteso da questa LG è quello di migliorare la qualità delle cure e l’operato degli attori che prendono parte al processo di cura e assistenza al paziente con multimorbilità e/o polifarmacoterapia, ma anche di rafforzare le connessioni ed interazioni tra di essi”*¹⁵.

Le LG suggeriscono, nell'interazione tra operatore sanitario e paziente, di prendere in considerazione i seguenti principi:

- Identificare le traiettorie di salute, le necessità clinico-assistenziali e le priorità del paziente riguardo il suo piano di cura.
- Concordare un piano di cura individualizzato che tenga in considerazione le interazioni tra malattie e trattamenti, così come le preferenze del paziente per la sua

assistenza e il suo contesto di vita e che comprenda:

- definizione di obiettivi terapeutici realistici e piani di cura presenti e futuri (compreso *advanced care planning*);
 - identificazione di una figura responsabile del coordinamento delle cure;
 - condivisione del piano di cura individualizzato con paziente, caregiver e professionisti sanitari coinvolti nel processo di cura;
 - follow-up regolare, con periodica revisione dei farmaci, valutando obiettivo, necessità, efficacia, sicurezza per decidere se iniziare nuovi trattamenti, proseguire quelli in uso e sospendere quelli non necessari;
 - regolamentazione per accesso a cure d'urgenza (pronto soccorso).
- Educare pazienti e/o caregivers all'uso dei farmaci e supportare l'autogestione della terapia, la consapevolezza dei benefici e rischi della polifarmacoterapia in base alle proprie condizioni di salute e informare sul processo di deprescrizione.

Al fine di definire un approccio ottimale al paziente con multimorbilità e/o in polifarmacoterapia, si raccomanda che gli operatori sanitari prendano in considerazione i seguenti principi:

- Contestualizzare le evidenze scientifiche.
- Valutare il rapporto beneficio/rischio nell'usare linee guida specifiche per singole patologie, alla luce delle caratteristiche cliniche e socio-assistenziali e delle preferenze del paziente.
- Utilizzare farmaci di documentata efficacia, alla dose minima efficace e con il minor numero di unità posologiche e somministrazioni giornaliere.

- Prestare attenzione alle reazioni avverse da farmaco dovute ad interazioni farmacologiche (tra farmaci, farmaco-malattia, farmaco-cibo, farmaco-integratore alimentare), alla prescrizione di farmaci inappropriati e alla cascata prescrittiva, anche attraverso l'applicazione di criteri di appropriatezza e/o l'utilizzo di strumenti di supporto informatico alla prescrizione.

Al fine di ridurre la polifarmacoterapia e ottimizzare il trattamento farmacologico la LG suggerisce l'organizzazione di percorsi assistenziali per *“una valutazione multidimensionale del paziente con, se possibile, un approccio multidisciplinare, sul coinvolgimento attivo del paziente e/o del caregiver e sull'identificazione della prescrizione inappropriata attraverso l'applicazione di criteri di appropriatezza e/o l'utilizzo di strumenti di supporto informatico alla prescrizione e garantire un adeguato follow-up del paziente per valutare l'aderenza all'intervento proposto, rilevare e gestire eventuali sintomi conseguenti alla deprescrizione”*.

In una società in cui l'invecchiamento della popolazione è in costante aumento, una sfida ambiziosa per la medicina è garantire percorsi di cura personalizzati ai pazienti affetti da più di una condizione patologica¹⁶. Nella gestione della multimorbilità risiede la capacità della Medicina di dirsi effettivamente *“personalizzata”*, ovvero laddove essa riesca a coniugare i trattamenti migliori con le esigenze del singolo malato, evitando i rischi legati alla polifarmacoterapia e alle interazioni tra farmaci e più in generale l'aggravio di terapie concomitanti se non strettamente necessarie attraverso la definizione di percorsi terapeutici condivisi e personalizzati sulle effettive necessità e aspettative dei pazienti.

Si tratta di mettere in atto un concreto tentativo di spostare il modello di assistenza da un approccio basato sulla specifica patologia ad uno orientato al malato, transizione fondamentale per poter parlare effettivamente di assistenza di precisione, e per poter offrire un tipo di assistenza nuovo che tenga quindi conto delle differenze individuali anche dal punto di vista genetico, dell'ambiente e dello stile di vita delle singole persone.

BIBLIOGRAFIA

1. www.istat.it
2. Prince MJ, Wu F, Guo Y, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015; 385: 549-62.
3. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011; 10: 430-9.
4. Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, Rockwood K, Parker S, Hindle JV. New horizons in multimorbidity in older adults *Age Ageing*. 2017; 46: 882-8.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management. 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng56
6. Ward BW, Schiller JS. Prevalence of multiple chronic conditions among US adults: estimates from the National Health Interview Survey, 2010. *Prev Chronic Dis* 2013; 10: e65.
7. Berti E, Camplone I, Fortuna D, et al. Epidemiologia e impatto della multimorbilità in Emilia-Romagna Anno 2016. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Dossier n. 267/2019.
8. Wise J. Polypharmacy: a necessary evil. *BMJ Clin Res* 2013; 347: f7033.
9. AIFA. Rapporto Nazionale OsMed 2020 sull'uso dei farmaci in Italia. www.aifa.gov.it.
10. AIFA. Monitoraggio spesa farmaceutica nazionale e regionale gennaio-dicembre 2020. Consuntivo. www.aifa.gov.it.
11. AIFA. Rete Nazionale di Farmacovigilanza. www.aifa.gov.it.
12. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
13. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, et al. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1373-9.
14. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* 2015; 350: h949.
15. Istituto Superiore di Sanità. Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia. 2021 Sistema nazionale Linee Guida. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/10/LG-314-SIGG_multimorbilit%C3%A0-e-polifarmacoterapia_rev3.pdf.
16. Bierman AS, Tinetti ME. Precision medicine to precision care: managing multimorbidity. *Lancet* 2016; 388: 2721-3.

Prof. Alfonso Maria Altieri, UPCM Salvator Mundi International Hospital Roma

Per la corrispondenza: alfoalt@tin.it

La Fisioterapia, la VAM terapeutica e di palliazione e il paziente avanzato e terminale in ospedale e a domicilio (Sintesi)

F. Pasqua

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità "Le Cure Palliative (CP) sono l'assistenza (care) globale, attiva, di quei pazienti la cui malattia non risponda ai trattamenti curativi (cure). È fondamentale affrontare e controllare il dolore, gli altri sintomi e le problematiche psicologiche, sociali e spirituali. L'obiettivo delle CP è il raggiungimento della migliore qualità di vita per i Pazienti e per le loro famiglie. Molti aspetti dell'approccio palliativo sono applicabili anche più precocemente nel corso della malattia".

Le CP possono migliorare la qualità della vita dei malati e delle famiglie che si confrontano con i problemi associati a malattie inguaribili, attraverso la prevenzione e il sollievo dalla sofferenza per mezzo dell'identificazione precoce, dell'approfondita valutazione e del trattamento del dolore e di altri problemi fisici, psico-sociali e spirituali.

Per tale motivo le cure palliative non vanno identificate con la palliatività di fine vita, ma rappresentano un concetto molto più ampio, in quanto dovrebbero accompagnare il paziente e la sua famiglia fin dall'inizio della malattia cronica ed anche dopo la morte¹. Un team multidisciplinare formato da diverse figure professionali si dovrebbe dedicare alla presa in carico più precoce possibile intensificando i propri interventi con il progredire della malattia. La dispnea è uno dei sintomi più temuti dal malato e dai *caregivers*. Nei portatori di neoplasie polmonari, ad esempio, è presente almeno nell'85% dei casi e si associa ad una riduzione del *performance status* e della sopravvivenza. Nella dispnea, come nel dolore, convivono sensazioni sensitive ed affettive con multiple componenti, delle quali almeno tre sono distinguibili: fame d'aria,

eccessiva percezione dello sforzo respiratorio, sensazione di compressione toracica. La dispnea provoca pertanto un'esperienza terribilmente stressante nei malati pneumologici con insufficienza respiratoria, specie nella fase terminale della malattia. La gestione della dispnea deve affrontare il sintomo continuando contemporaneamente a trattare tutte le cause sottostanti. Quando queste cause non sono più reversibili l'obiettivo principale diventa l'applicazione di efficaci trattamenti farmacologici, soprattutto gli oppiacei, e non farmacologici.

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) si è dimostrata un importante presidio nell'alleviare questo sintomo in varie patologie respiratorie, soprattutto nella fase *end stage*. Per quanto riguarda la BPCO esistono degli indicatori che ci consentono di stabilire con buona approssimazione l'avvicinarsi del fine vita²! In questi pazienti la NIV è raccomandata nelle forme di severa intensità dagli *statements* delle principali Società scientifiche mondiali^{1,3}. La sua applicazione deve ovviamente rispettare precise norme etiche e deve essere pertanto, preceduta da una accurata e precisa informazione. Molto spesso però (e nonostante ciò) il livello culturale dei soggetti è di ostacolo ad una completa comprensione degli obiettivi di questa terapia⁴.

Nelle neoplasie polmonari *end stage* riduce in maniera significativa la dispnea ed il consumo di oppiacei⁷.

Pochi sono i dati infine di cui disponiamo circa il suo utilizzo nelle interstiziopatie in fase terminale, anche se, in pazienti selezionati, sembrerebbe migliorare la sopravvivenza⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 912-27.
2. Duenk RG, Verhagen SC, Janssen MA, et al. Consistency of medical record reporting of a set of indicators for proactive palliative care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2017; 14: 63-71.
3. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest* 2010; 137: 674-91.
4. Carlucci A, Vitacca M, Malovini A, et al. End-of-Life Discussion, Patient Understanding and Determinants of Preferences in Very Severe COPD Patients: A Multicentric Study. *COPD* 2016; 13: 632-8.
5. Morelot-Panzini C, Bruneteau G, Gonzalez-Bermejo J. NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The 'when' and 'how' of the matter. *Respirology* 2019; 24: 521-30.
6. Khamankar N, Coan G, Weaver B, et al. Associative Increases in Amyotrophic Lateral Sclerosis Survival Duration With Non-invasive Ventilation Initiation and Usage Protocols. *Front Neurol* 2018; 9: 578.
7. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 219-27.
8. Vianello A, Arcaro G, Battistella L, et al. Noninvasive ventilation in the event of acute respiratory failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Crit Care* 2014; 29: 562-7.

Prof. Franco Pasqua, UO Pneumologia Riabilitativa, Casa di Cura Villa delle Querce; Nemi (RM).

Per la corrispondenza:
pasquafranco@gmail.com

Utilità della diagnostica strumentale a domicilio per il cardiologo e per lo pneumologo

G. Minardi, G. Munafò

L'offerta di diagnostica strumentale per pazienti affetti da varie patologie cardio-respiratorie è al giorno d'oggi molto ampia e di facile disponibilità, sia in strutture pubbliche che private, e può essere di tipo invasivo e non invasivo, sia in regime di ricovero che in regime ambulatoriale. Diverso è il problema dei pazienti che si trovano al proprio domicilio, perché affetti da patologie cardio-respiratorie in una fase clinica che rende problematico l'accesso alle strutture di diagnostica strumentale esterne alla propria abitazione, che necessitano tuttavia di una valutazione diagnostica accurata a supporto dei dati anamnestici e clinici. In tali pazienti il Medico responsabile della gestione clinica deve poter disporre dell'ausilio di indagini semplici ed accurate che permettono, con un sufficiente livello di attendibilità, di sciogliere alcuni nodi diagnostici decisionali e/o di inquadrare meglio l'andamento fisiopatologico di una malattia e/o di valutare l'efficacia di una terapia.

Gli aspetti cardiologici

Con riferimento alla diagnostica strumentale cardiologica non invasiva si hanno a disposizione varie indagini, che comunque devono essere richieste su indicazioni cliniche precise, devono essere eseguite correttamente e utilmente interpretate nel contesto clinico.

L'**ECG** è il primo esame da effettuare, perché facilmente accessibile, di basso costo e di elevato potere diagnostico, soprattutto nella valutazione del ritmo cardiaco e delle sue anomalie, nella valutazione della cardiopatia ischemica sintomatica e non¹, nella valutazione delle disonie (del Calcio e del Potassio in particolare), nella interpretazione di alcuni quadri clinici (cuore polmonare acuto e cronico etc.) e nella

valutazione degli effetti delle terapie farmacologiche (ad esempio sull'intervallo QT o sul tratto ST). L'esame può essere eseguito ed interpretato *bed-side* o eseguito in Telemedicina ed interpretato ovviamente in remoto. Per quanto riguarda l'intervallo QT è noto il suo rapporto con il rischio di TdP/M.I. in seguito all'utilizzo dell'Idrossiclorochina² o dell'Azitromicina. A tal proposito va ricordata l'esperienza fatta dalla ASL Napoli 2 Nord in cui si è attivata la Telemedicina per l'effettuazione domiciliare dell'ECG tramite un apparecchio di piccole dimensioni, che si appoggia sul torace del paziente e che trasmette il tracciato ad un Centro Cardiologico di riferimento per la valutazione dell'intervallo QT (l'apparecchio viene sanificato prima e dopo l'utilizzo). Una recente esperienza fatta alla Mayo Clinic ha dimostrato l'utilità dell'ECG addirittura nell'identificazione dei pazienti COVID positivi attraverso un ECG, integrato da Intelligenza Artificiale, che sarebbe in grado di evidenziare le modificazioni elettriche correlate quasi costantemente al danno cardiaco provocato dal virus e che risulterebbe normale nei pazienti senza malattia, avendo un elevato VPN³. A scopo esemplificativo vengono riportati alcuni casi in cui l'ECG si è dimostrato molto utile nell'inquadramento fisiopatologico dei pazienti.

Caso 1: Paziente disabile con FAP ad alta frequenza, sintomatico per cardiopalmo e dispnea, in cui l'ECG, oltre a confermare la presenza di FA, evidenzia un sottoslivellamento del tratto ST di sospetta natura ischemica. L'ECG successivo al ripristino spontaneo del RS rileva la presenza di diffuse anomalie della fase di ripolarizzazione simili a quelle presenti in precedenti tracciati; quindi la FA aveva

soltanto accentuato e in modo transitorio le anomalie del tratto ST, senza determinarne una valenza significativa in senso ischemico. Ad ulteriore conferma l'Ecocardiogramma, eseguito immediatamente dopo, confermava l'assenza di alterazioni della cinetica parietale del VS e valori di FEVS invariati rispetto ai precedenti controlli.

Caso 2: Paziente giovane, obesa, allettata, con flebolinfostasi cronica agli arti inferiori e tromboflebite di gamba dx, accusa una improvvisa dispnea. L'ECG eseguito nel tempo di 30 minuti evidenziava una tachicardia sinusale, onde P di tipo polmonare e segni di sovraccarico ventricolare dx. Tali dati supportavano il sospetto clinico di TEP, che veniva confermata dalla angioscintigrafia polmonare eseguita d'urgenza al PS di un vicino Ospedale.

Caso 3: Paziente COVID-19 in gestione domiciliare in cui occorreva valutare l'etiologia di un dolore toracico. L'ECG supportava l'ipotesi di un interessamento pericardico, evidenziando un sopraslivellamento del tratto ST in tutte le derivazioni. L'Ecocardiogramma confermava la presenza di una lieve falda liquida pericardica intorno alle camere cardiache, senza effetti compressivi sulle pareti.

L'ECG può essere registrato come **ECG dinamico 24h sec. Holter** specie per la interpretazione etiopatogenetica di disturbi occasionali o intermittenti, sintomatici e non, e della loro correlazione con le attività svolte dal soggetto e riportate in un diario giornaliero accurato, con indicazione dell'ora e del tipo di attività. Si può effettuare una valutazione anche della HRV, dei PTV etc.⁴. I nuovi registratori permettono di estendere la valutazione alle 48 h o addirittura alla settimana. Va ricordato che in alcuni casi particolari si può ricorrere, previo accesso ad un DH cardiologico, ad un impianto sottocutaneo di un *loop recorder* (casi di

sospetta FAP con tromboembolismo, di episodi sincopali di nidd, etc.).

Il monitoraggio 24h della PA è un'altra metodica strumentale che può essere utilizzata a domicilio per la registrazione dell'andamento pressorio, dell'identificazione del profilo dipper, non dipper, reverse dipper, extreme dipper, per l'interpretazione di alcuni sintomi e della loro correlazione con i valori pressori e della valutazione dell'efficacia delle terapie, etc.⁵.

L'Eco-color-Doppler cardiaco è eseguibile bed-side con ecografi portatili, da cardiologi, sonographer o medici certificati. È una metodica ricchissima di informazioni utili per l'inquadramento diagnostico e prognostico e per la gestione clinica di pazienti con varie patologie: cardiovascolari, polmonari, sistemiche etc. Nel caso di pazienti con malattie polmonari l'elevata impedenza acustica del torace spesso non permette una valutazione ottimale dell'anatomia cardiaca e dei flussi intracavitari. Ma l'Eco, quando risulta fattibile ed interpretabile, consente, in questa categoria di pazienti, di valutare le dimensioni delle sezioni dx, la funzione ventricolare dx, la PAPs, la presenza di eventuali trombi intracavitari o in transito, le dimensioni e la collassabilità della VCI, la presenza di shunt intracavitari etc. L'introduzione e la diffusione degli ecografi palmari ha reso più facile e più utilizzabile questo ausilio diagnostico ad integrazione dei dati clinici⁶. Nella attuale pandemia COVID-19 l'ecocardiografia consente di rilevare il possibile coinvolgimento miocardico o pericardico, l'eventuale presenza di trombi intracavitari e di monitorarne l'evoluzione a distanza.

L'ecografia toracica, tramite l'ispezione visiva degli artefatti polmonari, è in grado di rilevare a livello sub pleurico la presenza di un alterato rapporto tessuto/aria sia di tipo non-consolidativo che consolidativo; inoltre consente di acquisire immagini topografiche

delle lesioni determinando la loro estensione sulla superficie polmonare nonché la loro evoluzione o regressione nel tempo. Sono state già attivate realtà territoriali dove unità speciali composte da un medico di continuità assistenziale e un medico esperto di ecografia toracica, equipaggiati con dispositivi di sicurezza e dotati di un ecografo palmare, vanno a domicilio di persone positive o sospette positive per effettuare, oltre al tampone, anche un'ecografia ai polmoni per accertare immediatamente l'eventuale presenza e avanzamento della malattia COVID-19. L'obiettivo è quello di intercettare precocemente e il più rapidamente possibile quei casi che possono evolvere verso una insufficienza respiratoria. I destinatari del servizio sono primariamente le persone che, per età avanzata o per quadro clinico fornito dal medico di famiglia, possono avere una evoluzione più problematica. Il trasferimento delle cure a domicilio può evitare movimenti inutili dei pazienti, può limitare il ricovero in ospedale solo ai gradi più severi della malattia, riducendo il contagio, proteggendo i pazienti e gli operatori sanitari e minimizzando il consumo dei dispositivi di protezione.

Gli aspetti pneumologici

Leonardo da Vinci sosteneva, a ragione: *“La semplicità è l'estrema perfezione”*. Questo aforisma è particolarmente valido in Medicina. Purtroppo frequentemente si tende oggi a privilegiare una tecnologia complessa e sofisticata, dimenticando che l'approccio clinico al paziente rimane il fondamento della professione medica. E per approccio clinico si intende la valutazione del paziente che inizia con l'anamnesi, la più accurata possibile, seguita poi dall'esame obiettivo condotto da mano esperta, quindi dall'ipotesi diagnostica che deve essere supportata dagli accertamenti laboratoristici e strumentali (quelli indispensabili per la conferma diagnostica, che spesso sono anche i più semplici e accessibili), infine dalla diagnosi e dalla terapia.

In tale contesto si comprende bene l'importanza dell'utilizzo di una strumentazione semplice e accessibile che permetta di controllare adeguatamente il paziente nel suo ambiente domestico, con una gestione quanto più possibile umanizzata ed un trattamento personalizzato, cioè ritagliato su misura.

Il Pulsossimetro o Saturimetro è uno strumento di semplice utilizzo, fondamentale in Pneumologia. Durante la pandemia COVID-19 si è dimostrato indispensabile nella gestione dei pazienti, sia a domicilio che in Ospedale. Inoltre ha permesso di diagnosticare, e con anticipo, molti casi di Ipossiemia che, nei pazienti COVID, frequentemente si è presentata con caratteristiche anomale, in particolare senza il sintomo “dispnea”. L'assenza di dispnea avviene almeno nelle fasi iniziali dell'ipossiemia e senza coscienza di difficoltà respiratoria da parte del paziente. Si tratta del fenomeno della *Happy Hypoxemia*, ovvero della Ipossia felice. Un fenomeno questo dell'Ipossia felice, che si è verificato anche nel corso della attuale Pandemia COVID, creando inizialmente un certo sconcerto tra i Medici Pneumologi. Questi pazienti infatti si presentavano non dispnoici e quindi non avevano coscienza della gravità della loro condizione clinica. Il Saturimetro rilevava valori bassi di saturazione, rivelandosi quindi uno strumento indispensabile nella gestione dell'Insufficienza Respiratoria da COVID. Quali sono le cause di questo fenomeno? Le cause della Happy Hypoxemia nel COVID-19 sono invero piuttosto chiare:

1. inizialmente non c'è incremento della PaCO₂ (e notoriamente la PaCO₂ incrementata è una delle prime cause che inducono la sensazione di dispnea a livello dei centri cerebrali). Un fenomeno analogo si verifica peraltro nelle Fibrosi Polmonari Interstiziali (DPLD), nelle quali, nelle fasi iniziali, vi è ipossiemia senza ipercapnia e la dispnea si presenta solo durante lo sforzo. Inoltre nelle DPLD si

evidenza un altro fenomeno, cioè la platipnea, ovvero un miglioramento della respirazione quando il soggetto è disteso, in conseguenza alla migliore perfusione apicale che si verifica in questa posizione;

2. una seconda causa dell'Ipossia felice è da ricercare nel danno diretto da parte del virus ai recettori neurologici di ipossiemia, che pertanto non inducono dispnea.

Il Saturimetro presenta numerosi vantaggi:

- semplicità d'uso;
- utilizzo nelle circostanze più disparate, a domicilio, con autocontrollo del paziente sia durante l'attività fisica, sia durante il riposo, sia durante la somministrazione di O₂ che in AA (Aria Ambiente);
- in Ospedale (Anestesia, Terapia Intensiva, Corsia...).

Quando possibile, è opportuno valutare i parametri Emogasanalitici, sia per confermare i dati, sia per rilevare i dati che il Saturimetro non rileva, in particolare la PaCO₂.

Il Saturimetro funziona mediante una sonda, che è composta da due diodi e una fotocellula. La luce emessa dai diodi nel campo del rosso e dell'infrarosso attraversa i tessuti del paziente fino alla fotocellula. L'emoglobina legata assorbe la luce in determinate lunghezze d'onda; conoscendo la quantità di luce iniziale e quella finale, l'apparecchiatura è in grado di calcolare la saturazione dell'ossigeno nel paziente, indicata con l'abbreviazione SpO₂. Il Saturimetro si basa sul diverso spettro di assorbimento dell'Hb (emoglobina non legata) e dell'HbO₂ (emoglobina legata all'ossigeno o ossiemoglobina). Il Saturimetro valuta quindi solo la percentuale di saturazione dell'emoglobina.

Ciò premesso risulta chiaro che possono esserci dati da interpretare fino a veri e propri Falsi Negativi, che vanno conosciuti dal medico che utilizza il saturimetro.

Ad esempio: l'intossicazione da CO (Monossido di Carbonio - "la morte dalle guance di ciliegia"). In questo caso, l'emoglobina è legata al CO. Il monossido di carbonio presenta un'affinità per l'emoglobina molto più alta rispetto all'ossigeno. Il Saturimetro non è in grado di distinguere se l'Emoglobina è legata a CO invece che a O₂.

Ovviamente, la principale causa di bassa saturazione è l'Ipossiemia, la cui rilevazione è attualmente ricercata con un diffuso e ampio utilizzo del Saturimetro.

Le cause di Ipossiemia sono molteplici:

- Diminuzione della concentrazione inspiratoria di ossigeno
- Condizioni ipobariche
- Ipoventilazione
- Cause pneumogene come Polmonite, BPCO, Asma, DPLD
- Mismatch ventilazione perfusione
- Difetti congeniti cardiovascolari cianogeni
- Malformazioni artero-venose intrapolmonari
- Edema Polmonare
- Bassa gittata cardiaca
- Shock.

Può esserci la possibilità di falsi positivi o di discrepanze con EGA. Ad esempio nella Metaemoglobinemia si verificano risultati positivi al Saturimetro (SpO₂ bassa) in presenza di falsi negativi all'EGA (PaO₂ nella norma); infatti la SpO₂ risulta bassa in presenza di metaemoglobina alta primitiva (congenita) o acquisita. Nella metaemoglobina, rispetto all'emoglobina, il ferro nel gruppo dell'eme è allo stato ferrico (Fe³⁺) anziché a quello ferroso (Fe²⁺). Il cambiamento dello stato di ossidazione priva la molecola della capacità di legare reversibilmente l'ossigeno. Tuttavia la PaO₂, ovvero l'Ossigeno disciolto nel sangue, che viene rilevato all'EGA, risulta nella norma (Falso negativo all'EGA).

Cause comuni di elevata metaemoglobina sono:

- Bambini di età inferiore ai 4 mesi esposti a vari agenti ambientali
- Le donne gravide sono considerate particolarmente sensibile all'esposizione ad alti livelli di nitrati (presenti anche nell'acqua potabile)
- Carenza di citocromo b5 riduttasi
- Deficit di G6PDH
- Emoglobina M
- Carenza di piruvato chinasi
- Vari composti farmaceutici (agenti anestetici locali, in particolare benzocaina- amil nitrito, cloroquina, dapsona, nitrati, nitriti, nitroglicerina, fenacetina, fenazopiridina, primachina, chinoni e sulfonamidi
- Agenti ambientali-ammine aromatiche – clorobenzene- cromati-nitrati / nitriti.

La terapia in questi casi consiste nella somministrazione di farmaci riducenti (Blu di Metilene).

Un altro fenomeno, non frequente, è la Sulfoemoglobinemia.

In tale situazione un atomo di zolfo viene incorporato nella molecola dell'emoglobina, generando solfoemoglobina. La combinazione tra lo zolfo e il ferro dell'eme avviene con un legame irreversibile e genera un pigmento verde incapace di trasportare l'ossigeno. Le cause di tale fenomeno sono molteplici: farmaci o sostanze chimiche (solfonammidi, nitrati, trinitrotoluene, sulfamidici, dapsona e sumatriptan). Il paziente si presenta con caratteristica colorazione variabile dal verde al bluastro del sangue, della cute e delle mucose. Trattamento: sospensione dell'esposizione al fattore causale. Non sono noti antidoti.

Un altro strumento molto utile e notevolmente sottoutilizzato è il **Misuratore di Picco di Flusso**.

Si tratta di uno strumento semplice ed economico che permette di monitorare quotidianamente la patologia respiratoria ostruttiva, in particolare l'Asma. L'Asma è infatti definita una malattia "capricciosa" ed estremamente variabile. Questo strumento permette di monitorarla e di individualizzare la terapia nel singolo paziente.

Riportiamo qui le modalità di utilizzo come chiaramente descritte dall'Associazione Federasma.

- Controllo del PEF (Picco Espiratorio di Flusso) con il misuratore di picco di flusso
- Effettuare la misura stando in piedi
- Controllare che il cursore che indica il numero del PEF sia sulla posizione "zero"
- Tenere l'apparecchio in posizione orizzontale, stando attenti a non bloccare il cursore con le dita o ad ostruire la parte del PEF dove esce l'aria
- Inspirare profondamente e, mantenendo le labbra ben strette attorno al boccaglio, buttare l'aria fuori soffiando il più forte possibile
- Scrivere su un foglietto il numero su cui è arrivato il cursore
- Ripetere l'operazione tre volte, per ogni rilevazione, riportando ogni volta il cursore sullo zero
- Scrivere il numero più alto, dei tre ottenuti, sul proprio "diario" del PEF.

Infine in questo triste periodo pandemico, vogliamo sottolineare la serietà della situazione, con un dato semplice che ci ha molto colpito e che ne evidenzia, meglio di tanti altri dati, la gravità. Per la prima volta, dopo la Seconda Guerra Mondiale, a causa del COVID, l'aspettativa di vita in Italia è diminuita (Fonti ISTAT). L'aspettativa di vita della popolazione italiana è calata di 1,2 anni durante la pandemia, passando da 83,6 anni nel 2019 a 82,4 anni nel 2020 (vedi ANSA 9 novembre 2021, che riporta quanto emerge dal rapporto sulla salute dell'OCSE, "Health at

a *Glance 2021*”, pubblicato il 9 novembre 2021).

BIBLIOGRAFIA

1. Muhlestein JB, Bethea CF, Severance HS, et al. Determination of the Diagnostic Accuracy of a Mobile Smartphone ECG Device Compared to a Standard 12-Lead ECG for Evaluation of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). Primary Results of the ST LEUIS International Multicenter Study. *Circulation* 2018; 138: A11623.
2. Haeusler IL, Chan XHS, Guerin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med* 2018; 16: 200.
3. Attia ZI, Kapa S, Dugan J, et al. Rapid Exclusion of COVID infection with the Artificial Intelligence Electrocardiogram *Mayo Clin Proc* 2021; 96: 2081-94.
4. Russo V, Carbone A, Rago A, et al. In cardiologia clinica ECG dinamico sec. Holter: dalle indicazioni alla refertazione, una guida pratica al corretto utilizzo. *G Ital Cardiol* 2018; 19: 437-77.
5. Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, Nasothimiou EG, Kyriakidis M. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 654-8.
6. Jenkins S, Alabed S, Swift A, et al. Diagnostic accuracy of handheld cardiac ultrasound device for assessment of left ventricular structure and function: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2021; 0: 1-9.

Prof. Giovanni Minardi, già Dirigente Medico Cardiologia 1, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma. Salvator Mundi International Hospital Roma. Università di Roma “Sapienza.

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, “Sapienza” Università di Roma

Per la corrispondenza:

giovanniminardi1950@gmail.com
giuseppe.munafò@gmail.com

ECM

08 febbraio 2022

Cuore Polmone 2021-2022 - V Edizione. Le patologie cardiorespiratorie gravi, COVID-19 e non solo

Seconda giornata

Presidente: Giovanni Minardi

Direzione Scientifica: Giuseppe Munafò

Corresponsabili Scientifici: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Peliti

Moderatori: Alfonso Maria Altieri, Giovanni Puglisi,
Mauro Signora, Ermanno Kugler, Giovanni Peliti, Stella Principe,
Giorgetta Gencarelli, Giuseppe Munafò, Antonella Sarni

Patologia polmonare ostruttiva: BPCO avanzata

E. Li Bianchi, E. Cavalletti

La **BPCO** è una patologia caratterizzata da sintomi respiratori persistenti e soprattutto da limitazione di flusso aereo e/o alveolare. Tra i principali fattori di rischio annoveriamo al primo posto il **fumo di sigaretta**; spesso i pazienti affetti da tale patologia sono definiti “frequentemente riacutizzatori”.

Nella BPCO notevole è la risposta infiammatoria di cellule e mediatori dell’infiammazione quali TNFalfa, IL1, IL6 (Fig. 1). Neutrofili, macrofagi e monociti vengono reclutati al livello della mucosa bronchiale inducendo un “**danno epiteliale**” con produzione di IL33 determinando una flogosi eosinofila.



Fig. 1. BPCO: Fattori eziologici e meccanismo infiammatorio.

L'ostruzione bronchiale persistente è evidenziata mediante esame spirometrico globale con VEMS < 0,70 post BD. Le Linee Guida Gold 2021 inquadrano i diversi stadi della patologia tenendo in considerazione i sintomi (**CAT score**), il grado di dispnea del paziente (**scala MRC**) e la frequenza delle riacutizzazioni con o senza necessità di ricovero in ambito ospedaliero protetto.

Si effettua una diagnosi di BPCO mettendo

in correlazione i sintomi, i fattori di rischio e i dati spirometrici (Fig. 2).

Il trattamento terapeutico della BPCO prevede l'impiego di farmaci broncodilatatori per le vie aeree. Certamente l'uso di una triplice terapia per il trattamento della BPCO avanzata è stato determinante nel miglioramento della funzionalità polmonare in questi pazienti (Fig. 3).

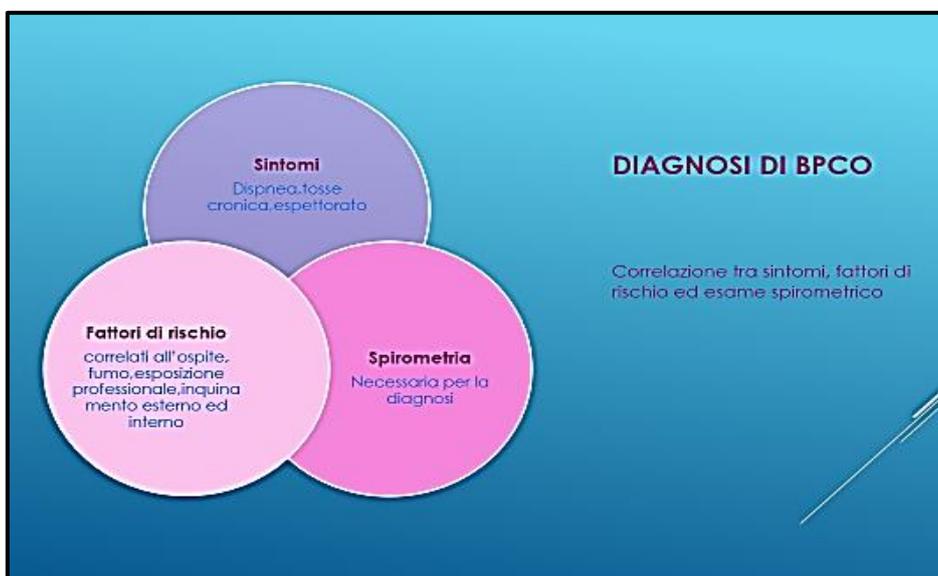


Fig. 2. BPCO: diagnosi.



Fig. 3. BPCO severa: impiego della triplice terapia.

Lo **Studio Trilogy** eseguito in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, costituito da 2 bracci di studio parallelo ha dimostrato la superiorità della triplice terapia vs BDP/FF

d 81 ml alla 26 settimana di trattamento sul FEV1 pre-dose e di 117 ml sul post-dose (Fig. 4 e 5).

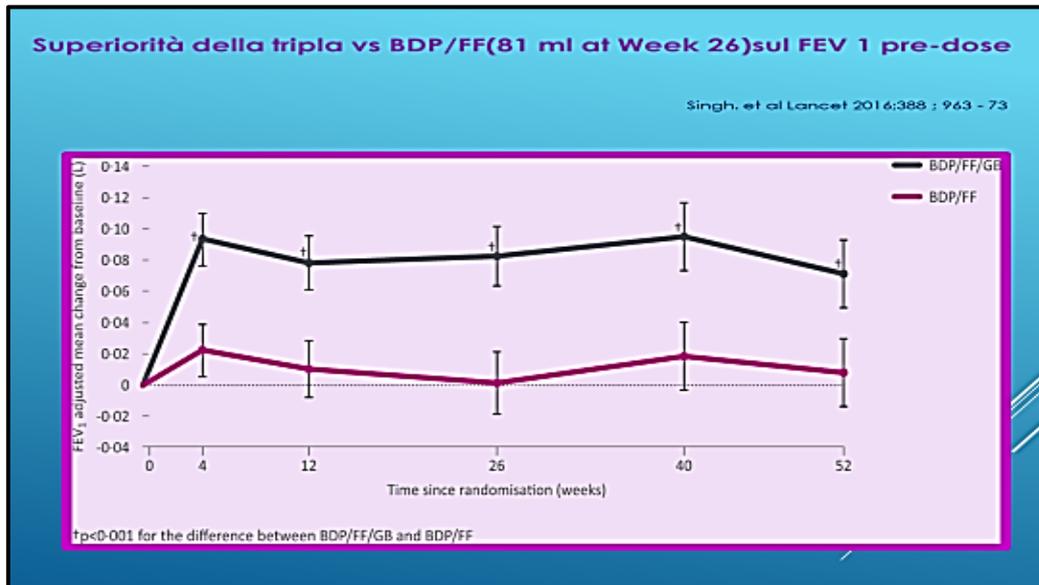


Fig. 4. Studio Trilogy (Singh, et al. Lancet 2016; 388: 963-73).

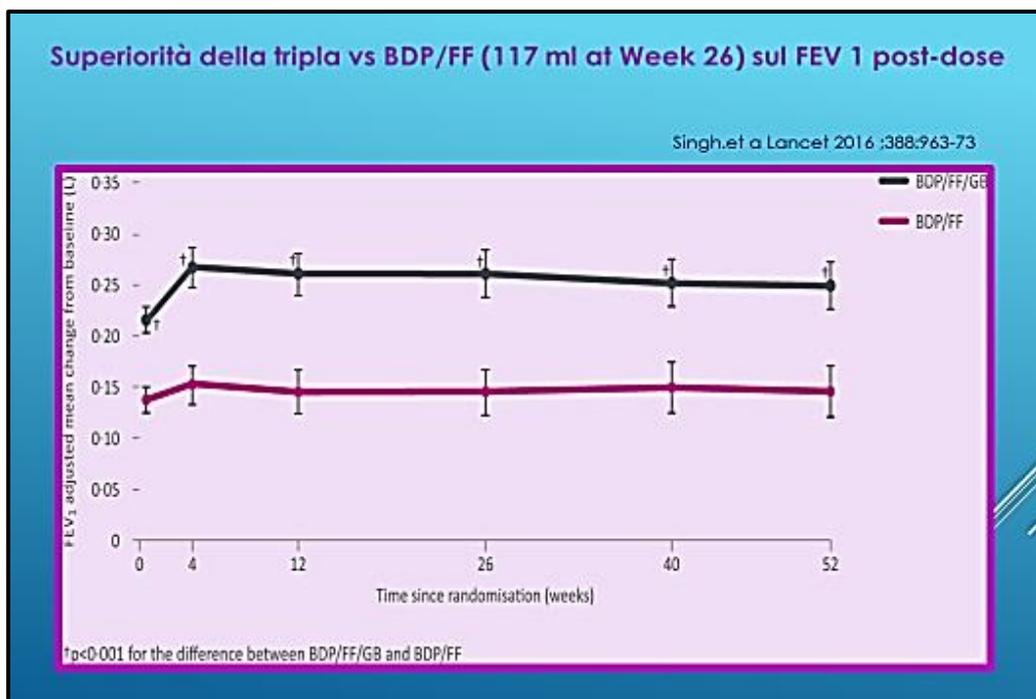


Fig. 5. Studio Trilogy (Singh et al. Lancet 2016; 388: 963-73).

Caso Clinico – Real Life – BPCO severa

Paziente di anni 62, fumatore di circa 20 sigarette die con anamnesi familiare negativa per patologia diabetica ma positiva per cardiopatia, affetto da enfisema polmonare avanzato, giungeva alla nostra osservazione presentando una improvvisa sintomatologia dispnoica associata alla comparsa di edemi improntabili a livello degli arti inferiori.

Il paziente presentava i seguenti valori ematici ed emogasanalitici (Tab. 1).

Il paziente è stato sottoposto a TC torace di controllo che ha evidenziato (Fig. 6):

“... Quadro di enfisema a piccole, medie e grandi bolle con interessamento maggiore dei lobi superiori. Consolidamento del segmento apicale del LIS a delimitazione anteriore scissurale, con broncogramma aereo e componenti bronchiectasiche e di tipo tubulare sacciforme nel contesto, riferibile ad un focolaio flogistico. Stria disatelettasica cicatriziale del segmento basale posteriore del LIS. Immagine pseudonodulare del segmento anteriore del LSS subpleurica non calcifica di circa 3 mm. Pervie le principali vie aeree; secrezioni mucose in prossimità della biforcazione tracheale. Non versamento pleurico. Non linfadenomegalie mediastiniche o ilari ...”

Esami ematici	Emogasanalisi all'ingresso
Leucocitosi neutrofila: GB 18,41; VES 93; PCR 12,80	pH: 7.43 pO ₂ 60 mmHg
Marker neoplastici: positività al Ca 125	pCO ₂ 47 mmHg SO ₂ 91%
Esame colturale dell'espettorato: negativa la ricerca di germi comuni	FI O ₂ 21 %
Urinocoltura: negativa la ricerca di germi comuni	Quadro di ipossiemia arteriosa

Tab. 1. Caso Clinico-Real Life –BPCO severa: valori ematici.

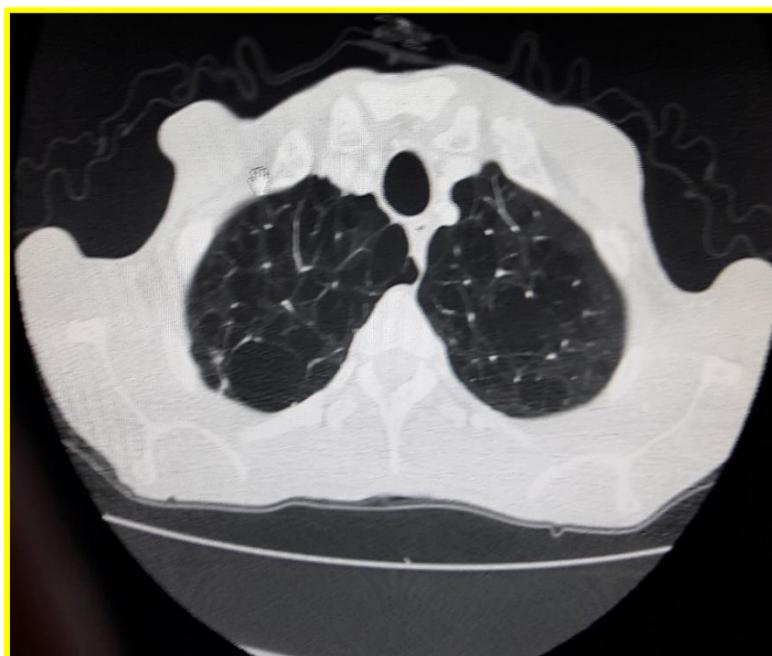


Fig. 6. TC torace: enfisema polmonare severo.

Il paziente, durante la degenza, è stato sottoposto ad un trattamento farmacologico per via endovenosa impiegando piperacillina/tazobactam, metiprednisolone, furosemide ed ossigenoterapia impostando un flusso di ossigeno di 4 lt/min per 24 h/die con maschera di Venturi in FiO2 al 28% con miglioramento iniziale degli scambi respiratori e riduzione degli edemi declivi agli arti inferiori.

Successivamente, in seguito ad un aggravamento improvviso del quadro emogasanalitico del paziente che ha sviluppato un'insufficienza respiratoria acuta globale scompensata caratterizzata di ritenzione dei valori di PCO2 arteriosa (83 mmHg) è stato deciso, nonostante il quadro radiologico di BPCO severa, di intraprendere una ventiloterapia non invasiva (NIMV) di supporto a volume garantito ed applicando basse pressioni, ottenendo risultati incoraggianti già dopo i primi 30 minuti dall'applicazione della NIMV stessa.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professionals 2021 REPORT. <https://www.goldcopd.org>.

Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Lancet 2016; 388: 963-73.

Dott. Enrico Li Bianchi, Dirigente UOC Pneumologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Dott.ssa Elena Cavalletti, Ospedale Regina Apostolorum, Albano, Roma

Per la corrispondenza:
enrico.libianchi@tiscali.it;
elena.cavalletti@teletu.it

Imaging e le patologie respiratorie gravi, in Ospedale e a domicilio: SARS-CoV-2 Long COVID e non solo

G. Pedicelli

L'imaging del torace, con l'impiego delle varie metodologie e tecniche oggi disponibili, è spesso decisivo nella diagnostica delle più svariate condizioni cliniche di patologie a carico di tutte le strutture del torace.

Negli anni '70 del secolo scorso, il perfezionamento delle tecniche di esecuzione della "radiografia standard del torace" (RT) ha consentito una buona rappresentazione contestuale, su unico radiogramma, delle tre principali componenti costituite da: cornice toracica – parenchima polmonare – strutture mediastiniche. Ciò ha permesso di cogliere in un unico piano informazioni fondamentali e ben correlate fra loro per un inquadramento diagnostico fortemente orientativo della risposta al quesito clinico. Successivamente, la disponibilità della Tomografia Computerizzata (TC-1971), perfezionata dalla tecnica ad alta risoluzione (HRCT-1992) ha consentito una straordinaria documentazione anatomica, anatomo-patologica ed istologica delle diverse componenti del torace e dei relativi possibili eventi patologici. La data del 1992 coincide con la tappa storica della "*medicina basata sulle evidenze*", così etichettata a seguito del forte contributo offerto dai dati tecnologici nell'espressione della diagnosi clinica finale dei vari eventi patologici.

L'entusiasmo dei radiologi ma anche dei clinici per i risultati offerti dalla TC, progressivamente integrata dall'ecografia (US) e dalla risonanza magnetica (RM), ha generato l'ipotesi che la vecchia radiografia del torace fosse diventata uno strumento diagnostico ormai superato e sostanzialmente inutile (!). In realtà la RT, per la semplicità di esecuzione (anche al letto del paziente), la scarsa dose di radiazioni somministrata, il basso costo e la ricchezza di informazioni che fornisce è restata ed è

ancora oggi l'esame radiologico più eseguito nel mondo, a volte decisivo per una diagnostica clinica difficile e raffinata. Una convincente testimonianza di questa affermazione è riportata nell'esempio offerto dal NEJM¹ che indica nella radiografia del torace, eseguita nel letto di Terapia Intensiva, l'esame diagnostico più credibile – semplice – non invasivo, di bassissimo costo, al fine di risolvere la diagnostica differenziale fra ARDS ed edema polmonare, utilizzando – quale elemento semiologico discriminante – il *broncogramma aereo*.

Le modifiche concettuali e tecniche apportate negli anni '70 del secolo scorso alla esecuzione materiale della RT, hanno arricchito l'immagine e reso più sicura la lettura, definendone in modo più chiaro e distinto le grosse componenti anatomiche costituite da: parete toracica - polmone - mediastino. La lettura di quest'ultimo è diventata più facile e sicura, grazie all'adozione della semeiotica basata sul riconoscimento delle "*linee paramediastiniche*". Queste sono costituite dalle linee di contatto fra la trasparenza del polmone e la struttura solida mediastinica con la quale esso viene a contatto. Le principali di esse: la linea para-esofagea (sul versante di destra), linea para-aortica e para-spinale (sul versante di sinistra). Sono divenute meglio leggibili le strutture del passaggio cervico-toracico, le grosse vie aeree (trachea – bronchi principali), gli ili polmonari e le strutture del passaggio toraco-addominale. I miglioramenti tecnici e semiologici hanno consentito un'analisi più accurata soprattutto nella correlazione fra alterazioni del parenchima polmonare e i possibili coinvolgimenti delle strutture linfatiche ilo-mediastiniche. Di converso, è diventato più agevole il riconoscimento di

lesioni centrali e le conseguenti possibili ricadute sulle vie aeree e nel parenchima polmonare. Non sono rari i casi di *alterazioni bronco-polmonari apparentemente innocenti* attribuite a riacutizzazione di flogosi cronica accompagnate da ingrandimento dell'ilo polmonare che mascherano l'evento grave di *piccola neoplasia periferica del polmone accompagnata da ispessimento delle vie linfatiche di drenaggio con metastasi nelle prime stazioni linfonodali ilari satelliti e/o nelle stazioni mediastiniche*. In questi casi il prezioso sospetto che nasce da un'attenta valutazione della RT troverà conferma nella TC eseguita anche senza mezzo di contrasto.

La lettura delle strutture del parenchima polmonare ha dedicato maggiore attenzione al comportamento delle strutture vascolari, alla densità di fondo (dovuta essenzialmente al micro-circolo capillare), ad eventuali *opacità aggiunte*. Il nuovo modello di lettura della RT ha favorito la identificazione dei caratteri morfologici fondamentali della BPCO (1964) e acceso l'interesse sul tema delle interstiziopatie: entrambi questi argomenti saranno perfezionati dalla disponibilità della HRCT.

Altri *quadri clinico-radiologici gravi apparentemente innocenti* sono costituiti dalle *"polmoniti che non guariscono"* anche a seguito di una terapia ben condotta. L'attenzione della clinica e la corretta valutazione delle alterazioni apprezzabili sulla RT debbono far sospettare la natura maligna delle lesioni: in questi casi la HRCT presenta generalmente elementi morfologici caratterizzanti la malignità della pseudo-polmonite: si tratta generalmente del reperto di bronchiolo-ectasie con una morfologia a grappolo, nota nella letteratura radiologica come *bubble-like sign* dovuto a carcinoma invasivo solido mucinoso (ex bronchiolo - alveolare). Il reperto HRCT è così caratteristico da poter correlare direttamente le immagini al corrispettivo istologico.

Nell'estate del 1967 -12 agosto- compare sulla prestigiosa rivista *The Lancet* un articolo testimonianza, quasi una autodenuncia intitolato: *"Acute Respiratory Distress in Adults"*². I 4 autori, dell'Università di Denver, Colorado (USA), raccontano in modo garbato ma ricco di dettagli, come hanno potuto salvare gli ultimi 4 pazienti adulti - di una serie di 12 - affetti da distress respiratorio acuto, somministrando loro ossigeno a pressione positiva. La diagnosi era fortemente supportata dal reperto radiografico di "infiltrati alveolari bilaterali pressoché simmetrici" osservati sulla semplice radiografia frontale standard del torace eseguita al letto del paziente: esso correlava molto bene con il riscontro di Anatomia Patologica verificato nei pazienti deceduti, caratterizzato da "atelettasie alveolari spettacolari, vistosa dilatazione dei capillari, edema ed emorragie intra-alveolari, unitamente a membrane ialine". Il quadro di "distress respiratorio" si era sviluppato su: polmoniti, sindrome da embolia grassosa, trauma.

La pubblicazione riferita riportava la precisazione del distress respiratorio "in adults" per distinguerla da quella già nota nei bambini. Essa identificava, per il futuro, l'espressione ARDS riferita ad una sindrome sempre grave e molto più frequente di quanto non si credesse fino ad allora, il più delle volte complicanza di polmoniti. La disponibilità della TC ha successivamente arricchito il contributo della diagnostica radiologica ma resta fondamentale il reperto della RT che contiene gli elementi di diagnostica differenziale sufficienti rispetto alle principali patologie che possono mimare l'ARDS (edema polmonare cardiogeno, edema da iperidratazione, polmoniti): il tutto con facilità di esecuzione anche nelle condizioni critiche della Terapia Intensiva e perfino a domicilio!

L'esperienza accumulata negli ultimi decenni ci ha insegnato che la ARDS è una complicanza affatto rara, soprattutto di

eventi flogistici, traumatici e nella patologia *ab ingestis*.

Nell'attuale epidemia di COVID-19 il reperto di ARDS si è rivelato una comune complicanza dei quadri di polmoniti, fino a poter affermare che con essa abbiamo *familiarizzato*. La diagnostica radiologica, in questi casi, è stata una preziosa alleata della clinica nella diagnosi, nel monitoraggio e nella valutazione del processo evolutivo verso la fibrosi. In questo scenario abbiamo verificato quotidianamente l'iter morfologico degli eventi già in gran parte prevedibili per le conoscenze consolidate circa "la risposta del polmone ad insulti di qualunque genere"³.

Da circa un ventennio, da quando si è sviluppato il principio della *concordanza diagnostica* fra Clinica - Radiologia - Istologia nella diagnostica delle interstiziopatie⁴, la diagnosi delle malattie polmonari e delle relative correlazioni evolutive è divenuta più accurata e precisa.

In particolare i processi infiammatori, ove non regrediscono entro i primi giorni dall'esordio, seguono l'iter dell'organizzazione e della fibrosi. Le malattie polmonari che più comunemente seguono questo percorso appartengono alle *interstiziopatie*, al *danno alveolare diffuso (DAD)* ed alle *flogosi bronchiolari*.

Citiamo di seguito gli aspetti radiologici degli eventi patologici clinicamente gravi che possono investire il torace nelle sue componenti costituite dalla parete - pleura - polmone - mediastino.

I danni acuti della parete toracica sono generalmente correlati con eventi traumatici che possono restare confinati alla parete stessa (fra i più comuni: le fratture sterno costali e vertebrali). Trascurando le fratture semplici possiamo assistere a quadri gravi complicati da contusione pleuro - polmonare e cardio-vascolare con possibile evoluzione verso quadri di ARDS di difficile e complesso trattamento⁵.

I quadri radiologici di *patologie pleuriche* gravi sono relativamente frequenti. Il più comune è lo *pneumotorace acuto ipertensivo*, caratterizzato da collasso polmonare di vario grado, spostamento del mediastino e pericolosa rotazione con possibile collasso delle strutture vascolari centrali.

I *versamenti pleurici* discreti fanno parte della patologia più comune del torace, generalmente costituiti da complicanza discreta della patologia parenchimale.

Particolarmente insidiosi, dal punto di vista diagnostico, possono essere "*i versamenti sotto-polmonari*" dovuti all'assenza congenita del legamento polmonare. In questi casi il sospetto radiologico - clinico può essere facilmente chiarito dall'impiego dell'ecografia, generalmente senza ricorso alla TC.

Ovviamente la patologia più grave che possiamo riscontrare a carico della pleura, a volte subdola - sfuggente, è costituita dal *mesotelioma pleurico* che, a tutt'oggi, non trova risoluzione terapeutica se non nella chirurgia, quando tecnicamente possibile.

La patologia acuta più frequente del parenchima polmonare, potenzialmente sempre grave, è costituita dalle polmoniti. La *polmonite lobare*, regina delle polmoniti, si configura tipicamente come un'area di consolidazione omogenea ad estensione lobare, nel cui contesto si riconosce un *broncogramma aereo*. Questa tipica configurazione, valida quale elemento diagnostica differenziale, è strettamente correlata con il suo meccanismo patogenetico: il processo flogistico si origina direttamente nell'alveolo polmonare, espresso da essudato proteinaceo quale reazione biologica all'insinuazione del germe responsabile (pneumococco) e si estende rapidamente al grappolo degli alveoli adiacenti tramite le strutture della ventilazione collaterale (pori di Cohn e canali di Lambert). L'essudato prodotto si consolida

rapidamente lasciando liberi e bene areati i bronchi, configurando il reperto radiologico di *broncogramma aereo* che si esalta nel contesto dell'opacità parenchimale: una caratteristica che, nella pratica clinica, ha avuto un ruolo storico che conserva tuttora¹. Diversamente dalla polmonite lobare la *broncopolmonite*, dovuta a diversi germi (staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, legionella, mycoplasma, escherichia coli, candida...), riconosce la sua patogenesi nell'aggressione delle vie aeree periferiche con interessamento secondario degli spazi aerei i quali si presenteranno coinvolti "a chiazze".

Una considerazione a parte meritano le *polmoniti atipiche*: termine coniato nel 1938 che raggruppa circa il 15% delle polmoniti acquisite in comunità. Esse differiscono clinicamente e radiologicamente dalle forme più comuni, caratterizzate da graduale comparsa di sintomi respiratori unitamente a sintomi generali extrapolmonari, associati ad un pattern radiografico insolito e variabile, costituito da addensamenti parenchimali multipli di varie dimensioni e densità, spesso bilaterali. Talora gli addensamenti si presentano con un pattern reticolare e con forte coinvolgimento delle pareti bronchiali. Esse possono avere un importante impatto epidemiologico.

Una considerazione del tutto particolare merita la *sindrome di Mendelson*, caratterizzata da un danno complesso e grave del parenchima polmonare, dovuto ad inalazione di liquido gastrico (pH < 2,5) da parte di soggetto incosciente per: ictus, anestesia, politrauma, intossicazione da farmaci o alcool. In questi casi il danno è acuto, costituito da edema diffuso e necrosi del tessuto polmonare. Clinicamente dominano dispnea, cianosi, stato di shock, ipossia. Radiologicamente si riscontra una *sindrome da riempimento alveolare* che si instaura in poche ore, generalmente unilaterale; essa può complicarsi con aree ascessuali ed empiema. Può risolvere in pochi

giorni ma è da considerare ed affrontare sempre come evento grave con mortalità del 30-70%.

Tralasciando le possibili patologie gravi del mediastino, il più delle volte di origine cardiovascolare e dell'apparato linfatico dedichiamo, per i tempi che corrono, una particolare attenzione alle caratteristiche di imaging della patologia correlata con la malattia infettiva epocale che ci ha costretti a vivere una *Cave Syndrome* sia in senso culturale che psico-comportamentale: la pandemia da COVID-19.

Per una più facile comprensione della pur breve descrizione sequenziale degli eventi biologici, clinici e radiologici correlati con l'infezione, rivisitiamo brevemente la risposta abituale del polmone ad insulti di qualunque genere e la sua cronologia. Si tratta di una risposta di tipo infiammatorio con produzione di edema che può scomparire entro le 24 ore successive se l'insulto stesso si esaurisce. Qualora esso dovesse persistere osserviamo, nel contesto del fluido alveolare, la formazione di membrane ialine. Esse permangono per circa una settimana durante la quale assistiamo a rapida ipertrofia degli pneumociti ed il contestuale reclutamento di fibroblasti anche dal midollo osseo dove vengono prodotti. Questo evento biologico rappresenta lo start del *processo di organizzazione* che evolverà verso il collasso della parete alveolare per dare inizio sostanzialmente al *processo fibrosante*. L'imaging mediante HRCT è in grado di seguire la progressione degli eventi biologici descritti con la documentazione di addensamenti parenchimali di densità *ground-glass*, distorsione ed ispessimento delle strutture interstiziali e, nei casi più gravi, la configurazione di vero ARDS.

Quanto descritto lo ritroveremo, con numerosi varianti, nella pandemia da COVID-19: un evento epocale mondiale completamente sconosciuto all'umanità che ci coglierà di sorpresa tra la fine del 2019 e l'inizio del 2020.

Il primo report sulle caratteristiche radiologiche tipiche della pandemia COVID-19 è del febbraio 2020⁶: una descrizione, che a distanza di tempo, apparirà quasi *melliflua* rispetto ai quadri gravi osservati successivamente, tuttavia preziosa per una iniziale tipizzazione morfologica della nuova virosi. In questa presentazione dominano 3 reperti o segni considerati *key points*: *opacità polmonari ground-glass*, distribuzione bilaterale e periferica delle lesioni, scarsa presenza di consolidazione alveolare. Questi aspetti, caratteristici dell'esordio della malattia, saranno confermati in tutte le presentazioni successive, a cominciare dai rapporti dei colleghi cinesi. Questi descriveranno, inoltre, le prime osservazioni circa la rapida evoluzione delle lesioni iniziali verso una possibile, rara, completa guarigione o verso l'organizzazione fibrotica. Con l'aumento vertiginoso della casistica l'osservazione delle immagini aggiunge progressivamente nuovi elementi caratterizzanti la malattia quali: forte incremento della vascolarizzazione del tessuto polmonare colpito, lenta, progressiva evoluzione verso la fibrosi, quest'ultima con una configurazione di tenuissima densità transitoria, definita radiologicamente *melting sugar*⁷.

Con la crescita di esperienza clinica e delle conoscenze biologiche della malattia, la sua configurazione evolutiva appare divisibile in 3 tappe costituite da: endocitosi (ossia ingresso e iniziale replicazione del virus), risposta infiammatoria dell'organismo, sequele; fra la seconda e terza tappa è stata inserita nel luglio 2020, una tappa supplementare di significato pressoché esclusivamente clinico, definita *long COVID*.

Il ruolo dell'imaging si presenta fondamentale per la valutazione del *campo di battaglia* nel momento dell'aggressione alveolare da parte del virus e della contestuale risposta immunitaria. È in

questa fase che si produce la configurazione *ground-glass* correlata al parziale riempimento dell'alveolo dovuto alla produzione endo-alveolare di fluido edematoso – membrane ialine – sangue. L'entità della risposta infiammatoria caratterizza l'aspetto morfologico della lesione: in caso di risposta infiammatoria complessa ed aggressiva (*tempesta delle citochine*) si assiste alla produzione di un danno globale dell'alveolo sul versante esterno (danno endoteliale), sul versante interno (danno epiteliale) con riempimento di contenuto siero-emorragico e progressivo collasso della parete. Si realizza con questo meccanismo patogenetico il quadro radiologico dell'ARDS.

I casi clinicamente rilevanti vengono indirizzati all'assistenza ospedaliera e, fra essi, i più gravi in Terapia Intensiva, dove assume un ruolo decisivo la ventilazione meccanica. Questo trattamento, di importanza vitale, produce inevitabilmente uno *stress* sulla parete alveolare cui seguirà il fenomeno dello *strain* ovvero una progressiva modificazione dell'architettura elastica del polmone con produzione delle tipiche bande di parenchima polmonare collassato che seguono prevalentemente la curva della parete toracica o scendono verticalmente nei territori postero-basali: *stress and strain* due paradigmi già noti alla fisiopatologia polmonare⁸, destinate a rappresentare una sorta di emblema delle forme più gravi fra le infezioni polmonari da COVID-19.

Il *post-COVID-19* è caratterizzato da manifestazioni cliniche di vario genere, fortemente correlate con il grado di estensione delle lesioni polmonare. La HRCT contribuisce in modo formidabile alla valutazione quantitativa ed evolutiva di dette lesioni: a questo scopo sono stati proposti diversi modelli digitali in grado di distinguere i volumi di aree flogistiche ancora attive versus aree di consolidazione fibrotica. Le osservazioni clinico-

radiologiche pratiche sui grandi numeri hanno reso prudente la definizione di *fibrosi vera* versus *fibrosis-like* a seguito dell'osservazione pratica della lentissima evoluzione verso la fibrosi stabile. Questa è stata opportunamente definita con le seguenti caratteristiche che definiscono ***i segni certi della fibrosi***: bronchi-bronchiolo-ectasie, honey-combing, distorsione dell'architettura, reticolazioni, bande parenchimali fibrotiche.

La fibrosi comporta un rimaneggiamento dell'architettura polmonare unitamente alla riduzione funzionale correlata con modificazione del patrimonio alveolare e vascolare. Quest'ultimo può esitare in un quadro di ***ipertensione polmonare*** che riconosce numerosi segni e sintomi. Dal punto di vista radiologico è un classico l'osservazione di aumentato calibro dell'arteria polmonare, ben valutabile sul TC senza mezzo di contrasto, a confronto con il calibro dell'aorta ascendente. La TC nel suo insieme è affidabile nella stima del danno funzionale subito dal polmone ma può essere affiancata dalla *scintigrafia perfusionale*, in assoluto l'esame più preciso nella valutazione funzionale. Generalmente, tuttavia, il clinico si limita alla valutazione funzionale ottenuta con la spirometria, una metodologia più disponibile e sufficiente ai fini pratici, meno costosa, facilmente ripetibile. Per la trattazione della possibile reinfezione dopo vaccinazione è stata coniata la definizione *breakthrough infection*: l'esperienza e il numero dei casi studiati appaiono ancora modesti per poter trarre affermazioni clinico-radiologiche significative⁹. La letteratura più recente e le varie Istituzioni Professionali dei Medici di tutto il mondo denunciano un preoccupante incremento di patologie correlate con la pandemia e con i mutamenti dello stile di vita a seguito della pandemia. In particolare viene denunciato un vistoso incremento dei casi di scompenso cardiaco e di ictus correlati con incremento del fumo,

dell'obesità e del diabete. Tuttavia, molti elementi ci invitano a pensare positivamente: al disorientamento del primo anno di pandemia è seguito un secondo anno che ha visto il successo dei vaccini ed un terzo anno si va caratterizzando per la disponibilità di nuovi farmaci antivirali e di nuovi monoclonali.

BIBLIOGRAFIA

1. ARDS VS EDEMA. Image Challenge. New Engl J Med December 2021.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319-23.
3. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. Radiographics 2013; 33: 1951-75.
4. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.
5. Mansour J, Raptis D, Bhalla S, et al. Diagnostic and Imaging Approaches to Chest Wall Lesions. RadioGraphics 2022; 42: 359-78.
6. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. Radiology 2020; 295: 16-7.
7. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month Follow-up Chest Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. Radiology 2021; 299: E177-E186.
8. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. Current Opinion Crit Care 2012; 18: 42-7.
9. Centers for Disease Control and Prevention. The Possibility of COVID-19 after

Vaccination: Breakthrough Infections. 2021.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/why-measure-effectiveness/breakthrough-cases>.

Prof. Giovacchino Pedicelli, Già Direttore UOC Radiologia e Docente Scuola di Specializzazione in Pneumologia, Primario Emerito Radiologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma.

Per la corrispondenza:
giopedicelli@gmail.com

Ventilazione Artificiale nella Fibrosi Polmonare Idiopatica riacutizzata (AE-IPF): ventilazione non-invasiva o alti flussi di Ossigeno?

C. Mollica

Introduzione

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una malattia polmonare progressiva, su base infiammatoria, caratterizzata da una risposta scarsamente efficace alla terapia, e da una prognosi infausta, con una sopravvivenza dopo la diagnosi variabile dai due ai cinque anni, ed un tasso di sopravvivenza a cinque anni del 30-50%¹.

Sebbene nella maggior parte dei pazienti la IPF si presenti con un decorso gradualmente progressivo, si è visto che ogni anno il 10-20% circa di pazienti IPF va incontro ad un peggioramento acuto della dispnea non riconducibile ad una causa nota, in presenza di nuove alterazioni radiologiche alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC) del polmone (addensamenti bilaterali a tipo "ground glass"/consolidazioni) su un aspetto ("pattern") di *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP)².

Descritta inizialmente nel 1993 da Kondoh et al.³ quale distinta entità nosografica, la Fibrosi Polmonare Idiopatica riacutizzata (AE-IPF) nel 2007 è stata proposta come "*an unexplained new or worsening shortness of breath within the past 30 days, along with new lung infiltrates and exclusion of any reversible and recognizable etiology causing lung injury*"⁴.

Una diagnosi d'esclusione, dunque, che si avvale in primis della HRTC del polmone, associata al lavaggio bronco-alveolare (BAL), quando non all'ecocardiogramma, al peptide natriuretico atriale e al Dimer test². Secondo tale definizione viene distinta in "*idiopatica*", allorché non possa esserne identificata alcuna causa cosiddetta "*estrinseca*" (quali, tra le più comuni, l'insufficienza cardiaca, le infezioni, la biopsia o la trombo-embolia

polmonare), ovvero secondaria ("*triggered*") alle più diverse cause, quali a es. il fumo di sigaretta (con il rischio di enfisema) ed il reflusso gastro-esofageo². Tuttavia per le difficoltà a definirne l'etiologia, come dimostrato da numerosi studi che ne descrivevano l'aspetto e la prognosi comuni (quando non sovrapponibili) ad altri fattori causa di peggioramento dei sintomi, ed in assenza di specifici fattori precipitanti, è stato enfatizzato il ruolo diagnostico della clinica, accoppiata all'aspetto di "*danno alveolare diffuso*" (DAD) presente alla HRTC⁵.

Aspetti istologici

L'aspetto distintivo della AE-IPF è il DAD su un pattern istologico di malattia interstiziale a pattern UIP¹⁻⁵. La perdita dell'unità alveolare con ammassamento degli alveoli e conseguente alterazione della fisiologica distensibilità del parenchima polmonare nella Fibrosi Polmonare fu evidenziata già da Gibson e Pride fin dal 1977⁶.

Tale pattern istologico si osserva di solito anche nei pazienti con "*Acute Respiratory Distress Syndrome*" (ARDS)⁷. DAD ha 2 fasi: una fase essudativa iniziale (acuta) seguita da una fase proliferativa dei fibroblasti, che evolve in fibrosi. Il danno iniziale è a carico della matrice extracellulare (ECM) con conseguente distruzione dell'architettura polmonare a livello dei setti inter-alveolari, per fenomeni infiammatori dovuti ad accumulo di neutrofili (oltre che di monociti ed eosinofili) e di macrofagi alveolari, questi ultimi verosimilmente conseguenti a ripetuti micro-traumi ("*microinjuries*") delle cellule epiteliali di I tipo (Pneumociti I). L'infiammazione cronica e l'ipossia costituiscono forti stimoli alla neo-angiogenesi⁸.

Infatti processi riparativi ("anarchici") conseguenti al coinvolgimento delle cellule epiteliali di II tipo (Pneumociti II) (apoptosi ed attivazione dei fibroblasti con differenziazione in mio-fibroblasti) conducono a distruzione della normale architettura del polmone con rimodellamento della stessa ed evoluzione in fibrosi⁹.

Nella patogenesi della IPF svolge un ruolo determinante anche l'opsonizzazione microbica del surfactante alveolare prodotto dai Pneumociti II, cui consegue aumento della tensione superficiale; il che favorisce il fenomeno di collasso alveolare¹⁰.

Fenomeno peraltro riscontrato dalle alterazioni quali-quantitative della frazione fosfolipidica nel liquido di lavaggio broncoalveolare¹¹.

La fisiologica omeostasi polmonare è assicurata dal ruolo di protezione contro i suddetti fenomeni di fibrogenesi svolto dal Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sulla membrana capillare alveolare¹².

Si ricorda qui peraltro come il VEGF sia indiretto responsabile dell'ipossia da "mismatch" ventilatorio/perfusorio (VA/Q) conseguente alla perdita del riflesso di vaso-costrizione ipossica¹³ dovuto verosimilmente, quest'ultimo, al danno del Pneumocita II¹⁴.

La lesione della membrana alveolo-capillare è considerata peraltro parte integrante della patogenesi della ARDS, della Polmonite da Ipersensibilità ("alveolite allergica estrinseca") e della Sclerosi sistemica, sebbene attraverso meccanismi patogenetici per alcuni versi differenti. Inoltre è riconosciuto il ruolo protettivo del VEGF nei confronti dell'integrità dell'endotelio polmonare, attraverso un meccanismo non-cellulo-mediato¹⁵.

Proprietà meccaniche del polmone fibrotico

La relazione esistente tra pressione di insufflazione e volume polmonare è rappresentata dalla curva pressione/volume

(o curva della compliance). Questa curva ci dice quale pressione è necessaria ad ottenere un dato volume polmonare, ed è misura del lavoro della respirazione ("work of breathing": WoB)¹⁶.

Nella Fig. 1 è rappresentata la curva della compliance polmonare ("lung compliance": C_L) e della gabbia toracica ("chest-wall compliance": C_{CW}) rispettivamente, in inspirazione (I) ed espirazione (E). Modificazioni della meccanica respiratoria si verificano precocemente nella storia naturale del paziente con IPF, essendo strettamente correlate all'insorgenza e all'evoluzione della fibrosi¹⁷.

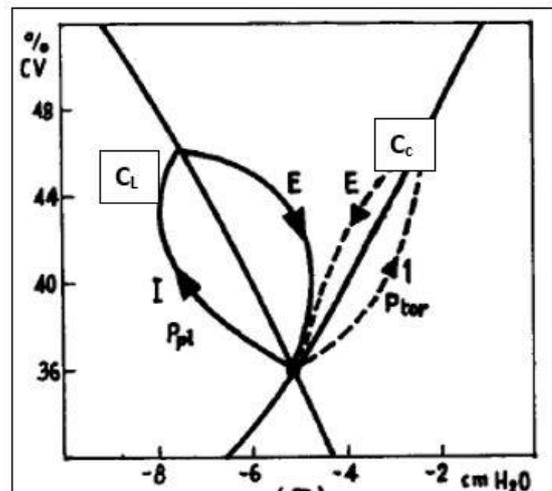


Fig. 1. Curve P/V del polmone e della parete toracica durante l'intero ciclo respiratorio. Da: Terzano C, Mollica C. *Meccanica Respiratoria*, In: Terzano C. *Malattie dell'apparato respiratorio*, Springer Verlag Italia 2006: 65 (col permesso di riproduzione) [spiegazione nel testo].

Nella fibrosi polmonare, la capacità polmonare totale (CPT) diminuisce per l'aumento della forza di retrazione elastica ("lung elastic recoil") del parenchima^(a). Anche la capacità funzionale residua (CFR) è determinata dalle opposte forze di retrazione del polmone e della gabbia toracica. Ad es., la C_L , misurata in 31 pazienti con IPF aventi in media una Capacità Vitale (CV) di $79 \pm 17\%$ del predetto, risultava fortemente ridotta ($44 \pm 6\%$ pred: v.n. 285 ± 105 mL·cmH₂O-1),

correlandosi strettamente alla CV e CPT, ma non alla D_{LCO} ¹⁸.

Correlazione peraltro descritta da Nava e Rubini (*Thorax 1999*) in 7 pazienti con "end stage" IPF che necessitavano di ventilazione meccanica (VM), presentando una C_L dinamica (misurata cioè sull'intero ciclo respiratorio) di appena $19 \pm 2.4 \text{ mL} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$ ¹⁹.

L'effetto dell'aumento della forza di retrazione polmonare (determinata dalla trasformazione delle fibre elastiche in fibre connettive, non distensibili), con conseguente riduzione della compliance polmonare, si traduce nello spostamento a destra della curva pressione-volume (Fig. 2). Ne consegue che il WoB è molto aumentato. Va considerato altresì il modello ventilatorio del paziente fibrotico che respira a bassi volumi ed alte frequenze a causa delle proprietà meccaniche. L'incremento della frequenza respiratoria comporta altresì un incremento della pressione di ritorno elastico, dal momento che, all'aumentare della frequenza, la stessa quantità di aria si distribuisce in un volume polmonare più piccolo; il che comporta un incremento del WoB, sia di tipo elastico²⁰ (per vincere l'"elastic recoil"), sia di tipo flusso-resistivo a carico delle vie aeree²¹. (b).

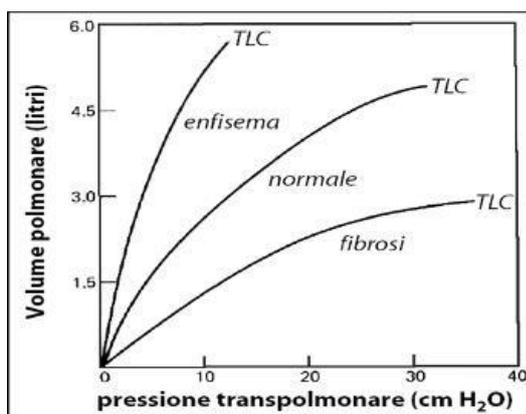


Fig. 2. Curva di compliance polmonare statica nel polmone fibrotico (a destra), confrontata con quelle del polmone enfisematoso (spostata a sinistra), e del polmone normale. Da Terzano C, Mollica C. *Meccanica Respiratoria*, In. Terzano C. *Malattie dell'apparato respiratorio*. Springer

Verlach Italia, 2006: 58 (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

Nella Fig. 3 è rappresentato il WoB globale (del polmone e della gabbia toracica) durante inspirazione. Non viene evidenziato il WoB in espirazione poiché essendo questo assicurato dal "elastic recoil" (rispettivamente del polmone e della gabbia toracica) è pertanto di entità trascurabile²².

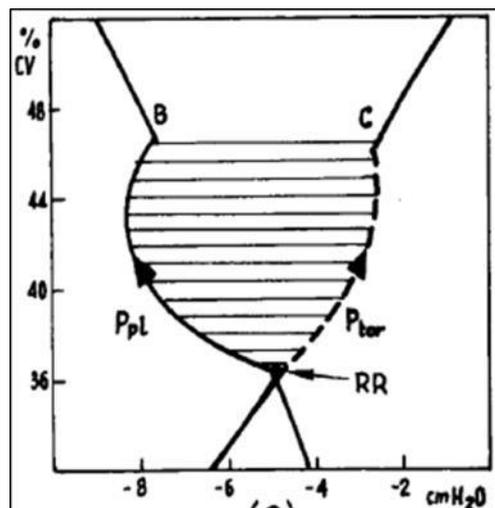


Fig. 3. Lavoro respiratorio (WoB) globale - elastico e resistivo - (area compresa dalle linee orizzontali) durante inspirazione (I), distinto in WOBS della gabbia toracica (dal punto di riposo respiratorio (RR) al punto B), e del polmone (dal RR a C). Da Terzano C, Mollica C. *Meccanica Respiratoria*, In. Terzano C. *Malattie dell'apparato respiratorio*. Springer Verlach Italia, 2006: 66 (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

Ventilazione Meccanica nel trattamento del paziente con AE- IPF

L'insufficienza respiratoria terminale è la prima causa di morte nell'IPF²³.

Nella AE-IPF l'insufficienza respiratoria acuta (ARF) (causa principale di ricovero ospedaliero), rende necessario intraprendere la VM per ridurre il WoB, oltre che per correggere i gas ematici.

La posizione che al riguardo assumeva nel 2011 la ATS/ERS/JRS/ALAT, secondo la quale l'impiego della VM nei pazienti IPF era sconsigliato, se non in casi particolari e solo

per pazienti in attesa di trapianto (testualmente: "... *mechanical ventilation should not be used in the majority of patients with IPF, but may be a reasonable choice in a minority. "... Moreover*"*Noninvasive positive pressure ventilation may be appropriate in some patients. In rare circumstances, mechanical ventilation may be appropriate as a bridge to lung transplantation.*"), si fondava su due assunti: la prognosi infausta e la coesistenza della destrutturazione dell'architettura parenchimale e delle cause di ARF; aspetti entrambi irreversibili e progressivi¹. Inoltre, la disomogeneità dell'architettura polmonare ("*patchy lesions*"), simile per molti aspetti a quella dell'ARDS, nonché la necessità di impiegare alti flussi ventilatori al fine di massimizzare il reclutamento alveolare, elevano di molto il rischio di baro/volutrauma. Ciò poiché i flussi erogati vanno inevitabilmente ad insufflare le poche aree polmonari ancora aperte agli scambi, con la conseguenza di un'iper-inflazione delle stesse, come si ha notoriamente nel polmone con ARDS. Nel polmone fibrotico, peraltro, la distribuzione irregolare delle lesioni, fa sì che la C_L non sia omogenea su tutto il polmone, ma sia maggiormente ridotta nelle regioni declivi, dove l'insufflazione di gas in corso di VM non arriverà, se non in misura molto ridotta (meccanismo del "*pendelluft*" alveolare)^(c) (Fig. 4, 5) come dimostrato su animali da esperimento a mezzo aerosols marcati con il Radio-Tecnezio99²⁴. Nell'ARDS, peraltro, il polmone non è rigido, ma essendo la sua funzione sostenuta da poche aree reclutabili, può essere assimilato ad un polmone "piccolo" ("*baby lung*")²⁵, e per certi aspetti ascrivibile al disordine dell'architettura polmonare propria della polmonite da Covid-19²⁶.

Infatti, differentemente da quanto si verifica per il polmone con IPF, recenti studi effettuati su polmoni colpiti da ARDS hanno dimostrato che la compliance non è una funzione inversa della quota di tessuto non

aerato; viceversa si correla direttamente alle aree polmonari ben aerate. Pertanto la compliance misura solo le aree polmonari che ricevono gas. Ne consegue che il polmone nell'ARDS non è rigido, ma essendo la sua funzione sostenuta da poche aree reclutabili, può essere assimilato ad un polmone "piccolo" ("*baby lung*")²⁵.

Il che non implica necessariamente che le aree che partecipano agli scambi siano sane, ma solo che siano coinvolte nella ventilazione, purché non sia presente una fibrosi o un deficit del surfactante. Ne è conseguito che la modificazione della distribuzione dei gas nel passaggio dalla posizione supina a quella prona ha portato a sviluppare il concetto di "*baby lung funzionale*"²⁶.

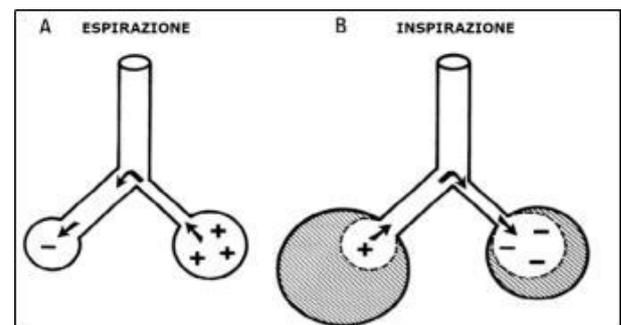


Fig. 4. Movimento dell'aria tra due unità alveolari (contigue) a diverse costanti di tempo durante la ventilazione ciclica (pendelluft). In presenza di alte frequenze respiratorie, la resistenza di diversa entità vigente nelle due unità ne regola il tempo di svuotamento (A) e di inflazione (B) come segue: A: l'unità lenta si svuota nell'unità veloce alla fine della espirazione; B: alla fine dell'inspirazione, l'unità lenta attirerà l'aria dall'unità veloce. I segni + e - indicano la pressione vigente in A e B all'interno delle due unità alveolari. L'ombreggiatura indica il cambio di volume. Da: Aiello F. L'utilizzo della ventilazione intrapolmonare percussiva in paziente con encefalomielite acuta disseminata: case report. In: Tesi di Laurea in Organizzazione Sanitaria. Bologna: ALMA MATER, 2020, Fig.7; pag.15 (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

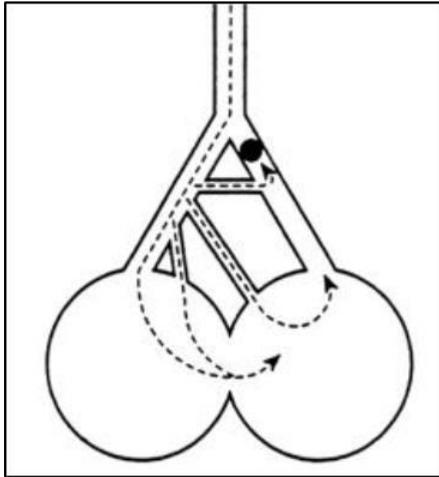


Fig. 5. Ventilazione collaterale. Passaggio di aria attraverso i poro-canali di Khon tra due unità alveolari contigue. Da: Aiello F. L'utilizzo della ventilazione intrapolmonare percussiva in paziente con encefalomielite acuta disseminata: case report. In: Tesi di Laurea in Organizzazione Sanitaria. Bologna: ALMA MATER, 2020, Fig.9; pag.16 (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

Quanto al diverso andamento della curva di C_L nel polmone con IPF rispetto a quello con ARDS, occorre considerare che nel primo (IPF) l'assai consistente componente fibrotica (che determina lo "stress" alveolare, ove venga sottoposta a una forza traente sul parenchima) si traduce in un aspetto rettilineo senza punti di

flessione, come invece si verifica nell'ARDS, ove la presenza di aree polmonari ancora distensibili (e quindi reclutabili alla ventilazione) genera i 2 punti di flessione: inferiore ("low inflection point": LIP) e superiore ("upper inflection point": UIP). Nella Fig. 6 il sistema di fibre elastiche e connettive nel polmone normale, nell'enfisema e nell'ARDS/Fibrosi che ne caratterizzano la curva P/V (compliance): in evidenza il cosiddetto "punto di flesso" (inferiore) sulla linea della compliance²⁷. La distorsione dell'architettura polmonare o "strain" (quale si ottiene dal rapporto tra volume corrente ("Tidal Volume": TV) e CFR e lo "stress" (rappresentato dalla pressione trans-polmonare) agiscono entrambi come ("stress raiser") a livello dell'interfaccia tra unità polmonari aperte e chiuse²⁸. Tali forze, applicate alla ECM cui sono ancorate sia le cellule epiteliali che le endoteliali, a causa della distorsione che determinano sulle stesse, inducono la liberazione di citochine infiammatorie, così segnando il passaggio dal volu/baro-trauma al bio-trauma^{29, 30}. Quanto esposto costituisce il meccanismo patogenetico del danno polmonare da ventilazione meccanica ("ventilator induced lung injury": V.I.L.I.)^{31, 32}.

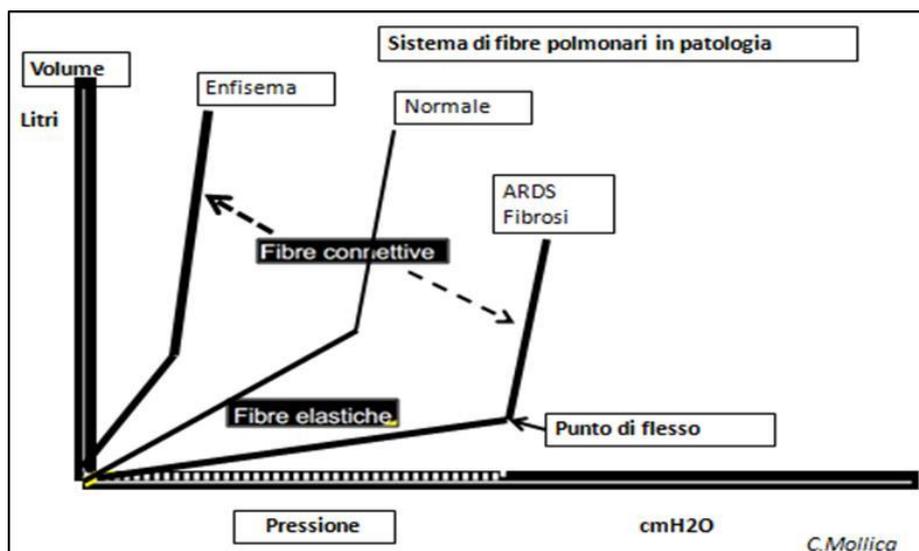


Fig. 6. Fibre elastiche e connettive nel polmone normale, nell'enfisema e nell'ARDS/Fibrosi (spiegazioni nel testo) Da Valenza F. La curva P-V: cosa ci suggerisce. In: Corso: L'A.B.C. della Ventilazione Artificiale. V Sessione: Il modello ventilatorio in funzione della meccanica respiratoria. 13/12/2013 Scuola Medica Ospedaliera Eventi Residenziali, Roma 4 ottobre - 14 Dicembre 2013 [diapositiva modificata] (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

La VM invasiva (iMV)

Il suggerimento dell'ATS/ERS/JRS/ALAT di non ventilare in caso di IPF veniva peraltro confermato dall'esito sfavorevole ("*ventilatory failure*") della VM attuata prevalentemente per via invasiva (iMV: "*invasive mechanical ventilation*") previa intubazione oro-tracheale, se effettuata con alti TV [12 ml/kg di peso corporeo "predetto": (PBW)] e PEEP fino a 15 cmH₂O³³⁻³⁶.

Pur se la AE-IPF è una condizione, clinicamente e dal punto di vista istopatologico, simile all'ARDS³⁷, tuttavia, a causa della ridotta percentuale di aree polmonari reclutabili, a differenza dall'ARDS, nei pazienti con AE-IPF sottoposti ad iMV, una "*open lung strategy*", con alti livelli di Pressione Positiva di Fine Espirazione (PEEP) (>10 cm H₂O), può peggiorare il VILI; il che lo si deve ad un danno da iper-distensione polmonare conseguente agli alti livelli di Pressione di Plateau che si vengono ad instaurare, oltre che alla riduzione della compliance del sistema respiratorio (polmonare e della gabbia toracica)³⁵.

Infatti l'impiego di valori più bassi di TV [7 - 9 ml/kg di PBW)], con un limite di pressione inspiratoria (Pi) di 40 mmHg e con un livello di PEEP impostato secondo un test per raggiungere la miglior ossigenazione (in media dai 5 ai 15 cmH₂O), ha dato risultati scoraggianti, sia a causa dell'insorgenza di polmonite associata a ventilatore (VAP: "*ventilator associated pneumonia*"), sia per il volutrauma³⁴.

Per quanto attiene poi alla VAP, pur non essendo ad essa sicuramente imputabile il riscontro (pre-intubazione) di una positività del BAL per agenti notoriamente definiti come patogeni (quali ad es. lo *Pseudomonas aeruginosa*) - nei pazienti cronici e spesso immunodepressi anche una flora definita saprofitica (ad es. *Enterobacter cloacae*) può essere causa di gravi infezioni - essa dovrebbe essere sempre sospettata dal persistere dell'ipossiemia e dalla graduale

ritenzione di CO₂ per alterazioni della meccanica respiratoria¹⁹, fino alla comparsa di quadri eclatanti di shock settico e conseguente insufficienza multiorgano. Si sottolinea al riguardo il rischio di insorgenza di ARF secondaria a tale procedura diagnostica³⁸. Pertanto, allorché nelle fasi "*end stage lung*" della IPF sia necessario applicare la iMV, è consigliabile l'impiego di bassi valori di TV e di PEEP ("*lung resting strategy*"), indipendentemente dal modello ventilatorio (se a Volume o a Pressione) prescelto³⁹. La PEEP non dovrebbe superare i 4-6 cmH₂O, preferendo altresì una ventilazione a Pressione (piuttosto che a Volume) Controllata (PCV), specie ove il paziente sia in attesa di trapianto di polmone³⁹.

La VM Non-Invasiva (NIV)

Nonostante una non più recente Survey effettuata su 354 paz. con "*de novo ARF*" - di cui peraltro solo 5 affetti da IPF - (reclutati da 7 Centri in Europa e negli USA), abbia fatto registrare oltre il 90% di "*NIV failure*"⁴⁰, tale metodica sembra essere ormai di impiego routinario nei pazienti con AE-IPF^{41, 42}. NIV è solitamente effettuata per migliorare gli scambi gassosi, aumentando l'ossigenazione, qualora il pur elevato flusso di O₂ non sia sufficiente e per ridurre l'ipercapnia correggendo l'acidosi respiratoria, come peraltro avviene nelle fasi avanzate di AE-IPF; inoltre è impiegata a fini palliativi per ridurre la dispnea, da sola e in associazione agli oppioidi^{43, 44}.

L'interfaccia in NIV

La scelta dell'interfaccia è condizionata dalle condizioni di maggiore o minore criticità del paziente (stato del sensorio, in particolare), dal "*setting*" della struttura in cui si opera (UTI/UTIR, corsia pneumologica, domicilio) e dalla presumibile durata del trattamento di ventilazione meccanica. L'impiego delle maschere facciali (FM) è limitato al trattamento della fase acuta dell'IR, sia essa ipercapnica o ipossiêmica, in ambiente rianimatorio o di terapia intensiva respiratoria⁴⁰⁻⁴⁵.

In pazienti con IR ipossiémica, l'impiego della CPAP erogata a mezzo FM con un sistema a flusso continuo, non connesso al ventilatore, ma in mono-tubo, può causare ritenzione di gas carbonico dovuto alla rirespirazione dell'espriato. Tale inconveniente può essere risolto con l'impiego di una FM a doppio tubo, uno per il flusso inspiratorio, l'altro per quello espiratorio, cui sia connessa una valvola PEEP, utilizzabile peraltro anche in ventilazione a pressione di supporto (PSV)⁴⁶⁻⁴⁸.

Altra interfaccia per erogare la NIV è rappresentata dal Casco ("helmet"). Il casco, chiamato anche scafandro, è un cappuccio trasparente con collare morbido alla base e due cinghie che si posizionano sotto le ascelle, permettendo al dispositivo di rimanere attaccato alle spalle e creare la dovuta aderenza al paziente. Da un tubo entra la miscela gassosa arricchita in ossigeno ad alto flusso, dall'altro esce l'espriato. Si tratta di un sistema a Pressione Positiva Continua delle vie Aeree (C-PAP) che permette di reclutare aree polmonari chiuse agli scambi gassosi (Fig. 7 e Foto 1).

L'introduzione del casco o elmetto ("helmet") si è dimostrata anch'essa efficace

nel trattamento dell'IRA ipossiémica in corso di AE-IPF, specie qualora si preveda un trattamento protratto nel tempo. Per quanto attiene a quest'ultimo aspetto, occorre considerare che l'elmetto permette al paziente di bere, alimentarsi tramite sonda, ed una seppure ridotta vita di relazione. È inoltre possibile accedere alle vie aeree a scopi diagnostico-terapeutici (lavaggio bronco-alveolare)⁴⁹.

Al fine di evitare ri-respirazione di aria espirata, con conseguente incremento di gas carbonico (e della PaCO₂), si ribadisce la raccomandazione d'impiego di CPAP in casco connesso ad un sistema di erogazione di aria arricchita in O₂ ad alti flussi (non meno di 60L/m), possibilmente non al ventilatore.

Il confronto tra le due interfacce farebbe preferire la FM nelle prime ore di trattamento, utilizzando un modello di VM a "pressione di supporto" (PSV), quando all'ipossiémia che caratterizza l'IR del paziente con AE-IPF si aggiunga l'ipercapnia (fase "end stage lung"); riservando invece l'elmetto in caso di utilizzo di una VM a CPAP. Quest'ultimo, tuttavia, sarebbe meno efficace della FM nel ridurre lo sforzo inspiratorio del paziente, peggiorandone peraltro l'interazione col ventilatore⁵⁰.



Fig. 7. Modello corrente di Casco a Pressione positiva Continua delle vie Aeree. Da: Radovanovic D, et al. *Helmet CPAP to treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in patients with COVID-19: a management strategy proposal. J Clin Med* 2020; 9: 1191. doi: 10.3390/jcm9041191. [modificato] (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].



Foto 1. Esempio di “casco” dei primi anni 2000; si noti l’elevato spazio morto, causa di asincronismo respiratorio. Valvola PEEP non prevista. Le frecce indicano la direzione del flusso in entrata ed in uscita dal casco. [documentazione personale].

Per quanto attiene invece agli effetti collaterali della NIV col casco si segnala, oltre all’impossibilità di ottenere valori misurati “reali” di TV espirato – il ventilatore misura *anche* lo spazio morto del casco – la necessità di impiegare valori elevati di PEEP per mantenere disteso il casco ed un sibilo continuo alla lunga molto fastidioso per il paziente, legato all’impiego delle alte pressioni in esso vigenti (Foto 1).

Un nuovo sistema Venturi costituito da un generatore di flusso ed un regolatore elettronico della FiO₂ e del flusso di gas, posizionato in linea sul circuito, permetterebbe tuttavia di ridurre notevolmente il sibilo all’interno del casco⁵¹.

Patologie malformative/lesioni traumatiche del volto o malattie croniche delle alte vie aeree controindicano peraltro l’impiego di metodiche di ventilazione non-invasiva⁵².

Tra le complicanze più frequenti si segnala l’eccessiva distensione gastrointestinale e le ulcere alla cute del volto conseguenti all’impiego protratto della FM. La necessità di un controllo delle vie

aeree (in presenza di uno stato di coma o in caso di abbondanti secrezioni bronchiali), o di effettuare la VM per più di 20 ore/die, obbliga all’impiego di V.M. “invasiva”, così pure situazioni d’instabilità emodinamica⁵². Un discorso a parte meriterebbe, allorché si sia instaurata una fase “*end stage lung*”, l’utilizzo di metodiche di VM di tipo invasivo permanente, quale la VM per via tracheostomica; essa andrebbe valutata con grande attenzione caso per caso. Infatti, la prognosi sfavorevole di questi pazienti, le innegabili limitazioni della qualità di vita connesse alla suddetta metodica, coniugate con le probabili infezioni delle vie aeree (VAP) ad essa conseguenti, inducono a difficili (e sofferte) scelte di gestione del paziente, che aprono il campo dell’etica in medicina, argomento, questo, che esula dalla presente trattazione.

Terapia ad alti flussi di Ossigeno (HFOT/HFNC)

HFOT tramite cannula nasale (HFNC) può essere una valida alternativa di trattamento del paziente con IR ipossiémica non-iper-capnica che non sia in grado di raggiungere un adeguato livello di SaO₂ con bassi flussi di O₂. HFNC è un nuovo sistema in

grado di erogare fino al 100% di ossigeno riscaldato (a 37°) ed umidificato (100 RM, 44 mgH₂O/L), ad un flusso massimo di 60 L·min⁻¹ di miscela gassosa via cannula nasale. HFNC si è rivelato utile nella pratica clinica routinaria di trattamento della AE-IPF, poiché meno invasiva e più confortevole⁵³.

Numerosi vantaggi rispetto alla convenzionale ossigeno-terapia ed un sempre maggiore disponibilità di dati, anche se derivanti da studi clinici non-controllati, si stanno ottenendo circa la effettuabilità, l'efficacia e la tolleranza della HFNC nell'IRA ipossiémica⁵⁴.

L'HFNO è meglio tollerata della NIV, permettendo ai pazienti di alimentarsi e di comunicare e può essere un trattamento palliativo nei pazienti non suscettibili di iMV, o quale trattamento "ponte" in pazienti con AE-IPF in attesa di trapianto; quando non in fase di distacco dalla NIV per qualche ora⁵⁴. Inoltre, in pazienti affetti da IRA ipossiémica, HFNO si è dimostrata efficace in fase di post-estubazione nel ridurre il rischio di reintubazione sia in pazienti ad alto^{55, 56}, che a basso rischio⁵⁷, oltre che nel post-operatorio in cardiocirurgia⁵⁸.

Numerosi "trial" hanno dimostrato di recente un miglior impatto clinico nei pazienti con ARF⁵⁴, ma non nell'outcome a 28 gg in pazienti con IRA da Covid-19 rispetto alla NIV, ove peraltro l'impiego di una maschera chirurgica sopra la HFNC eviterebbe la dispersione nell'ambiente delle goccioline ("droplets") infette⁵⁹.

Analoghe risultanze sono emerse da uno studio italiano comparativo tra Helmet e HFNC⁶⁰.

Un documento internazionale di esperti ne ha sottolineato gli effetti sia fisiologici che clinici nel trattamento dei pazienti affetti da IR ipossiémica⁵⁴.

Per quanto attiene agli effetti fisiologici, la HFNO/HFNC permette il wash-out dello spazio morto⁶¹, in tal modo favorendo

l'eliminazione di CO₂; incrementa, come detto, la FiO₂ (e quindi la PaO₂), e la pressione nelle vie aeree (PAW): il che determina l'aumento del volume polmonare di fine espirazione ("End Expiratory Lung Volume": EELV) e il reclutamento alveolare. In particolare HFNO/HFNC aumenta la compliance dinamica polmonare e riduce le resistenze espiratorie, riducendo in tal modo il WOB⁶².

Effetti questi che aumentano con l'incremento del flusso, passando cioè dai 20 ai 60 L·min⁻¹; peraltro una riduzione degli sforzi ("swings") inspiratori del paziente, valutata tramite la riduzione della pressione esofagea, si manifesta in presenza di un flusso di 60L/m con consensuale riduzione del TV (aparità di FR). Il che comporta la riduzione del WOB^{63, 64}.

Inoltre, l'umidificazione favorirebbe la clearance muco-ciliare⁶⁵. Dal momento che il fallimento di un trattamento con HFNC potrebbe dilazionare l'intubazione e peggiorare l'"outcome" (in termini di sopravvivenza), è stato ideato l'indice ROX (termine che definisce il rapporto SpO₂/FiO₂ sulla FR [(SpO₂/FiO₂) / FR]. Tale indice, se maggiore di 4.88 sembra avere un buon potere predittivo di successo di trattamento⁶⁶⁻⁶⁹. Ad indicare infine quanto HFNO/HFNC sia considerata metodica altamente efficace, se erogata ad un flusso di almeno 30 L/m in pazienti in fase iniziale di ARDS ("early ARDS") con PaO₂/FiO₂ uguale o inferiore a 315, basti considerare che, alla luce dei risultati così ottenuti, è stata proposta una modifica alla definizione di Berlino dell'ARDS^{70, 71}.

Monitoraggio del paziente ipossiémico in trattamento con NIV

Il monitoraggio è fondamentale perché nella IPF, così come nell'ARDS e nella polmonite da Covid-19, i pazienti inizialmente stabili possono peggiorare improvvisamente a causa dell'ipossiémia, manifestando dispnea, tachipnea e cianosi da desaturazione arteriosa

di O₂. Occorrerà pertanto monitorare in continuo: SpO₂, FiO₂, FR, frequenza cardiaca ed il sensorio.

Sarà inoltre necessario effettuare controlli emogasanalitici, sia all'ingresso in UTI/UTIR che ogni qual volta siano stati modificati i parametri di ventilazione. Per questo motivo è necessaria la presenza di personale medico e infermieristico addestrato, in grado di interpretare i dati rilevati dal monitoraggio. Il mancato incremento della PaO₂ (e consensualmente del rapporto PaO₂/FiO₂) e /o l'assenza di un effettivo decremento della PaCO₂ (con tendenza alla normalizzazione del pH) dopo la prima ora di trattamento costituiscono segnali di "*ventilatory failure*" ed impongono di passare a forme di ventilazione invasiva, tramite intubazione oro-tracheale.

Conclusioni

In una Survey internazionale è risultato che i pazienti affetti da AE-IPF vengono trattati con NIV in una % del 74% e con HFNC/HFO nell'81%⁷². Si sottolinea peraltro che la HFNC/HFO non sostituisce il trattamento convenzionale (iMV) né la NIV in pazienti che versano in situazioni critiche. La recente applicazione nella polmonite da Covid-19 delle metodiche di ventilazione non invasiva, sia a mezzo casco che con ossigeno ad alto flusso, sembra essere una conferma della validità di un approccio non invasivo nel trattamento dei pazienti affetti da Insufficienza Respiratoria ipossiémica⁷³. Al pari della SARS e della MERS, i quadri clinico-radiologici più gravi di polmonite da Covid - per l'entità delle lesioni anatomiche di cui sono responsabili, allorché ci si trovi di fronte ad un quadro di DAD - possono essere assimilabili alle forme "atipiche" di ARDS, anche in considerazione del fatto che questi pazienti sembrano rispettare i parametri di Berlino nella definizione dell'ARDS⁷⁰. Tuttavia, le profonde differenze fisiopatologiche - specie in termini di meccanica respiratoria (compliance polmonare e shunt destro-sinistro) esistenti

tra ARDS e polmonite da Covid - non permetterebbero l'impiego di un'analogia gestione ventilatoria. Per non dire della ossigenazione extra-corporea che, in quanto metodica ad altissima tecnologia, potendo essere applicata unicamente in Centri all'uopo attrezzati, esige un'attenta valutazione del rapporto costo/benefico per singolo paziente esaminato. La trattazione della quale, al pari del trapianto polmonare nei pazienti con AE-IPF, esula dalla presente trattazione.

Note nel testo

- a) L'elasticità del sistema polmoni-gabbia toracica è determinata misurando il cambiamento di volume a seguito di una modificazione della pressione applicata. Ad ogni dato volume polmonare, la pressione elastica di ritorno di tutto l'apparato respiratorio è la differenza tra la pressione negli alveoli e la pressione alla superficie corporea, purché i muscoli respiratori siano completamente rilassati.
- b) Il lavoro flusso-resistivo inspiratorio è speso al fine di vincere le resistenze al flusso aereo rappresentate prevalentemente dalle alte vie aeree. Il lavoro flusso resistivo espiratorio - in condizioni fisiologiche - è vinto dall'energia elastica accumulata nel parenchima polmonare in fase inspiratoria) e pertanto risulta di entità trascurabile.
- c) Pendelluft alveolare: fenomeno caratterizzato dal trasferimento di gas alveolare da regioni polmonari a diverse costanti di tempo, quale risultato della variazione delle resistenze e della morfologia degli alveoli che è causa di un riempimento e svuotamento più rapido di alcune regioni rispetto ad altre. Pertanto alla fine di un'espiazione rapida, le unità veloci con una costante di tempo più piccola sono pronte a riempirsi quando le unità lente si stanno ancora svuotando. Viceversa, alla fine di una rapida inspirazione, l'aria scorre dalle unità veloci, che stanno cominciando a svuotarsi, verso le unità lente che si stanno ancora riempiendo. Tenendo presente che il trasferimento di gas tra alveoli contigui è assicurato dai porocanali di Kohn, si consideri che tale meccanismo sta alla base di alcuni tipi di VM, quale ad es. la ventilazione percussiva ad alta frequenza (Fig. 4 e 5).

BIBLIOGRAFIA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Resp Crit Car Med*; 2011; 183: 788-824.
2. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-75.
3. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-12.
4. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
5. Richeldi L. Time for Prevention of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 Suppl 2: S181-5.
6. Gibson GJ and Pride NB. Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis the effects of lung shrinkage. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 637-47.
7. Matthay, MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 18.
8. Wagner EJ, Sánchez J, McClintock JY, et al. Inflammation and ischemia-induced lung angiogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: 351-7.
9. de Castro Brás LE, Frangogiannis NG. Extracellular matrix-derived peptides in tissue remodeling and fibrosis *Matrix Bio* 2020; 91-92: 176-187.
10. Burkhardt A. Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 513-24.
11. Allegra L, Bossi R, Braga P. Influence of surfactant on mucociliary transport. *Eur J Resp Dis* 1985; 142: 67-71.
12. Barratt S, Flower VA, Pauling JD, et al. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1269.
13. Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure of the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-20.
14. Nicolls MR, Voelkel NF Hypoxia and the lung: beyond hypoxic vasoconstriction. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 741-3.
15. Murray LA, Habel DM, Hohmann M, et al. Antifibrotic role of vascular endothelial growth factor in pulmonary fibrosis. *JCI Insight* 2017; 2: e92192.
16. Bellemare F, Grassino A. Effects of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1190-5.
17. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan A-T, et al. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170062.
18. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, et al. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979; 63: 665-76.
19. Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 390-5.
20. Pistelli R. Meccanica della respirazione In: Fiorani CM, et al. *Trattato di Pneumologia*. Roma: Verduci Editore, Roma: 63-9.
21. West JR & Alexander JK. Studies on respiratory mechanics and the work of breathing in pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1959; 27: 529-44.
22. Terzano C, Mollica C. *Meccanica Respiratoria*, In: Terzano C. *Malattie dell'apparato respiratorio*. Springer Verlag Italia, 2006: 51-86.
23. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396-404.
24. Kanazawa M, Suzuki Y, Ishizaka A, et al. Assessment of pulmonary aerosol deposition and epithelial permeability in 99mTc-DTPA inhalation scintigram. *Nihon Kyōbu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 593-600.
25. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-84.
26. Gattinoni L, Meissner K, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1438-40.

27. Valenza F. La curva P-V: cosa ci suggerisce. In: Corso: L'A.B.C della Ventilazione artificiale. V Sessione: Il modello ventilatorio in funzione della meccanica respiratoria. 13/12/2013 Scuola Medica Ospedaliera Eventi Residenziali, Roma 4 ottobre - 14 Dicembre 2013 (lezione).
28. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 181: 578-86.
29. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52.
30. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respir Care* 2005; 50: 646-59.
31. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 294-323.
32. Kolobow T. Volutrauma, barotrauma, and ventilator-induced lung injury: lessons learned from the animal research laboratory. *Crit Care Med* 2004; 32: 1961-2.
33. Stern JB, Mal H, Groussard O, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 213-9.
34. Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1868-74.
35. Fernández-Pérez ER, Yilmaz M, Jenad H, et al. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease. *Chest*. 2008; 133: 1113-9.
36. Molina-Molina M, Badia JR, Marin-Arguedas A, et al. Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an intensive care unit: a study of 20 cases. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 63-7.
37. Barnes KC. Genetic determinants and ethnic disparities in sepsis-associated acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 195-201.
38. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, et al. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994; 174: 379-86.
39. Marchioni A, Tonelli R, Rossi G, et al. Ventilatory support and mechanical properties of the fibrotic lung acting as a "squishy ball". *Ann Intensive Care* 2020; 10: 13-22.
40. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1718-28.
41. Faverio P, De Giacomi F, Sardella L, et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 70.
42. Aliberti S, Messinesi G, Gamberini S, et al. Non-invasive mechanical ventilation in patients with diffuse interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 194.
43. Rajala K, Lehto JT, Saarinen M, et al. End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Palliat Care* 2016; 15: 85.
44. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 219-27.
45. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721-8.
46. Brusasco C, Corradi F, De Ferrari A, et al. CPAP devices for emergency prehospital use: a bench study. *Respir Care* 2015; 60: 1777-85.
47. Gregoretti C, Pisani L, Cortegiani A, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2015; 31: 435-57.
48. Signori D, Bellani G, Calcinati S, et al. Effect of Face Mask design and bias flow on rebreathing during Noninvasive Ventilation. *Respiratory Care* 2019; 64: 793-800.
49. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology* 2004; 100: 16-24.
50. Navalesi P, Costa R, Ceriana P, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive

- pulmonary disease patients: helmet versus facial mask. *Intensive Care Med* 2007; 3: 74-81.
51. Lucchini A, Bambi S, Gurini S, et al. Noise level and comfort in healthy subjects undergoing High-Flow Helmet Continuous Positive Airway Pressure. *Dimens Crit Care Nurs* 2020; 39: 194-202.
 52. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. (members of the task force). Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017, 50: 1602426.
 53. Renda T, Corrado A, Iskandar G, et al. High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2018; 120: 18-27.
 54. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et FLORALI Study Group; REVA Network Collaborators. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-96.
 55. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 282-8.
 56. Hernández G, Vaquero C, González P, et al. Effect of postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on reintubation in low-risk patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1354-61.
 57. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020; 46: 2238-47.
 58. Stéphan F, Barrucand B, Petit P, et BiPOP Study Group. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 313: 2331-9.
 59. Scott L, Strasser W, Whittle JS, et al. Reducing aerosol dispersion by High Flow Therapy in COVID-19: high resolution computational fluid dynamics simulations of particle behavior during High Velocity Nasal Insufflation with a simple surgical mask. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020; 1: 57891.
 60. Grieco DL, Menga LS, Raggi V, et al. Physiological comparison of high-flow nasal cannula and helmet noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 303-12.
 61. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med* 2009; 103: 1400-5.
 62. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1207-15.
 63. Delorme M, Bouchard Pa, Simon M, et al. Effects of high-flow nasal cannula on the work of breathing in patients recovering from Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med* 2017; 45: 1981-8.
 64. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, et al. Physiologic effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in critical care subjects. *Respir Care* 2015; 60: 1369-76.
 65. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, et al. Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults: Mechanisms of action and clinical implications. *Chest* 2015; 148: 253-61.
 66. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1368-76.
 67. Hill NS, Ruthazer R. Predicting Outcomes of High-Flow Nasal Cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome. An Index that ROX. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1300-2.
 68. Karim HMR, Esquinas AM. Success or failure of high-flow nasal oxygen therapy: the ROX index is good, but a modified ROX index may be better. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 116-7.
 69. Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat acute respiratory failure in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13: 175.
 70. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? *Lancet Respir Med* 2021; 9: 933-6.
 71. Radovanovic D, Rizzi M, Pini S, et al. Helmet CPAP to treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in patients with COVID-19: a management strategy proposal. *J Clin Med* 2020; 9: 1191.

72. Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901760.
73. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with Covid-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1731-43.

Prof. Corrado Mollica, già Dirigente Pneumologo A.O. San Camillo-Forlanini, Servizio Terapia Intensiva Respiratoria, Roma; già Professore incaricato "Sapienza" Università di Roma.

Per la corrispondenza: c.mollica@libero.it

Storie di epidemie e di vaccinazioni

S. D'Antonio

Peste

Le epidemie fanno parte della storia dell'umanità e ne hanno modificato il corso. Sicuramente l'epidemia più narrata, più rappresentata dal punto di vista letterario è la peste (dal latino *pestis*, "distruzione, rovina, epidemia") trasmissione del morbo dalle pulci di ratto agli esseri umani attraverso il bacillo *Yersinia pestis* che ha segnato l'inizio del declino di molte potenze, fiaccate dalla decimazione della popolazione¹.

Tucidide narrò la peste di Atene (430-427 a.C.) che causò la morte di metà della popolazione determinando anche la sconfitta nella guerra del Peloponneso e la morte dello stesso comandante Pericle.

La peste antonina (165-180), nota anche come peste di Galeno, dal medico Galeno che la descrisse nel trattato *Methodus medendi*, causò la morte dell'imperatore romano Lucio Vero, morto nel 169, co-reggente con Marco Aurelio, il cui patronimico "*Antoninus*" diede il nome all'epidemia. Secondo lo storico romano Cassio Dione, una seconda ondata causò fino a 2.000 morti al giorno a Roma, uccidendo un quarto degli infetti. La peste avrebbe imperversato nell'impero per quasi 30 anni, facendo secondo le stime tra i 5 e i 30 milioni di morti. La malattia uccise circa un terzo della popolazione in alcune zone, e decimò l'esercito romano, contribuendo alla caduta dell'impero².

La peste dilagò fino alla Gallia e alle legioni stanziato lungo il Reno. Eutropio asserisce che moltissime persone morirono in tutto l'impero, secondo lo scrittore spagnolo del V secolo Paolo Orosio, molte città e villaggi della penisola italiana e delle province europee persero tutti i loro abitanti. Quando l'epidemia si spostò verso nord raggiungendo galli posti all'esterno dei confini dell'impero³.

Nell'Europa del 1350 si ebbe la peste nera che iniziò con un atto deliberato di bioterrorismo, per cui si può parlare per la prima volta di una guerra batteriologica. Nel 1347 infatti durante l'assedio di Caffa, scalo commerciale della città di Genova in Crimea, le fila dell'esercito dei tartari erano sconvolte da un'epidemia di peste, diffusa da qualche anno in Asia e così il khan Ganibek decise di utilizzare i corpi dei soldati morti per espugnare la città, catapultandoli oltre le mura⁴. I marinai genovesi scappando da Caffa portarono la peste nei porti del Mediterraneo, alla fine del settembre del 1347 il morbo arrivò al porto di Messina e da lì la malattia si diffuse in tutta Europa dove rimase come endemica, tornando a cicli di 10-12 anni, per i successivi tre secoli almeno decimando gli abitanti durante le epidemie che la flagellarono tra il 1331 e il 1353⁵. Furono distrutte intere città dove, per le particolari condizioni socioeconomiche conseguenti a carestie e abbandono delle campagne, si era determinato un notevole aumento delle popolazioni con sovraffollamento e pessime condizioni igieniche. Tale situazione favorì la diffusione della peste nera causando la morte di quasi un terzo della popolazione europea contagiando nel giro di cinque anni tutti i paesi dal Mediterraneo fino alla Scandinavia e alla Russia e svuotando città come Venezia e Londra^{6, 7}. Si ritiene che lo stesso agente patogeno sia responsabile delle ricorrenti epidemie scoppiate in Europa, con vari gradi di intensità e mortalità seppur sempre inferiori alla prima, a ogni generazione, fino al XVIII secolo. A partire dal 1480 la frequenza incominciò a diminuire, con ondate epidemiche ogni 15-20 anni circa, caratterizzate sempre da effetti devastanti che nel 1466 causarono circa 40.000 morti a Parigi⁸. Ricordiamo nel 1630 l'epidemia in Italia, più precisamente nell'Italia

settentrionale, narrata da Alessandro Manzoni ne *I promessi sposi*.

In questo periodo i medici furono perseguitati perché non in grado di capire le cause di questo male e debellarlo. L'impostazione della Medicina era basata su concetti filosofici per cui, ricordando le impostazioni di Ippocrate e Galeno, le malattie nascevano da una cattiva miscela (*discrasia*) dei quattro umori del corpo: sangue, flemma, bile gialla e bile nera. Si fecero congetture sull'importanza dell'aria umida e fredda che ci fu nella primavera 1348 o si fece riferimento alla teoria astrale per cui la congiunzione di Giove, Saturno e Marte, avvenuta in anni prima, avesse determinato effetti malefici. L'idea di contagio era sconosciuta e impensabile era ritenuta la trasmissione di malattie da animale a uomo. Si pensò che la causa di queste epidemie fosse dovuta ai cattivi odori, "miasmi" emanati dalla povera gente per cui si individuarono categorie di persone da evitare ed allontanare considerate "moralmente inquinanti", come prostitute, vagabondi e altri soggetti ai margini della società. Nelle poche terapie proposte veniva indicata la cauterizzazione delle zone colpite e non potevano mancare i salassi.

Forse l'unico merito che possiamo riconoscere ai medici dell'epoca fu l'uso di mascherine ante litteram, costituite da lunghi becchi d'uccello riempiti di cotone e sostanze aromatiche, che avevano il compito di impedire ai "miasmi" di penetrare nel loro organismo.

Non potendo trovare una giustificazione si pensò al castigo divino ed all'azione di "nemici", persone malefiche intenzionate a causare danni alla comunità cristiana, in un momento di assenza di un controllo superiore, tanto che Giovanni Boccaccio nel *Decameron* scrive che: «*E in tanta afflizione e miseria della nostra città era la reverenda autorità delle leggi, così divine come umane, quasi caduta e dissoluta tutta per li ministri e esecutori di quelle, li quali, sì come gli altri*

uomini, erano tutti o morti o infermi o sì di famigli rimasi stremi, che ufficio alcuno non potean fare; per la qual cosa era a ciascun licito quanto a grado gli era d'adoperare». In questa situazione di anarchia e paura gli ebrei subirono le peggiori conseguenze e furono perseguitati e trucidati, nonostante che papa Clemente VI asserì che la malattia non era dovuta all'intervento umano ma aveva una causa naturale o divina e facendo presente che anche gli ebrei erano vittime della pandemia. In due Bolle pontificie, il 4 luglio e 26 settembre 1349, condannò le persecuzioni contro gli ebrei scomunicando i responsabili, ma senza ottenere ubbidienza, tanto che le persecuzioni continuarono ed a Strasburgo le corporazioni fecero decadere il governo cittadino che aveva cercato di proteggere la comunità ebraica e, con l'autorizzazione della nuova amministrazione, furono mandati al rogo 2000 ebrei nel febbraio 1349. La persecuzione fu tale che a distanza di anni ben pochi ebrei erano rimasti tra Germania e Paesi Bassi, i più furono uccisi o si spostarono verso l'Italia⁹.

Quando le navi furono più veloci la peste varcò gli oceani e mentre prima si moriva a bordo durante il viaggio, adesso i malati arrivarono a contagiare popolazioni lontane. Per tale motivo a Venezia, per la prima volta nel 1377 venne attuata la quarantena (parola italiana), per fermare la diffusione della peste isolando le navi e le loro ciurme per 40 giorni che secondo alcuni sono da collegare alla tradizione cristiana: sono quaranta i giorni della Quaresima, così come sono quaranta quelli trascorsi da Mosè sul Monte Sinai secondo la Bibbia e quelli che Gesù, sempre secondo le scritture, passò nel deserto^{10, 11}.

In questi anni di incertezza e di terrore in cui ogni persona piangeva decessi di parenti ed amici, ricordo ad esempio che Francesco Petrarca, oltre che molti amici, perse la sua donna ideale, Laura protagonista del *Canzoniere*, presero vita diversi movimenti religiosi spesso in contrapposizione alle gerarchie ecclesiastiche creando chiese

votive, monumenti e dando luogo a pellegrinaggi soprattutto nel culto di San Rocco, patrono degli appestati. Sempre in questi anni comparvero i “flagellanti” che sfilavano in processione, fino a 10.000 persone, infierendo sul proprio corpo nell’intento di placare il “castigo divino”, nonostante il divieto sempre di Clemente VI che aveva dichiarata questa pratica eretica in una bolla papale. Questa forma di medievalismo religioso è ancora presente in alcune località italiane, spagnole, nelle Filippine e nell’America latina soprattutto nei riti della quaresima e della settimana santa.

Il ricorso all’aiuto divino più clamoroso in occasione di una epidemia di peste lo abbiamo a Napoli quando, il 13 gennaio del 1527, molti cittadini laici, prelati, rappresentati da un gruppo di aristocratici napoletani anche se atei, sottoscrissero con atto notarile un patto di amore e fedeltà con San Gennaro: se avesse fermato peste, terremoti, guerra, avrebbero costruito una cappella in suo onore dove sarebbero state tenute le sue reliquie e raccolto un tesoro. E tutto quello che venne chiesto a San Gennaro, il santo esaudì: la fame e la peste cessarono, la guerra finì e la terra smise di tremare. Nel 1623 l’architetto Cosimo Fanzago costruì la cappella di San Gennaro vicino al Duomo di Napoli. Il santo fu promosso generale dell’esercito e “stipendiato” (per mantenere la sua cappella).

Anche oggi le cose non sono cambiate ed in un lavoro pubblicato su Ethics Medicine and Public Health nel 2021 su un’indagine fatta su 1158 persone in Italia e in Francia nell’agosto 2020, nell’incertezza delle terapie ed ancora in assenza di vaccini, si è appurato il ricorso a vari Santi come protezione, soprattutto a Santa Rita, San Rocco, San Sebastian. Questi atteggiamenti testimoniano una situazione di angoscia e rassegnazione ben rappresentata da Ingmar Bergman nel film *Il settimo sigillo* diretto nel 1965,

probabilmente uno dei film più celebri sul tema della peste nera.

Segnaliamo altre epidemie di peste a Siviglia tra il 1647 e il 1652. Nel 1661 in Turchia, in Olanda tra il 1663 e il 1664, con 35.000 morti solo ad Amsterdam. La grande peste di Londra, tra il 1665 e il 1666, con circa 10.000 morti, più di un quinto dell’intera popolazione della città. A Marsiglia nel 1720, che sterminò il 50% di tutta la popolazione cittadina. In Cina nel 1855, e quindi per tutta l’Asia e con milioni di morti, 10 milioni di persone nella sola India. Altra diffusione dell’epidemia a San Francisco, in due episodi periodici: dal 1900 al 1904, e l’altro dal 1907 al 1908 ad Honolulu. Altra epidemia in Australia tra il 1900 e 1925 soprattutto a Sydney, con oltre mille morti.

La peste c’è ancora e non c’è vaccino.

Vaiolo

Patologia durata millenni, probabilmente nata in Egitto, come testimonia la mummia del faraone Ramses V con i segni classici della malattia. Forse l’epidemia con più alta mortalità risultando fatale nel 30% dei casi. I colonizzatori europei sconfissero i popoli del nuovo mondo, completamente privi di difese grazie alle malattie che portarono (vaiolo, morbillo, influenza, tifo, pertosse colera) tanto che si parla anche di una conquista biologica. Herman Cortez stava per essere sopraffatto dagli Atzechi, ma un’improvvisa epidemia di vaiolo (che Cortez definì provvidenziale) uccise un quarto di quella popolazione sovvertendo l’esito della battaglia.

In Europa si stima che il vaiolo nel XVIII secolo abbia causato la morte di circa 400.000 persone ogni anno e sia stato responsabile di un terzo di tutti i casi di cecità, mentre nel XX secolo si calcolano 300-500 milioni di decessi^{12, 13}. La storia della vaccinazione nasce dall’osservazione, sin dall’antichità, che la sopravvivenza ad una malattia determina quasi sempre l’immunizzazione del soggetto al patogeno

che l'ha causata, come aveva documentato lo storico Tucidide nell'epidemia di vaiolo del 429 a.C. Infatti una pratica molto usata nell'antichità nei confronti di questa malattia era la cosiddetta variolizzazione che consisteva nell'infettare volutamente le persone sane servendosi del pus proveniente dalle pustole delle persone in fase di guarigione affinché si contagiassero diventando così (nel caso in cui sopravvivessero) immuni alle forme più gravi di vaiolo. Questa metodica dapprima praticata essenzialmente in India, Cina e Turchia venne poi diffusa in Europa a metà del '700 circa grazie a Lady Mary Wortley Montagu, nobildonna inglese che nel 1717 aveva seguito ad Istanbul il marito, divenuto ambasciatore britannico nell'impero ottomano. La vaccinazione fu poi scoperta da Edward Jenner nel 1796 e portata in Italia da Luigi Sacco, primario dell'Ospedale Maggiore di Milano che la diffuse in tutto il Regno d'Italia e poi anche in quello delle Due Sicilie¹⁴. In seguito all'Unità d'Italia poi, la vaccinazione anti-vaiolo fu resa obbligatoria per tutti i nuovi nati a partire dal 1888.

L'ultimo caso conosciuto di vaiolo nel mondo è stato diagnosticato nel 1977 in Somalia. Nel 1980 questa malattia, per la prima volta nella storia della Sanità mondiale, è stata dichiarata ufficialmente eradicata grazie ad una massiccia campagna di vaccinazione portata avanti dal XIX secolo. Per tali motivi la vaccinazione obbligatoria è stata sospesa a partire dagli anni '70 e '80 in tutti i Paesi. In Italia, la vaccinazione è stata sospesa nel 1977 e definitivamente abrogata nel 1981. Dopo l'attentato alle torri Gemelle del 2001 negli USA, nel timore di un attacco biologico, furono vaccinati circa 350.000 volontari che ne avevano fatto richiesta¹⁵.

Molte nazioni hanno una riserva di vaccino antivaioloso. L'Italia possiede oggi 5 milioni di dosi di vaccino antivaioloso che attraverso le diluizioni possono arrivare a 25 milioni di dosi^{16, 17}.

Poliomielite

"Paralisi infantile", in base alla sua propensione a colpire i bambini, malattia in cui il virus penetra nel sistema nervoso centrale, dove colpisce di preferenza i neuroni motori, portando a debolezza muscolare e paralisi flaccida acuta. Nei casi più gravi determina paralisi respiratoria da trattare con i polmoni d'acciaio in appositi reparti, il primo dei quali fu realizzato nel 1952 presso l'Ospedale Blegdam di Copenaghen dall'anestesista danese Bjørn Ibsen che creò in seguito il primo reparto di Terapia Intensiva al mondo. Questa patologia ha determinato altri profondi cambiamenti non solo nella gestione sanitaria dando origine alla Terapia Riabilitativa motoria, ma anche culturali e di sensibilizzazione verso i diritti sociali dei disabili.

La poliomielite è una malattia attualmente oggetto di un sistema globale di eradicazione programmata grazie alle vaccinazioni, che ha ridotto a soli 33 i casi segnalati nel 2018, a fronte di oltre 350.000 nel 1988¹⁸.

Il primo vaccino anti-polio fu sviluppato da Jonas Salk nel 1955: si trattava di un vaccino costituito da virus disattivati con formaldeide (seguendo il metodo Ramon) e somministrato per via intramuscolare. Il vaccino inattivato iniettabile Salk, pur conferendo un'immunità individuale, non impediva al virus di continuare a persistere nell'ambiente e a essere trasmesso con le feci dai portatori sani, perché, data la sua natura, non c'era nessuna possibilità che un virus ucciso e iniettato potesse andare a competere a livello ambientale col virus selvaggio. Occorreva pensare a un vaccino con virus attenuato, in grado di riprodursi nell'intestino, ma che non attaccasse le cellule del midollo spinale e quindi provocasse paralisi. Soltanto due anni più tardi Albert Sabin ne presentò un altro, dalla composizione diversa: un vaccino "vivo attenuato" da somministrare per via orale. Nel 1960, il vaccino di Sabin viene somministrato oralmente e previene

completamente il rischio di contrarre la malattia. In Italia fu autorizzato nel 1963 e reso obbligatorio nel 1966, e la sua adozione ha portato alla totale scomparsa della malattia dal nostro paese (l'ultimo caso è stato registrato nel 1982), così come in ogni altra nazione in cui è stata adottata una campagna di vaccinazioni obbligatorie. La storia del vaccino Sabin non fu però semplice, perché dopo alcune complicazioni avute con la metodica Salk, le autorità statunitensi non erano propense a correre altri rischi per cui Sabin, il cui vero nome era Abraham Saperstein, nato in Russia ed emigrato con la sua famiglia negli Usa nel 1921, prese contatti con l'Unione Sovietica, dove si recò personalmente per promuovere l'efficacia e la sicurezza del vaccino. Nel 1959 furono sottoposti a trattamento 10 milioni di bambini e alla fine del 1960 nell'Unione Sovietica 77 milioni di persone sotto i vent'anni avevano ricevuto la vaccinazione, e altri 23 milioni nell'Europa dell'est. L'iniziale perplessità fu fugata dai risultati e il vaccino Sabin fu approvato in tutto il mondo e ha praticamente fatto sparire la poliomielite. Bisogna comunque sottolineare che non ci fu nessun rispetto delle norme di tutela per i pazienti sottoposti alla cura, nessun consenso, tantomeno informato, nessuno studio di controllo in cieco o doppio cieco. È stata un'imposizione autoritaria che però ha contribuito a debellare una piaga sanitaria in una situazione di grande rischio epidemico¹⁸⁻²¹.

Sifilide

Malattia sessualmente trasmessa probabilmente portata in Europa dai marinai di Cristoforo Colombo di ritorno dalle Americhe dove era endemica. Si diffuse in Europa con le campagne guerriere di Carlo VIII che entra a Napoli con i suoi mercenari. Ha varie denominazioni: mal francese, mal spagnolo, mal napoletano.

Influenza

Prototipo delle moderne pandemie. Esordisce nel 1918 e in 2 anni causa dai 50 ai 100 milioni di morti. È comunemente conosciuta come "La spagnola" ma per i Brasiliani fu "La tedesca" e "La Bolscevica" per i polacchi. In realtà dovrebbe essere etichettata come l'Americana in quanto la diffusione iniziò nel Kansas e il paziente 0 fu Albert Gitchell, un contadino che contrasse il virus dagli animali che allevava. Era un virus nuovo, così diverso che fece danni straordinari perché trovò impreparato il sistema immunitario delle vittime. La pandemia ebbe tre ondate di cui la peggiore fu la seconda quando i soldati americani tornarono in patria alla fine della guerra²²⁻²⁴.

Nel XX secolo ci sono state più epidemie: nel 1957-58 l'Asiatica, nel 1968 a Hong Kong. L'epidemia influenzale del '57-'58, oggi ribattezzata asiatica, uccise circa due milioni di persone in tutto il mondo. Grazie al lavoro di Maurice Hilleman (1919-2005) microbiologo specializzato in vaccinologia, però, gli Stati Uniti non si fecero trovare impreparati: il vaccino realizzato grazie ai virus isolati da Hilleman venne distribuito in fretta e furia in tutto il paese, e le morti legate all'asiatica non superarono quota 70.000. Un'inezia, visto che senza il vaccino si calcola che i morti negli Stati Uniti avrebbero potuto facilmente raggiungere il milione. A rendere celebre Hilleman non è stata tanto una singola scoperta, quanto un impareggiabile record di produttività: nel corso di una lunga carriera il vaccinologo americano ha infatti sviluppato vaccini contro oltre 40 agenti infettivi, 14 dei quali continuano ad essere consigliati all'interno dei calendari vaccinali attuali. A lui si devono, ad esempio, uno dei vaccini contro il morbillo, quello contro la parotite, lo sviluppo del vaccino trivalente contro morbillo-parotite-rosolia (o vaccino Mmr), quelli per l'epatite A e B, la meningite e la polmonite. È considerato da molti il medico che, con il suo lavoro, ha salvato più vite umane nel corso del ventesimo secolo.

La prima pandemia del XXI secolo è stata la **pandemia influenzale del 2009-2010**, causata dal virus H1N1, denominata influenza suina, dal Messico; ha causato migliaia di morti e migliaia di contagi nel mondo, concentrati per la maggior parte nel continente americano. Iniziata in Messico con Edgar Hernandez, bambino di 4 anni, di La Gloria (Municipalità di Perote, Veracruz), villaggio messicano caratterizzato dalla presenza di un gigantesco allevamento di maiali²⁵.

Alcuni studi stimano che il numero di casi potrebbe essere compreso tra 700 milioni e 1.4 miliardi di persone, cioè dall'11 al 21% della allora popolazione di 6.8 miliardi.

Il numero di morti confermato in laboratorio riportato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità è 18.449, sebbene si stima che il numero reale sia circa di 284.000 morti (da 150.000 a 575.000).

Il virus sembra colpire caratteristicamente le persone adulte sane e molto meno, al contrario dell'influenza classica, gli anziani e bambini. Riguardo agli anziani, questo è probabilmente dovuto al fatto che in parte fossero vaccinati contro l'influenza stagionale, e sembra che questa protezione diminuisca la capacità di infezione del virus su questi individui.

Quando l'11 giugno 2009 l'OMS dichiarò la pandemia nel mondo vi erano 28.774 casi confermati e 144 decessi. Al 6 agosto 2010 quando l'OMS dichiarò ufficialmente la fine della pandemia i casi confermati in tutto in modo erano 1.632.710 e i decessi 18.449.

AIDS

Virus trasmesso inizialmente dallo scimpanzé all'uomo, presente in Africa fin dall'inizio del 900, ma passato inosservato perché nel Congo la speranza di vita era molto breve. Successivamente si è diffusa in tutto il mondo determinando 40-50 milioni di morti, creando grande terrore ed allarme che condizionò in quegli anni anche le scelte di

politica sanitaria, per cui fu aumentato il numero nelle scuole di specializzazione in Malattie Infettive, e furono organizzate strutture ospedaliere dedicate a questa patologia. Ci furono previsioni nefaste che avevano previsto una sorta di "nuova pestilenza" che avrebbe quasi annientato la popolazione mondiale. Per fortuna tali previsioni si sono dimostrate infondate e, anche se ancora non abbiamo un vaccino, ma una valida terapia antivirale, registriamo un notevole ridimensionamento delle terribili previsioni ed assistiamo ad una cronicizzazione di una malattia che attualmente conta 40-50 milioni di infetti. La terapia che da almeno 6 mesi mantiene persistentemente la carica virale (cioè la quantità di virus presente nel sangue/secrezioni) a livelli non misurabili rende altresì nulla la possibilità di trasmettere il virus ad altri.

Ebola

Malattia conosciuta dagli anni 60, anche questa nasce come zoonosi con un salto di specie dai pipistrelli. È estremamente patogena causando la morte dopo poco tempo dal contagio, tra il 2013 e il 2014 ha causato più di 11.000 morti e una grande epidemia nell'Africa occidentale, impedendo quindi una grande diffusione proprio in virtù per la natura "suicida" del virus, che non riesce a diffondersi nella popolazione.

Esiste un vaccino frutto di una collaborazione scientifica che ne ha reso possibile la realizzazione in solo 1 anno e mezzo; grazie all'intervento dell'OMS e di altre istituzioni, diverse aziende farmaceutiche hanno avviato test clinici dei loro vaccini, con prove sul campo soprattutto in Guinea e in Sierra Leone, due dei paesi africani in cui si stava registrando il numero più alto di contagi. I risultati di quei test, dicono che in media a 10 giorni dalla vaccinazione nessuna persona a rischio infezione ha sviluppato i sintomi di Ebola, che in molti casi ha conseguenze letali. Le poche persone che si sono ugualmente ammalate

erano state con ogni probabilità infettate dal virus prima di ricevere la vaccinazione.

I test clinici con i risultati più recenti sono stati eseguiti nella Guinea marittima, la parte occidentale del paese lungo la costa, che aveva ancora diversi focolai di Ebola, seppure in progressiva riduzione. L'esecuzione delle prove non è stata semplice per i ricercatori, che hanno dovuto adattare ritmi e metodologie per i loro test a una situazione di emergenza, con la popolazione molto preoccupata e al tempo stesso diffidente nei confronti di personale straniero sul posto per sperimentare un nuovo vaccino, ancora in fase di approvazione.

Per la sperimentazione, il personale medico in Guinea ha utilizzato il sistema della "vaccinazione ad anello", non molto frequente nei test clinici e che si utilizza per vaccinare gli individui che sono stati a contatto con la persona infetta, iniziando da quelli con cui aveva rapporti più stretti e allargando poi il campo agli altri (procedendo a cerchi concentrici, di qui il modo di dire "ad anello"). Con questo sistema sono state vaccinate circa 120 cerchie di amici e parenti di persone infette, con una media di 80 vaccinazioni per ogni cerchia. Inizialmente i ricercatori hanno suddiviso a caso le persone da vaccinare in due gruppi: uno riceveva subito il vaccino, mentre per l'altro la somministrazione veniva ritardata di tre settimane, in modo da comprendere meglio efficacia e copertura della vaccinazione. Quando dopo poco tempo si è capito che il vaccino stava funzionando, il personale medico ha eliminato la suddivisione e ha somministrato da subito rVSV-ZEBOV a tutti i componenti delle cerchie, senza fare distinzioni nemmeno per quanto riguarda l'età. L'ACIP raccomanda la vaccinazione pre-esposizione con rVSV-ZEBOV per gli adulti di età pari o superiore a 18 anni negli Stati Uniti che sono ad alto rischio di esposizione professionale all'Ebola perché sono nelle situazioni seguenti:

- rispondere a un focolaio della malattia da virus Ebola;
- lavorare come personale sanitario presso centri di trattamento Ebola designati federalmente negli Stati Uniti;
- lavorare come personale di laboratorio o come altro personale presso strutture di livello 4 di sicurezza biologica negli Stati Uniti.

L'Unicef gestisce la scorta per conto dell'ICG che, come per le scorte di vaccini contro il colera, la meningite e la febbre gialla, sarà l'organo decisionale per la sua assegnazione e il suo rilascio. Le scorte sono stoccate in Svizzera e pronte per essere spedite nei Paesi per interventi di emergenza. La decisione di assegnazione del vaccino sarà presa entro 48 ore dal ricevimento di una richiesta da parte di un Paese; i vaccini saranno messi a disposizione dal produttore insieme a un imballaggio che mantiene una catena ultrafredda per la spedizione nei Paesi entro 48 ore dalla decisione. L'obiettivo del tempo di consegna complessivo dal magazzino ai paesi è di sette giorni^{26, 27}.

SARS

Il 21 febbraio del 2003 alloggia al IX piano dell'Hotel Metropol di Hong Kong un medico proveniente dalla sconfinata provincia cinese di Guangzhou che rapidamente manifesterà una violenta patologia che lo porterà presto a morte dopo aver infettato altri 12 ospiti dell'albergo. Uno di questi era stato incontrato, sempre al IX piano dell'albergo, da Johnny Chen, uomo d'affari americano, che a sua volta il 26 febbraio sarà ricoverato ad Hanoi dove verrà trattato da un medico italiano dell'OMS, specialista in Malattie Infettive, il Dr. Carlo Urbani, che sarà il primo a denunciare questa nuova malattia e ad allarmare il governo e l'Organizzazione Mondiale della Sanità, riuscendo a convincere le autorità locali ad adottare misure di quarantena. Purtroppo anche per lui furono presto evidenti i segni della nuova patologia e morirà il 29 marzo a Bangkok.

Dopo un breve periodo di incubazione la malattia si presentava in maniera violenta, per cui la trasmissione e l'infezione interessò soprattutto gli operatori sanitari, ad Hong Kong 85 su 138 casi (62%) ed in Canada 73 su 144 (51%). Proprio per questa situazione di rapida evoluzione della patologia il virus non ha avuta lunga vita ed in pochi mesi, anche in assenza di vaccini, si esaurì causando "solo" 813 morti nel mondo su una valutazione di 8437 casi con una mortalità calcolata del 9,6%^{28, 29}.

L'impatto emozionale per questa nuova patologia fu enorme a livello internazionale, la comunità scientifica si attivò riuscendo in solo 40 giorni individuare il Virus della Sars grazie ad una collaborazione dei laboratori di tutto il mondo rispettando i criteri del postulato di Koch per avere la prova della patogenicità del microrganismo²⁸:

- il presunto agente responsabile della malattia in esame deve essere presente in tutti i casi riscontrati di quella malattia;
- deve essere possibile isolare il microrganismo dall'ospite malato e farlo crescere in coltura pura;
- ogni volta che una coltura pura del microrganismo viene inoculata in un ospite sano (ma suscettibile alla malattia), si riproduce la malattia;
- il microrganismo deve poter essere isolato nuovamente dall'ospite infettato sperimentalmente.

Il virus in realtà non è risultato particolarmente contagioso, meno di rosolia ed influenza, ma sufficientemente trasmissibile da poter provocare grandi pandemie se incontrollato e M. Lipsitch e S. Riley in un articolo di Sciences del maggio 2003 avvertivano che efficaci misure basilari di salute pubblica sarebbero state in grado di controllarne la diffusione³⁰.

La maggior parte delle prossime pandemie saranno causate da virus che vivono negli animali, soprattutto pipistrelli

che sono dotati di un particolare sistema immunitario che li protegge da una moltitudine di virus che albergano nel loro organismo (marburg, rabbia, ebola, niipah, hendra, mers, covid ed altri). La popolazione mondiale aumenterà, supererà in tempi relativamente breve i 9 miliardi, ed aumenteranno anche di conseguenza, per le esigenze alimentari di questa nuova massa di abitanti, gli allevamenti di bestiame, favorendo la trasmissione tra animale e uomo; inoltre gli spostamenti, da sempre responsabili fin dagli inizi della storia dell'umanità della diffusione degli agenti patogeni, saranno sempre più frequenti, un combinato disposto che deve mettere in allerta non solo il Sistema Sanitario mondiale ma suscitare l'attenzione dei singoli cittadini, nella consapevolezza che siamo immersi in una miriade di agenti patogeni che possono contagiare non solo il singolo individuo, ma creare la possibilità di diffusione dalle conseguenze terribili.

Ritengo infine utile aggiungere anche una nota sulle problematiche legate all'azione dei "no vax".

Interessante notare che questo problema si presentò già nella prima metà dell'Ottocento quando, dopo un iniziale decremento della diffusione del vaiolo su scala mondiale, la malattia riprese a diffondersi perché le nuove generazioni, pensando di aver sconfitto il morbo, smisero di vaccinare i propri figli, esponendoli con ciò all'infezione.

In Italia nel 2015, a causa del fallimento della campagna vaccinale antinfluenzale, la XIII edizione del Rapporto Osservasalute ha registrato un aumento consistente della mortalità, circa 54.000 decessi in più rispetto all'anno precedente, e per la prima volta negli ultimi anni la speranza di vita alla nascita è arretrata, con un decremento di 0,2 punti per gli uomini (80,1) e 0,3 per le donne (84,7).

Più nota è la storia di Andrew Wakefield, padre delle moderne (e irrazionali) paure nei

confronti dei vaccini. Nel caso di Wakefield, tutto ha inizio nel 1998, con un *paper* pubblicato su *The Lancet*, in cui il medico inglese metteva in evidenza un'associazione tra vaccinazione trivalente contro morbillo, pertosse e rosolia, e una patologia definita enterocolite autistica, caratterizzata da sintomi gastrointestinali e disturbi cognitivi riconducibili alle sindromi dello spettro autistico.

Brian Deer (giornalista investigativo) scoprì come Wakefield aveva brevettato un suo vaccino anti-morbillo, teoricamente esente dai pericoli del trivalente, già prima di pubblicare lo studio su *Lancet*. Non solo: il medico stava sviluppando un kit diagnostico per l'*enterocolite autistica* (una malattia che, si scoprirà in seguito, non esiste affatto) lavorando insieme a uno dei genitori dei 12 bambini coinvolti nello studio. Dalle informazioni raccolte da Deer, inoltre, Wakefield era stato assunto ben due anni prima della pubblicazione della sua ricerca da un avvocato inglese, tale Richard Barr, interessato a lanciare una *class action* contro le farmaceutiche produttrici del vaccino.

Le indagini portate avanti da Deer hanno dimostrato che il medico aveva alterato i dati della sua ricerca, che tre dei bambini inclusi nello studio non avevano mai ricevuto una diagnosi accertata di autismo, e cinque presentavano sintomi di un disturbo cognitivo già prima di ricevere il vaccino. In seguito alla vicenda il *Lancet* ha ritirato l'articolo di Wakefield, il *General Medical Council* inglese lo ha accusato di cattiva condotta, e al medico è stato proibito di praticare la professione nel Regno Unito.

BIBLIOGRAFIA

1. McNeill W.H. La peste nella storia. Epidemie, morbi e contagio dall'antichità all'età contemporanea. Torino: Giulio Einaudi editore, 1981.
2. Marcone A. La peste Antonina: testimonianze e interpretazioni. *Rivista Storica Italiana* 2002; 114: 803-19.

3. Fears R.J. The plague under Marcus Aurelius and the decline and fall of Roman Empire. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 65-77.
4. Di Cicco C. Storia della peste. Da morte nera ad arma biologica. Lulu.com. 2014.
5. Wheelis M. Biological Warfare at the 1346 Siege of Caffa. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 971-5.
6. Byrne JP. Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues. Vol. 1 A- M; London: Greenwood Press, 2008.
7. Corradi A. Annali delle epidemie occorse in Italia dalle prime memorie fino al 1850. Parte 1; Bologna: Gamberini e Parmeggiani, 1865-1894: pp. 188 e segg.
8. Virgili A. Rapide et fatale: comment la Peste Noire a dévasté l'Europe au 14e siècle. National Geographic. <https://www.nationalgeographic.fr/histoire/2020/04>.
9. Foa A. Ebrei in Europa: dalla peste nera all'emancipazione XIV-XVIII secolo. Roma; Bari: Laterza, 1992.
10. Drews K. Una breve storia di quarantena. *The Virginia Tech Undergraduate Historical Review* 2013; 2. <http://doi.org/10.21061/vtuhr.v2i0.16>
11. Maas A. Quarantena. In *The Catholic Encyclopedia*. New York: Robert Appleton Company, 1911.
12. Blower S, Bernoulli D. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. 1766. *Rev Med Virol* 2004; 14: 275-88.
13. Hopkins DR. The greatest killer. Smallpox in history. The University of Chicago Press, 2002.
14. Huth E. Quantitative evidence for judgments on the efficacy of inoculation for the prevention of smallpox: England and New England in the 1700s. *J Royal Soc Med* 2006; 99: 262-6.
15. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and Its Eradication. *History of International Public Health* 1988; 6. Geneva, World Health Organization.
16. Lane JM, Poland GA. Why not destroy the remaining smallpox virus stocks? *Vaccine* 2011; 29: 2823-4.
17. Pennington H. Smallpox and bioterrorism. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 762-7.

18. Ricca Rosellini S. Vincere la polio. La vera storia. Bologna: Bononia University Press, 2014.
19. World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000: resolution of the 41st World Health Assembly. Geneva: WHO, 1988.
20. World Bank. World development report, 1993: investing in health. New York: Oxford University Press, 1993.
21. Assael BM. Il favoloso innesto storia sociale della vaccinazione. Roma; Bari: Laterza, 1996.
22. Tumpey M. Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus. *Science* 2005; 310: 77-80.
23. Porras-Gallo MI, Davis RA. The Spanish influenza pandemic of 1918-1919: perspectives from the Iberian Peninsula and the Americas. *Nursing History Review* 2017; 25: 144-5.
24. Patterson KD, Pyle GF. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. *Bull History Med* 1991; 65: 4-21.
25. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 115-9.
26. Fausther-Bovendo H, Mulangu S, Sullivan NJ. Ebola virus vaccines for humans and apes. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 324-9.
27. Pavot V. Ebola virus vaccines: Where do we stand? *Clin Immunol* 2016; 173: 44-9.
28. Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006698.
29. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, et al. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240.
30. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3: e343.

Dott. Salvatore D'Antonio, già Dirigente UOC Pneumologia A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: skip50@libero.it

Lo scompenso cardiaco avanzato. La clinica e la terapia

V. Piazza

Nel 2018 la Società Europea di Cardiologia¹ ha definito le condizioni cliniche che devono essere presenti, nonostante terapia medica ottimizzata, per definire "avanzato" lo scompenso cardiaco (SCAv):

1. sintomatologia severa e persistente (classe funzionale NYHA III-IV);
2. severa disfunzione ventricolare sinistra (FE < 30%) o destra isolata o aumento dei peptidi natriuretici o disfunzione diastolica e incremento dei peptidi natriuretici (secondo la definizione di scompenso cardiaco con FE conservata);
3. più di un ricovero negli ultimi 12 mesi per episodi di congestione o bassa portata cardiaca;
4. severa riduzione della tolleranza allo sforzo (6MWD < 300 m, pVO₂ < 12-14 ml/Kg/min).

La disfunzione d'organo o l'ipertensione polmonare secondaria possono essere presenti, ma non sono necessari, per la definizione che racchiude i termini "refrattario" ed "end-stage" usati in precedenza ed indica la necessità di valutare terapie avanzate. L'American College of Cardiology/American Heart Association e l'American Heart Failure Association² propongono definizioni dello SCAV che in parte si sovrappongono ed in parte si diversificano rendendo difficile una comune stratificazione del singolo paziente ed auspicabile una armonizzazione dei criteri adottati. L'argomento è stato oggetto di recente revisione³ della terminologia dello scompenso cardiaco (SC) che sconsiglia l'uso di "SC acuto" o "di nuova insorgenza" e di "SC stabile" e propone le seguenti definizioni:

1. "insufficienza cardiaca scompensata" per i pazienti che richiedono il ricovero per un evento precipitante, per una

causa di nuova insorgenza, per deterioramento di SC noto;

2. "SC persistente" per i pazienti che con terapia ottimale non migliorano né i sintomi né le anomalie cardiache strutturali e funzionali;
3. "SC in remissione" per i pazienti che in terapia ottimale presentano reversibilità dei sintomi e delle anomalie strutturali e funzionali;
4. "SC guarito" per i pazienti che, dopo completa risoluzione degli eventi causali, non presentano segni né sintomi né anomalie morfologiche e funzionali, anche dopo la eventuale sospensione della terapia.

Lo stesso lavoro propone inoltre una nuova classificazione dello SC sulla base della FE:

1. HF_rEF se ≤40%;
2. HF_mEF: FE tra 41 e 49%;
3. HF_pEF: FE ≥ 50%;
4. HF_imEF: SC con FE ≤ 40% e successivo miglioramento ≥ 10 e FE > 40%.

La stima della prevalenza dello scompenso cardiaco avanzato risente della variabilità delle definizioni usate e della diversità delle popolazioni studiate oscillando tra lo 0,2% dei pazienti ambulatoriali del registro di Olmsted, all'1,36 % dei pazienti di 60-69 anni dello Studio di Framingham, al 5% dei pazienti ricoverati nel Registro ADHERE, all'1-10% nel documento sullo SCAV della Società Europea di Cardiologia¹. Poiché la popolazione Italiana è pari a circa 60 milioni di persone (dati ISTAT), la prevalenza di SC in tutte le fasce d'età è pari a 1,7% (dati del Ministero della Salute) e circa la metà dei pazienti è affetta da HF_rEF, si può stimare che circa un milione di pazienti siano affetti

da SC, 500.000 da HFrEF e 25-50.000 da SCAv.

Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico e clinico i segni dominanti dello SCAv sono la persistenza dei segni e sintomi di congestione e di bassa portata nonostante terapia ottimale. La misura emodinamica della congestione si basa sul rilievo di valori superiori a 7 e 18 mmHg rispettivamente della pressione atriale destra e della pressione di incuneamento capillare⁴. Non sempre la congestione è dovuta a ritenzione di sale e liquidi, ma può essere provocata da redistribuzione di sangue dal serbatoio venoso periferico verso il centro, come si osserva più spesso nell'edema polmonare con FE meno ridotta. L'aumento della pressione atriale destra è un elemento centrale nella fisiopatologia dello SC. Il rene è particolarmente suscettibile alla congestione venosa perché la presenza della capsula fibrosa inestensibile fa sì che l'incremento della pressione venosa al suo interno si traduca immediatamente nell'aumento della pressione interstiziale. Ciò determina:

1. la riduzione del gradiente di perfusione del glomerulo renale e della conseguente filtrazione glomerulare⁵;
2. l'attivazione dei tensocettori presenti nel parenchima renale con vasocostrizione indotta dal sistema simpatico e dal sistema renina-angiotensina⁶;
3. la riduzione del lieve gradiente pressorio vigente all'interno del tubulo renale che per gradi estremi di aumento della pressione venosa può essere addirittura annullato;
4. l'aumento del flusso linfatico renale che rimuove le proteine interstiziali, riduce la pressione oncotica interstiziale e favorisce l'ulteriore riassorbimento di sodio⁷.

L'aumento della pressione atriale destra e l'espansione plasmatica aumentano la pressione capillare renale e riducono la

compliance dell'interstizio con conseguente modificazione del flusso venoso renale che da continuo diviene pulsatile, evento dimostrabile prima ancora che compaiano le alterazioni dell'emodinamica locale e sistemica⁸. Molto meno rilevante per la funzione renale è il valore della portata cardiaca che grazie ai meccanismi di autoregolazione locale influisce in minor misura sulla funzione renale, almeno fino a gradi estremi di ipoperfusione⁹. Inoltre l'aumento della pressione atriale destra si ripercuote sulla pressione endo-addominale che può risultare aumentata nel 60% dei pazienti con SCAv, anche in assenza di ascite e aumenta ulteriormente la pressione interstiziale renale con ulteriore riduzione della pressione di perfusione e attivazione neuro-umorale locale. Anche piccoli aumenti della pressione endo-addominale, nell'ordine di 8-12 mmHg (valore normale 5-7 mmHg), possono causare insufficienza renale e vengono facilmente misurati per mezzo del monitoraggio transvescicale¹⁰. La struttura e le caratteristiche della circolazione epatica espongono in modo particolare il fegato al rischio di ipoperfusione nello SC per aumento della pressione atriale destra e riduzione della portata. Infatti circa i $\frac{3}{4}$ della perfusione dell'organo provengono dal circolo portale e $\frac{1}{4}$ dall'arteria epatica e i due flussi confluiscono all'ingresso dei sinusoidi. Le cellule della parte centrale del lobulo (zona 3) ricevono sangue con tensione di ossigeno inferiore a quella che ricevono le cellule della parte periferica (zona 1) e quindi sono più esposte al rischio di ipossia¹¹. L'aumento della pressione atriale destra aumenta la pressione venosa epatica e causa la necrosi degli epatociti della zona 3 con un profilo enzimatico a tipo colestasi¹². Poiché la vena porta ha soprattutto recettori alfa e le vene epatiche recettori beta, la stimolazione simpatica combinata con l'aumento della pressione venosa epatica può ridurre significativamente la perfusione del fegato. La stimolazione adrenergica determina vasocostrizione della vena porta che,

associata all'aumento della pressione atriale destra, causa ipoperfusione dell'organo, accumulo di adenosina che attiva i nervi renali e di cAMP che agisce sui tubuli renali aumentando la ritenzione di sodio (sindrome epatorenale)¹³. Anche a livello intestinale l'aumento della pressione atriale destra induce importanti alterazioni funzionali. La circolazione dei villi intestinali è molto simile a quella della midollare renale. La direzione del flusso nelle arteriole centrali che perfondono i villi è in direzione opposta a quella delle venule che riportano il sangue alla base dei villi per cui si creano le basi per un meccanismo in "controcorrente". Questo determina un gradiente osmotico tra la base e l'apice dei villi che facilita il riassorbimento di acqua ma crea le premesse per un "furto" di flusso tra la base e l'apice dei villi che vengono esposti al rischio di anossia. Lo scambio "in controcorrente" diviene più importante quando il flusso è ridotto per cui la riduzione di portata che si verifica nei pazienti con SC può causare l'"ischemia non-occlusiva" dell'apice dei villi¹⁴. Inoltre la riduzione del flusso intestinale è correlata all'aumento della pressione intestinale e della tensione di parete con conseguente distensione delle anse e riduzione del flusso alla mucosa¹⁵. L'ischemia intestinale e il danno ipossico dell'apice dei villi possono aumentare la permeabilità intestinale e la concentrazione ematica di endotossine e citochine nei pazienti con SCAV¹⁶. In questi pazienti lo spessore delle pareti intestinali e la concentrazione della flora batterica legata al muco della parete intestinale sono aumentati e l'ispessimento della parete è associato con sintomi gastrointestinali, ridotta capacità di assorbimento e cachessia¹⁷. Inoltre l'attivazione anche a livello della parete intestinale degli scambiatori tra ioni sodio e idrogeno con conseguente aumentato riassorbimento di sodio, provoca un aumento della concentrazione intraluminale di idrogeno e la conseguente acidificazione dell'ambiente intestinale con dismicrobismo e produzione

di sostanze che ulteriormente aumentano la permeabilità capillare e inducono infiammazione¹⁸.

L'aumento della pressione atriale destra ha inoltre importanti ripercussioni sul riempimento ventricolare attraverso il fenomeno della interdipendenza dei ventricoli: essa infatti rappresenta un'approssimazione della pressione intrapericardica e quando supera i 10 mmHg comporta il "pericardial restraint", la fisiopatologia di tipo costringente, per cui il riempimento dei due ventricoli diviene mutualmente competitivo col variare della pressione intratoracica. Per tale motivo incrementi acuti del volume cardiaco possono ridurre la gittata sistolica in apparente violazione della legge di Frank-Starling, mentre la terapia con vasodilatatori bilanciati riduce la pressione tele-diastolica ventricolare sinistra senza ridurre o addirittura aumentando la gittata sistolica¹⁹. Tutti questi motivi spiegano perché la persistente congestione è elemento prognostico più forte della riduzione dell'indice cardiaco: i pazienti ipoperfusi e congesti hanno profilo emodinamico basale e prognosi sfavorevole mentre l'indice cardiaco risulta meno strettamente correlabile a morte, riospedalizzazione, trapianto²⁰.

Nei pazienti con SC è presente insufficienza mitralica di grado almeno moderato in circa il 50% e di grado severo in circa il 10% dei casi, con frequenza quasi doppia nei pazienti con frazione d'eiezione inferiore al 30%. Essa è dovuta a meccanismi diversi: dilatazione ventricolare sinistra con tethering dei lembi, anomalie della cinetica della base di impianto dei papillari nei pazienti con cardiopatia ischemica, asincronia di contrazione nei pazienti con blocco di branca sinistra non correlata alla frazione d'eiezione né al rimodellamento globale del ventricolo sinistro²¹. L'aumento della pressione atriale sinistra conseguente al rigurgito si ripercuote sul circolo polmonare per cui l'insufficienza valvolare è il maggior

determinante dell'ipertensione polmonare nei pazienti con SC²² ed è associata a rischio aumentato di ricovero e di morte²³.

Nello SC la prevalenza di ipertensione polmonare valutata all'ecocardiogramma si aggira attorno al 25-50%. Nello SCAV l'ipertensione polmonare è presente al cateterismo destro in almeno il 50% dei casi, è più frequente nei pazienti più compromessi ed è elemento predittivo indipendente di mortalità^{24, 25}. L'ipertensione polmonare e la presenza di malattie che coinvolgono anche il ventricolo destro possono causare la comparsa di insufficienza del ventricolo destro con aumento della pressione atriale destra, dilatazione ventricolare, insufficienza tricuspide severa. La riduzione della portata destra e del flusso polmonare possono ridurre le pressioni polmonari che talora risultano falsamente normali o ridotte^{24, 25} così come nel caso di pazienti sottoposti a diuresi aggressiva che induca eccessiva riduzione delle pressioni di riempimento sinistre²⁶.

Alterazioni endocrine e metaboliche

Al di là delle alterazioni emodinamiche care al cardiologo, il paziente con SCAV va incontro a profonde modificazioni metaboliche/endocrinologiche che causano progressiva perdita di massa muscolare, scarso assorbimento di substrati e deficit vitaminici e metabolici che aggravano la già ridotta capacità funzionale e possono arrivare alla cachessia cardiaca. Sono stati infatti dimostrate alterazioni metaboliche periferiche (insulino-resistenza, resistenza al fattore di crescita GH IGF-1, ridotta produzione di steroidi anabolizzanti), perdita di tessuti attivi (riduzione del tessuto muscolare, adiposo, osseo), deficit di ferro indipendentemente dalla dimostrazione di anemia, iperuricemia²⁷. L'insulino-resistenza è correlata a disfunzione sistolica e diastolica, fibrosi, apoptosi e ipertrofia che si sovrappongono all'attivazione neuro-umorale e infiammatoria, alle alterazioni del

muscolo periferico e agli effetti dell'ipoperfusione periferica e dell'inattività già presenti nello SC e per tali motivi è correlata alla severità dello SC, alla tolleranza allo sforzo e alla prognosi²⁸. I pazienti con SCAV presentano deficit di testosterone, di deidro-epiandrosterone e resistenza al fattore di crescita -1 insulin like (GH/GF-1) che risultano correlabili alla classe funzionale, alla FE e al NTproBNP e alla sopravvivenza²⁹. Sono state dimostrate riduzione della densità ossea che risulta correlabile con la classe funzionale ed i livelli testosterone³⁰ e deficit della vitamina D che ha dimostrato valore prognostico indipendente³¹. Ipertrofia e ridotta forza muscolare sono state dimostrate nei pazienti con SC e la riduzione della massa muscolare risulta correlata col consumo di picco di ossigeno al test cardio-polmonare³². Poiché le catecolamine, le citochine e i peptidi natriuretici attivano il catabolismo degli adipociti si riduce anche la massa di tessuto adiposo. Lo SC aumenta l'adiponectina, citochina prodotta dagli adipociti, che riduce la sensibilità all'insulina e si è dimostrata correlata alla severità e prognosi dello SC²⁷. Nello SC è frequente riscontrare aumento di acido urico dovuto al catabolismo delle purine, all'attivazione della xantina ossidasi da citochine, e agli effetti della terapia con diuretici e ACE inibitori e risulta correlato alla gravità dello SC e alla prognosi, tanto da entrare nel calcolo del HFSS score³³. È noto che nello SC è presente deficit di ferro indipendente dallo stato anemico. Esso riconosce cause multifattoriali: deficit nutrizionale, perdite di sangue, ridotto trasferimento ai tessuti ferro-dipendenti. Quest'ultimo meccanismo è legato all'azione dell'epcidina, una proteina sviluppata nel corso dell'evoluzione come difesa dalle infezioni da batteri di cui blocca il metabolismo ferro-dipendente. La sintesi della proteina viene attivata nel corso della risposta infiammatoria per mezzo delle citochine e dei lipopolisaccaridi elevati anche nello SCAV. Essa inibisce la ferroportina che trasporta il ferro dalle cellule in circolo

impedendone l'utilizzazione periferica non solo nel midollo osseo ma anche in tutte le attività enzimatiche che dipendono dal ferro (mioglobina, catena ossidativa mitocondriale)³⁴. Infine è noto che nello SC sono dimostrabili alterazioni della muscolatura periferica consistenti in riduzione della massa e forza sviluppata dai muscoli, riduzione del numero e dimensioni delle fibre, sostituzione delle catene di miosina pesante veloce con catene lente, riduzione del numero e dimensioni dei mitocondri, sostituzione con tessuto adiposo, ridotta densità dei capillari. Esse sono dovute all'inibizione delle vie anaboliche e all'attivazione di quelle cataboliche con ridotta sintesi delle proteine, autofagia ed apoptosi correlabili all'attivazione del sistema nervoso simpatico e dell'asse renina-angiotensina, delle citochine e dei fattori di trasformazione della famiglia β (miostatina). Inoltre è stato recentemente dimostrato che il muscolo striato dei pazienti con HFpEF mostra riduzione della forza sviluppata, maggiore concentrazione di miostatina 2 e minori dimensioni mitocondriali rispetto ai pazienti con HFrEF e si è confermato che le alterazioni del muscolo striato contribuiscono in modo significativo alla sintomatologia e ridotta tolleranza allo sforzo dei pazienti con SC³⁵.

Tutte le alterazioni metaboliche sin qui sommariamente esaminate contribuiscono al depauperamento dei parenchimi, alla riduzione della massa corporea e, in ultima analisi, conducono alla cachessia cardiaca e alla fragilità. Elementi come vedremo fondamentali per le scelte terapeutiche avanzate dello SCAv.

Clinica dello scompenso cardiaco avanzato

Dal punto di vista clinico la definizione di SCAv comporta che siano stati portati ripetutamente a termine senza successo tentativi di ottimizzare la terapia, che il paziente sia già stato più volte ricoverato e che soffra di severe limitazioni funzionali con sintomi anche a riposo. Si tratta quindi di un

paziente in cui sia stata definita l'eziologia, il fenotipo, l'assenza di cause correggibili e di eventi precipitanti curabili. Completato questo percorso il paziente può essere valutato per trapianto cardiaco, impianto di assistenza meccanica (VAD) o cure palliative.

Lo studio del paziente con SCAv deve valutare contemporaneamente la situazione in atto, la storia del paziente e le possibilità terapeutiche plausibili del futuro:

1. definizione della gravità emodinamica: da essa dipende la scelta immediata della terapia più idonea al supporto delle condizioni di circolo (prosecuzione o ottimizzazione della terapia medica, vasoattivi endovena, sistemi di supporto meccanico temporanei);
2. studio della eziologia e del fenotipo³⁶: essi determinano la scelta e tempistica delle procedure e terapie cardiologiche specifiche (angioplastica coronarica, biopsia endomiocardica, antiaggregazione, immunosoppressori);
3. individuazione di cause precipitanti la cui correzione possa risolvere la gravità clinica in atto: prima fra tutte adeguatezza, aderenza e tolleranza alla terapia, la comparsa di aritmie, il sopraggiungere di complicazioni infettive, la persistenza di abitudini di vita non corrette, il sovrapporsi di nuovi eventi ischemici, la comparsa o aggravamento di anemia;
4. definizione della reversibilità della disfunzione d'organo: tutti i pazienti con SCAv per quanto visto sopra presentano segni più o meno gravi di disfunzione renale ed epatica, deficit ventilatorio, anemia, perdita di massa muscolare. Se severe ed irreversibili esse compromettono la possibilità di ricorrere a trapianto cardiaco e/o VAD e se ne deve ostinatamente accertare la gravità e irreversibilità;
5. controindicazioni a trapianto/VAD: oltre alla già citata irreversibilità della disfunzione d'organo, età avanzata, patologia neoplastica non in fase di

remissione, abitudine tabagica e alcolica e abuso di sostanze tossiche, mancanza di un adeguato supporto sociale e familiare e persistenza di grave patologia psichiatrica rendono non percorribile la via del trapianto e indirizzano verso possibili altre terapie. Emorragie in atto, patologia infettiva in corso, neoplasie con breve follow-up devono essere rivalutate nel tempo e discusse con gli specialisti del caso. L'ipertensione polmonare e la disfunzione ventricolare destra se irreversibili, come vedremo, controindicano rispettivamente il trapianto cardiaco e VAD.

La visita del paziente rappresenta ancora una stima attendibile dell'emodinamica che nello schema classico proposto dalla dottoressa Stevenson è suddivisibile in quattro stati basandosi sulla presenza dei segni di congestione ed ipoperfusione³⁷. Tale schema ha il vantaggio non solo della facilità di esecuzione clinica ma anche di una attendibile corrispondenza con l'emodinamica invasiva e con la prognosi. Infatti anche in epoca di tecnologia avanzata l'esame obiettivo rimane centrale per la valutazione del paziente con SCAV³⁸. Il turgore giugulare rappresenta tuttora una stima affidabile della pressione atriale destra e nel paziente con SCAV è indicativo nel 70-75% dei casi di aumento della pressione di incuneamento capillare, è guida attendibile per la terapia di decongestione ed è indicativo di disfunzione biventricolare: se la terapia diuretica induce aumento della creatinina e il turgore persiste è probabile che concomiti disfunzione ventricolare destra. Col progredire della severità dello SCAV si riduce la frequenza con cui si riscontrano i rantoli polmonari a causa dell'aumentato drenaggio linfatico e della frequente concomitanza di disfunzione ventricolare destra. L'assenza di "stasi polmonare" e di una franca congestione polmonare alla radiografia del torace pertanto non escludono che le pressioni di riempimento siano elevate. Gli edemi declivi

sono espressione dell'aumento del liquido extracellulare e non devono essere usati come stima del volume intravascolare. Sono correlabili alla ritenzione solo se associati a incremento del peso corporeo e a turgore giugulare ma compaiono tardivamente, quando la ritenzione idrosalina è superiore a circa 5 litri. La scarsa correlazione tra volume plasmatico, ritenzione idrosalina e la presenza di edemi declivi è spiegata dal variabile legame del sodio con l'interstizio³⁹. Il 65% del sodio corporeo infatti è contenuto nei liquidi extracellulari e nell'interstizio, legato ai gruppi COOH (dotati di carica elettrica negativa) dei glicosaminoglicani la cui compatta struttura riduce la compliance dell'interstizio e favorisce il drenaggio linfatico. A seguito del ripetersi di episodi di congestione e di aumento della pressione venosa il drenaggio linfatico viene ostacolato, sempre più sodio si accumula nell'interstizio e la struttura dei glicosaminoglicani perde compattezza. Ciò comporta l'aumento della compliance dell'interstizio e la progressiva riduzione del drenaggio linfatico. In altre parole si crea un circolo vizioso per cui l'edema richiama edema ed è sempre più difficile "estrarre" il sodio interstiziale.

Nel paziente ricoverato raramente si rende necessario ricorrere alla valutazione emodinamica invasiva completa al letto del malato come guida alla terapia ad eccezione di casi particolari in cui la risposta alla terapia sia insoddisfacente o sussistano dubbi sul profilo emodinamico (stato settico sovrapposto). È sicuramente utile invece il monitoraggio invasivo della pressione venosa centrale e della pressione arteriosa sistemica nelle forme più avanzate di SCAV che minacciano di sconfinare verso lo shock cardiogeno (guida alla terapia e monitoraggio dei lattati e della saturazione venosa centrale).

Più recentemente il Registro Americano sull'assistenza meccanica (INTERMACS)⁴⁰, che raccoglie più di 25.000 pazienti, ha proposto una classificazione che suddivide i pazienti

con SCAV in sette classi con numerazione decrescente al progredire della gravità (la prima corrisponde al paziente in shock cardiogeno), della risposta alla terapia inotropica (stabilità o meno in terapia e dopo sospensione) e alla frequenza dei ricoveri e della stabilità e compromissione funzionale in terapia medica. Essa ha reso più omogenea la terminologia usata per descrivere questi pazienti e, anche se non ancora entrata nel linguaggio comune al di là dei Centri che si occupano di trapianto e VAD, si è dimostrata utile dal punto di vista prognostico per la sua affidabilità e semplicità.

Terapia "ottimale" dello scompenso cardiaco

Per ciò che riguarda la terapia orale, la pubblicazione degli studi clinici più recenti ha aggiunto nuovi farmaci (i "magnifici quattro" della terapia dello scompenso) all'armamentario di quelli raccomandati^{41, 42} ma ha anche generato qualche incertezza. Lo schema tradizionale prevedeva l'inizio della terapia con ACE inibitori, la successiva introduzione dei beta bloccanti, la graduale "titolazione" di entrambi fino alla dose massima tollerata, l'inizio dei risparmiatori di potassio. Poi abbiamo capito che non è importante raggiungere una dose massimale ma invece un obiettivo clinico e che dosi anche non "massimali" potevano essere utili per migliorare la prognosi e qualità di vita dei pazienti. L'arrivo del sacubitril/valsartan ha mostrato una precoce riduzione di mortalità e riospedalizzazioni rispetto all'enalapril e quello delle glifozine (dapaglifozina ed empaglifozina), dell'omecamtiv mecarbil, del vericigat, dei farmaci per il trattamento dell'iperpotassiemia, dei sistemi impiantabili di monitoraggio della pressione arteriosa polmonare e di modulazione della contrattilità cardiaca hanno mostrato vantaggi aggiuntivi ma sollevato nuovi interrogativi. Recenti editoriali di McMurray e Packer⁴³ propongono di iniziare la terapia con beta bloccanti (che riducono precocemente la mortalità) e glifozine (che

riducono soprattutto il rischio di peggioramento dello SC evento non raro dopo l'inizio del beta bloccante e quindi le riospedalizzazioni precoci), proseguire con l'aggiunta di sacubitril/valsartan o di ACE inibitore se la pressione arteriosa sistolica è inferiore a 100 mmHg (riducendo eventualmente la dose di diuretico) ed infine inserire entro due settimane il risparmiatore di potassio se la potassiemia è normale e la funzione renale non è molto ridotta (confidando sull'effetto benefico del sacubitril/valsartan e delle glifozine sulla funzione renale). Sinagra et al.⁴⁴ sono invece favorevoli ad un approccio più "conservativo" in cui, vista la precocità del beneficio, si inizi da subito col sacubitril/valsartan associato al beta bloccante e al risparmiatore di potassio, si rivaluti entro 15 giorni la pressione arteriosa per eventuali aggiustamenti della dose di sacubitril/valsartan o passaggio all'ACE inibitore e la possibilità di iniziare la glifozina, si introduca entro un mese la glifozina e dopo 3-6 mesi si consideri la necessità di iniziare col vericigat e/o omecamtiv mecarbil. Un recente documento dell'ANMCO⁴⁵ suggerisce di articolare l'inizio della quadruplica terapia nel modo seguente. Se il paziente non assume terapia si consiglia di iniziare subito con ACE inibitore o sartano, beta bloccante e glifozina, di aggiungere entro il mese anche il risparmiatore di potassio e di sostituire prima possibile l'ACE inibitore con sacubitril/valsartan. Se il paziente già assume ACE inibitore o sartano di sostituirlo col sacubitril/valsartan e di iniziare entro il mese il risparmiatore di potassio. Se il paziente mantiene labilità emodinamica di procrastinare l'inizio del beta bloccante; se ipoteso di iniziare con beta bloccante e risparmiatore di potassio per poi rivalutare l'ACE inibitore a piccole dosi e in seguito la tollerabilità del sacubitril/valsartan; se tachicardico e ipoteso di cominciare con caute dosi di beta bloccante e rimandare l'ACE inibitore ed eventualmente il sacubitril/valsartan ad una successiva

rivalutazione. Come si vede il tentativo comune è quello di modulare sequenze di inizio, associazioni e dosaggi in relazione al profilo di ciascun paziente e in ogni caso di arrivare a proteggere il paziente nel minor tempo possibile. Ciascuna raccomandazione è frutto dell'opinione di esperti di indiscutibile valore ma saranno necessari studi dedicati e l'esperienza sul campo per definire nel prossimo futuro le strategie vincenti.

L'omecamtiv mecarbil è un attivatore diretto della miosina che aumenta la gittata sistolica, riduce il rimodellamento e le concentrazioni di peptidi natriuretici nei pazienti con HFrEF. Nel 2021 sono stati pubblicati i risultati dello studio GALACTIC che ha arruolato 8232 pazienti con FE < 35%, di cui poco più di un quarto con SCAv (NHYA III-IV, FE < 30%, più di due ricoveri all'anno, severa limitazione funzionale). Dopo un periodo di 22 mesi si è registrata una riduzione significativa dell'end point di morte ed eventi cardiovascolari nei pazienti con SCAv (HR 0,80, $p < 0,001$, NNT 12), legata soprattutto alla riduzione delle ospedalizzazioni, senza significativi effetti sulla pressione arteriosa, funzione renale, potassiemia ma con aumento (RR 1, 51) del rischio di infarto e di incremento della troponina nei pazienti con eziologia ischemica⁴⁶. Quando stratificati per valori della FE i pazienti più compromessi (FE < 22%) traevano un beneficio maggiore di quelli con FE > 33%⁴⁷.

Nello studio VICTORIA⁴⁸ è stata valutata l'efficacia del vericiguat, un attivatore diretto del cGMP, in pazienti con SC, FE media 29%, classe NYHA III nel 40% dei casi, ricoverati per SC o trattati con diuretico endovena nei 3-6 mesi precedenti. Dopo circa 11 mesi i pazienti trattati andavano meno frequentemente incontro a morte e riospedalizzazione (HR 0,90, $p = 0,02$) con una maggiore frequenza di ipotensione e anemia, ma senza significative alterazioni della funzione renale.

L'iperpotassiemia, definita come incremento del potassio ematico al di sopra di 5 mEq/L, può essere presente fino al 40% dei pazienti con SC e rappresenta un'importante causa di mancata prescrizione degli inibitori del sistema renina-angiotensina con conseguente aumento del rischio di mortalità. Sono stati recentemente approvati due farmaci leganti il potassio, il patiromer e lo zirconio ciclosilicato, che un recente documento di consenso della Società Europea di Cardiologia⁴⁹ suggerisce di impiegare sotto stretto monitoraggio del potassio e della funzione renale con l'obiettivo di mantenere la terapia di ACE inibitori e sartani.

Un'altra novità positiva nel campo dello SC con frazione d'eiezione preservata è il risultato dell'EMPEROR-Preserved⁵⁰ che ha arruolato 5988 pazienti con FE > 40% di cui 2997 trattati con 10 mg al giorno di empaglifozina: dopo un periodo di poco più di due anni il rischio di ricovero per scompenso è risultato ridotto in misura pari al 29% con conseguente riduzione del rischio combinato di morte e ricovero. Per la prima volta, dopo molti anni, sembra di intravedere uno spiraglio nella terapia finora desolatamente deludente dello SC a frazione d'eiezione preservata.

Terapia non farmacologica

La disponibilità di sistemi percutanei di trattamento dell'insufficienza mitralica consente oggi di trattare pazienti che non sarebbero proponibili per l'intervento tradizionale per rischio operatorio proibitivo, a condizione che la severità della dilatazione e disfunzione cardiaca non siano troppo avanzate. In altre parole l'intervento percutaneo è favorevole se l'insufficienza mitralica è severa ma i volumi cardiaci e la frazione d'eiezione non esprimano una compromissione contrattile irreversibile (insufficienza mitralica sproporzionata rispetto all'entità della dilatazione). Applicando la formula di Gorlin ad un

paziente con FE pari a 30%, questa condizione si realizza quando l'area effettiva del rigurgito (ERO) è superiore a 0,3-0,4 cm², il volume telediastolico è maggiore di circa 200 ml (100 ml/m² di superficie corporea) ed il rapporto ERO/volume telediastolico è superiore a 0,165 cm² per 100 ml⁵¹.

La fibrillazione atriale è frequente nei pazienti con SC: nel Registro Europeo è presente nel 27, 29 e 39% rispettivamente dei pazienti con HFrEF, HFmEF, HFpEF. Tuttavia non ha valore prognostico indipendente per mortalità in nessuna delle tre categorie, mentre rimane significativamente associata a riospedalizzazione e all'end-point combinato di morte e riospedalizzazione nello SC con FE mediamente ridotta o preservata⁵². Più di un terzo dei pazienti con HFrEF ha storia di fibrillazione atriale, poco meno di un quarto presenta l'aritmia alla prima valutazione e il 2,4% la sviluppa al follow-up. Solo in quest'ultimo caso la fibrillazione atriale risulta associata ad un rischio maggiore di mortalità globale e cardiovascolare e di peggioramento dello SC⁵³. Non è del tutto chiarito se nei pazienti con SCAv la strategia di perseguire il ritmo sinusale si associ a un beneficio: nel recente EAST-AFNET⁵⁴ il tentativo di ripristinare precocemente il ritmo sinusale sembra ridurre più significativamente il rischio di morte cardiovascolare, ictus, ricovero per SC o sindrome coronarica acuta nei pazienti con HFrEF e con classe NYHA più avanzata, indipendentemente dal modo con cui si ottenga (terapia farmacologica, cardioversione, ablazione). Nello studio CASTLE⁵⁵, che ha arruolato solo pazienti con FE ridotta, l'ablazione riduce l'end-point combinato di morte e peggioramento dello SC ma solo nei pazienti con FE >25%, in classe NYHA II e di età inferiore ai 65 anni.

L'impianto di dispositivi per il monitoraggio continuo della pressione arteriosa polmonare diastolica, usata come

approssimazione della pressione di riempimento ventricolare sinistra, ha dimostrato di ridurre il rischio di ricovero per peggioramento dello scompenso in misura pari al 57% in tutte le classi di FE dello SC⁵⁶. Il sensore non richiede elettrodi né batterie ed è contemporaneamente interrogato e ricaricato per mezzo di una antenna esterna. Viene impiantato in un ramo dell'arteria polmonare durante il cateterismo destro per mezzo di un dispositivo di rilascio apposito. Nello studio, che ha incluso 1200 pazienti in classe funzionale NYHA III arruolati in 104 centri negli Stati Uniti, si sono verificati solo 5 complicazioni legate alla presenza del dispositivo e un guasto dell'apparecchio. Il dispositivo sarebbe uno dei pochi mezzi efficaci per prevenire i ricoveri nello SC con FE preservata.

Recentemente è stata proposta la modulazione elettrica della contrattilità cardiaca⁵⁷ mediante l'impianto di uno stimolatore distinto dal pace-maker e dal defibrillatore collegato e due elettrodi sul setto interventricolare e l'applicazione di una corrente bifasica di elevata energia e lunga durata che, essendo erogata durante la fase di refrattarietà della cellula miocardica, non produce eccitazione ma aumenta il picco di calcio intracellulare e aumenta la forza contrattile. Nei modelli sperimentali la tecnica riattiva geni e proteine che regolano il calcio intracellulare, induce rimodellamento favorevole e riduce la fibrosi, promuove il tono vagale. Studi clinici di piccole dimensioni hanno dimostrato un convincente miglioramento della tolleranza allo sforzo e della qualità di vita e una meno evidente riduzione della mortalità e recidive di scompenso. Tali risultati sono stati ottenuti in pazienti con frazione d'eiezione inferiore al 35%, in ritmo sinusale e non eleggibili per resincronizzazione. Non ne traggono beneficio i pazienti con blocco di branca destra mentre è in studio la possibilità di impianto nei pazienti con fibrillazione atriale e non responder alla resincronizzazione.

Terapia endovenosa dello scompenso cardiaco "acuto"

Per ciò che riguarda i pazienti con SC "acuto", o meglio secondo le recenti raccomandazioni, con "insufficienza cardiaca scompensata" che si ricoverano in ospedale i diuretici rappresentano la terapia di prima linea. Pur essendo i farmaci usati da più tempo, la raccomandazione sul loro uso non è fondata su trial randomizzati. Sappiamo che nel paziente ricoverato per SC i conti tra congestione, ritenzione di sale ed acqua, volemia e sintomi non tornano:

1. un incremento ponderale superiore a 1 Kg si registra solo in meno della metà dei pazienti;
2. il volume plasmatico è ampiamente variabile da caso a caso a anche nel singolo paziente;
3. il contenuto corporeo di sodio è aumentato sia nei pazienti con edema sia in quelli senza;
4. le variazioni del contenuto di sodio non sono correlate a cambiamenti del contenuto corporeo di acqua;
5. la dispnea e gli edemi sono poco correlati alle variazioni del peso corporeo e del volume plasmatico;
6. la dispnea, gli edemi ed il peso corporeo sono poco correlabili con i dati emodinamici.

Sappiamo inoltre che l'aumento delle pressioni di riempimento può essere dovuto non ad aumento della volemia ma a spostamento di liquidi dal compartimento venoso a quello centrale e che la velocità di spostamento dei liquidi dal compartimento interstiziale a quello intravascolare è limitata e non dovrebbe superare i 300 ml/ora⁵⁸⁻⁶⁰. Per tali motivi l'uso troppo zelante dei diuretici può indurre riduzione del volume ematico necessario per mantenere la portata cardiaca e quindi ulteriormente ridurre la perfusione periferica. I timori legati all'aumento della creatinina secondaria all'uso dei diuretici sono stati limitati dalla constatazione che "l'insufficienza renale" da diuretici, se associata a riduzione della

congestione, comporta una prognosi favorevole: si tratta di una "pseudo-insufficienza renale" dovuta alla emocostrazione dei soluti che rispecchia una efficace decongestione e quindi è il segnale di una risposta positiva alla terapia. Per ciò che riguarda la valutazione in acuto della risposta diuretica la recente pubblicazione della Società Europea di Cardiologia⁴ e delle Linee Guida⁶¹ caldeggia la determinazione della sodiuria e della diuresi: se dopo 2-6 ore risultano rispettivamente inferiori a 50-70 mEq/L e 100-150 ml/ora si consiglia di raddoppiare la dose di diuretico e se insoddisfacenti dopo altre 6 ore di ricorrere alla associazione con metolazone e acetazolamide. Più recentemente l'empaglifozina⁶² si è dimostrata utile e non rischiosa in fase acuta e si è quindi affacciata come possibile componente dell'associazione di diuretici nel contesto dello SCAV. La strategia di graduare l'intervento dapprima con incremento della dose e poi con associazione di diuretici è contestata da chi invece propone⁶³, sin dal primo momento, l'uso di diuretici a dosi elevate ed in associazione comprendente anche i vaptani allo scopo di bloccare il riassorbimento di sodio in tutti i tratti del nefrone ("blocco sequenziale"). Le incertezze che riguardano l'inizio della terapia diuretica si riflettono anche sulla difficoltà di definire gli obiettivi ottimali della decongestione e quindi del momento in cui allentare la pressione farmacologica. Non è chiaro se affidarsi alla clinica (riduzione degli score di congestione), alla riduzione del peso corporeo (riportare il peso corporeo al valore precedente l'episodio di scompenso e/o riduzione di 0,7-0,8 Kg/die), alla perdita di liquidi (mantenersi attorno a 150-250 ml/ora corrispondenti a 3600-6000 ml/die), alla composizione urinaria, alle variazioni della funzione renale, all'aumento dell'ematocrito (5-7%), alla riduzione del BNP o ad altre metodiche (bioimpedenza, monitoraggio della pressione polmonare). Nessuna strategia ha ricevuto validazione in studi dedicati.

Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia del 2021⁶¹ hanno innalzato a 110 mmHg il valore della pressione arteriosa sistolica oltre il quale somministrare vasodilatatori nello SC acuto, precludendo di fatto l'uso di questi farmaci nella gran parte dei pazienti con SCAv ricoverati in ospedale che spesso sono già in terapia orale con farmaci che riducono la pressione arteriosa (ACE inibitori o sacubitril/valsartan) e/o presentano disfunzione cardiaca di severità tale da non sviluppare valori così "elevati" di pressione. Le precedenti Linee Guida del 2016 fissavano il limite di 90 mmHg che probabilmente risulta più applicabile e utile in pazienti così compromessi. Il razionale per l'uso del vasodilatatore bilanciato (nitroprussiato di sodio) nello SC risale agli studi di Cohn⁶⁴ che dimostrò che esso aumenta la portata in misura proporzionale alla riduzione della pressione di riempimento del ventricolo sinistro e ai successivi lavori^{65, 66} nei pazienti con SCAv e frazione d'eiezione estremamente ridotta che hanno mostrato che la riduzione delle pressioni di riempimento indotta dal vasodilatatore bilanciato induce rapida risoluzione della congestione, costituisce il "ponte" ideale per la terapia orale con ACE inibitore se guidata dagli stessi end-point emodinamici e si traduce in un'augmentata sopravvivenza. La diversità fisiopatologica tra HFrEF e HFpEF spiega come una riduzione di uguale entità della pressione di riempimento del ventricolo sinistro si traduca in un maggiore incremento della portata cardiaca nel primo caso⁶⁷. La riduzione intensiva delle pressioni di riempimento ventricolare e delle resistenze sistemiche causa la riduzione dei volumi ventricolari e dell'insufficienza mitralica con aumento della gittata sistolica anterograda. Poiché il rigurgito mitralico è il principale determinante dell'ipertensione polmonare nei pazienti con HFrEF, la riduzione dell'insufficienza mitralica, associata all'effetto vasodilatatore diretto sulle arterie polmonari è responsabile della riduzione della pressione arteriosa polmonare e quindi

del post-carico del ventricolo destro⁶⁸. Inoltre la riduzione della pressione ventricolare destra riduce l'effetto di compressione pericardica ("pericardial restraint") e favorisce il riempimento ventricolare sinistro con conseguente aumento della gittata sistolica¹⁹. Il limite principale della terapia è ovviamente l'ipotensione che può aggravare l'ipoperfusione e peggiorare l'insufficienza renale, per cui la pressione arteriosa media non deve scendere sotto i 65 mmHg⁶⁹.

Gli inotropi devono essere riservati ai pazienti con pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mmHg e con evidenti segni di ipoperfusione. Essi vengono distinti per proprietà farmacodinamiche in adrenergici, il cui meccanismo d'azione è mediato dai recettori beta, e non adrenergici (inibitori delle fosfodiesterasi e levosimendan). Nell'insufficienza cardiaca si assiste a riduzione del numero dei recettori beta e a modificazione della percentuale di recettori beta 1 e beta 2 che passa rispettivamente da 80 e 20% a 60 e 40%. La riduzione dei recettori beta 1 è più marcata nello SC dovuto a cardiopatia ischemica e l'aumento relativo dei beta 2 comporta un minore accoppiamento con le proteine effettrici della contrattilità. L'effetto combinato della duplice alterazione è quello di rendere il miocita meno "sensibile" alla stimolazione adrenergica e "proteggere" la cellula dall'effetto tossico dovuto all'incremento delle catecolamine che si verifica nello SC⁷⁰. La somministrazione di beta bloccanti tende a ripristinare la normale concentrazione di beta recettori in misura variabile a seconda del tipo di beta bloccante (ripristino completo col metoprololo, parziale col carvedilolo), e dell'entità della down-regulation iniziale. Pertanto la somministrazione di dobutamina in un paziente con SC trattato con metoprololo tende ad aumentare la portata cardiaca e a ridurre le pressioni di riempimento più che in un paziente trattato con carvedilolo⁷¹. Non è quindi concettualmente "errato" somministrare un inotropo adrenergico a un paziente che

assume beta bloccanti, anche se la risposta risulta variabile per i motivi sopra esposti. Non soffrono di queste limitazioni gli inotropi che aggirano i beta recettori: enoximone e levosimendan. Nello studio LIDO, che ha valutato con cateterismo destro pazienti con SC e pressione arteriosa sistolica superiore a 110 mmHg, il beneficio emodinamico e la sopravvivenza risultavano superiori nei pazienti trattati con levosimendan che assumevano beta bloccante⁷². L'uso degli inotropi è correlato con aumento della mortalità: se da un lato è vero che vengono impiegati in pazienti più compromessi e quindi con prognosi peggiore, dall'altro è stato dimostrato mediante analisi di confronto per severità dello SC (propensity score) che hanno un effetto peggiorativo indipendente⁷³. Nello studio PROTECT⁷⁴ più di un terzo dei pazienti ricoverati per SC ha elevati valori di troponina all'ingresso ma in circa un quinto dei casi l'incremento della troponina inizia durante il ricovero a testimoniare un danno miocardico che può essere indotto dai trattamenti eseguiti nella fase intraospedaliera. Gli inotropi infatti aumentano il consumo miocardico di ossigeno, inducono aritmie ventricolari e desensibilizzazione dell'apparato contrattile al calcio, per cui nel corso del ricovero si richiede un incremento dei dosaggi, inducono un deterioramento della funzione ventricolare che dopo la sospensione dell'inotropo spesso risulta inferiore ai valori basali⁷⁵. Per questo motivo spesso la decisione di iniziare gli inotropi in pazienti con SCAv può essere una strada di non ritorno e deve essere presa con estrema cautela come supporto temporaneo in attesa della risoluzione di cause reversibili di SC, come ponte verso il trapianto e/o l'impianto di VAD o come supporto palliativo nel caso in cui questi non siano proponibili⁷⁶. Particolare importanza deve essere riservata durante la terapia inotropica al monitoraggio della potassiemia: l'ipokaliemia infatti riduce l'efficacia della stimolazione adrenergica e la stimolazione adrenergica beta 2 favorisce

l'ingresso di potassio nella cellula e può indurre ipokaliemia^{77, 78}. Il ventricolo destro presenta peculiarità diverse rispetto al sinistro riguardo alla stimolazione inotropica. Nel circolo polmonare la densità di recettori alfa è minore che nel circolo sistemico e nello SC i recettori alfa adrenergici del ventricolo destro diventano inotropi positivi, per cui nella disfunzione ventricolare destra la stimolazione con noradrenalina può migliorare la portata cardiaca, l'interazione tra ventricoli e la perfusione coronarica senza modificare sensibilmente le resistenze polmonari^{79, 80}. Una supposta maggiore "selettività" degli inibitori delle fosfodiesterasi sul ventricolo destro non ha trovato convincente dimostrazione poiché il miglioramento della funzione ventricolare destra è secondario alle proprietà vasodilatatrici sul circolo polmonare e sistemico, non significativamente diverse rispetto agli effetti dei vasodilatatori bilanciati⁸¹. Similmente il levosimendan rispetto alla dobutamina migliora la funzione ventricolare destra grazie alla proprietà di vasodilatazione a parità di effetto inotropo⁸².

Terapia sostitutiva e palliativa dello scompenso avanzato

Implicita nella definizione di SCAv è la necessità di valutare il paziente per opzioni chirurgiche avanzate (VAD e/o trapianto) o terapia palliativa. La probabilità di sopravvivenza dei pazienti con SCAv può essere stimata sulla base di sistemi a punteggio in base ai quali calcolare se la sopravvivenza attesa in terapia medica sia minore di quella ottenibile con trapianto/VAD. La stratificazione del rischio del paziente può essere perseguita per mezzo della classificazione INTERMACS⁴⁰ o di altri sistemi a punteggio (MAGGIC, disponibile online) che definiscono le probabilità di sopravvivenza nel primo caso durante la fase di ricovero o nell'immediato periodo successivo, nel secondo caso a uno, due e cinque anni. In sostanza nei profili INTERMACS 1-2 è indicato il ricorso a sistemi

di supporto temporaneo al circolo con stretta rivalutazione della reversibilità del danno neurologico, della funzione d'organo e dell'emodinamica e, una volta stabilizzate, di procedere a trapianto o VAD. Se il paziente può essere stabilizzato e non presenta controindicazioni potrà essere inserito in lista d'attesa per trapianto; se instabile e non presenta controindicazioni a trapianto può essere impiantato e rivalutato per trapianto (strategia Bridge to Transplant); se instabile con controindicazioni a trapianto di cui non sia nota la reversibilità può essere impiantato con strategia Bridge to Candidacy; se instabile con controindicazioni a trapianto non reversibili, ma non per VAD, può essere impiantato con strategia definitiva (Destination Therapy).

Sono candidabili all'impianto di VAD i pazienti con sintomi severi nonostante terapia medica ottimizzata, senza disfunzione ventricolare destra e/o insufficienza tricuspide di grado severo, con supporto psicologico e sociale affidabile che presentino:

1. FE < 25% e incapacità di eseguire sforzo o con VO₂ di picco inferiore a 12 ml/Kg/min;
2. più di tre ricoveri nell'ultimo anno senza causa precipitante;
3. dipendenza da inotropi o supportati da sistemi meccanici temporanei;
4. disfunzione d'organo inaggravante: insufficienza renale ed epatica, ipertensione polmonare secondaria dovute a ipoperfusione e non a eccessiva riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra (pressione di incuneamento capillare polmonare superiore a 20 mmHg, pressione arteriosa sistemica inferiore a 90 mmHg, indice cardiaco inferiore a 2 L/min/m²).

Le controindicazioni sono rappresentate da: mancanza di adeguate capacità cognitive e comportamentali e di un adeguato supporto sociale, impossibilità di assumere anticoagulanti, infezioni ed emorragie non

controllate, insufficienza renale severa, aritmie ventricolari maligne e non controllabili⁶¹.

Le indicazioni a trapianto cardiaco sono lo SCAV e l'assenza di altre terapie ad eccezione del VAD. Controindicano il trapianto:

1. infezione attiva;
2. arteriopatia periferica malattia cerebrovascolare severa;
3. ipertensione polmonare secondaria non reversibile;
4. tumori a prognosi infausta; insufficienza epatica (cirrosi) e renale (ClCr < 30 ml/min 1,73 m²);
5. malattie sistemiche con coinvolgimento multi-organo;
6. comorbidità a prognosi infausta;
7. BMI > 35;
8. instabilità psichica;
9. inadeguato supporto familiare e sociale⁶¹.

Come si può notare le indicazioni e controindicazioni emodinamiche a trapianto cardiaco e VAD sono in larga parte sovrapponibili. Importanti elementi di differenza sono l'ipertensione polmonare che controindica il trapianto cardiaco e che invece può essere dimostrata reversibile dopo impianto di VAD e la disfunzione ventricolare destra che, al contrario, controindica il VAD per le importanti ripercussioni emodinamiche indotte dal sistema di supporto sulla funzione ventricolare destra. Infatti la disfunzione ventricolare destra dopo impianto di VAD isolato sinistro è evenienza non rara (circa un quarto dei casi) ed è dovuta alle alterazioni dell'emodinamica e geometria ventricolare indotte dal dispositivo. Il VAD sinistro aspira sangue dal ventricolo sinistro e causa la dislocazione del setto interventricolare con conseguente riduzione del contributo ventricolare sinistro alla funzione destra. L'aumentato ritorno venoso all'atrio destro e la possibile dislocazione del papillare settale della tricuspide contribuiscono ad aumentare

la probabilità di disfunzione ventricolare destra con conseguente incremento di mortalità e durata del ricovero^{83, 84}.

Le ultime indicazioni a VAD/trapianto⁶¹ escludono l'età come controindicazione assoluta. Se da un lato è condivisibile che il dato cronologico di per sé non sia una controindicazione assoluta e che, di caso in caso, si debba valutare il profilo di ciascun paziente, dall'altro è incontestabile che con l'aumentare dell'età le altre controindicazioni divengano sempre più frequenti e gravi e che la cronica e ingravescente penuria di donazioni d'organo renda eticamente ragionevole preservare i pochi cuori disponibili per i pazienti più giovani. Tra le controindicazioni devono inoltre essere attentamente valutati lo stato nutrizionale e il trofismo muscolare poiché l'eccessiva riduzione della massa corporea soprattutto quando giunga alla franca cachessia rendono proibitivo il rischio cardiocirurgico.

La recente letteratura sottolinea la necessità di inviare precocemente i pazienti presso i Centri dedicati alle terapie avanzate dello SC, poiché l'elemento che più conta per aumentare la probabilità di sopravvivenza è la precocità della valutazione più che la selezione del paziente con SCAv idoneo a trapianto e VAD⁸⁵. Ciò implica pesanti implicazioni organizzative e gestionali, note e non completamente risolte, circa il numero e la recettività dei Centri dedicati e prima ancora sulla stima della necessità di trapianto/VAD anche nel nostro Paese. Frigerio e Feltrin⁸⁶ nel 2016 stimavano che, considerati i pazienti ricoverati per SC ogni anno in Italia, esclusi i troppo anziani, quelli con FE non eccessivamente ridotta, le cause reversibili di SC, le controindicazioni a VAD/trapianto e i pazienti con opzioni terapeutiche alternative, la necessità di terapia sostitutiva (VAD/trapianto) in Italia sia pari a 17 pazienti per milione di abitanti, per un totale di circa 1000 pazienti anno. Secondo i dati del Centro Nazionale Trapianti (dati online) negli ultimi anni sono stati

eseguiti in Italia circa 250 trapianti all'anno e circa 100-120 impianti di VAD, per cui si può giungere alla desolante conclusione che in Italia poco più di un terzo dei potenziali beneficiari ricevano tali terapie. Se poi si confrontano questi dati con la stima dei pazienti con SCAv e si prende atto della mancanza di dati certi sulla prevalenza dello SCAv sia nei pazienti ambulatoriali sia nei ricoverati, si può facilmente vedere quanta strada rimanga ancora da percorrere per assicurare a questi pazienti sopravvivenza e qualità di vita.

Nella valutazione per terapia sostitutiva è imprescindibile la valutazione emodinamica invasiva. L'ipertensione polmonare viene attualmente definita dal riscontro di pressione arteriosa polmonare media superiore a 20 mmHg e nello SC è tipicamente post-capillare, con pressione di incuneamento capillare polmonare superiore a 15 mmHg e resistenze vascolari polmonari inferiori a 3 unità Wood⁸⁷. Viene definita "combinata" quando l'aumento della pressione polmonare è sostenuto oltre che dall'incremento delle pressioni di riempimento sinistre anche da una componente reattiva o strutturata precapillare: in questo caso oltre all'aumento della pressione di incuneamento capillare si registrano anche resistenze vascolari polmonari superiori a 3 unità Wood. In entrambe i casi la valutazione deve includere la prova di reversibilità che tipicamente consiste nell'infusione di nitroprussiato di sodio: se l'ipertensione polmonare è reversibile i tempi per l'inserimento in lista devono essere accelerati; se è irreversibile o solo parzialmente reversibile il paziente viene usualmente ricoverato per saggiare la possibile regressione mediante infusione protratta di nitroprussiato di sodio e/o per valutazione ad impianto di VAD. Punto centrale della valutazione emodinamica è lo studio della funzione ventricolare destra che nella sua forma più semplice può essere espressa dall'aumento della pressione atriale destra (≥ 15 mmHg) e del rapporto tra

pressione atriale destra e pressione di incuneamento capillare polmonare ($\geq 0,8$) e dalla riduzione degli indici di lavoro del ventricolo destro e di pulsatilità polmonare ($\leq 1,85$). Quest'ultimo è il rapporto tra la pressione differenziale polmonare e la pressione atriale destra ed esprime la capacità del ventricolo destro di sviluppare pressione senza aumentare la pressione venosa⁸⁸. Dal punto di vista clinico si è dimostrato attendibile per la stima della prognosi dei pazienti con SCAv e per la scelta dei sistemi di supporto meccanico temporaneo o SC con maggiore compromissione emodinamica e nello shock cardiogeno⁸⁹.

Da ultimo il paziente con SCAv che non può essere inserito in lista d'attesa per trapianto e non può impiantare un VAD deve essere valutato per la terapia palliativa. Dovrebbero essere valutati per la terapia palliativa i pazienti con progressivo decadimento funzionale e dipendenza anche per le attività quotidiane, sintomi severi nonostante terapia ottimale, ricoveri frequenti, esclusione da programma VAD/trapianto, cachessia cardiaca, valutazione clinica di fine vita. In questi pazienti l'obiettivo è quello della riduzione dei sintomi e mantenimento di qualità di vita accettabile, supporto personale e familiare, programmazione degli eventi finali della vita (rianimazione, morte a casa, sospensione della terapia infusione e disattivazione di defibrillatore e sistemi di supporto^{89, 90}. Le indicazioni contengono suggerimenti condivisibili circa i criteri utili alla identificazione del paziente, all'obiettivo sintomatologico della terapia, alle possibilità di disattivare dispositivi e di sospendere terapie futili. Richiedono una non scontata disponibilità del paziente ad essere completamente informato e ad esprimere decisioni in merito alla fine della propria vita non sempre accettate fino in fondo e manifestate con chiarezza e la forte partecipazione dei familiari, che non sempre sono nelle condizioni di poter

sostenere un carico organizzativo ed emotivo così pesante e che qualche volta tendono a demandare la cura del proprio familiare ai sanitari e all'ospedale.

Conclusioni

In conclusione, solo di recente lo SCAv ha ricevuto una adeguata definizione che ha consentito di apprezzarne la frequenza e il peso assistenziale anche se non abbiamo ancora chiarezza sulla prevalenza nella popolazione e l'incidenza tra i pazienti con SC. Tali incertezze troveranno risoluzione attraverso studi e registri dedicati a pazienti con SCAv e consentiranno quindi una migliore stratificazione dei pazienti e definizione delle strategie terapeutiche efficaci. Il trapianto è destinato a una minima percentuale di pazienti per scarsità dei donatori, frequenza di controindicazioni e non risolte difficoltà organizzative. L'impianto di VAD potrà essere l'alternativa del prossimo futuro quando la tecnologia metterà a disposizione sistemi ancor più affidabili e consentirà l'alimentazione percutanea dei dispositivi, ma rimarrà comunque appannaggio di una percentuale non maggioritaria dei pazienti con SCAv per le comorbidità e controindicazioni inerenti alla procedura. Abbiamo la consapevolezza che una grande parte di pazienti rimarrà esclusa da procedure estreme e che per loro il nostro impegno dovrà ancora continuare.

BIBLIOGRAFIA

1. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Heart Association of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1505-35.
2. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure. Epidemiology, diagnosis and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol HF* 2020; 8: 523-36.
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 352-80.

4. Mullens W, Damman K, Hariola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 137-55.
5. Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:597-99.
6. Abildgaard U, Amtorp O, Agerskov K, Sjøntoft E, Christensen NJ, Henriksen O. Renal vascular adjustments to partial renal venous obstruction in dog kidney. *Circ Res* 1987; 61: 194-202.
7. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J* 2017; 38: 1872-82.
8. Nijst P, Martens P, Dupont M, et al. Intrarenal Flow Alterations During Transition From Euvolemia to Intravascular Volume Expansion in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol HF* 2017; 5: 672-81.
9. Hanberg JS, Sury K, Wilson P, et al. Reduced cardiac index is not the dominant driver of renal dysfunction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2199-208.
10. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 300-6.
11. Richardson PDI. Physiological regulation of the hepatic circulation. *Fed Proc* 1982; 41: 2111-6.
12. Sherlock S. The liver in heart failure: relation of anatomical, functional and circulatory changes. *Br Heart J* 1951; 13: 273-93.
13. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 485-95.
14. Mailman D. Blood flow and intestinal absorption. *Fed Proc* 1982; 41: 2096-100.
15. Chou CC, Gallvan RH. Blood flow and intestinal motility. *Fed Proc* 1982; 41: 2090-5.
16. Peschel T, Schonhauer M, Thiele H, et al. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 609-14.
17. Valentova M, von Haeling S, Bauditz J, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 1684-91.
18. Polsinelli VB, Sinha A, Shah SH. Visceral Congestion in Heart Failure: Right Ventricular Dysfunction, Splanchnic Hemodynamics, and the Intestinal Microenvironment. *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14: 519-28.
19. Borlaug BA, Reddy YNV. The role of pericardium in heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2019; 7: 574-85.
20. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, et al. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *J Card Fail* 2016; 22: 182-9.
21. Siu FY, Enriquez-Sarano TC, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 102: 1400-6.
22. Enriquez-Sarano TC, Rossi A, Seward JB, et al. Determinants of pulmonary Hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 153-9.
23. Arora S, Sivaraj K, Hendrickson M, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Mitral Regurgitation in Acute Decompensated Heart Failure The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol* 2021; 9: 179-89.
24. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos P, Borlaug BA, et al. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension. Part 1: epidemiology, pathophysiology and definitions. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 344-54.
25. Rosenkranz S, Gibbs STR, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 942-54.
26. Robbins I, Hemnes AR, Pugh ME, et al. High Prevalence of Occult Pulmonary Venous Hypertension Revealed by Fluid Challenge in Pulmonary Hypertension. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 116-22.
27. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic Impairment in Heart Failure The Myocardial and Systemic Perspective. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1388-400.
28. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, et al. Impaired Insulin Sensitivity as an Independent Risk Factor for Mortality in

- Patients With Stable Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1019-26.
29. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, et al. Testosterone Supplementation in Heart Failure A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 315-21.
 30. Jankowska EA, Jakubaszko J, Cwynar A, et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 28-38.
 31. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Failure* 2012; 14: 357-66.
 32. Harrington D, Anker SD, Chua TP, et al. Skeletal Muscle Function and Its Relation to Exercise Tolerance in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1758-64.
 33. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.
 34. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
 35. Bekfani T, Bekhite M, Derlien S, et al. Skeletal Muscle Function, Structure, and Metabolism in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e007198.
 36. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 553-76.
 37. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-804.
 38. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2018; 6: 543-51.
 39. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, et al. The Pathophysiological Role of Interstitial Sodium in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 378-88.
 40. Samman-Tahhan A, Hedley JS, McCue AA, et al. INTERMACS Profiles and Outcomes Among Non-Inotrope-Dependent Outpatients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 6: 743-53.
 41. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-726.
 42. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J* 2021; 42: 681-3.
 43. McMurray JV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? *Circulation* 2021; 143: 875-7.
 44. Sinagra G, Pagura L, Stolfo D, et al. Combining New Classes of Drugs for HFREF: from Trials to Clinical Practice. *Eur J Int Med* 2021; 90:10-5.
 45. Di Lenarda A, Di Tano G, Cipriani M, et al. Position paper ANMCO: Duplice, triplice o quadruplica terapia nello scompenso sistolico? Evidenze e nuove strategie. *G Ital Cardiol* 2021; 22: 861-8.
 46. Felker GM, Solomon SD, Claggett B, et al. Assessment of Omecamtiv Mecarbil for the Treatment of Patients With Severe Heart Failure. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 26-34.
 47. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 97-108.
 48. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New Engl J Med* 2020; 382: 1883-93.
 49. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus on the management of hyperkalemia in patients treated with rennin angiotensin aldosterone inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J – Cardiovasc Pharmacother* 2018; 4: 180-8.
 50. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New Engl J Med* 2021; 385: 1451-61.
 51. Orban M, Karam N, Lubos E, et al. Impact of proportionality of secondary mitral valve regurgitation on outcome after transcatheter mitral valve repair. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 715-25.

52. Zafrir B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* 2018; 39: 4277-84.
53. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, et al. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2490–500.
54. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation* 2021;144: 845-58.
55. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417-27.
56. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, et al. Lower Rates of Heart Failure and All-Cause Hospitalizations During Pulmonary Artery Pressure-Guided Therapy for Ambulatory Heart Failure. One-Year Outcomes From the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006863.
57. Biffi M, Aspromonte N, Bongiorni MG, et al. Modulazione della contrattilità cardiaca nello scompenso a frazione d'eiezione ridotta: revisione critica delle evidenze ed aspetti decisionali pratici. *G Ital Cardiol* 2021; 22: 727-41.
58. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: Results of the ESCAPE Trial. *Eur J Heart Failure* 2007; 9: 1064-9.
59. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002370.
60. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, et al. Natriuretic Response Is Highly Variable and Associated With 6-Month Survival Insights From the ROSE-AHF Trial. *J Am Coll Cardiol HF* 2019; 7: 383-91.
61. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-726.
62. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre pilot study on the effects of empaglifozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 713-22.
63. Cice G. Renal insufficiency in acute heart failure: old habits we need to let go? *Eur Heart J Supplements* 2019; 21 (Supplement B): B38-B42.
64. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy in cardiac failure. *NEJM* 1977; 297: 254-8.
65. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of response to therapy in predicting survival with ejection fraction \leq 20% secondary to ischemic or non ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348-54.
66. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Sodium Nitroprusside for Advanced Low-Output Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 200-7.
67. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, et al. Effects of Vasodilation in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. Implications of Distinct Pathophysiologies on Response to Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 442-51.
68. Stevenson LW, Bellil D, Grover-McKay M, et al. Effects of afterload reduction (diuretics and vasodilators) on left ventricular volume and mitral regurgitation in severe congestive heart failure secondary to ischemic or non ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 654-8.
69. Dupont M, Mullens W, Finucan M, et al. Determinants of dynamic changes in serum creatinine in acute decompensated heart failure: the importance of blood pressure reduction during treatment. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 433-40.
70. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al. Beta-adrenergic pathway in nofailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990; 82 (Suppl I): I-12-I-25.
71. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-Blocker Therapy Influences the Hemodynamic Response to Inotropic Agents in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248-58.
72. Follath F, Cleland JCF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamina in severe low-output heart failure (the LIDO Study): a

- randomised double blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
73. Mortara M, Oliva F, Metra M, et al. Treatment With Inotropes And Related Prognosis In Acute Heart Failure: Contemporary Data From The Registry In-Hf Outcome. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 1056-65.
 74. O'Connor CM, Fiuzat M, Lombardi C, et al. Impact of Serial Troponin Release on Outcomes in Patients With Acute Heart Failure Analysis From the PROTECT Pilot Study. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 724-32.
 75. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1064-78.
 76. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part II: chronic inotropic therapy. *Circulation* 2003; 108: 492-7.
 77. Fitzcovich DE, Hamaguchi M, Tull WP, Young B. Chronic hypokalemia and the left ventricular responses to epinephrine and preload. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1105-11.
 78. Brown MJ. Hypokalemia from beta2 receptor stimulation by circulating epinephrine. *Am J Cardiol* 1985; 56: 3D-9D.
 79. Way GY, Yeh CC, Jensen BC, et al. Heart failure switches the RV alpha 1 adrenergic response from negative to positive. *Am J Physiol* 2010; 298: H913-H920.
 80. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkien J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 226-41.
 81. Abramov D, Haglund NA, Di Salvo TG. Effect of Milrinone Infusion on Pulmonary Vasculature and Stroke Work Indices: A Single-Center Retrospective Analysis in 69 Patients Awaiting Cardiac Transplantation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017/8; 17: 335-42.
 82. Morelli A, Teboul JT, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2287-93.
 83. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Right Ventricular Failure. *Circulation* 2008; 117: 1717-31.
 84. Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, et al. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: A translation from pump mechanics to clinical practice. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 1-11.
 85. Morris AA, Khazanie P, Drazner MH, et al. Guidance for timely and appropriate referral of patients with advanced heart failure. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 144: e238-e250.
 86. Frigerio M, Feltrin G. Need and Supply of Heart Replacement Therapy. A Comparison between Italy and U.S. as Benchmark. *J Heart Lung Transpl* 2016; 35: S270.
 87. Maron BA, Kovacs G, Vaidya A, et al. Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2671-81.
 88. Lim HS, Gustafsson F. Pulmonary artery pulsatility index: physiological basis and clinical application. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 32-8.
 89. Chieffo A, Dudek D, Hassager C, et al. Joint EACPI/ACVC expert consensus document on percutaneous ventricular assist devices. *EuroIntervention* 2021; 17: e274-e286.
 90. Hill L, Geller TP, Baruah R, et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2327-39.

Dott. Vito Piazza, UOS Scopenso, UOC Cardiologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma.

Per la corrispondenza:
vitopiazamd@gmail.com

Conferenza

22 febbraio 2022

Il Morbo di Hansen nella storia della Dermatovenereologia

L. Valenzano

È noto a tutti che il nome attuale di Morbo di Hansen è stato introdotto per sostituire quello di lebbra, termine che per molti secoli è stato sinonimo di una patologia perenne fonte di stigma, gravità, incurabilità e disperazione.

In effetti nel 1868 il grande Hansen Gerhard Henrik Armauer (1841-1912), Direttore del Lebbrosario di Bergen in Norvegia, ha scoperto l'agente eziologico della lebbra, il *Mycobacterium Leprae*, che perciò è anche denominato Bacillo di Hansen.

Per ben valutare le tappe evolutive del Morbo di Hansen nella storia della Dermatovenereologia, è bene ricordare, sia pur per sommi capi, qualche dato attuale. Oggi sappiamo che si tratta di una malattia infettiva e cronica che per lo più colpisce soggetti predisposti e che è causata dal *Mycobacterium Leprae*, localizzandosi preferenzialmente nelle strutture nervose periferiche e nella cute. Il periodo di incubazione può durare anche anni e di regola il germe penetra, con diverse modalità e gradi e con possibili esiti invalidanti, attraverso soluzioni di continuità della cute e delle mucose, ma anche attraverso le vie respiratorie. Il serbatoio principale dell'infezione è costituito da un malato lepromatoso non curato (che in tal caso può disperdere nell'atmosfera più di 10 milioni di micobatteri al giorno) soprattutto mediante le secrezioni nasali o più raramente attraverso l'allattamento. L'agente eziologico predilige il clima caldo umido e le scadenti condizioni di vita, tipiche dei paesi sottosviluppati tropicali e subtropicali, e la

sua diffusione è particolarmente favorita dalla sempre più frequente facilità di spostamento. Ciò spiega perché nel nostro Paese si osservano solo "casi da importazione", sia nei migranti sia negli Italiani che hanno soggiornato in Paesi ove la lebbra è endemica. Per fortuna il contatto con il micobatterio causa la malattia piuttosto raramente e per lo più solo in soggetti con basse difese immunitarie, nei quali il micobatterio si localizza preferenzialmente nelle vie aeree e nei distretti a più bassa temperatura corporea e ricchi di ossigeno. Infatti queste zone favorevoli permettono la replicazione del germe e la diffusione per via ematica soprattutto nei linfonodi, fegato e milza. In tal caso si tratta di forme multibacillari, dette lepromatose.

Se invece la risposta immunitaria è abbastanza valida, il micobatterio resta confinato in alcuni distretti e tende a diffondersi nel sistema nervoso periferico della cute provocando le cosiddette forme tubercoloidi paucibacillari.

Fra queste due forme possono verificarsi una serie di situazioni intermedie di transizione, diversamente definite e opportunamente trattate.

Sul piano storico, questa malattia ha un processo remoto, oscuro e di difficile ricostruzione. Secondo l'immunologo australiano Frank Macfarlane Burnet: «alcuni studiosi la ricollegano addirittura alla storia della specie umana. Di fatto è difficile una precisa ricostruzione temporale dello sviluppo

di questa malattia in quanto sono giunti a noi pochi documenti».

Certamente la lebbra nasce nella notte dei tempi e, come sostiene Andrea Carlino, Professore di Storia della Medicina dell'Università di Ginevra: «come altre malattie epidemiche, quali la peste e la sifilide, la lebbra ha avuto un forte impatto sulla realtà sociale e demografica e, al tempo stesso, ha generato un immaginario che, forse più della realtà fattuale dell'epidemia e delle sue conseguenze, ha influenzato profondamente sia i comportamenti sociali sia quelli sanitari ad essa relativi»¹.

E ancora il Direttore della Clinica Dermatologica dell'Università Federico II di Napoli, Pietro Santoianni precisa che: «la storia della lebbra come malattia è inscindibile dalla vicenda della lebbra come fatto culturale e sociale. Poche malattie al pari di questa, infatti, sono state oggetto di tanti fraintendimenti, credenze e superstizioni, con conseguenze a volte spettacolari e disastrose sul modo di comprenderla, prevenirla e curarla»².

Quindi, per poterla comprendere bene nella sua interezza, bisogna partire dalla Paleopatologia che ci ha trasmesso significative testimonianze della malattia fin dalle più remote epoche preistoriche (paleolitica, neolitica e dei metalli).

Per quanto riguarda l'evoluzione dell'incidenza della lebbra in Europa dall'inizio della nostra era, possiamo avvalerci dell'interessante lavoro di Gino Fornaciari, fondatore della Divisione di Paleopatologia dell'Ateneo pisano (Fig. 1).

Invece il declino della lebbra, secondo lo storico di Scienza della Medicina Mirko D. Grmek, oltre alle trasformazioni religiose e socio-economiche del XV secolo, potrebbe essere dovuto all'ascesa della tubercolosi e quindi forse all'immunizzazione crociata fra queste due micobatteriosi.

Secondo altri Autori le concause potrebbero essere il ruolo dei medici nei processi, l'isolamento e la soppressione dei pazienti e il sopraggiungere della «peste nera».



Fig. 1. Evoluzione dell'incidenza della lebbra in Europa (G. Fornaciari³).

Già il luogo e la data di origine sono ancora oggi oggetto di ricerche e discussioni, ipotizzando, secondo la maggioranza degli scienziati, che la malattia possa essere venuta dall'India o dall'Africa.

A supporto della teoria indiana ci sono diversi elementi: il ritrovamento in India di uno scheletro di un uomo di mezza età risalente al 2000 a.C., che sarebbe il più remoto dei resti umani con segni indubbi di lebbra; la presenza nei Veda indiani (XV sec. a.C.) di possibili istruzioni per la sua prevenzione; ed ancora in India la scoperta della prima descrizione completa di una malattia che sembra corrispondere alla lebbra (VII sec. a. C.); la molto probabile importazione del contagio dall'India in Europa da parte delle milizie di Alessandro Magno (IV sec. a. C.).

A favore dell'origine africana, abbiamo già nella Bibbia, in particolare nel Levitico (XIII sec. a.C.), diversi importanti riferimenti ad una patologia assimilabile alla lebbra. Molto probabilmente si tratta di un evento morboso assai diverso dall'attuale e comunque sempre confuso nei secoli successivi con oltre 72 dermopatie (psoriasi, scabbia, sifilide, tubercolosi, peste, etc.), costanti motivi di disperazione e segregazione.

A tal proposito si legge: *«Per tutto il tempo che è lebbroso e impuro, starà solo, fuori dagli accampamenti»* (13,46) e ancora Dio spiega a Mosè e Aronne le manifestazioni della lebbra e il modo sacerdotale di giudicarla: *«Ordina ai figli di Israele che mandino via dagli accampamenti tutti i lebbrosi... affinché non lo contaminino mentre io abiterò con voi»* (5,2).

Inoltre vi sono molte altre testimonianze degne di nota e localizzate in diverse parti del mondo. Nel II sec. a.C. la Cina ci ha trasmesso il suo primo testo che descrive la lebbra (*Feng Zhen Shi*); Tito Lucrezio Caro, poeta e filosofo romano, nel I sec. a. C. definisce l'Egitto «culla dell'elefantiasi»; Aulo Cornelio

Celso (25 a.C.- 45 d.C.) e Plinio il Vecchio (23-79 d.C.) descrivono alcuni sintomi della lebbra; Pompeo la importa dalla Grecia e dall'Asia e poi il contagio dilaga in tutta l'Europa e i lebbrosi vengono sempre più stigmatizzati e puniti.

A tal proposito i tre fondamenti dell'ostracismo nei confronti dei lebbrosi, fenomeno particolarmente esteso fino al XIX sec., sono riconducibili all'impietoso giudizio sacerdotale, alla malattia interpretata come punizione divina per colpe compiute e all'indispensabile esclusione dei soggetti infettati dalla vita in comunità. Infatti, a partire dal V-VI sec. d.C. le Autorità religiose stabiliscono l'incurabilità e la contagiosità dei malati e quindi la loro reclusione coatta nei lebbrosari.

Emblematico è l'Editto di Rotari che, ancora nel 603 d.C., stabilisce che *«Chi è affetto da lebbra, riconosciuta dai giudici e dal popolo, viene espulso dalla città»*. Tale segregazione stabilisce in pratica la morte civile del lebbroso e, per scongiurare la lebbra ed evitare qualsiasi sconvolgimento sociale, vengono perciò istituiti un rito e uno statuto che prevedono: la comparizione davanti a un tribunale, la notifica della morte civile del malato, l'adozione di nacchere e campanelli per annunciarsi e ovviamente la reclusione nei lebbrosari.

Il contagio si diffonde poi in tutte le classi sociali, non risparmiando neppure il celebre personaggio Baldovino IV d'Angiò, re di Gerusalemme dal 1174 al 1185, e perciò passato alla storia come «il re lebbroso».

Nel tentativo di contrastare il più possibile l'espansione della malattia, vengono emanati specifici regolamenti per i lebbrosi. Nel 538 il Concilio di Lione detta severe disposizioni per limitare i contatti nei lebbrosari; nel 1179 il III Concilio Lateranense stabilisce che i lebbrosi siano segregati dalla società e abbiano chiese e cimiteri separati; nel 1215 il IV Concilio Lateranense specifica che i lebbrosi debbano essere trattati come

ebrei con abiti speciali, croce gialla cucita sui vestiti, campana al collo, bastone indicatore etc.

Sul piano clinico e scientifico, il grande francese Guy de Chauliac (1300-1368), maestro di chirurgia medievale, descrive con brillante precisione i sei segni inequivocabili della lebbra: arrotondamento degli occhi, ispessimento con tuberosità di orecchie, naso e sopracciglia; perdita dei capelli; narici ristrette, ma allargate esternamente; labbra deformate; voce rauca e nasale; fetore dell'alito e della persona e uno sguardo fisso e spento. Sintesi efficace di un quadro clinico che per molto tempo resterà come punto di riferimento per tutti coloro che si occuperanno di questa malattia.

Naturalmente quando si sospetta una responsabilità, si apre la caccia ai presunti mandanti o esecutori, individuati a seconda dei casi nel sultano musulmano di Babilonia, nel re di Granada o negli "immancabili" ebrei. Come pure vengono ricercati e perseguitati i malati ritenuti colpevoli della diffusione del contagio. In questo clima nel 1321 in Francia il Re Filippo V, detto «il lungo», emana il nefasto Editto di Poitiers, nel quale si sancisce addirittura l'opportunità di uno «sterminio dei lebbrosi per lesa maestà».

Nel frattempo però si registra fortunatamente una lenta regressione nella diffusione della lebbra e quindi i lebbrosari vengono man mano trasformati in lazzaretti dedicati anche alla cura di vaiolo, tifo petecchiale, peste bubbonica, tubercolosi, «fuoco sacro» etc.

Bisogna tener presente che tra l'XI e il XIII sec. in Europa sono attivi ben 19.000 lebbrosari e lazzaretti e anche in Italia sono molti i luoghi che ospitano questi nosocomi e perciò vengono denominati «città maledette». Tali sono Milano, Genova, Venezia, Ancona, Roma, Napoli, Verona, Parma, Livorno, Cagliari, Trapani e molte altre più piccole città.

Nel XII-XIII sec., verosimilmente in rapporto alle Crociate, si riscontra il picco più alto dei casi di lebbra. Fra i tanti studiosi, Ruggero Salernitano, Medico della Scuola Salernitana, è convinto che la malattia sia causata dagli umori corrotti (ex corruptis humoribus) e individua gli umori responsabili di quattro diverse forme di lebbra: alopecia, elephantia, leonina e theriasis (pruriginosa).

Nel frattempo, anche nel buio del Medioevo, si accende la luce della Fede. Nel senso che il lebbroso ancora terrorizza e provoca la fuga degli astanti, in quanto contagioso e orribile a vedersi, ma è anche oggetto di un atteggiamento ambiguo per cui respinge e attira nello stesso tempo l'attenzione e la pietà dei religiosi.

Perciò, seppur ancora ritenuto vittima della collera divina, il lebbroso è anche posto sotto la protezione dei cieli: «*Sis mortuus mundo, vivens iterum Deo*».

Questa straordinaria rivoluzione si completa nel Rinascimento con un totale cambio di paradigma, per cui Cristo rassicura il lebbroso che, essendo Egli stesso un «*quasi leprosus*», condivide le sue sofferenze e gli concede la salvezza del suo sangue.

Si giunge così all'Era Moderna in cui avviene la scoperta del Nuovo Mondo (1492), ma purtroppo anche del nuovo morbo, ossia la Sifilide e altre malattie veneree, subito etichettate «la nuova lebbra». Da quel momento si complica ulteriormente l'individuazione diagnostica dei casi di lebbra, sempre più misconosciuti e fonte di confusione ancora per molto tempo.

La sempre più ampia diffusione di molte altre patologie induce il Re Enrico IV di Francia a fondare nel 1611 l'Hôpital Saint-Louis di Parigi, come pure Papa Benedetto XIII a edificare nel 1725 l'Istituto di Santa Maria e San Gallicano di Roma. Come si evince dalla sua Bolla di fondazione, l'«ospedale trans-Tiberim» è particolarmente dedicato all'accoglienza e

alla cura di pruriginosi, scabbiosi, tignosi, lebbrosi, pestilenti, dermopatici contagiosi e febbricitanti etc. in una confusione di cause imprecisate, di sintomi ignorati e di terapie ancor più discutibili.

Con la Rivoluzione Francese del 1789 inizia l'Era Contemporanea, particolarmente dedita alla ricerca delle cause e degli effetti delle patologie. Si realizzano finalmente le più importanti scoperte sulla lebbra che porteranno alla sua completa definizione, e poi alla realizzazione e applicazione di più efficaci terapie.

Nel 1847 Danielssen (1815-1894) e Boeck (1808-1875) scoprono per primi la lebbra tubercoloide. Rafael Lucio (1819-1886), in collaborazione con Ignacio Alvarado, descrivono la lebbra lepromatosa nel loro *Opúsculo sobre el mal de San Lázaro ó elefanciasis de los griegos*. Il grande Rudolf Virchow (1821-1902) nel 1860 approfondisce l'istopatologia della lebbra lepromatosa. Ma sarà esclusivo merito di Gerhard Armauer Hansen nel 1868 la scoperta dell'agente eziologico *Mycobacterium Leprae*, da allora denominato appunto Bacillo di Hansen. Questo grande Clinico aveva già descritto per primo nel 1848 la scabbia squamo-crostosa o norvegese, particolarmente frequente nei lebbrosi per varie motivazioni (alterazione della sensibilità con deficit del prurito, immunodeficienza, promiscuità, cattive condizioni igieniche etc.).

E finalmente nel 1841, anche per la psoriasi, avviene la separazione definitiva dalla lebbra ad opera di Ferdinand R. Von Hebra (1806-1880).

Nel 1919 il giapponese Kensuke Mitsuda (1876-1964), nel suo *The significance of skin tests using leprosy nodule extracts*, descrive l'innovativa intradermoreazione alla lepromina, ancora oggi il solo esame immunologico che serve a classificare la forma e non a definire la diagnosi.

Anche per quanto riguarda la storia della terapia, il processo è stato lungo e complesso e ha coinvolto i più diversi personaggi. Nell'antico testo sanscrito *Sushruta Samhita* del VI sec. a.C. vengono menzionati gli effetti terapeutici dei semi di una pianta che potrebbe essere l'*Hydnocarpus W.*, come poi sarà confermato a metà Ottocento; Plinio il Vecchio (I sec. d.C.) e Areteo di Cappadocia (II sec. d.C.) consigliano l'impiego del veleno di serpente; Paracelso (1493-1541) suggerisce invece il sangue d'agnello; Demetrio Canevari (1559-1625) sottolinea gli effetti benefici del decotto di Legno Sacro o *Guaiacum Officinale*; nel 1854 Frederic John Mouat conferma quanto ipotizzato nel VI sec. a.C. e raccomanda l'assunzione per via orale e topica dell'olio di *Chalmoogra*, appunto estratto dai semi di *Hydnocarpus W.*, che poi sarà impiegato anche per via iniettiva da A.A. Ball e A. L. Dean nel 1916; nel 1942-43 Faget e collaboratori scoprono l'efficacia terapeutica dei sulfoni batteriostatici. Con il 1959 inizia la cosiddetta «era antibiotica» quando, nei Laboratori Lepetit di Milano, Piero Sensi (1920-2013) e Maria Teresa Timbal (1925-1969) scoprono le Rifampicine, che nel 1971 vengono introdotte nella terapia da Robert R. Jacobson; dal 1981 l'OMS suggerisce l'impiego della Multy Drug Therapy a base di Rifampicina, Dapsone, Clofazimina etc., che si è dimostrata molto efficace e risolutiva.

Data la complessità e la varietà del Morbo di Hansen, oltre alla terapia, si è reso necessario un approccio multidisciplinare che, a seconda dei casi, può coinvolgere medici, chirurghi, ortopedici, fisioterapisti, senza trascurare l'importanza della prevenzione e della profilassi.

Con questo spirito è evoluto anche il sistema assistenziale, per cui quello che una volta era il lebbrosario, oggi è denominato Dermatologia Tropicale o ancor meglio Dermatologia Sociale.

Attualmente la lebbra è endemica in molti Paesi tropicali e sub tropicali e i casi registrati nel mondo nel 2021 ammontano ancora a oltre 200.000, di cui più di 100.000 in India e circa 30.000 in Brasile. In pratica il Morbo di Hansen colpisce una persona ogni tre minuti, una su dieci è un bambino e restano disabili circa 3 milioni di persone (Report WER 2021). La sola Chiesa Cattolica gestisce nel mondo 600 Lebbrosari in Africa, USA, Asia, Europa e Oceania e l'OMS garantisce il trattamento gratuito a tutti i pazienti affetti da lebbra.

A questo proposito la Dermatologa napoletana Patrizia Forgione, particolarmente dedita alla cura dei migranti, riferisce che: *«la lebbra è inserita dall'OMS tra le 14 malattie tropicali trascurate ("neglected tropical disease"), in Italia il morbo di Hansen è inserito tra le malattie rare. La malattia era presente in Italia fino agli anni '70 dello scorso secolo come la malattia autoctona raccolta in focolai in Liguria, Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna, oggi si osserva come casi d'importazione, ma può evidenziarsi in ogni parte del territorio nazionale»*⁴.

L'impatto di una così importante problematica ha portato all'istituzione della Giornata Mondiale dei Malati di Lebbra, che si svolge ogni anno l'ultima domenica di gennaio, dal 1954 per volere del suo fondatore R. Follereau. Quest'anno il titolo della 69° Giornata è stato *“Le malattie dimenticate nel 2022 esistono ancora. Aiutaci a cancellarle per sempre”*.

Per concludere questa carrellata storico-clinica sul Morbo di Hansen, possiamo sostenere che questa patologia può essere considerata come metafora delle grandi problematiche attuali e della xenofobia: nuove epidemie HIV, Ebola, Zika, COVID-19, migrazioni incontrollate, guerre, sconvolgimenti socio-politici, comportamenti individuali e collettivi inimmaginabili e imprevedibili etc.

Per cui, non a caso, Papa Francesco si scaglia sempre contro la *«costante ed irrisolta esclusione del diverso»*.

BIBLIOGRAFIA

1. Carlino A. La lebbra nella storia. In: Lebbra. Universo del Corpo. Treccani. 2000. www.treccani.it.
2. Santoianni P. Aspetti medici. In: Lebbra. Universo del Corpo. Treccani. 2000. www.treccani.it.
3. Fornaciari G. La Lebbra: Paleopatologia e storia della cura e dell'assistenza. Università di Pisa, Divisione di Paleopatologia, Storia della Medicina e Bioetica. Convegno di Studi organizzato da S.M.O.M. Delegazione di Pisa. Pisa, 20-22 maggio 2010.
4. Forgione P. Malattia di Hansen. <http://www.aslnapoli1centro.it/malattia-di-hansen>.

Prof. Luigi Valenzano, già Primario Dermatologo Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma

Per la corrispondenza:
valenzanodermatologia@gmail.com

Simposio

01 marzo 2022

L'anestesia spinale in chirurgia addominale

Moderatori: Eugenio Santoro, Raffaele Greco

*Testo non disponibile per mancata consegna da parte degli Autori

ECM

08 marzo 2022

Esperienza COVID Hospital: aspetti clinici e organizzativi

Responsabile Scientifico: Giuseppe Baccaro

Aspetti organizzativi nel reparto Medicina COVID-19

M. Del Vecchio

Introduzione

L'emergenza sanitaria ha messo in evidenza la figura del Coordinatore che da una parte è sempre più protagonista all'interno delle Organizzazioni Sanitarie, quale Manager delle Complessità e anello di congiunzione tra Direzione Aziendale e "vita operativa", si è dovuto reinventare e sviluppare nuove competenze oltre a gestire tutta la macchina tecnico/organizzativa/assistenziale.

Sempre in prima linea accanto agli infermieri per supportarli e motivarli nei momenti di scoramento, condividendo turni massacranti e la paura delle paure: rimanere contagiati e contagiare i propri cari.

Nonostante lo slancio e la disponibilità a mettersi in gioco, nella fase iniziale per gli operatori non è stato semplice far fronte agli eventi. In alcuni casi la situazione è apparsa caotica, dover fronteggiare la nuova consapevolezza e gestire la tempistica delle attività da svolgere e delle competenze necessarie. L'esigenza di instaurare rapidamente delle misure organizzative con scarse risorse ha talora generato stanchezza e frustrazione negli operatori, inoltre, l'afflusso di un gran numero di figure professionali con diverse competenze e diversa capacità operativa ha richiesto flessibilità e ha rappresentato una sfida organizzativa in un contesto di emergenza del tutto nuovo, in cui è stato necessario attuare cambiamenti e aggiustamenti continui ed è stato essenziale

individuare velocemente le azioni e il personale necessari.

Con la dotazione di personale aggiuntivo, di un software specifico e di protocolli operativi, la gestione dell'emergenza è migliorata e anche la percezione degli operatori rispetto al proprio lavoro è risultata più soddisfacente.

Secondo l'esperienza dei professionisti coinvolti è essenziale lavorare in équipe multidisciplinari e promuovere la conoscenza e lo scambio tra gruppi di lavoro diversi. È altrettanto fondamentale favorire la costituzione di un gruppo di coordinamento e di un sistema di comunicazione continuo che possa facilitare la collaborazione e l'integrazione e quindi sostenere l'operatività, attraverso la messa in atto delle azioni programmate. La mancanza di coordinamento e di un sistema di comunicazione organico può contribuire ad accrescere le problematiche di tipo organizzativo che possono generare incomprensioni, insoddisfazione e sfiducia tra gli operatori stessi ed essere percepiti dal cittadino come inefficienza del sistema. Per evitare che ciò accada, è necessario rafforzare il binomio efficacia-efficienza, consolidando in anticipo procedure e protocolli per essere preparati all'emergenza e ascoltare le necessità di tutte le parti coinvolte.

Pandemia ed organizzazioni

Il settore sanitario è caratterizzato dalla presenza di fattori di rischio psicosociale strettamente legati all'organizzazione lavorativa, alla sicurezza e alla salute degli operatori: turni, reperibilità, gestione di emergenze/urgenze, carenza di personale; confronto quotidiano con situazioni di estrema sofferenza; potenziale rischio di episodi di aggressione verbale e/o fisica. Fattori che in questo momento di emergenza sono grandemente amplificati, a partire da quelli relativi alla sicurezza degli operatori, cioè alle misure di prevenzione e protezione.

Nel reparto di Medicina Covid vengono accolti pazienti inviati dal Pronto Soccorso compito del reparto di Medicina è quello di mettere in atto programmi diagnostici e tempestivi interventi terapeutici per pazienti che presentano situazioni cliniche critiche, spesso determinate anche dalla contemporanea presenza di malattie croniche e invalidanti soprattutto quando si tratta di persone anziane. La presenza di patologie croniche pregresse influenza la prognosi nelle persone con COVID-19. La polmonite interstiziale è la conseguenza, meno frequente ma più seria, dell'infezione da SARS-CoV-2; si tratta di una forma particolarmente severa e progressiva di polmonite infettiva, che in pochi giorni può portare a insufficienza respiratoria e richiedere ricovero ospedaliero con trattamenti in Terapia Intensiva.

Tuttavia, non sono solo le malattie croniche respiratorie (broncopneumopatia cronica ostruttiva-BPCO, insufficienza respiratoria o asma bronchiale) a rendere più vulnerabili i pazienti con COVID-19 e determinarne la progressione verso esiti peggiori, ma anche altre condizioni croniche pregresse a carico di altri organi e apparati. I pazienti positivi al coronavirus con disfunzioni legate a diabete e malattie cardiovascolari, corrono infatti più rischi di avere forme severe della malattia. Pertanto malattie dell'apparato cardio-circolatorio e cerebrovascolari, diabete, disfunzioni

metaboliche in generale, obesità e ipertensione pregresse rendono più vulnerabili le persone che contraggono l'infezione da SARS-CoV-2 e fra loro aumenta la probabilità di decesso per COVID-19.

Impatto della pandemia: gestione dello stress

Da quando è iniziata l'emergenza sanitaria correlata alla diffusione del COVID-19, i professionisti sanitari sono impegnati in prima linea a fronteggiare l'epidemia nei vari setting del servizio sanitario, esposti al rischio d' infezione e a un sovraccarico emotivo situazioni psicologiche che rappresentano una forte fonte di stress.

Va tuttavia considerato che nel corso di un'epidemia, anche quando le misure preventive e protettive siano adeguate, il personale sanitario resta esposto a un livello di stress psicologico oltre che fisico: timore di contrarre l'infezione, elevata mortalità, sofferenza per la perdita di pazienti e colleghi, separazione spesso prolungata dalla famiglia, cambiamenti nelle pratiche e procedure di lavoro, necessità di fornire un maggiore supporto emotivo ai pazienti in isolamento, fatica fisica legata all'utilizzo dei dispositivi di protezione.

La pressione, lo stress e i sentimenti associati, possono far emergere sensazioni di impotenza e inadeguatezza verso il proprio lavoro. È importante, quindi, riconoscere ciò che si è effettivamente in grado di fare per aiutare gli altri, valorizzando anche i piccoli risultati positivi; riflettere su ciò che è andato bene e accettare ciò che non è andato secondo le aspettative, riconoscendo i limiti legati alle circostanze. È anche importante stare in contatto con gli stati d'animo personali, essere consapevoli del carico emotivo, imparando a riconoscere sintomi fisici e psicologici secondari allo stress. Prendersi cura di sé e incoraggiare i colleghi a farlo è il modo migliore per continuare ad essere disponibili con i pazienti. Rimanere in contatto con gli amici, la famiglia o altre

persone di cui ci si fida per parlare e ricevere sostegno, anche a distanza.

Da alcuni studi si rileva che, rispetto ad altre situazioni di emergenza sanitaria come per esempio le catastrofi naturali, i fattori di rischio che possono contribuire ad accrescere lo stress psicofisico degli operatori durante un'epidemia sono proprio l'isolamento sociale, dovuto alle misure di distanziamento e quarantena o in alcuni casi alla discriminazione, e l'assenza del sostegno familiare a causa del pericolo di contagio ad aumentare stress ansie e paure.

Proprio lavorando in sinergia con gli infermieri il Coordinatore ha condiviso le stesse riflessioni e gli stessi dubbi promuovendo il lavoro in team, divenendo responsabili della sicurezza personale l'uno dell'altro e sostenendosi nella reciproca capacità di affrontare circostanze avverse. Sfruttiamo questa occasione per essere migliori, è l'occasione per capire che il diverso non esiste ma vive dentro di noi e ha le nostre stesse paure e corre i nostri stessi rischi. Il problema oggettivo del "coronavirus" diventa problema soggettivo in relazione al vissuto psicologico, alle emozioni e paure che il tema suscita nelle diverse persone.

La "percezione del rischio" può essere distorta e amplificata sino a portare a condizioni di panico che, non solo sono quasi sempre del tutto ingiustificate, ma aumentano il rischio perché portano a comportamenti meno razionali e ad un abbassamento delle difese meccaniche ed anche biologiche dell'organismo.

Spesso noi operatori siamo stati definiti come Angeli, ma "non siamo angeli, né eroi, ma professionisti ai quali piace il proprio lavoro", 'Linfa vitale' per la nostra sopravvivenza".

Confortare i pazienti, ascoltare le loro voci senza avere la possibilità di percepire un contatto semplice come tenere la mano, ma una comunicazione solo verbale con dovute

distanze ed adeguati DPI. La difficoltà tempistica di voler assistere i pazienti nel miglior modo possibile sostenerli senza tralasciare nulla.

Momenti di difficoltà accompagnati da momenti di estrema gioia nell'osservare un paziente negativizzato che esprimere la sua felicità attraverso un pianto liberatorio e trovarti a trattenere le lacrime perché non puoi asciugarle con guanti infetti.

Una diagnosi clinica e una gestione corretta del paziente non possono prescindere da un professionista in grado di mantenere un equilibrato assetto emotivo, che è alla base della comunicazione e della presa in carico del paziente. I professionisti sono uomini e donne con un'Anima che ride e piange come tutti.

Daniel Susskind, docente di economia presso il Balliol College di Oxford, da anni dice: *"Il lavoro non è solo uno stipendio. Nelle nostre società, il lavoro è un obiettivo di vita poiché normalmente usiamo gran parte del nostro tempo lavorando. Per cui la prospettiva di perdere quel centro significa insicurezza ed ansia su più livelli"*.

Trauma collettivo e processi di resilienza nella pandemia

Il termine "trauma collettivo" è stato usato per descrivere l'impatto che questa pandemia mondiale ha avuto su milioni di persone. Una pandemia è una crisi, una crisi che può essere traumatizzante sia per coloro che sono direttamente esposti (persone che si ammalano, familiari dei malati, persone che perdono il lavoro, ecc.) sia per coloro che si trovano a fronteggiare le conseguenze della pandemia (personale sanitario, pubblici amministratori, decisori). Lo sconvolgimento che una crisi sanitaria diffusa comporta può essere traumatico. Una situazione che suscita traumi psicologici «viola le idee e le aspettative familiari sul mondo di un individuo o di una società, facendoli sprofondare in uno stato di estrema confusione e incertezza» (Aydin, 2017).

Dal momento che è l'intera comunità ad essere colpita, si può parlare di trauma collettivo: *“un evento catastrofico in grado di lacerare il tessuto della società e di scatenare reazioni psicologiche in tutta la comunità”* (Hirschberger, 2018). L'evento diviene poi parte integrante della memoria collettiva, finendo col tramandarsi spesso lungo le generazioni. Non è assurdo ipotizzare che l'emergenza COVID diventi parte della nostra storia e che i suoi effetti possano durare a lungo e protrarsi anche oltre chi sta vivendo questo periodo in prima persona. L'impatto è di intensità non ordinaria e coinvolge interi gruppi di persone, comunità o società. Oltre alle reazioni emotive di angoscia e alle conseguenze negative sulla vita delle persone, può comportare una trasformazione nell'intero tessuto di una comunità (Erikson, 1976).

La sfida che ci aspetta è quella di aiutare le persone a sviluppare le capacità e le competenze in questo cambiamento globale e sperare che questa guerra finisca.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

<https://altems.unicatt.it/altems-report14.pdf>

https://www.anmdo.org/wp-content/uploads/2021/11/OSPEDALE_3_21_LR-3.pdf

<https://www.bfm.unito.it/it/covid-19-risorse>

<https://www.dors.it/page.php?idarticolo=3548>

<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gestione-stress-operatori>

<https://www.gaslini.org/wp-content/uploads/2020/06/Indagine-Irccs-Gaslini.pdf>

<https://www.nurse24.it/dossier/covid19/come-gestire-stress-lavoro-correlato-negli-operatori-sanitari.html>

<https://www.pphc.it/stress-ansia-burn-out>

<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5594517.pdf>

Dott.ssa Monica Del Vecchio, Coordinatore Infermieristico Reparto Medicina Covid, Casa di Cura Città di Roma

Per la corrispondenza:
delvecchiomoni@gmail.com

Aspetti organizzativi nel Reparto Terapia Intensiva COVID-19

D. Alvisini

Il 12 gennaio 2020, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha confermato la scoperta di un nuovo coronavirus, causa di un'infezione polmonare che aveva colpito diversi abitanti della città di Wuhan, nella provincia cinese dell'Hubei, il cui caso era stato portato all'attenzione dell'OMS il 31 dicembre 2019.

Al 3 gennaio 2022 sono stati registrati 12.134.451 casi positivi, 151.296 deceduti, rendendo l'Italia il 10° Paese al mondo e il 6° in Europa per numero di casi totali, il 9° Paese al mondo e il 3° in Europa per numero assoluto di decessi, il 64° Paese al mondo per casi totali in rapporto alla popolazione e il 27° Paese per decessi in rapporto alla popolazione.

È da questi freddi numeri che inizio la mia presentazione di oggi sulla nostra esperienza con il COVID-19. Erano i primi di gennaio 2021, quando abbiamo iniziato ad allestire la "nostra" terapia intensiva a Città di Roma, ed in seguito i primi ricoveri. Un percorso difficile, affrontato con coraggio e dedizione, con l'ovvia paura iniziale di scontrarsi contro un nemico forte e per certi versi sconosciuto e nuovo. Molti di noi si sono dovuti reinventare, adattare.

La terapia Intensiva: cos'è

Con l'espressione Terapia Intensiva (da cui l'acronimo TI) in ambito ospedaliero si indica il reparto dell'ospedale dove vengono garantite cure più intense rispetto agli altri reparti, dedicate ai pazienti in condizioni più gravi. Le Terapie Intensive sono reparti normalmente presenti in quasi tutti gli ospedali; tuttavia, il numero dei posti in Terapia Intensiva è limitato e varia enormemente in base alla grandezza dell'ospedale. Quando tutti i posti in Terapia Intensiva di un dato ospedale sono

saturi, i pazienti in stato critico vengono in genere dirottati verso l'ospedale più vicino che dispone di posti intensivi vacanti. Qualora non siano disponibili posti, il paziente più critico ha un rischio maggiore di decesso: questo è il motivo per cui la recente pandemia da COVID-19 è così pericolosa dal punto di vista dell'organizzazione sanitaria, visto che l'infezione si è dimostrata purtroppo fin troppo capace nel saturare in fretta i posti in Terapia Intensiva disponibili.

Quali pazienti accoglie?

Il posto in Terapia Intensiva viene assegnato a pazienti con particolari stati di salute di media/alta gravità, quali ad esempio:

- pazienti che hanno bisogno di supporto delle funzioni vitali (respiratore meccanico, farmaci inotropi, ecc.);
- pazienti politraumatizzati (ad esempio in seguito a gravi incidenti stradali);
- pazienti con recente infarto del miocardio;
- pazienti con recente ictus cerebrale ischemico od emorragico;
- pazienti con insufficienza respiratoria grave;
- pazienti dopo recente intervento chirurgico maggiore con complicazioni;
- pazienti che necessitano di monitoraggio continuo e, se necessario, di intervento immediato.

Funzioni

Come intuibile, i posti in Terapia Intensiva sono fondamentali per mantenere in vita i pazienti che arrivano in ospedale in situazioni particolarmente critiche: non è purtroppo infatti raro che si verifichi il decesso del paziente in questo tipo di reparto. Per raggiungere lo scopo di

mantenere in vita i pazienti più critici, la Terapia Intensiva è caratterizzata da monitoraggio avanzato del paziente (7 giorni/7, 24 ore/24) e dall'uso di tecnologie particolarmente complesse e costose che supportano in primo luogo le funzioni respiratorie e cardiocircolatorie del soggetto.

Perché il COVID-19 rende spesso necessaria la Terapia Intensiva?

Una delle caratteristiche principali della pandemia da COVID-19 è l'alta percentuale di pazienti (circa il 10%) che vanno incontro ad una grave polmonite interstiziale bilaterale, con possibile progressione verso la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e l'insufficienza respiratoria grave: tale condizione necessita appunto del trasporto del paziente in Terapia Intensiva per sopravvivere.

Organizzazione

La Terapia Intensiva dispone normalmente - per ogni unità letto - di varie strumentazioni, tra cui:

- respiratore automatico;
- monitor multiparametrico;
- defibrillatore manuale;
- pompe infusionali;
- impianto d'aspirazione.

Nel reparto di Terapia Intensiva è garantita assistenza infermieristica specializzata in numero non inferiore ad una unità ogni due letti e di un medico, normalmente anestesista-rianimatore. Il reparto di Terapia Intensiva è generalmente costituito da un unico grande spazio di degenza in modo da poter garantire costantemente, da parte di tutto il personale, il controllo agevole di ciò che avviene nel reparto e la garanzia di immediati interventi al letto del paziente in caso di situazioni critiche. Negli ospedali più attrezzati esistono Terapie Intensive specializzate in un campo specifico, come ad esempio Traumatologia, Cardiologia, Neurologia e trapianti. In tutte le culture

mediche europee e nordamericane l'espressione "Terapia Intensiva" equivale ai termini "Rianimazione" o "Cure Intensive".

La struttura della nostra TI

La "nostra" Terapia Intensiva è accreditata per 10 posti letti; l'accesso è esclusivo dalla zona filtro/vestizione nella quale il personale, seguendo le procedure interne, procede alla vestizione/svestizione con gli appositi DPI necessari per l'ingresso nell'Unita Operativa.

All'interno troviamo 3 stanze con 2 letti ognuna, dotate ognuna di un armadio per approvvigionamento di materiale e carrello della terapia dedicato; un grande *open space* ospita altre tre unità di degenza e una stanza di isolamento al centro del quale troviamo la console a vetri dedicata al personale sanitario.

Ogni unità ovviamente è corredata da monitor, ventilatore, albero con pompe infusionali come abbiamo visto nel paragrafo precedente.

Il paziente Critico di COVID-19: accesso in TI

L'accesso presso il reparto di Terapia Intensiva avviene fondamentalmente attraverso due strade. La prima è attraverso la rete territoriale del 118, la seconda attraverso i reparti ordinari di degenza COVID della struttura Città di Roma.

Tali pazienti, dopo il ricovero, potrebbero presentare un aggravarsi dei sintomi, specialmente dal punto di vista respiratorio. Qui entra in gioco la Terapia Intensiva e la sua equipe, che una volta accettato il paziente in reparto procede con la monitoraggio invasiva della pressione, saturimetria, cateterizzazione e soprattutto migliorare gli scambi respiratori.

La ventilazione Niv-Cpap

La NIV (*Non Invasive Ventilation*) è un sistema ventilatorio di natura meccanica a pressione positiva che si sostituisce all'utente nelle varie fasi degli atti

respiratori; può essere nasale, facciale, total-face o a scafandro, a seconda delle esigenze e della tollerabilità. Il ruolo dell'Infermiere nella gestione della NIV è fondamentale, soprattutto nella fase del riconoscimento precoce di eventuali compromissioni degli scambi gassosi.

Monitoraggio e indicazioni pratiche

La Ventilazione Meccanica Non Invasiva (NIMV), altrimenti indicata come NIV o NPPV (*Non Invasive Positive Pressure Ventilation*) garantisce un supporto ventilatorio meccanico a pressione positiva che si avvale di diverse strategie ventilatorie.

Richiede un'interfaccia ventilatore-paziente costituita da diversi tipi di device, che comprendono:

- maschera nasale;
- maschera facciale;
- maschera total-face;
- casco o scafandro.

L'efficacia della NIV dipende in gran parte dalle competenze del personale infermieristico ben addestrato all'impiego di queste tecniche ventilatorie e con una solida esperienza in relazione a questo genere di pazienti.

Se correttamente applicata, riduce l'intubazione oro tracheale e la necessità della tracheostomia. Facilita anche lo svezzamento (*weaning*) dalla ventilazione meccanica invasiva.

La ventilazione meccanica non invasiva assicura, inoltre, un grado di efficacia simile a quello della ventilazione invasiva, ma è stata messa a punto allo scopo di evitare le complicazioni legate all'impiego di quest'ultima.

Un altro importante vantaggio è rappresentato dalla possibilità di evitare al paziente il *discomfort* del tubo endotracheale e i rischi ad esso connessi, come l'aumentata incidenza di polmonite

ventilatore associata (VAP), il prolungamento della permanenza in Terapia Intensiva e in ospedale o l'incremento della mortalità intraospedaliera.

Tra i potenziali svantaggi della NIV, invece, troviamo il disagio causato dall'interfaccia (alcune maschere mal posizionate o lasciate in sede troppo a lungo possono creare lesioni) o la possibilità che il supporto ventilatorio non sia sufficiente a raggiungere un risultato adeguato.

Da qui nasce la necessità di considerare l'efficacia della NIV in dipendenza del contesto operativo in cui è applicata. Un setting adeguato deve possedere dei requisiti di carattere organizzativo atti a garantire un buon risultato oltre che la qualità dell'assistenza.

Ventilazione non invasiva, quando utilizzarla

Requisiti essenziali per l'impiego della NIV possono essere la possibilità di effettuare un monitoraggio adeguato, la presenza di personale addestrato e motivato, la disponibilità del personale h24 e, infine, la possibilità di un rapido ricorso all'intubazione e alla ventilazione invasiva.

L'infermiere responsabile deve saper riconoscere i segni fondamentali di peggioramento di un'Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA), conoscere il funzionamento, l'utilizzo e i possibili inconvenienti dei dispositivi per la NIV e avere la capacità di interpretare i dati rilevati dal monitoraggio oltre che essere in grado di agire in modo adeguato in caso di fallimento. La stretta collaborazione medico-infermiere, l'identificazione precoce di segni e sintomi e il riconoscimento dell'evoluzione dello stato clinico del paziente contribuiscono a migliorare la qualità dell'assistenza erogata.

Indicazioni all'impiego della NIV

Le indicazioni alla NIV riportate in letteratura comprendono patologie come:

- IRA secondaria a riacutizzazione di BPCO:

nelle linee guida delle maggiori Società di settore (ATS, ERS, BTS, GOLD) la NIV è indicata come il gold-standard per il trattamento dell'IRA secondaria a riacutizzazione di BPCO;

- IRA secondaria ad edema polmonare acuto cardiogeno (EPAc): alcuni studi hanno dimostrato come l'utilizzo della pressione positiva continua (C-pap) sia in grado di ridurre la necessità di intubazione e, quindi, la permanenza dell'assistito in Terapia Intensiva;
- IRA di tipo ipossiémico, non cardiogena: in questo caso la raccomandazione delle maggiori Società di settore è quella di utilizzare la NIV con approccio strettamente individualizzato e in contesto che consenta un rapido passaggio alla ventilazione invasiva in caso di mancato miglioramento;
- altre indicazioni possono comprendere il paziente politraumatizzato, la sindrome da ipoventilazione dell'obeso, l'insufficienza respiratoria in pazienti con patologie neuromuscolari.

Controindicazioni all'impiego della NIV

La ventilazione non invasiva, invece, è controindicata nei seguenti casi:

- coma o stato neurologico gravemente compromesso;
- paziente non collaborante, agitato e confuso;
- necessità di proteggere le vie aeree, ostruzioni delle vie aeree superiori, secrezioni bronchiali importanti, impossibilità di eliminare le secrezioni;
- PNX, se non drenato;
- instabilità emodinamica e severe aritmie;
- anomalie anatomiche facciali congenite o seguite a traumi, recente trauma cranio- facciale;
- recente intervento chirurgico delle vie aeree superiori o del tratto gastrointestinale;
- vomito;
- epistassi;
- comorbilità severe.

Negli anni la NIV è diventata un presidio terapeutico ampiamente accessibile ai reparti di degenza ordinaria per assicurare sviluppi dal punto di vista della risposta ai bisogni della persona, ma diventa cruciale avere la possibilità di identificare a priori gli individui nei quali la NIV ha elevate probabilità di fallire, in maniera tale da decidere di gestire questi pazienti in reparti attrezzati (come le ICU), dove sia rapidamente e facilmente disponibile la ventilazione meccanica invasiva.

Fattori prognostici positivi all'utilizzo della NIV

- PaCO₂ elevata in presenza di ipossiémia moderata;
- pH 7,25-7,35;
- miglioramento di pH, PaO₂/FiO₂, PaCO₂ e frequenza respiratoria in un'ora e sensorio conservato.

Fattori prognostici negativi all'utilizzo della NIV

- elevato score fisiologico (APACHE II, SAPS II);
- presenza di polmonite;
- secrezioni abbondanti;
- edentulia (respirazione nasale);
- stato nutrizionale scadente;
- sensorio compromesso.

Tra le modalità ventilatorie quelle che più di tutte si sono affermate per l'utilizzo non invasivo sono la Pressione positiva Continua delle vie Aeree (C-PAP) e la Ventilazione a Supporto di Pressione (PSV) eventualmente associata ad applicazione di una Pressione Positiva di fine Espirazione Esterna (PEEP).

La C-PAP consiste nell'erogazione di una pressione positiva costante durante il ciclo respiratorio, mentre la PSV consiste nell'erogazione di una pressione superiore a quella di fine espirazione, che viene selezionata dall'operatore al fine di supportare i muscoli del paziente durante l'inspirazione.

La gestione infermieristica dei pazienti sottoposti a NIV

La gestione infermieristica della NIV in taluni casi risulta molto complessa in quanto si assiste frequentemente ad una marcata riduzione del grado di collaborazione del paziente conseguente proprio allo squilibrio dei gas nel sangue (ad es. aumento della pCO₂) per cui l'infermiere deve stare a stretto contatto con il paziente al fine di garantire l'efficacia del trattamento.

L'infermiere dedicato alla gestione della NIV deve:

- controllare lo stato di coscienza e di agitazione del paziente, avvalendosi anche di scale di valutazione;
- informare il paziente, spiegando la procedura;
- assicurarsi la collaborazione del paziente contribuendo a far accettare al meglio il presidio con la spiegazione dei vantaggi e sulle alternative più invasive;
- valutare la necessità di inserire un SNG per evitare la distensione gastrica ed eventuali episodi di vomito.

Dopo aver preparato il materiale occorrente, assemblato il circuito, acceso il ventilatore e impostato i parametri (in collaborazione con il medico), l'infermiere poggia inizialmente la maschera al viso del paziente (giusta maschera e di giusta misura) per permettere al paziente stesso di adattarsi. È responsabilità infermieristica ricordarsi di utilizzare protezioni (ad esempio, idrocolloidi) sui punti di maggior pressione (come naso e mento) per prevenire lesioni causate dalla camera pneumatica e, ove possibile, variare i tipi di maschera alternando i presidi.

La corretta adesione della maschera al viso è condizione indispensabile per evitare dispersioni di ossigeno e, di conseguenza, per il buon risultato del trattamento. Per fare questo, l'infermiere fissa la maschera con apposite cinghie adattando il tutto alla morfologia del viso di ogni singolo assistito,

con l'aiuto di spessori morbidi nei punti di maggior attrito. In questo frangente l'infermiere, in collaborazione con il medico, valuta la somministrazione di una blanda sedazione che contribuirà all'adattamento del paziente al sistema.

Il monitoraggio deve essere continuo. L'EGA dovrebbe essere eseguita dopo 1-2 ore di NIV e dopo 4-6 ore se la prima mostra solo lievi miglioramenti. Qualora non si verificassero dei miglioramenti significativi entro questo range temporale, si procederebbe a valutare la possibilità di una ventilazione invasiva.

Gli alti flussi o High Flow

I sistemi di somministrazione di ossigeno terapia ad alti flussi permettono di somministrare un flusso di ossigeno da 20 a 80 litri per minuto. È un flusso molto elevato che permette a questa modalità di offrire molti vantaggi al paziente con una insufficienza respiratoria di tipo 1 (o parziale) e cioè al paziente ipossiémico.

Un'altra applicazione frequente è l'applicazione al paziente che non ha indicazione ad intubazione e nella terapia palliativa. Questa modalità si eroga con degli apparecchi specifici e delle nasocannule apposite, con diametro maggiore rispetto alle nasocannule standard, che permettono di far passare flussi molto alti.

I vantaggi degli alti flussi sono tre:

- migliorano la clearance mucosa;
- erogano elevate quantità di O₂ a FiO₂ realmente titolabili;
- erogano una certa PEEP.

La clearance mucociliare

Flussi così elevati sparati nelle cavità nasali del paziente possono sembrare molto fastidiosi e in effetti lo sono. Gli alti flussi sono quindi dotati di umidificatore e riscaldatore per essere più confortevoli del paziente (i flussi di ossigeno disidratano le mucose e possono portare fino ad

espistassi). Ma oltre ad essere più confortevoli per il paziente il riscaldamento e l'umidificazione migliorano la clearance mucociliare delle vie aeree.

Le alte e le basse vie respiratorie in corso producono muco viscoso difficile da espettorare, gli alti flussi caldi ed umidificati rendono più fluido il muco, rompono eventuali tappi mucosi e permettono una migliore clearance delle vie aeree con l'espettorazione (o l'aspirazione) e la disostruzione le vie aeree.

Elevate quantità di ossigeno e FiO2 reali

La modalità standard di somministrazione a muro arriva a somministrare 15 litri al minuto con reservoir (non rebreathing - NRB mask).

Prendiamo un paziente con una polmonite che ha una frequenza respiratoria di 40 atti al minuto e prendiamo un tidal volume di 400 ml. Il flusso di aria che movimentata il paziente in un minuto (ventilazione minuto) sarà di 40 x 400 ml, e cioè 16 litri/minuto.

Con una normale maschera con reservoir non si andrà completamente incontro al bisogno del paziente e quindi si introdurrà oltre all'ossigeno puro una quantità non prevedibile di aria ambiente. In base alle caratteristiche del paziente, alla patologia, alla frequenza respiratoria e al tidal volume avremo una FiO2 che può essere sottostimato in maniera importante.

Con gli alti flussi, impostando per esempio il flusso a 30 litri/minuto, andremo completamente a soddisfare le esigenze del paziente che non introdurrà aria ambiente, garantendo che la FiO2 sia quella impostata fino a garantire il 100% di FiO2. Gli alti flussi soddisfano meglio la ventilazione minuto del paziente.

La PEEP

In letteratura i dati non sono uniformi ma si presume che erogando così alti flussi

al paziente si eroghi anche una certa PEEP, pressione di fine espirazione. Questa PEEP non è quantificabile e varia da 1 a 8 cmH2O a seconda della fisiologia del paziente.

Per erogare la PEEP la bocca del paziente deve essere mantenuta chiusa dal paziente.

Se il paziente ha bisogno di una PEEP elevata e quantificabile dobbiamo passare alla CPAP. Ma se il paziente ha una insufficienza respiratoria di tipo 1 e non tollera la maschera o non ha grandi esigenze di PEEP gli alti flussi sono un metodo efficace.

Gli alti flussi non sono un modo adeguato per ventilare un paziente che necessita di ventilazione (BPCO esacerbata con insufficienza respiratoria ipercapnica) ma possono aiutare la clearance della CO2 nello spazio morto e rendere la ventilazione un poco più efficace.

Gli alti flussi non sono un modo adeguato per ventilare un paziente che necessita di ventilazione (BPCO esacerbata con insufficienza respiratoria ipercapnica) ma possono aiutare la clearance della CO2 nello spazio morto e rendere la ventilazione un poco più efficace

Pronazione del paziente critico in Terapia Intensiva

La mobilitazione del paziente ricoverato in Terapia Intensiva rappresenta un importante aspetto sia della gestione clinica che di quella infermieristica. Una delle posizioni utilizzate in caso di severe insufficienze respiratorie (ARDS) è la postura prona, ovvero l'esposizione dell'intera superficie dorsale del corpo e la pronazione del paziente attraverso un movimento rotatorio secondo l'asse longitudinale dello stesso.

L'utilizzo della postura prona in Terapia Intensiva viene dedicata ai pazienti con insufficienza respiratoria acuta e viene

adottata per migliorare l'ossigenazione e favorire il drenaggio delle secrezioni.

Le evidenze scientifiche dimostrano come nei pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta, quando pronati, si assiste ad un miglioramento dei parametri emogasanalitici e, al ritorno in posizione supina, ad un miglioramento della compliance toraco/polmonare e dell'ossigenazione rispetto al periodo precedente la pronazione.

I meccanismi fisiopatologici sottostanti non sono tutt'ora del tutto chiari, ma pare che l'aumento dell'ossigenazione possa essere spiegato da una variazione regionale della ventilazione/perfusione che si è riscontrata essere più uniformemente distribuita tra le regioni polmonari dorsali e ventrali in posizione prona.

Tutti questi aspetti suggeriscono che la postura prona possa modificare l'evoluzione dell'insufficienza respiratoria incidendo su mortalità, frequenza e durata di altre disfunzioni d'organo e quindi sulla durata della degenza in Terapia Intensiva.

Indicazioni alla pronazione del paziente

Alla luce di questi aspetti, le indicazioni alla pronazione del paziente sono grave ipossiemia, inadeguata ossigenazione, insufficienza respiratoria refrattaria alla ventilazione meccanica e ARDS.

In tutti questi gruppi di pazienti, l'obiettivo è quello di reclutare un maggior numero di alveoli precedentemente esclusi, ridistribuire l'acqua extravascolare, mobilizzare le secrezioni, migliorare gli scambi gassosi, facilitare lo svezzamento dalla ventilazione meccanica, migliorare l'ossigenazione del 70-80% dei pazienti con ARDS e diminuire il tasso di mortalità.

Controindicazioni alla pronazione del paziente

Tuttavia, come per ogni procedura, la pronazione possiede delle controindicazioni, che si possono suddividere in:

- Relative: instabilità emodinamica, emottisi, tracheostomia recente, grave obesità, recente arresto cardiaco;
- Assolute: trauma facciale, ipertensione endocranica, ischemia addominale, instabilità al rachide cervicale.

Pronazione ed integrità cutanea

Uno dei molteplici aspetti da tenere in considerazione quando si prona un paziente è la protezione della sua integrità cutanea, in quanto questa particolare postura da un lato annulla la pressione esercitata dal piano di giacenza su tutta la superficie dorsale del corpo, contribuendo alla prevenzione ed alla cura delle lesioni da pressione a carico delle zone solitamente più a rischio (calcagni, sacro, gomiti, scapole, occipite), mentre dall'altro espone alcune zone della superficie ventrale del corpo normalmente non a rischio di lesioni (creste iliache, seno/sterno, ginocchia e gli zigomi in base alla posizione del volto), alla possibilità di insorgenza di piaghe da decubito.

Oltre alla diminuzione del rischio di lesioni da decubito nei distretti solitamente interessati, il cambiamento frequente di postura si è rivelato molto efficace anche per la prevenzione di retrazioni tendinee, muscolari e danni alle strutture articolari, in quanto un paziente lasciato a lungo nella medesima posizione può sviluppare contratture e/o anchilosi alle articolazioni che potrebbero condizionare la ripresa dell'attività motoria una volta superata la fase acuta. Per questo motivo durante la mobilizzazione del paziente critico è necessario porre molta attenzione ad evitare movimenti impropri degli arti e posizioni scorrette che potrebbero causare danni a carico del sistema vascolare e/o microtraumatismi articolari. In particolare, una maggiore attenzione deve essere riservata alla mobilizzazione dei pazienti sedati e curarizzati, in quanto non hanno reazioni di nessun tipo e non possono segnalare lo stress; per questo motivo i

movimenti vanno eseguiti con delicatezza e rispettando la conformazione anatomica.

Infine, un aspetto che non deve essere sottovalutato, è rappresentato dalla reazione emotiva del familiare, soprattutto in strutture che adottano la politica delle Terapie Intensive aperte.

L'infermiere avrà quindi il compito di informare su quale procedura si andrà ad effettuare, ma soprattutto su quali sono gli effetti e le complicanze (come l'edema al volto alla ri-supinazione), in modo tale da rendere anche il familiare partecipe del piano di cura del paziente.

Procedura di pronazione del paziente

Per quanto concerne le manovre di pronazione, queste devono essere sempre effettuate in condizioni di sicurezza, con adeguato personale e monitoraggio. Una volta decisi i movimenti da eseguire, si valuterà il numero di persone necessario ad effettuare l'intervento.

- preparazione del paziente e del materiale;
- esecuzione delle attività medico-infermieristiche non eseguibili in posizione prona;
- informazione del paziente contattabile e valutazione sulla necessità di sedare il paziente o supplementare la sedazione;
- verifica della tenuta dei cerotti (e loro cambio se necessario) in modo da ottenere un ottimo ancoraggio alla cute e la stabilità durante la rotazione;
- verifica che ciascuno dei deflussori, tubi, drenaggi, siano sufficientemente lunghi da consentire la rotazione del paziente; in caso contrario organizzare il prolungamento di quelli indispensabili o disconnettere temporaneamente quelli non indispensabili;
- è preferibile non disconnettere il paziente dal ventilatore durante la manovra e si consiglia di mantenere almeno un sistema di monitoraggio;
- pulizia e chiusura degli occhi per non

incorrere in danni della cornea e/o della congiuntiva;

- svuotare lo stomaco (se il paziente ha in corso una nutrizione enterale) per evitare episodi di vomito durante la procedura. Una volta eseguita, la nutrizione enterale può essere proseguita;
- aspirare le secrezioni bronchiali;
- preparazione dei presidi/supporti utili al posizionamento del paziente al termine della rotazione;
- scelta del numero di persone necessarie per eseguire la manovra di rotazione in base al paziente (peso, drenaggi, CVC, ecc.) e dal tipo di superficie (alcuni tipi di letto permettono la pronazione con soli 3 operatori);
- rotazione del paziente in quattro tempi:
 1. allineare il paziente sul letto con le braccia lungo i fianchi;
 2. spostare il paziente sul bordo del letto controlateralmente al senso di rotazione;
 3. iniziare la rotazione sollevando leggermente il tronco e il bacino per consentire il passaggio del braccio che si trova tra il corpo del paziente ed il piano di giacenza;
 4. recuperare il braccio e completare la rotazione coricando il paziente in posizione prona;
- posizionamento del paziente con dei presidi da posizionare uno sotto la testa, uno a livello del manubrio dello sterno e uno a livello delle creste iliache. I presidi devono essere morbidi e di circa 15/20 cm di altezza;
- ripristinare il monitoraggio preesistente e ricollegare tutte le vie e i drenaggi precedentemente disconnessi.

Durante questa procedura vanno adottati alcuni particolari accorgimenti:

- la cannula tracheale non deve mai poggiare sul materasso;
- l'orecchio appoggiato non deve essere piegato;
- i genitali devono essere sempre ben posizionati.

Il monitoraggio del paziente in TI

Per monitoraggio si intende la registrazione in modo continuativo e in tempo reale dei dati relativi ai parametri vitali del paziente.

L'infermiere deve essere in grado di conoscere le apparecchiature che usa, conoscere le modalità di rilievo dei parametri vitali, correlare i dati rilevati alle condizioni cliniche del paziente, interpretare i dati, verificandone l'attendibilità, valutare l'opportuna frequenza di rilevazione dei dati in base alla criticità/complessità assistenziale del paziente, pianificando il lavoro. Gli scopi del monitoraggio sono:

1. permettere una visione globale dello stato del paziente;
2. segnalare precocemente l'insorgenza di eventi patologici;
3. ottenere informazioni per la migliore scelta assistenziale e terapeutica e verificarne la corretta applicazione.

I monitoraggi che possiamo utilizzare, durante la nostra attività professionale, sono:

- Monitoraggio E.C.G. in continuo
- Monitoraggio della pressione arteriosa (P.A.) con metodica invasiva o non invasiva
- Monitoraggio della pressione venosa centrale (P.V.C.)
- Monitoraggio emodinamico con catetere di Swan – Ganz
- Monitoraggio respiratorio:
 - paO₂
 - paCO₂
 - Ossimetria
 - Capnometria
- Monitoraggio della temperatura corporea
- Monitoraggio della diuresi
- Monitoraggio neurologico
- Monitoraggio della pressione intracranica (P.I.C.).

Il monitoraggio ECG continuo

Il monitoraggio ECG continuo permette la visualizzazione costante dell'attività elettrica cardiaca. Si effettua mediante l'uso di monitor collegati alla persona attraverso cavi elettrici e elettrodi posti sul torace che, grazie a un sistema di filtraggio e amplificazione, permettono la costante visualizzazione di:

- Frequenza cardiaca (F.C.)
- Ritmo cardiaco.

La tecnica di monitoraggio E.C.G. più completa è quella a 12 derivazioni ma è anche la meno pratica, in quanto richiede un eccessivo numero di cavi e elettrodi. Solitamente, infatti, si usano tre elettrodi da posizionare come illustrato di seguito, privilegiando le prominente ossee al fine di prevenire al massimo artefatti da movimento del paziente: l'elettrodo rosso deve essere posto al di sotto della clavicola destra, sulla linea medio-claveare, l'elettrodo giallo deve essere posto al di sotto della clavicola sinistra, sulla linea medio-claveare, l'elettrodo verde deve essere posizionato tra il VI° e il VII° spazio intercostale, sulla linea medio-claveare sinistra.

Se durante il monitoraggio compaiono anomalie, si deve:

- controllare lo stato del paziente;
- verificare l'attendibilità del dato (elettrodi staccati, cavi lesionati ...), correlando il dato agli altri parametri riportati sul monitor;
- avvisare il medico e effettuare un tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni.

Il monitoraggio della pressione arteriosa

Il monitoraggio della pressione arteriosa può essere eseguito con metodica invasiva e non invasiva. I metodi non invasivi prevedono l'uso di un bracciale pneumatico che, a intervalli pre-impostati dal professionista sanitario, è in grado di rilevare la pressione arteriosa, visualizzandolo poi sul monitor. Quando, però, la criticità del

paziente è di particolare gravità può essere necessario ricorrere a una metodica invasiva.

Questo tipo di monitoraggio è necessario, quando:

- la persona è emodinamicamente instabile;
- vi è necessità di valutare le reazioni alla terapia impostata;
- vi è la necessità di valutare altri tipi di valori pressori (es. pressione di perfusione cerebrale);
- vi è la necessità di monitorizzare i valori emogasanalitici;
- non vi è la possibilità di utilizzare metodiche non invasive (persone amputate, ingessate...).

Il metodo invasivo prevede l'incannulamento arterioso mediante una cannula arteriosa che viene connessa a un sistema di trasduzione collegato al monitor. Sul monitor troveremo, quindi, sia l'onda pressoria che il suo valore numerico. Le arterie più comunemente incannulate e utilizzate nel monitoraggio invasivo sono:

- arteria radiale: è la più usata perché permette alla persona massima libertà di movimento e anche in quanto offre la possibilità di verificare la perfusione della mano mediante il test di Allen;
- arteria femorale;
- arteria pedidia;
- arteria omerale e ascellare.

Tecniche e materiali per l'incannulamento arterioso

- materiale per campo sterile (telini, guanti, maschera, cuffia, camice);
- catetere arterioso;
- disinfettanti;
- siringhe;
- garze sterili;
- ferri chirurgici;
- anestetico locale;
- filo di sutura;
- set arterioso (soluzione fisiologica in sacca, sacca a pressione -in cui deve

essere inserita la sacca di fisiologica-, deflussore, rubinetto a tre vie già collocato sul trasduttore che ne consente l'azzeramento, sistema di lavaggio).

Il circuito, prima di essere collegato, deve essere completamente lavato e riempito di soluzione fisiologica, assicurandosi che non vi siano bolle d'aria, causa di gravi aritmie e arresto cardiaco. Ogni tre ore circa, e ogni volta che sia necessario (onda smorzata, reflusso di sangue), controllare il gonfiaggio della sacca. Le metodiche per l'incannulamento arterioso sono:

- metodo percutaneo (metodo di Seldinger). Si utilizza un catetere arterioso e una guida sulla quale viene fatto scorrere il catetere stesso. La cannula viene fissata alla cute mediante punti di sutura;
- metodo chirurgico, usato molto raramente e solo nei casi in cui il metodo percutaneo non è possibile (es. bambini).

Le complicanze che possono insorgere sono:

- ischemia;
- occlusione dell'arteria;
- formazione di trombi;
- infezione;
- ematoma;
- emorragie/dissanguamento per connessione accidentale. È importante per prevenire questa complicanza valutare la tenuta del sistema (rubinetti e raccordi).

Dopo aver incannulato l'arteria e dopo averla connessa al sistema di trasduzione/lavaggio, è necessario procedere all'azzeramento. L'azzeramento, altro non è che una definizione di un punto di riferimento tra la pressione atmosferica (valore fisso) e la pressione arteriosa (valore variabile), sfruttando la collocazione del trasduttore su un punto preciso detto asse flebostatico. Per effettuare l'azzeramento si deve:

1. porre il trasduttore a livello della linea che interseca il IV° spazio intercostale con la linea ascellare media del paziente (asse flebo statico);
2. aprire il rubinetto del trasduttore, mettendo in collegamento l'aria ambiente con il trasduttore;
3. premere il tasto zero sul monitor;
4. attendere il messaggio dell'avvenuto azzeramento;
5. richiudere il rubinetto e osservare il valore che compare sul monitor.

L'azzeramento deve essere effettuato ogni volta che la persona cambia posizione. È importante che il trasduttore venga posizionato in corrispondenza del punto detto asse flebostatico, in quanto, se è posto al di sopra di questo punto avremo valori inferiori a quelli reali, se, invece, è posto al di sotto, vedremo valori più bassi di quelli reali. Al fine di valutare il buon funzionamento del sistema di monitoraggio arterioso si può effettuare il test dell'onda quadra. Questo test consiste nell'aprire il sistema di lavaggio rapido e valutare la morfologia dell'onda che comparirà sul monitor. Lo smorzamento ottimale si ha se vi è la presenza di una o due oscillazioni.

Il monitoraggio della pressione venosa centrale

Questo monitoraggio avviene mediante l'introduzione di un catetere venoso centrale (C.V.C.) a livello delle grandi vene intratoraciche (vena cava superiore e inferiore, atrio destro). La pressione che andiamo così a rilevare è la pressione dell'atrio e del ventricolo destro al termine della diastole, e ci riferisce la capacità del ventricolo stesso di iniettare sangue in arteria polmonare. I valori di riferimento della P.V.C. sono di 5-12 cm H₂O e 1-7 mmHg.

Materiali e metodi

- materiale per campo sterile (telini, guanti, maschera, cuffia, camice);
- catetere venoso;

- disinfettanti;
- siringhe;
- garze sterili;
- ferri chirurgici;
- anestetico locale;
- filo di sutura;
- set venoso (soluzione fisiologica in sacca, sacca a pressione -in cui deve essere inserita la sacca di fisiologica -, deflussore, rubinetto a tre vie già collocato sul trasduttore che ne consente l'azzeramento, sistema di lavaggio).

La preparazione della persona prevede:

1. informazione sulla manovra a cui, la persona, verrà sottoposta
2. liberare la zona di venipuntura e introduzione,
3. eseguire eventuale tricotomia,
4. monitorare i parametri vitali e il tracciato E.C.G. (specialmente durante l'inserimento, in quanto la manovra può provocare gravi aritmie);
5. posizionare il paziente in base all'accesso venoso scelto:
 - vena giugulare interna e esterna: la persona deve essere messa in posizione supina, con le braccia distese lungo il corpo, posizionare eventuale supporto sotto le spalle, ruotare la testa sul lato opposto alla venipuntura, mettere la persona in lieve Trendelenburg;
 - vena succlavia: la persona deve essere posizionata supina, con eventuale spessore lungo la colonna vertebrale, il braccio omolaterale viene disteso lungo il fianco e, se necessario, leggermente trazione;
 - vena femorale: paziente supina e arto inferiore abdotto e extra ruotato;
 - vena basilica: paziente supino e supinazione dell'arto superiore.

Il metodo usato per l'inserimento è quello con metodica Seldinger. Una volta punta una vena di accesso, si introduce una guida metallica su cui viene fatto scorrere un dilatatore, per ampliare il foro di ingresso, e poi viene introdotto il catetere stesso. Se si utilizzano C.V.C polilumi, la via da connettere al circuito di trasduzione della P.V.C. è quella distale.

Valori di P.V.C. elevati possono indicare:

- aumento della massa sanguigna;
- aumento del ritorno venoso per incremento della massa circolante o per costrizione del distretto vascolare;
- insufficienza ventricolare destra;
- valvulopatia tricuspide o polmonare;
- aumento delle resistenze del circolo polmonare.

Valori di P.V.C. inferiori possono indicare:

- ipovolemia;
- vasodilatazione venosa.

Emogasanalisi arteriosa e interpretazione dei valori

L'emogasanalisi (Ega) è un prelievo di sangue arterioso che si effettua attraverso la puntura di un'arteria, comunemente l'arteria radiale, brachiale o femorale, e che è in grado di fornire dettagli indispensabili per l'inquadramento della condizione clinica dell'assistito. Tutto questo passa dalla corretta interpretazione dei valori, singoli e in rapporto gli uni con gli altri.

Il campione ematico viene poi analizzato da un'apposita macchina (emogasanalizzatore) in grado di fotografarci, in pochissimi minuti, le condizioni del paziente.

Si tratta di un esame che può essere fatto di routine, ma più frequentemente viene fatto se la persona è critica, instabile o con difficoltà respiratoria.

I risultati di questo prelievo permettono di valutare:

- la ventilazione;
- il metabolismo;
- l'emoglobina;
- gli elettroliti.

L'Italian Resuscitation Council (IRC) nelle Linee Guida dell'ALS indica 6 step fondamentali da percorrere quando si esegue un'Ega:

1. valutare il paziente;
2. valutare l'ossigenazione (pO₂);
3. valutare il pH;
4. valutare l'anidride carbonica (pCO₂);
5. valutare il bicarbonato (HCO₃);
6. valutare il compenso atteso.

L'Ega ci fornisce diversi valori, ognuno dei quali dà un'indicazione sullo stato di salute attuale del paziente. Come indicato dalle Linee Guida IRC, il primo passo da fare è quello di valutare il paziente:

- controllare la sua frequenza respiratoria: è tachipnoico? Bradipnoico? Dispnoico?
- valutare la dinamica respiratoria: il respiro è superficiale o riesce ad effettuare respiri profondi? Gli emitoraci si alzano in maniera simmetrica? Respira "di pancia"?
- guardare il paziente: è visibilmente affaticato? Ha un respiro "sbuffante"? Ha difficoltà a trovare una posizione confortevole?

Solo dopo aver osservato la persona che abbiamo davanti possiamo procedere ed eseguire il prelievo arterioso. Il cosiddetto "colpo d'occhio" è fondamentale per capire in pochi secondi come stia davvero il nostro paziente. Un paziente affetto da BPCO potrà avere valori dell'Ega che non rispecchiano i parametri fisiologici e di benessere, ma potrà aver sviluppato una situazione di compenso tale da farlo ventilare adeguatamente anche con scambi gassosi anomali.

Parametri FiO2 emogasanalisi

È importante ricordare che ogni volta che si sviluppa il prelievo arterioso, alla macchina deve essere indicato il valore della FiO2, che ci permetterà di valutare se i parametri ottenuti sono adeguati se rapportati al valore di FiO2 somministrata.

La FiO2 (flusso inspiratorio di O2) indica la percentuale di O2 presente; in aria ambiente la FiO2 è al 21%. Ogni litro/min di O2 aggiunge il 3-4% di FiO2 alla concentrazione di O2, per cui: un flusso di 1Lt/min ad esempio garantisce una FiO2 al 24%, un flusso di 2 lt/min una FiO2 al 28%, e così via.

Le cannule nasali (chiamate comunemente occhialini) sono efficaci fino ad un'erogazione di 6 lt/min e rispettano la proporzione sopraindicata.

La maschera di Venturi, invece, ha il vantaggio di poter impostare la FiO2 desiderata, che può andare da 24%, 28%, 35%, 40% fino a 50%. Per raggiungere queste percentuali è necessario che sia associata, contemporaneamente, una corretta quantità di O2 (Tab. 1).

Quantità O2	Percentuale di FiO2
2lt/min	FiO2 24%
4 lt/min	FiO2 28%
6 lt/min	FiO2 31%
8 lt/min	FiO2 35%
10 lt/min	FiO2 40%
12 lt/min	FiO2 50%

Tab. 1. O2 e relative percentuali di FiO2.

L'Ega, oltre a permetterci di avere un valore più attendibile della saturazione di O2 rispetto al pulsossimetro (basti pensare la paziente con una vasocostrizione periferica), ci fornisce i seguenti parametri:

1. Ossigenazione e scambi respiratori:

- PaO2
 - PaCO2
2. Equilibrio acido base
 - pH
 3. Stato metabolico
 - HCO3

I valori dell'emogasanalisi PaO2

PaO2

La PaO2 è la pressione parziale arteriosa di O2 nel sangue. Si esprime in mmHg e il valore ottimale si attesta fra 80 e 100 mmHg. Questo valore si modifica all'aumentare dell'età, per cui vi è una progressiva e fisiologica riduzione. In un giovane, la PaO2 si attesta normalmente, in aria ambiente, sui 95-100 mmHg.

Rapporto P/F

Il rapporto P/F è il rapporto tra PaO2 e FiO2 ed è indice della respirazione alveolare: $P/F = PaO2/FiO2$. In un paziente sano il valore si attesta su 450. Un P/F superiore a 350 è considerarsi normale; inferiore a 200, invece, è indice di insufficienza respiratoria.

Il pH

Il pH indica l'equilibrio acido base. Il valore normale del pH è tra 7,35 e 7,45. Se il pH è:

- <7,35, si parla di acidosi
- >7,45 si parla di alcalosi

PaCO2

La PaCO2 è la pressione parziale di anidride carbonica. Si misura in mmHg e il valore ottimale si attesta fra 35 e 45 mmHg. Se la paCO2 è:

- <35, si parla di alcalosi respiratoria
- >45, si parla di acidosi respiratoria

HCO3

Con HCO3 si indicano i bicarbonati, il valore ottimale dei quali si attesta tra 22–26 Mmol/l (millimoli per litro). Se gli HCO3:

- <22, si parla di acidosi metabolica
- >26, si parla di alcalosi metabolica

BE

I BE sono un parametro che valuta l'eccesso di basi. Il valore di riferimento si attesta tra -2 e +2 mmol/l. Quando questo valore diventa negativo significa che c'è una carenza di basi e che il paziente si trova in una condizione di acidosi metabolica.

È un valore che viene utilizzato per scegliere il trattamento adeguato per il paziente in acidosi.

Elettroliti

L'Ega valuta anche gli elettroliti. Questi sono misurabili anche con un normale prelievo ematico venoso, ma l'Ega ha sicuramente il vantaggio di essere più immediato e veloce. In particolare, misura:

- sodio: il valore ottimale è 135-145 mEq/l
- potassio: 3,5 - 5 mEq/l
- calcio: 8,5 - 10,5 mEq/l
- cloro: 95 - 105 mEq/l

Il controllo degli elettroliti con l'Ega è particolarmente importante nel paziente dializzato. Il trattamento dialitico comporta infatti un'importante variazione degli elettroliti nel sangue; per questo motivo è importante effettuare controlli durante il trattamento per evidenziare tempestivamente delle anomalie.

I lattati

Infine, l'Ega è in grado di misurare i lattati, il cui valore normale è < 4 mEq/l. L'acido lattico è prodotto dal metabolismo cellulare; in condizioni di ipossia le cellule possono utilizzare una produzione di energia

meno efficiente causando una produzione eccessiva o una scarsa eliminazione dei lattati.

I valori del pH e della paCO₂ sono strettamente correlati. Se presi in esame in associazione forniscono un'indicazione delle condizioni del paziente (Tab. 2).

Valori dell'Ega e condizioni dell'assistito

L'acidosi respiratoria (pH basso e aumento della paCO₂) è comunemente causata da:

- polmonite
- BPCO
- depressione dei centri respiratori secondaria a intossicazione da oppiacei o benzodiazepine
- ostruzione delle vie aeree (ad es. PNX). Il paziente può presentarsi con una frequenza respiratoria bassa, disorientato o soporoso e può lamentare cefalea.

L'acidosi metabolica (basso pH e bassa paCO₂) è invece comunemente causata da:

- diabete
- insufficienza renale
- intossicazione da alcol
- una perdita anomala di bicarbonato (diarrea, vomito, chetoacidosi diabetica, metabolismo aumentato, digiuno prolungato).

Il paziente si presenta soporoso fino allo stato di coma, iperventila al fine di compensare e può essere astenico.

Condizioni del paziente	Rapporto pH/ paCO₂
Acidosi metabolica	pH<7,35 / paCO ₂ <35
Acidosi respiratoria	pH<7,35 / paCO ₂ >45
Alcalosi respiratoria	pH>7,45 / paCO ₂ <35
Alcalosi metabolica	pH>7,45 / paCO ₂ >45

Tab. 2. Correlazione tra valori pH/paCO₂ e condizioni paziente.

L'alcalosi respiratoria (aumento del pH e riduzione della paCO_2) è causata da:

- esercizio fisico severo, ipossia o anossia, iperventilazione
- dolore o stress
- trauma cerebrale
- danni del centro del respiro (meningite, encefalite)
- febbre
- overdose da farmaci.

Il paziente è tachipnoico, con lo stato di coscienza alterato e può presentare convulsioni.

L'alcalosi metabolica (pH alto e paCO_2 alta) è causata invece da:

- vomito protratto
- ipocaliemia
- cirrosi
- riassorbimento di bicarbonato (uso di diuretici, vomito, ritenzione di sodio)
- eccessiva ingestione di alcali (bicarbonato di sodio).

Il paziente si presenta bradipnoico e con un respiro superficiale. Ha vertigini, ipertono muscolare, è irritabile e disorientato.

Umanizzazione del lavoro nella terapia intensiva COVID

In questi lunghi mesi di emergenza sanitaria ci siamo abituati a sentire quotidianamente termini come terapia intensiva, intubazione, casco-CPAP, e abbiamo visto immagini dei reparti e dei numerosi macchinari che permettono di tenere in vita i pazienti. C'è però un lato umano da enfatizzare: l'impegno quotidiano con il paziente di medici e infermieri per sopperire alla mancanza del contatto e delle visite dei parenti.

Se nella prima ondata pandemica, che ha travolto l'Italia da febbraio 2020, si affrontava una malattia ignota e si era concentrati quasi esclusivamente sulla parte clinica, oggi, definiti i protocolli terapeutici,

si può prestare maggiore attenzione all'umanizzazione delle cure.

Con l'avvento della pandemia COVID-19, le limitazioni necessarie al contenimento della diffusione del virus hanno reso inevitabile l'interruzione degli incontri in presenza tra medico-psicologo-caregiver-paziente. Alla drammaticità dell'isolamento dei pazienti si è aggiunta l'altrettanto difficile condizione dei familiari, costretti dalla situazione a vivere a distanza la malattia del proprio caro, relegati anch'essi, quindi, in un isolamento carico di angoscia e di senso di impotenza. Da qui la necessità di enfatizzare l'umanizzazione della cura per cercare di sopperire alla mancanza di "contatto" e delle visite da parte dei parenti attraverso l'uso di strumentazione tecnologica.

Ogni paziente ricoverato, ed in stato di coscienza, riceve la password del wifi interno grazie alla quale con il proprio smartphone può rimanere in contatto con i propri familiari. Inoltre il reparto stesso è dotato di un proprio smartphone dedicato attraverso il quale è possibile effettuare videochiamate ai parenti dei degenti.

Due volte al giorno, inoltre, i familiari possono chiamare in reparto per avere un confronto diretto con gli Anestesisti sulle condizioni cliniche dei propri familiari.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

AGENAS. Portale Covid-19. www.agenas.gov.it/covid19/.

Angeletti S, Rignanese M. Covid-19. Procedura della pronazione del paziente. Tecnica, effetti e ruolo infermieristico. *Infermieristicamente* 2020. <https://www.infermieristicamente.it/articolo/11768/covid-19-procedura-della-pronazione-del-paziente-tecnica,-effetti-e-ruolo-infermieristico>.

Canova GS. Procedura di pronazione del paziente critico in Terapia Intensiva. *Nurse24+it* 2020. <https://www.nurse24.it/studenti/procedure/pronazione-paziente-critico-terapia-intensiva.html>.

Corso di Laurea in Infermieristica. Lezioni di Terapia Intensiva. <https://www.area-c54.it/>.

D'Angelo C. La ventilazione non invasiva. Gestione infermieristica della NIV. Infermieristicamente 2014. <https://www.infermieristicamente.it/articolo/4491/la-ventilazione-non-invasiva-gestione-infermieristica-della--niv>.

Di Santo S. Ega e assistenza infermieristica. Nurse 24+it 2016. <https://www.nurse24.it/studenti/indagini-diagnostiche/emogasanalisi-procedura.html>.

Emogasanalisi. Medicinaurgenza.it. <http://www.medicinaurgenza.it/emogasanalisi.html>.

Fondazione Umberto Veronesi. Covid-19: come si curano i pazienti in terapia intensiva. <https://www.fondazioneveronesi.it>.

Gianfrancesco F. Gestione infermieristica NIV, monitoraggio e indicazioni. Nurse24+it 2016. <https://www.nurse24.it/>

Giusti GD, Benetton M. ANIARTI. Guida al Monitoraggio in Area Critica. Sant'Arcangelo di Romagna: Maggioli Editore, 2014.

Papoff P, Cicchetti R, Luciani S, et al. Ossigenoterapia ad alti flussi tramite nasocannule nel bambino con insufficienza respiratoria acuta: meccanismo d'azione e indicazioni d'uso. Rivista Ufficiale di Formazione Continua della Società Italiana di Pediatria 2016; 17: 35-42.

I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele. Terapia intensiva: cos'è e come funziona. <https://www.hsr.it/news/2020/aprile/terapia-intensiva-cosa-e>.

Pazienza A. Area critica: l'infermiere figura centrale dell'assistenza. Il ruolo dell'Infermiere in area critica. Nurse24+it 2016. <https://www.nurse24.it/specializzazioni/area-clinica/infermiere-dell-emergenza.html>.

S.E.M. A chi gli alti flussi - High Flow Nasal Canula? E.E.M. The School 2021. <https://www.vemtheschool.com/>

Vannini C. Emogasanalisi arteriosa e interpretazione dei valori. Nurse 24+it 2017. <https://www.nurse24.it/studenti/risorse-studenti/emogasanalisi-arteriosa-e-interpretazione-dei-valori.html>.

Vannini C. Ventilazione meccanica e monitoraggio in Terapia Intensiva. Nurse24+it 2016. <https://www.nurse24.it/studenti/ventilazione-meccanica-e-monitoraggio-in-terapia-intensiva.html>. <http://www.rossoemergenza.it/formazione%20NIV.html>.

Dott. Danilo Alvisini, Coordinatore Infermieristico Terapia Intensiva, Casa di Cura Città di Roma

Per la corrispondenza: bullit.85@libero.it

Principali aspetti clinici dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva per COVID-19

R. Barchetta

La malattia da COVID-19

È dovuta al SARS-CoV2, un ceppo di coronavirus, un noto gruppo di virus appartenente alla famiglia dei Coronaviridae il cui genoma è rappresentato da un singolo filamento di RNA+ e il cui nome è dovuto al loro profilo a corona.

Sono patogeni dotati di:

1. Mutagenicità, che gli consente di dare origine a molte varianti
2. Capacità di superare la barriera interspecie
3. Elevata infettività e patogenicità
4. Trofismo tissutale verso le vie respiratorie

Questo virus, responsabile della patologia nota come Coronavirus Infection Disease 19 (COVID-19) ed inizialmente classificato come una semplice influenza da molti esperti, si è dimostrato molto più pericoloso, dando origine ad una sintomatologia prevalentemente respiratoria (in alcuni casi di contagio in pazienti pediatriche ha dato origine ad un quadro clinico vascolare che simulava la vasculite di Kawasaki) che dava quadri clinici nella maggior parte dei casi asintomatici, paucisintomatici o sintomatici lievi e moderati, ma in un 14% dei casi i pazienti sviluppavano un quadro clinico severo con polmonite interstiziale bilaterale, un 4,7% necessitava di ospedalizzazione e ricovero in unità di Terapia Intensiva ed il 2,3% andava incontro ad exitus per *Multi Organ Failure* (MOF).

Fisiopatologia del COVID-19

Ruolo da protagonista nell'inizio del danno che porta alla sintomatologia del COVID-19 è la sua proteina *spike*, formata da due subunità S1 e S2 che interagiscono al

livello del recettore per ACE-2. La subunità S1 interagisce direttamente con il recettore ACE-2, mentre la subunità S2 facilita la fusione virale con la membrana della cellula ospite. L'internalizzazione e la replicazione del virus causano successivamente la degradazione del legame di membrana del recettore ACE-2, che a sua volta provoca un aumento della angiotensina II e del recettore dell'angiotensina di tipo 1 (AT1R). L'angiotensinogeno viene scisso dalla renina in angiotensina I (ANG I). ANG I è scisso da ACE in ANG II che può interagire liberamente con i recettori AT1R e angiotensina di tipo 2 (AT2R). L'ANG I e II in eccesso vengono idrolizzate da ACE-2 per diventare l'eptapeptidi ANG-(1-9)/ANG-(1-7), ma nella COVID-19 la presenza di ACE-2 ridotto o legato non è in grado di idrolizzare ANG I/II in quantità sufficienti, ciò si traduce in un'inefficienza del recettore Mas, deputato alla difesa nei confronti di complicazioni infiammatorie.

Tutto questo porta ad una abnorme risposta infiammatoria da parte del sistema immunitario nota come "tempesta citochinica". Questa condizione porta a diverse conseguenze che si traducono in:

- Stato iper-infiammatorio sistemico (SIRS)
- CID
- ARDS
- Fibrosi interstiziale ed endoteliale

Sintomatologia del COVID-19

La SARS CoV-2 è definita da un quadro clinico caratterizzato dalla presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, febbre, dispnea, esordio acuto di anosmia, ageusia o disgeusia. Altri sintomi meno specifici possono includere: cefalea, brividi, mialgia, astenia, vomito e/o diarrea.

Il decorso della malattia è caratterizzato da alterazioni cliniche, strumentali e sierologiche variabili in funzione della gravità.

La Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) nelle sue "Raccomandazioni per la gestione del paziente critico COVID-19" ha identificato 6 stadi di malattia:

- MALATTIA LIEVE - MILD COVID-19 (I STADIO)
- POLMONITE LIEVE - MILD COVID-19 (II STADIO)
- POLMONITE GRAVE - SEVERE COVID-19 (III STADIO)
- SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO (ARDS) CRITICAL COVID-19 (IV STADIO)
- SEPSI - CRITICAL COVID-19 (V STADIO)
- SHOCK SETTICO - CRITICAL COVID-19 (VI STADIO)

Imaging dell'ARDS da COVID-19

La radiologia dell'ARDS è caratteristica, mentre la polmonite da COVID-19 sembra invece avere caratteristiche radiologiche uniche. Ciò probabilmente deriva dalla concomitanza di polmonite virale e ARDS, che consente ai Radiologi di essere piuttosto specifici nella diagnosi della polmonite COVID-19 e nello stimare lo score di gravità valutando le immagini TC. Le caratteristiche più discriminanti per la polmonite COVID-19 in Cina rispetto alla polmonite virale negli Stati Uniti includevano una distribuzione periferica dell'opacizzazione (80% vs 57%; $p < 0,001$), opacità a vetro smerigliato (91% vs 68%; $p < 0,001$) ed ispessimento o ingrossamento vascolare e dell'interstizio (58% vs 22%; $p < 0,001$).

Utile nella valutazione al letto del paziente per la diagnosi di polmonite interstiziale da COVID-19 si è rivelata l'ecografia polmonare, metodica rapida e ripetibile per valutarne l'evoluzione. Il quadro ecografico correlato a polmonite interstiziale presenta linee B diffuse a tutti i campi polmonari, confluenti o meno a seconda

della gravità del quadro clinico. La maneggevolezza dell'ecografo e la rapida curva di apprendimento hanno reso possibile l'applicazione di questa metodica diagnostica dall'ingresso in Pronto Soccorso ai vari reparti, così come in Terapia Intensiva.

L'ARDS

La Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS) è una forma di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica causata da una lesione endoteliale alla parete capillare che provoca fuoriuscita di liquido che porta a un accumulo di fluido e all'insorgere di una cascata citochinica, al danno della membrana alveolo-capillare ed al successivo collasso degli alveoli, alterando così i meccanismi di scambio tra ossigeno e anidride carbonica tra alveolo e capillare polmonare. La Sindrome da Distress Respiratorio Acuto si manifesta in genere come conseguenza di altre patologie.

La definizione di ARDS è stata recentemente sottoposta ad un processo di revisione da un gruppo di esperti dell'ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*) che ha portato a quelli che vengono definiti i "criteri di Berlino".

I segni distintivi della sindrome clinica sono l'ipossiémia e le opacità radiografiche bilaterali (utilizzando la radiografia standard del torace o la tomografia computerizzata), associate a diversi squilibri fisiologici tra cui: aumento dello shunt polmonare, aumento dello spazio morto fisiologico e diminuzione della compliance del sistema respiratorio. I segni morfologici nella fase acuta sono: edema polmonare, infiammazione, membrane ialine ed emorragia alveolare (cioè danno alveolare diffuso); questi ultimi visibili solo su reperti autoptici, non esistono esami clinici che ne possano dimostrare l'evidenza.

L'insorgenza dell'insufficienza respiratoria da ARDS deve essere secondo i criteri di Berlino e i fattori scatenanti possono essere: polmonite, sepsi non polmonare, aspirazione di contenuti gastrici, trauma grave,

contusione polmonare, pancreatite, gravi ustioni, shock non cardiogeno, overdose di droga, danno polmonare acuto associato a poli-trasfusione (TRALI), vasculite polmonare, annegamento.

Non è quindi necessario escludere l'insufficienza cardiaca nei nuovi criteri ARDS, cosa che veniva precedentemente considerata un criterio di esclusione per la diagnosi. Tuttavia, per soddisfare la definizione di ARDS, è necessaria una valutazione strumentale (ecocardiografia, misurazione del cardiac output, dei volumi di eiezione polmonare e dell'acqua polmonare intra- ed extravascolare).

La nuova definizione di Berlino per l'ARDS la classifica come lieve, moderato o grave sulla base dell'ipossiemia, secondo quanto indicato in Tab. 1.

Fisiopatologia dell'ARDS

L'aumento della permeabilità delle barriere microvascolari, con conseguente accumulo extravascolare di fluido edematoso ricco di proteine, è una cardinale caratteristica di infiammazione acuta ed un meccanismo fisiopatologico centrale nell'*Acute Lung Injury* e nell'ARDS.

L'aumento della permeabilità può anche essere legato al trasferimento dei leucociti ed eritrociti nello spazio alveolare, così come

alle citochine regolate dall'inflammasoma. Una varietà di mediatori, percorsi e sistemi molecolari contribuiscono ad alterare la permeabilità alveolare endoteliale ed epiteliale. L'insieme dei fenomeni descritti determina alterazioni della densità del polmone identificabili alla TC e all'RX torace.

Strategie terapeutiche dell'ARDS

Il punto fondamentale nel trattamento del paziente con insufficienza respiratoria acuta, è rappresentato dal tempestivo riconoscimento dell'eziologia e dall'intraprendere quindi rapidamente una terapia mirata.

Oltre a questo, il clinico deve mettere in atto trattamenti di supporto orientati al mantenimento delle funzioni vitali, al miglioramento degli scambi gassosi ed alla riduzione della probabilità di causare danno polmonare.

Nelle ARDS di grado moderato/severo è spesso necessario il ricorso alla ventilazione invasiva, sottoponendo il paziente ad intubazione per via oro-tracheale. Per tale motivo i fenomeni barotraumatici vengono genericamente identificati come *Ventilator Associated Lung Injury* (VALI) e sono stati studiati particolarmente al fine di prevenirne l'insorgenza.

I fattori più importanti che sono stati proposti come responsabili di VALI sono, in primo luogo, l'elevato volume polmonare,

Categoria della sindrome da distress respiratorio acuto	Ossigenazione
Livello di gravità	
Lieve	200 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg* con pressione positiva di fine espirazione o pressione continua positiva delle vie aeree ≥ 5 cm-H ₂ O
Moderato	100 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200 mmHg con pressione positiva di fine espirazione ≥ 5 cm-H ₂ O
Grave	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 100 mmHg con pressione positiva di fine espirazione ≥ 5 cm-H ₂ O
Criteri clinici	
Timing	Inizio entro 1 settimana dalla lesione iniziale o dei nuovi sintomi respiratori o di un peggioramento
Imaging (RX o TC del torace)	Opacità bilaterali non completamente spiegati da versamenti, collasso lobare o polmonare o noduli
Origine dell'edema	Insufficienza respiratoria non pienamente spiegata da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi
*PaO ₂ in mmHg; FIO ₂ in frazione decimale (p. es., 0,5).	
FIO ₂ = frazione inspiratoria di ossigeno; PaO ₂ = pressione parziale arteriosa di ossigeno; PEEP = pressione positiva di fine espirazione.	

Tab. 1. Classificazione dell'ARDS secondo i criteri di Berlino.

con elevata pressione transpolmonare e sovradistensione alveolare e, in secondo luogo, collasso e riapertura alveolare ripetuti per basso volume di fine espirazione; altri fattori che contribuiscono o possono aggravare la lesione includono: danno polmonare e/o infiammazione preesistenti, elevata concentrazione di ossigeno inspirato, livello di flusso sanguigno e produzione locale e rilascio sistemico di mediatori dell'infiammazione. Un volume alveolare eccessivo in combinazione con un aumento della pressione transalveolare è importante: l'aumento isolato della pressione delle vie aeree in assenza di un concomitante aumento del volume alveolare non è dannoso. L'alta pressione e il volume durante la ventilazione meccanica possono aumentare sia la permeabilità polmonare che le pressioni transmurali vascolari polmonari e quindi indurre edema polmonare o peggiorare l'edema preesistente.

Evitare la sovradistensione alveolare limitando il volume corrente e/o la pressione di plateau è stato identificato dagli esperti come metodo per ridurre al minimo questo tipo di lesione nei pazienti. Le disomogeneità locali della ventilazione, come potrebbero esistere a basso volume polmonare con danno polmonare, sono state modellate per provocare grandi forze di taglio applicate alle unità polmonari che si aprono e si chiudono ciclicamente. Il collasso e la riapertura ripetuti di unità polmonari a bassi volumi polmonari possono contribuire alla VALI.

È stato dimostrato che l'aggiunta di una pressione positiva di fine espirazione [PEEP] per mantenere il reclutamento alveolare durante tutto il ciclo respiratorio migliora il danno polmonare in alcuni modelli animali ed è stata proposta come un metodo per ridurre al minimo la VALI. Un diverso modello di danno polmonare acuto è l'elevazione della pressione vascolare trasmurale nel polmone isolato, che induce cambiamenti nella barriera alveolo-capillare, visibili al microscopio elettronico, che assomigliano

alle lesioni indotte dalla ventilazione meccanica. In questo modello, lo stress locale o regionale durante l'insufflazione polmonare può aumentare le pressioni transmurali microvascolari e la successiva rottura dei capillari, la cosiddetta insufficienza da stress capillare. Il danno meccanico del tessuto polmonare può attivare i mediatori dell'infiammazione. Nei modelli animali, la strategia di ventilazione meccanica influenza il rilascio locale di mediatori dell'infiammazione dal polmone: la prevenzione del collasso ripetuto e della riapertura e della sovradistensione riduce infatti il rilascio di questi mediatori, che però possono anche essere rilasciati nella circolazione sistemica. È possibile, anche se non confermato, che queste alterazioni della risposta infiammatoria possano modificare il danno polmonare stesso o plausibilmente portare a una risposta infiammatoria sistemica.

Tali considerazioni hanno determinato la proposizione di una strategia di ventilazione protettiva, caratterizzata da volumi correnti [Vt Tidal Volume] attorno ai 6 ml/kg di peso ideale per evitare il rischio di ingenerare danno polmonare determinato da eccessiva distensione degli alveoli polmonari, con conseguente incremento dell'infiammazione ed aggravamento della permeabilità capillare, ma anche rischio di stress della parete degli alveoli e dei bronchioli terminali con conseguente rischio di pneumotorace. Accanto ai bassi Vt in questi casi si può prendere in considerazione l'utilizzo di PEEP più elevate il cui scopo è quello di ridurre il rischio di de-reclutamento del polmone in fase espiratoria con conseguenti fenomeni di "stress and strain" ovvero ripetuti collassi e riaperture degli alveoli, i quali possono a loro volta generare rischio di rottura dell'alveolo e conseguente pneumotorace.

Tra i parametri che viene suggerito di misurare per definire il livello di gravità della ARDS la pressione di plateau [Pplat], che riflette gli effetti combinati di volume corrente, PEEP e compliance del sistema

respiratorio ed è associata alla mortalità. La compliance statica [Cs] del sistema respiratorio cioè, la variazione del volume polmonare conseguente alla pressione applicata (volume corrente/pressione di plateau meno la PEEP) riflette il grado di perdita di volume polmonare. Il gruppo di esperti ha inizialmente suggerito di includerla (valore di soglia inferiore <40 mL/cmH2O) come parte della definizione di ARDS grave, sulla base di una definizione precedente utilizzando un sistema di punteggio per ARDS. L'aumento dello spazio morto è comune nei pazienti con ARDS ed è associato ad un aumento della mortalità, come evidenziato da studi di coorte.

In tal caso è utile titolare la PEEP attraverso la misurazione della *driving pressure* [ΔP] espressa come differenza tra la pressione di plateau e la PEEP + PEEP intrinseca (misurata con una pausa espiratoria) e attraverso la valutazione dei flessi di reclutamento ed iperinflazione della curva Pressione-Volume.

Nei casi più gravi, quando il trigger spontaneo del paziente o l'elevato distress determinino un elevato rischio di disaccoppiamento del respiro spontaneo con

quello del ventilatore può essere preso in considerazione l'utilizzo di bloccanti neuromuscolari.

Può inoltre essere utile l'utilizzo della pronazione allo scopo di migliorare il rapporto ventilazione/perfusione e consentire quindi un incremento dell'ossigenazione, rimanendo protettivi con le pressioni di ventilazione.

In caso di una ulteriore riduzione della superficie di scambio gassoso può verificarsi anche un aumento dello spazio morto, con conseguente aggravamento dell'ipossia e ipercapnia, ciò in relazione anche con la frequente insorgenza di trombosi a livello multi distrettuale, ivi compresi i capillari polmonari. In questi casi può essere preso in considerazione il supporto extracorporeo attraverso l'ECCO2-R (ExtraCorporeal CO₂-Removal) e l'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation). Ulteriore sfida appare essere la fase di svezzamento del paziente dal supporto ventilatorio meccanico. L'obiettivo è quello di escludere tutte le altre alterazioni o patologie che possano ritardare o far fallire il weaning respiratorio. Le varie strategie in funzione del livello di gravità della sindrome sono rappresentate nella Fig. 2.

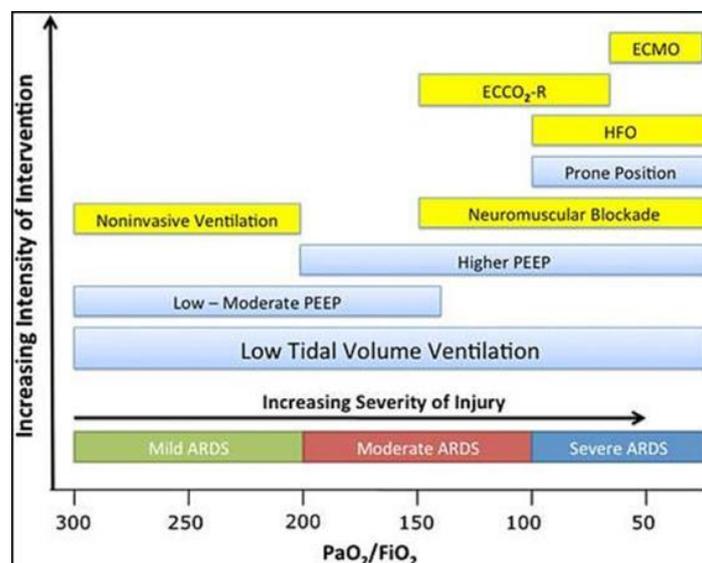


Fig. 2. Strategie terapeutiche in funzione della gravità dell'ARDS.

Quadri barotraumatici e COVID-19

La letteratura che è stata prodotta durante la pandemia da COVID-19 ha riferito un significativo aumento dei quadri legati a baro-traumatismo, che ha coinvolto sia pazienti sottoposti a ventilazione meccanica che pazienti in respiro spontaneo.

Nel contesto del COVID-19 il barotrauma è una delle complicanze più riscontrate nei pazienti che presentano una sintomatologia di grado moderato/severo, con percentuali di manifestazione che si aggirano intorno al 15%, a differenza delle manifestazioni barotraumatiche evidenziate nel quadro ARDS classico 10%.

Questa maggiore incidenza di barotrauma è stata in un primo momento correlata all'utilizzo della ventilazione meccanica invasiva nei pazienti che presentavano un quadro sintomatologico grave; si ipotizzava che una possibile spiegazione fosse la risposta infiammatoria intensificata scatenata dall'infezione virale, più di altre eziologie infettive a causa della nostra mancanza di immunità precedente, che si manifestava come un danno alveolare diffuso e dilagante, associando così lo sviluppo di barotrauma con un aumento della gravità della sintomatologia e con un aumento della degenza in ospedale. Tuttavia Lemmers et al. hanno evidenziato come la frequenza delle VALI nei pazienti COVID-19 avvenga spesso in un contesto di ventilazione con strategia protettiva che male si sposa con i meccanismi classici del baro-traumatismo evidenziati prima della pandemia da SARS-CoV-2. Si è deciso pertanto di non utilizzare la dizione di baro-traumatismo ma di pneumotorace, pneumomediastino ed enfisema sottocutaneo associati alla malattia da COVID-19. In effetti alcuni autori affermano che il danno alveolare da malattia da COVID-19 sia associato piuttosto ad una iperattivazione citochinica che esita in una sindrome da attivazione macrofagica oppure ad una linfoistocitosi emofagocitica.

Outcome dell'ARDS

L'ARDS per COVID-19 sembra avere esiti peggiori dell'ARDS per altre cause. La mortalità ospedaliera e in unità di Terapia Intensiva per ARDS tipica sono rispettivamente del 35,3% (95% CI, 33,3-37,2%) e del 40,0% (95% CI, 38,1-42,1%). Per COVID-19 la mortalità variava tra il 26% e il 61,5% se ricoverato in un ambiente di Terapia Intensiva e nei pazienti che hanno ricevuto ventilazione meccanica la mortalità può variare tra il 65,7% e il 94%. I fattori di rischio per esiti negativi includono l'età avanzata, la presenza di comorbidità quali ipertensione, malattie cardiovascolari e diabete mellito, una conta linfocitaria più bassa, il danno renale e livelli di D-dimero elevati. La morte per COVID-19 ARDS è dovuta a insufficienza respiratoria (53%), insufficienza respiratoria combinata con insufficienza cardiaca (33%), danno miocardico e insufficienza circolatoria (7%) o morte per causa sconosciuta.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Di Giacinto I, Grasselli G, Maggiore SM, Maugeri J, Pasero D, Viaggi B. Percorso assistenziale per il paziente affetto da COVID-19. Raccomandazioni per la gestione del paziente critico COVID-19. SIIARTI 2020; Vers. 2.

Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intens Care Med* 2012; 38: 1573-82.

Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775-86.

Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust* 2020; 213: 54-56.e1.

International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Société de Réanimation de Langue Française, and was approved by the ATS Board of

Directors. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 2118-24.

Lemmers DHL, Abu Hilal M, Bnà C, et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty? ERJ Open Res 2020; 6: 00385-02020.

McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, et al. Increased incidence of barotrauma in patients with COVID-19 on invasive mechanical ventilation. Radiology 2020; 297: E252-E262.

Protti A, Cressoni M, Santini A, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any safe threshold? Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1354-62.

Ratto F. Barotrauma nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta COVID-19 ricoverati in terapia intensiva: incidenza, caratteristiche cliniche e outcome. In press.

Dott. Riccardo Barchetta, Terapia Intensiva
Casa di Cura Città di Roma

Per la corrispondenza:
riccardo.barchetta@gmail.com

Conferenza

15 marzo 2022

La Medicina nell'arte

G. Ceccarelli

Pochissimi anni fa, nel 2018, in una rivista statunitense di Medicina Generale comparve un articolo¹, firmato da tre autori di aree universitarie diverse di quella Nazione, in cui si faceva notare che *“l'esame al letto del malato è una vittima della nostra epoca di Medicina altamente tecnologica e di tempi molto ristretti; questa situazione deriva dalla facilità con cui si dispone di tecnologie diagnostiche, che hanno fatto sì che l'esame obiettivo sia divenuto e sia spesso considerato obsoleto. Questo approccio è molto costoso e porta spesso a diagnosi non corrette, ma il risultato è che, come risulta da parecchie indagini, gli studenti di Medicina passano oggi il 40% del loro tempo davanti allo schermo di un computer e solo il 12% nell'osservare i malati”*. Forse da noi non siamo ancora arrivati a questo punto, ma è dato comune che noi importiamo dagli USA - dopo qualche anno - molte delle loro cattive abitudini e questo non fa molto bene sperare.

Al contrario vorrei, voglio cominciare - come ai vecchi si conviene - con alcuni ricordi legati ai miei primi tempi di pediatra. Il mio primo contatto con un bambino malato lo ebbi all'esame di Pediatria, all'ultimo anno nel normale corso di laurea in Medicina. Non avevo ancora deciso cosa avrei fatto in seguito. Il mio esaminatore fu il prof. Frontali, che a quel momento mi appariva come un anziano, calmo e sereno signore: dopo la prima fase dedicata a qualche domanda di alimentazione infantile, venne portato davanti a me un piccolino sul suo lettino. Ricordo benissimo (la memoria remota dei vecchi, si sa, è ben conservata) che il

professore mi si rivolse con un: *“E allora, vediamo un po' di capire cosa ha questo bambino”*. E ricordo che, dopo un istante di esitazione e di incertezza, io mi avviai a fare quello che si faceva negli adulti (il professore mi aveva letto dalla cartella clinica alcuni dati anamnestici, l'età, il tempo da cui era ricoverato, i motivi del ricovero e così via): l'esame obiettivo. Stavo per mettere la mano sul piccolo quando improvvisa, perentoria come una frustata, mi arrivò la voce del professore: *“Fermo!! Cosa fai??!!”*. Bloccata la mano, balbettai: *“Professore, comincio l'esame obiettivo”*. E ancora il professore: *“Fermo! Prima, guardalo; guardalo bene; osservalo, e osservalo a lungo. Dicono che i bambini non parlano, ma se tu lo osserverai, e lo osserverai con attenzione, lui, a venti giorni, ti parlerà e ti dirà molto della sua malattia”*. Questo invito mi venne in seguito ripetuto molte volte dal mio Maestro, Roberto Burgio: guardare per vedere, vedere e osservare per capire. Occhi e cervello insieme. Mi sono ricordato di questi antichi insegnamenti (quasi incredibilmente per me, tremebondo studentello, portato a poco a poco tante volte dal professore, arrivai a quella e ad altre diagnosi) quando, passati i 70 anni, cominciai a studiare storia dell'arte. Gli insegnamenti della Medicina avevano fatto abbastanza acuto il mio occhio, malgrado non avessi più la vista dei venti anni, e nei dipinti scovavo segni che i giovani che studiavano arte non vedevano. Cominciai a entusiasarmi a questa nuova sensazione, come mi ero entusiasmato alla capacità comunicativa dei bambini; i quadri, a volte, parlano. A volte, bisogna anche confessarlo,

noi medici si arriva a trovare nei dipinti anche quello che forse non c'è, sfiorando - lo vedremo - quel fenomeno, molto attuale nella Medicina moderna, della sovradiagnosi². Cominciamo con qualche esempio. Il primo dipinto che mostro [44] è di un autore non molto noto, Jacometto Veneziano, un notevole miniatore della seconda metà del XV secolo che in alcuni ritratti mostra di conoscere bene Antonello da Messina e Giovanni Bellini. È il ritratto di una donna che però a un medico³ svela il mistero di alcune lettere che non si vedono nella diapositiva ma che sono presenti nel quadro; lettere che riportano un epigramma sulla *vanitas* della vita umana e femminile in particolare. Jacometto da miniatore e da conoscitore di Antonello evidenzia alcuni aspetti: innanzi tutto l'intenso eritema che si estende sul naso e sulle guance, ma risparmia le zone suborbitali. Ovviamente si potrebbe trattare di un belletto (il *make up* era molto usato a Venezia alla metà del '400), ma può anche far pensare a un *rash* a farfalla presente nel lupus; si potrebbe anche pensare, in alternativa, a una rosacea, ma ne mancano la vasodilatazione e la maculopapularità, mentre a favore del lupus depongono l'attacco posteriore dei capelli, dei quali si intravede un ciuffo, rossi tra l'altro. Un'altra possibilità diagnostica sembrerebbe una sifilide secondaria, ma la datazione del dipinto - intorno al 1470 - la esclude (la lue arrivò da noi in Europa intorno al 1490-'95). Sempre a favore del lupus (una condizione descritta in Medicina solo nel 1850³) depone il gonfiore perimandibolare e della palpebra destra, suggestivi per una infiammazione della parotide e della ghiandola lacrimale, che possono far pensare a una sindrome di Sjogren (presente in un terzo circa dei casi di lupus^{4, 5}); e si nota anche una sorta di gozzo (una tiroidite autoimmune tipo Hashimoto si osserva in un terzo circa dei soggetti con lupus eritematoso sistemico e Sjogren⁵); e se volessimo ricercare un altro segno suggestivo della stessa situazione potremmo riferirci all'intenso rossore del padiglione auricolare e

della punta del naso (una policondrite?). Oltre tutto, se oltre che medici fossimo anche sociologi, la sciarpa gialla, la mancanza di gioielli e il vestito lugubramente nero ci farebbe scoprire con molte probabilità il ritratto di una delle oltre 11mila prostitute che pagavano regolari tasse al Governo della Serenissima in quel tempo⁶. Come si vede, a volte anche un dipinto non molto noto, "parla" a chi ha orecchie per intenderlo.

Ma a volte, è la malattia che si manifesta nei quadri. Un esempio molto famoso è quello di Paul Klee (1879-1940) un artista difficilmente ascrivibile a una scuola o a un gruppo, ma i cui primi dipinti (ne mostro alcuni di prima della I guerra mondiale, connessi a un suo viaggio in Tunisia [53]) sono allegre macchie di colore che possono anche far pensare al primo Malevic o al fauvismo di Matisse; poi, Klee va in guerra, torna, viene chiamato da Walter Gropius a insegnare al Bauhaus, e sono anni sereni. Nel 1933 Hitler sale al potere e Klee viene subito - malgrado, nato in Svizzera, proclami la sua germanità - accusato di "arte degenerata". Cacciato dai Musei tedeschi e dalla Scuola (che prima si trasferisce e poi viene chiusa) è costretto a spostarsi in Svizzera con la famiglia, dove vive per un po' di tempo nella casa del padre e poi in un piccolo appartamento in affitto; tutti i suoi tentativi di vedersi riconosciuta la cittadinanza elvetica andranno a vuoto prima della sua morte. Che tutto questo provochi in lui quello che Hans Selye⁷ alcuni anni dopo definirà "stress" non è difficile da capire; un lavoro del 2008⁸ ha messo in relazione proprio lo stress con la comparsa di quella che oggi si indica come sclerosi sistemica e che al tempo di Klee gli venne diagnosticata, dopo qualche esitazione, come sclerodermia. Già per la sua situazione di escluso dal suo ambiente Klee aveva prodotto alcune opere estremamente significative [50, 51], ma in poco tempo, poi, descrive in modo molto chiaro nei suoi dipinti la sua situazione, accennando alla sua rigidità [49] non solo come a quella di un prigioniero [52] o di un

animale in gabbia [52], ma anche come a quella di un suonatore (Klee era stato un apprezzato violinista, qui il disegno ricorda una svastica) cui sia stato tolto il suo strumento[48]. Poco prima di morire Klee riassume la sua vita e il suo credo in “Fiori sulle rocce” [47]: una sorta di lichene fiorisce su un luminoso sfondo di strani segni simili a alghe; il fungo serve come un serbatoio di acqua e minerali che aiutano la crescita delle alghe le quali a loro volta forniscono al fungo gli elementi organici. Tutto nel mondo si aiuta, ognuno “serve” all’altro perché “serve” l’altro.

Una malattia che ha sempre molto attratto i pittori è la gotta, affezione un tempo diffusa tra Re, Regine, Papi⁹ e Vescovi, ma che appare anche oggi in aumento¹⁰ sia come incidenza sia come interesse medico; ne soffriva Carlo V [78], era molto diffusa in Inghilterra dove William Hogarth era un attento osservatore dei costumi del suo tempo; il suo dipinto [43] è di non molto posteriore al regno della Regina Anna, l’ultima regina d’Inghilterra della dinastia Stuart, detta “Brandy nan” (“nonna brandy”; Anna era nota anche come Anna l’ubriaca), affetta da gotta probabilmente proprio a causa di questa sua predilezione e come si vede ha anche sempre attirato l’interesse dei vignettisti [65, 79]. Più seriamente, di gotta soffriva Federico da Montefeltro [68, 69, 88] del quale non solo è nota una lettera autografa al suo medico Battiferro da Mercatello, del quale invoca l’arrivo in seguito ad un attacco del male, ma di cui Antonio Fornaciari ha¹¹ nel 2000 pubblicato i risultati di uno scandaglio paleopatologico in cui è apparso il primo metatarso con una lesione litica circoscritta tipica proprio della gotta [33].

Tutti abbiamo, credo, ancora presenti le diatribe dei mesi scorsi sui vaccini anti CoVid-19. Honoré Daumier, anche lui molto attento alle condizioni sociali del suo Paese, aveva 22 anni quando a Parigi imperversò il colera che descrisse nei suoi tragici aspetti [22]; la

malattia era diffusa anche a Londra e un altro osservatore, l’inglese Cruikshank si occupò di un’altra diatriba¹² che anche allora, come ora, venne sollevata da alcuni gruppi: allora contro i medici [20], accusati di speculare sulle vaccinazioni e sulla epidemia, come durante la nostra pandemia contro le BigPharma. In un’altra illustrazione dello stesso Autore [21] si descrivono le conseguenze economiche dell’epidemia che portarono a Londra il 21 marzo del 1832 a una “Giornata dell’umiliazione e del digiuno”. Le *fake news* imperavano anche allora e si sparse la notizia che si sarebbe stati sepolti prima di essere veramente morti. Ne fa fede il dipinto di A. J. Wiertz [93] un pittore belga che proprio nel 1832 vinse il Gran Prix de Rome per la pittura.

Un elemento che sembra attirare molto i pittori è l’ingrossamento, il gonfiore della regione tiroidea. C’è un famoso disegno di Michelangelo in cui lui si ritrae mentre sta affrescando la volta della Sistina e al quale aggiunge un sonetto “caudato” in cui scrive che una qualche “ragion d’acqua” “*a forza ‘l ventre appicca sotto il mento*” e anche se l’interpretazione che si tratti un gozzo o comunque di un qualche ingrossamento tiroideo è stata criticata, esso resta come una possibilità¹³. Un ingrossamento della tiroide si nota anche nell’armigero che dorme nella “Risurrezione” [69a] di Piero della Francesca e in numerosi altri dipinti, tra cui la “Crocifissione di s. Andrea” [18a] di Caravaggio, “Giuditta e la servente” [35a] di Artemisia Gentileschi e la seconda versione de “Il seduttore” [64a] di Much, oltre che in una delle icone del Salvatore [12a] del monastero di S. Caterina al Sinai.

I più anziani di noi ricordano certamente la poliomielite, una malattia nota e raffigurata nei suoi drammatici esiti [1, 2, 3, 11] da sempre¹⁴. Nel 1948 gli Stati Uniti erano appena usciti dalla guerra, ma erano ancora immersi in una notevole epidemia di questa terribile affezione. Andrew Wyeth, un pittore che sarà molti anni dopo insignito di

varie onorificenze, produsse un dipinto [94]: “Il mondo di Cristina” che divenne subito popolarissimo perché mostrava lo sforzo che il Paese, sotto la guida di Franklin Delano Roosevelt - anch’egli sofferente per anni delle conseguenze della polio¹⁵ - aveva compiuto per arrivare, benché menomato, sulla cima della collina (nel 2003, alcuni AA. emisero l’ipotesi che F.D. Roosevelt non abbia in realtà sofferto di poliomielite, ma di una sindrome di Guillain Barré¹⁶. Naturalmente questo non modifica il mio discorso. La vittoria su questa terribile malattia, come si sa, è dovuta al vaccino Salk e poi a quello Sabin. Jonas Salk sposò in seguito Françoise Gilot che era stata legata a Picasso.

Credo che tutti sappiano che Henri Toulouse Lautrec, il cui nome completo, da nobile, era Henri Marie Raymond de Toulouse-Lautrec Montfa, era un nano [92], ma (senza voler entrare nel complesso capitolo dei nanismi¹⁷) era certamente un nano “diverso”, per esempio, dal buffone Sebastian de Morra che era un classico nano acondroplastico [89] [Velazquez ne dipinge parecchi; e altri ne sono noti fin dall’antichità - come quello della tomba François a Vulci¹⁸.¹⁹ [12] o il nano Seneb con la famiglia della necropoli di Giza [10]; o quelli che si trovano disegnati in molti musei¹⁸ [7, 8]; ma Velazquez mostra la sua vicinanza a questi poveri esseri costretti a essere la controfigura (il *fou*, l’ombra²⁰) del Re nelle Corti del suo tempo, adottando vari stratagemmi, come il raffigurarli seduti, in modo da ridurre l’impatto della loro statura e addirittura chiudendo a pugno le loro mani, in modo da evitare di mostrare la mano a tridente, tipica dell’affezione]. Ma per tornare a Toulouse Lautrec (che tra l’altro accettava con triste ironia la sua condizione [85], qual era - con qualche probabilità - la sua malattia? Da piccolo appariva normale, ma a partire da una certa età, intorno all’adolescenza, non crebbe più in altezza; le sue gambe arrestarono il loro sviluppo. Le sue nonne erano sorelle; il padre e la madre erano

quindi cugini; il fratello della madre sposa la sorella del padre; in questa certo anomala situazione familiare Toulouse Lautrec manifesta quella che in seguito verrà denominata, da Maroteau e Lamy nel 1962²¹ e poi nel 1965²², picnodisostosi, una condizione che oggi rientra nelle malattie da disfunzione genetica della massa ossea²³; ed è in un certo senso interessante che Toulouse Lautrec abbia in molti suoi dipinti ricordato Jacques Renaudin, un personaggio che di giorno era un mercante di vini e di notte era un frequentatore abituale del Moulin Rouge [84]; lo si chiamava Valentin *le désossé* per la sua incredibile capacità di movimento per cui una quindicina di anni fa venne ipotizzato²⁴ che fosse portatore della sindrome di Ehlers-Danlos, una condizione disfunzionale a carico del collagene caratterizzata da un aumento della elasticità e della fragilità della pelle, dalla ipermobilità e iperestensibilità articolare. Ma alcuni particolari, puntualmente evidenziati nella litografia di Toulouse Lautrec (la flessione del mignolo della mano destra; la deformità del pollice della stessa mano, a collo di cigno; il gonfiore delle articolazioni nella mano sinistra) possono anche far pensare ad altre condizioni, quali tra le altre (ma con molti dubbi), una artropatia reumatoide.

A proposito di artrite reumatoide (una condizione la cui prima descrizione medica viene riportata a Landré-Beauvais nel 1800²⁵), l’argomento se la malattia fosse presente fin dall’antichità, per esempio in Egitto^{26, 27} o nell’America precolombiana²⁸, è molto discusso, ma, come a volte capita, l’occhio dell’artista ho colto molto prima di una definizione medica alcuni degli aspetti tipici dell’affezione. È questo il caso di Rubens che nelle “Tre Grazie” [80] evidenzia una deformazione delle dita e delle mani assolutamente indicativa; ma esistono, specie nella pittura fiamminga dell’epoca (e non solo), numerosi altri esempi del genere²⁹ tanto che si pensa che le Fiandre possano essere state oggetto, all’inizio del XVI secolo, di quella che impropriamente è stata

definita³⁰ una “epidemia” di artrite reumatoide [77, 87]. Un caso particolare è quello dell’Imperatore di Oriente (1042-1055) Costantino IX, la cui immagine appare insieme a quella della moglie Zoe nel famoso mosaico di Santa Sofia [6]; nel mosaico le mani dell’Imperatore non mostrano segni dell’affezione, di cui però sembra proprio che invece soffrisse, per una magnifica descrizione clinica che ne dà il suo segretario, tale Michele Psello nella sua “Chronographia”³¹, una sorta di storia degli Imperatori di Costantinopoli (la descrizione è riportata nel mio: “Malattie di artisti”, Aracne ed. 2020, pag. 67-8). Il fatto che nel mosaico non appaiano segni di artrite nelle mani dell’imperatore si spiega abbastanza facilmente considerando che Costantino fu il terzo marito dell’Imperatrice Zoe e che nel mosaico il suo volto venne sostituito a quello del precedente, Michele V, del quale però rimasero le mani. Famosi e più recenti esempi di artisti affetti da artrite reumatoide sono Auguste Renoir³² (che malgrado la deformazione massiva delle mani - e non solo - continuò a dipingere per anni) e Raoul Dufy; quest’ultimo è addirittura famoso per essere stato uno dei primi malati trattati col cortisone³³ (mostro due schizzi del Dufy [26] in corso di trattamento, che ne evidenziano gli strabilianti effetti).

Ovviamente, i difetti della vista sono ben presenti in molti dipinti. Ho già ricordato proprio qui alla Lancisiana, alcuni anni fa³⁴, la prima raffigurazione degli occhiali, che si attribuisce a Tomaso da Modena [82] nella sua presentazione del Cardinale Hugo di Saint Cher nella sala del capitolo della chiesa di san Nicolò a Treviso, datato 1352; la prima raffigurazione degli occhiali al di là delle Alpi è quella che appare a Bad Wildungen [91] in Germania nell’altare della passione di Konrad von Soest, detto Maestro Conrad, riportabile al 1403; la miopia di Papa Leone X è dipinta da Raffaello [72], come quella di Samuel Johnson [76] lo è da Joshua Reynolds, a sua volta [75] portatore di occhiali e naturalmente si potrebbe continuare a lungo, come con l’unico disegno noto [25] che

ritragga Degas con gli occhiali (che se ne vergognava non poco; aveva probabilmente una maculopatia che sfuggì ai mezzi diagnostici della sua epoca³⁵). Il peggioramento delle condizioni di Degas (la cui malattia sarebbe cominciata, secondo quanto lui stesso asseriva, durante la guerra del 1870) è molto evidente in un confronto al computer che mostra lo stesso soggetto dipinto in tempi successivi e, in basso, appunto la ricostruzione al computer di come “vedeva” [24] il pittore³⁵. Lo strabismo ha eccelsi rappresentanti, da Guercino (Francesco Barbieri) [56] e Rembrandt [73] fino al Davide di Michelangelo³⁶ [60] al Fedra Inghirami [71] di Raffaello e a Durer e sua madre [28, 29], ma anche qui si potrebbe continuare; ma certamente più interessante è il caso di Domenico Theotokopoulos detto El Greco, che dipinge spesso, a partire da una certa età, figure estremamente allungate [30, 31, 32] per cui fin dal 1911 si è pensato³⁷ che presentasse un astigmatismo, al punto che alcuni suoi dipinti sono stati fotografati con lenti correttive [32]. La discussione al riguardo è durata a lungo, ma la conclusione che sembra più adeguata è stata quella esposta da Marmor, l’oculista di Stanford, nella sua famosa Keeler Lecture del 2015³⁸: *“Asserire che le figure allungate in un’opera d’arte implicano un errore da astigmatismo appare abbastanza assurdo se appena si pensa ai dipinti di Modigliani o alla sculture di Giacometti”*; oltre tutto, nel caso di El Greco, egli mette nello stesso dipinto figure allungate e figure “normali” [30]. Resta il fatto che la quasi totale cecità di Monet nei suoi ultimi anni e specie prima dell’intervento di cataratta cui, *oborto collo*, si sottopose, lo portarono a una pittura molto vicina [62] a quella - di oltre venti anni successiva - dell’espressionismo astratto di Jackson Pollock [70]. La cecità, il massimo dei difetti della vista, è ricordata in un celebre dipinto di Pieter Brueghel [18] ispirato alla parabola di Matteo 15, 14. Una cecità “indotta”, come quella che è ben nota e che abbiamo già ricordato, in Federico da Montefeltro è quella

che viene indotta - diremmo - dal fuoco amico che colpisce [58] il Re di Samo, il tiranno Danno, invece che San Cristoforo cui era diretta (Mantegna, cappella Ovetari a Padova). La follia con i suoi misteri [14] - oggi interpretati, ma fino a un certo punto, in chiave biochimica - ha sempre attratto gli artisti: Bosch ne dà persino una versione scherzosa, direi molièriana prendendo in giro, come è suo costume non solo la furbizia truffaldina del falso cerusico [17] ma la dabbenaggine di chi a lui crede (un problema di tutti i tempi, da Di Bella a Vannoni); nel medio evo domina l'interpretazione demoniaca; non si può non ricordare la forse più celebre incisione di Durer [27] che assomma in sé i drammi sociali del momento in cui fu prodotta e che potrebbe essere l'emblema di molti degli stati d'animo associati al nostro "confinamento"; e i ritratti di "folli" che Géricault [36] ebbe il coraggio di mostrare in un momento in cui il romanticismo imperava in tutte le sue forme [si veda l'allucinazione che William Blake evoca nel suo Nabuccodonosor [15] e la follia per la morte dell'amato dipinta da Fusli [34] ma anche Goya dei "Caprichos" [39]; oltre tutto, Géricault nei suoi matti anticipa addirittura le teorie allora molto all'avanguardia di Dominique Esquirol³⁹ e la sua idea delle monomanie; molto tempo è passato dalla "Nave dei folli" di Hieronimus Bosch [16], che però anch'essa si riferisce, in un certo senso, ad una monomania: una sorta di bulimia e di paura della fame si è infatti impossessata dei folli che animano il dipinto. Esquirol tentò di modificare i barbari trattamenti cui erano sottoposti i malati mentali del suo tempo, bene evidenziati nei dipinti di William Hogarth [42] e soprattutto di Goya [40]; trattamenti che ancora 70 anni fa furono in un certo senso premiati anche da un premio Nobel. La figura è tratta dal celebre film "Qualcuno volò sul nido del cuculo" di Milos Forman (1975), che faceva riferimento al Nobel per la Medicina assegnato nel 1949 a Antonio Egas Moniz per la "leucotomia prefrontale". Filippo Stazi, un

cardiologo colto, ha ricordato di recente⁴⁰ un dipinto di George Tooker: "The ward" [83] che non è specificamente un dipinto psichiatrico, mostrando una normale corsia degli anni '70 del '900, ma che "è un ospedale ma potrebbe essere un obitorio"⁴⁰. La sala anatomica è in realtà il luogo dove la diagnosi, l'atto medico per eccellenza, "trova la sua conferma o la sua smentita", frase preferita di Gaetano Bompiani, anatomo-patologo alla Sapienza negli anni dei miei studi universitari. La più famosa nell'arte è "La lezione di anatomia del dottor Tulp" di Rembrandt [74] che al di là di quelli che sono stati indicati come degli "errori"^{41, 42}, è il primo esempio in pittura di una anatomia fisiologia (Tulp fu uno dei primi scienziati a comprendere il valore distintivo per *homo sapiens* della opposizione del pollice⁴³) ed è anche il primo esempio (siamo nel tempo delle discussioni sulla verità della scienza innescate da Galilei) che mostra, tra molte altre cose, come la luce della conoscenza possa derivare non dall'alto (del passato o dai Cieli), ma (anche) dallo studio attuale di un corpo morto. Uno dei primi esempi di una "lezione di anatomia" sembra essere l'affresco ipogeo di via Dino Compagni a Roma [4] per il quale però alcuni archeologi danno altre interpretazioni. La morte della sala anatomica è il termine di un processo, la vita, che inizia con la nascita, la quale non è propriamente una malattia anche se introduce a un evento - la vita - che, a pensarci un po', ha una letalità del 100%. Riporto tre dipinti relativi alla nascita, rispettivamente di un artista attuale, come Damien Hirst, famoso per le sue provocazioni [41] (Ciro è suo figlio); di una artista messicana (Frida Kahlo [46]); e dell'anonimo autore di una miniatura del 1300 circa [5]. Sempre ad un altro artista moderno, il belga Mischa Molyneux, si deve la raffigurazione di quel che presumibilmente deve essere percepito dal feto nel canale del parto [61]: come una sorta di uragano che lo spinge in un mondo completamente diverso da quello in cui fino a quel momento è vissuto. A mio

giudizio, deliziosi i quadretti che l'Ebreo Moise Segal (divenuto poi Marc Chagall) dedica alle nascite nella sua cittadina di Vitebsk (un soggetto che ha ripetuto molte volte, variandolo [19]), mentre Gauguin trasporta a Tahiti (Dio è in ogni luogo) la natività di Gesù [35]. Il bambino fasciato è un altro soggetto estremamente comune come anche il bambino dato a balia [13]. Sul bambino malato - un soggetto che mi tocca molto da vicino per il mio passato - mi sono già intrattenuto pochi anni fa qui alla Lancisiana e quindi mi limiterò a far scorrere alcuni dipinti sul tema [23, 59] ma vorrei porre soprattutto l'accento - attualizzato dalla recente tragedia del Mottarone - sulle conseguenze drammatiche che la malattia e la morte degli adulti ripercuotono sui bambini, su cui ha posto l'attenzione Edward Munch [63]. Tra le tante malattie dei piccoli, ne ricordo qui una praticamente scomparsa (in Europa nel quinquennio 2011-2015 ne furono segnalati solo 65 casi⁴⁴, nessuno in Italia, ma 14 in Francia e un egual numero in Germania) per un dipinto di Goya che ne mostra nel titolo ("El garrotillo": *la strangolatrice*) la dimenticata drammaticità [38]. Terminerò con un cenno alla farmacologia: ho già fatto cenno agli *asylum* del passato; il mondo degli "agitati" cambiò profondamente con l'avvento negli anni '50 dei primi neurolettici, quali la clorpromazina. Un artista americano, Jacob Lawrence che ne fece esperienza diretta ne mostra gli effetti [54, 55]. Nell' '800 però, la droga principe era l'oppio e quindi la morfina [81], i cui effetti attirarono persino un giovane Picasso appena arrivato a Parigi [67]. Una abbondante letteratura⁴⁵ si riferisce all'uso dell'oppio nell'antica Roma [9]: Germanico ne sarebbe morto avvelenato da

Pisone forse con un coinvolgimento di Tiberio, di Agrippina e di Nerone e Marco Aurelio ne sarebbe addirittura divenuto dipendente. Ritornerei, per finire, ad esaminare attentamente un dipinto tra i più noti di Jan van Eyck, un autore fiammingo della prima metà del '400, molto importante per gli sviluppi che da lui si originano nell'arte italiana, specie del napoletano Colantonio e di Antonello da Messina; si tratta della "Madonna de canonico van der Pael" [86]: la tecnica fotominiaturistica dei fiamminghi permette di notare la prominenza delle arterie temporali di sinistra, con la contemporanea perdita di capelli nell'area circostante che appare anche con un aspetto cicatriziale, per il che si è pensato a una arterite temporale⁴⁶ descritta da Horton solo nel 1932⁴⁷; il braccio sinistro del canonico, sia pure coperto dal suo mantello, appare gonfio e ha fatto pensare a una immobilizzazione di lunga durata per un dolore alla spalla, onde sempre lo stesso Autore ha ipotizzato - anche sulla scorta di documenti che indicano come sui 50 anni il canonico fosse impedito alla celebrazione della messa - una polimialgia reumatica; la associazione arterite temporale-polimialgia reumatica venne descritta solo nel 1964⁴⁸. Ma forse qui si tratta veramente di una sovradiagnosi; o no? Il bello, come nota Munch nel commento alle sue numerose versioni del suo più famoso dipinto [64], "*è che per vero si vede con occhi diversi di volta in volta, al mattino vediamo le cose in un modo, alla sera in un altro e questo dipende dal nostro modo di essere: uno stesso soggetto viene quindi percepito in tanti modi differenti ed è questo che rende l'arte* (e la Medicina, mi permetto di aggiungere io) *tanto affascinanti*" (A. Eggum: "Munch: la vita e le opere", Jaca Book, 1985).

ELENCO DELLE FIGURE CITATE NEL TESTO

	Autore	Titolo
[1]	Anonimo	"Wonder Why My Parents Didn't Give Me Salk Shots?" Manifesto per la campagna antipolio, 1957
[2]	Anonimo	Foto colta il 16 agosto 1955 presso l'Haynes Memorial Hospital di Boston
[3]	Anonimo	Illustrazione su vaso attico dalla tomba 432 di Cerveteri
[4]	Anonimo	Lezione di anatomia (?), Ipogeo di via Dino Compagni, Roma
[5]	Anonimo	Miniatura su pergamena, XIV sec., Biblioteca Nazionale, Parigi
[6]	Anonimo	Mosaico di Costantino IX e Zoe, Santa Sofia, Costantinopoli
[7]	Anonimo	Nana che danza. Museo del Bardo, Tunisi, da ¹⁷
[8]	Anonimo	Nana che si ubriaca, Monaco Museo di arte antica, da ¹⁷
[9]	Anonimo	Processione dell'Ara Pacis, 12 av. C. Roma
[10]	Anonimo	Seneb il nano e la sua famiglia, necropoli di Giza
[11]	Anonimo	Stele egizia delle XVIII dinastia, Ny Glyptotek Carlsberg, Copenhagen
[12]	Anonimo	Vel Saties col suo servo, Tomba François a Vulci
[12a]	Anonimo	Icona del Salvatore, VI sec., Monastero di s. Caterina, Sinai
[13]	Barocci Federico (1530 c.-1612)	Nascita di Federico da Urbino, 1605, da Wikipedia
[14]	Battista di Biagio Sangugni (1393-1451)	S. Antonio toglie i diavola da una ossessa, 1420 c. Edimburgo
[15]	Blake William (1757-1827)	Nabuccodonosor, 1795, stampa a colori
[16]	Bosch Hieronimus	La nave dei folli, 1494, Louvre (Parigi)
[17]	Bosch Hieronimus (1453-1516)	La pietra della follia, 1494, Prado (Madrid)
[18]	Brueghel Pieter il Vecchio (1525 c. 1569)	La parabola dei ciechi, 1568, Museo di Capodimonte (Napoli)
[18a]	Caravaggio (1573-1610)	Crocifissione di s. Andrea, 1607, Cleveland Museum
[19]	Chagall Marc (1887-1985)	La nascita, 1910, da Wikipedia
[20]	Cruikshank Robert (1789-1856)	A cholera doctor, illustrazione da Random Shots n.1, riferito da ¹¹
[21]	Cruikshank Robert (1789-1856)	A cholera patient, illustrazione da Random shots n. 2, riferito da ¹¹
[22]	Daumier Honoré (1808-1879)	Némésis médicale illustrée. Vol. 1, a cura di François Fabre, Parigi, 1840
[23]	De Ribera Josepe (1591-1652)	Lo storpio, 1652, Louvre Parigi
[24]	Degas Edgar (1834-1917)	Alcuni pastelli al naturale e interpretati al computer, ricordato da ³⁵
[25]	Desboutin Marcelin (1823-1902)	Ritratto di Degas con gli occhialini, 1875 circa, da Wikipedia
[26]	Dufy Raoul (1877-1953)	Due schizzi per il dottor Homburger, ricordato da ³⁰
[27]	Durer Albrecht	Melencolia, 1514, incisione
[28]	Durer Albrecht	Ritratto a 14 anni, da Creative Commons
[29]	Durer Albrecht (1471-1528)	La madre anziana, 1514, disegno a carboncino, da Wikipedia
[30]	El Greco	I funerali del Conte di Orgaz, 1586, Toedo, chiesa di Santo Tomé
[31]	El Greco	San Gerolamo come studioso, 1610 circa, Met, New York
[32]	El Greco (D. Thetokopoulos) (1541-1614)	San Pietro e San Paolo, 1595 circa, Museo della Catalogna, Barcellona
[33]	Fornaciari Antonio (1977-)	Ricostruzione al computer del volto di Federico di Montefeltro, riferito da ¹⁰
[34]	Fussli Johan (1741-1825)	La follia di Kate, 1806 c. Francoforte, Goethe Museum
[35]	Gauguin Paul (1848-1903)	Nascita di Cristo figlio di Dio, 1896, Neue Pinacothek, Monaco
[35a]	Gentileschi Artemisia (1593-1656?)	Giuditta e la servente, 1613, Museo di palazzo Pitti, Firenze
[36]	Gericault Théodore (1791-1824)	La pazza, 1822, Louvre (Parigi)
[37]	Gossaert Jan detto Mabuse (1478-1532)	I donatori, Bruxelles, ricordato in ²⁷
[38]	Goya y Lucientes Francisco	El garrotillo, 1810 c., collezione privata
[39]	Goya y Lucientes Francisco	Il sonno della ragione produce mostri. Capriccio n. 43, 1799 c. incisione
[40]	Goya y Lucientes Francisco (1746-1828)	La sala dei lunatici, 1792, Meadows Museum, Dallas
[41]	Hirsch Damien (1965-)	La nascita di Ciro, 2005, coll. privata
[42]	Hogarth William (1696-1764)	Il manicomio di Bedlam, 1733, stampa
[43]	Hogarth William	Il contratto di matrimonio, 1774, National Gallery, (Londra)

[44]	Jacometto Veneziano (attivo fine XIV sec.)	Ritratto di Signora, 1472 circa, Philadelphia Museum of Arts
[45]	Jordaens Jacob (1593-1678)	La famiglia del pittore, Prado, Madrid, ricordato in ²⁷
[46]	Kahlo Frida (1907)-(1954)	La mia nascita, 1932, Museo Dolores Patino, Città del Messico
[47]	Klee Paul	Fiori sulle rocce, 1940
[48]	Klee Paul	Il timpanista, 1940; Bell angel, 1940 (disegni a matita)
[49]	Klee Paul	Improvvisamente rigido, 1940, disegno a matita
[50]	Klee Paul	L'uomo marchiato, 1935; Cancellato dalla lista, 1936
[51]	Klee Paul	Maschera di dolore, 1938
[52]	Klee Paul	Prigioniero, 1940; Il fuoco e la morte, 1940; Animali in gabbia, 1940
[53]	Klee Paul (1879-1940)	Motivo ad Hammamet, 1914; St. Germain presso Tunisi, 1914 (acquerelli)
[54]	Lawrence Jacob	Depression, 1950 Whitney Museum, New York
[55]	Lawrence Jacob (1917-2000)	Sedation, 1957, MOMA, New York
[56]	Leoni Ottavio (1578-1630)	Ritratto di Francesco Barbieri detto il Guercino, 1623, bulino
[57]	Malevic Kasimir (1878-1935)	Mietitori, 1910, coll. privata
[58]	Mantegna Andrea (1431-1506)	Il martirio di San Cristoforo, Padova, chiesa degli Eremitani
[59]	Metsu Gabriel (1629-1667)	La bambina malata, 1665, Amsterdam
[60]	Michelangelo Buonarroti (1472-1564)	David, 1503 circa, galleria dell'Accademia, Firenze
[61]	Molineux Mischa (?-?)	Just before birth, 1998, sede non conosciuta
[62]	Monet Claude (1840-1926)	Il ponte a Giverny, 1922, ricordato da ³⁴
[63]	Munch Edvard	La morte della mamma, 1899, Brema
[64]	Munch Edvard (1863-1944)	L'urlo, 1893, Galleria Nazionale, Oslo
[64a]	Munch Edvard	Il seduttore, 1913, Oslo
[65]	Parks Tom (Larry) (?-?)	Vespa per gottosi, illustrazione sul Punch, 16 ott 1957 riferito da ⁸
[66]	Pedro Berruguete (1450-1504)	Ritratto di Federico da Montefeltro e di suo figlio Guidobaldo, 1466 circa, Galleria Nazionale delle Marche, Urbino
[67]	Picasso Pablo (1881-1973)	Le morfinomani, 1890, da Wikipedia
[68]	Piero della Francesca	Doppio ritratto dei Duchi di Montefeltro, 1470 circa, Uffizi, Firenze
[69]	Piero della Francesca (1406?-1492)	Pala di Brera, 1472 circa, Pinacoteca di Milano
[69a]	Piero della Francesca	Risurrezione, Museo di Sansepolcro
[70]	Pollock Jackson (1912-1956)	Composizione n. 5, 1948, coll. privata
[71]	Raffaello	Ritratto di Tommaso Inghirami detto Fedra, 1510 circa, palazzo Pitti (Firenze)
[72]	Raffaello (1483-1520)	Papa Leone X con due cardinali, 1517-'18, Uffizi (Firenze)
[73]	Rembrandt	Autoritratto con camicia, 1640, National Gallery (Londra)
[74]	Rembrandt (1606-1669)	La lezione di anatomia del Dr. Tulp, 1632, Mauritshuis, L'Aia
[75]	Reynolds Joshua	Autoritratto, 1780 circa, da Wikipedia
[76]	Reynolds Joshua (1723-1792)	Ritratto di Samuel Johnson, 1775 circa, da Wikipedia
[77]	Romoouts Jan (1480 c.- 1535)	Cristo appare a Pietro, Lovanio, ricordato in ²⁷
[78]	Rosales y Gallinas, Eduardo (1836-1873)	Presentazione a Carlo V di don Giovanni d'Austria, 1868, Prado (Madrid)
[79]	Rowlandson Thomas (1756-1827)	Il conforto del gottoso, 1785, stampa a colori
[80]	Rubens Peter Paul (1577-1640)	Le tre grazie, 1638, Prado (Madrid)
[81]	Rusinol Y Prats Santiago (1861-1931)	La morfina, 1894, Museu Cap Ferrat
[82]	Tomaso da Modena (1326-1379)	Il cardinale Hugo di St. Cher, 1352, Treviso, chiesa di san Nicolò ricordato in ³¹
[83]	Toocker Georges (1920-2010)	Ward, 1970, Crystal Bridges Museum of American Art, Bentonville, Arkansas
[84]	Toulouse-Lautrec Henri	Le moulin rouge, 1891, manifesto
[85]	Toulouse-Lautrec Henri (1864-1901)	Caricature da "Le rire", da: Mostra al museo della Satira a Villa Bertelli, Forte dei Marmi
[86]	Van Eyck Jan	Madonna del canonico van der Pael, 1430 c., Museo Groeninge, Bruges
[87]	Van Eyck Jan (1390-1441)	Giovanni IV Duca di Brabante, Rotterdam, ricordato in ²⁷
[88]	Van Ghent Joos (Giusto di Gand) (1430-1480)	Federico da Montefeltro, Urbino, ricordato in ²⁷

[89]	Velázquez Diego (1599-1660)	Ritratto di Sebastian de la Morra, 1644, Prado (Madrid)
[90]	Vibert Jean Georges (1840-1902)	La gotta, 1890 da Wikipedia
[91]	Von Soest Konrad (1370-1422)	Altare della passione, 1403, Bad Wildungen
[92]	Vuillard Edouard (1868-1940)	Henri de Toulouse-Lautrec à Villeneuve sur Yonne, 1898, Museo di Albi
[93]	Wiertz Antoine-Joseph (1806-1865)	L'inhumation précipitée, 1854, Museo Wiertz, Bruxelles
[94]	Wyeth Andrew (1917-2009)	Il mondo di Cristina, 1948, Museum of modern art, New York

BIBLIOGRAFIA

- Mangione S, Mocker GL, Mandell BF. The Art of Observation and the Observation of Art: Zadig in the Twenty-first Century. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 2244-7.
- Ceccarelli G. La sovradiagnosi: un fattore di rischio iatrogeno. *Il Policlinico sez. prat.* 2019; 126: 119-32.
- Cazenave PL. Des principals forms du lupus et de son traitement. *Gaz Hop (Paris)* 1850 (III serie); 2: 383.
- Nevares AM. Sindrome di Sjögren. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/> 2020.
- Scofield RH, Bruner GR, Harley JB, Namjou B. Autoimmune thyroid disease is associated with a diagnosis of secondary Sjogren syndrome in familial systemic lupus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 410-3.
- Rosenthal MF. *The Honest Courtesan: Veronica Franco, Citizen and Writer in Sixteenth-Century Venice.* University of Chicago Press, 1992.
- Selye H. *The Stress of life.* New York: Longmans, Green and Co., 1956.
- Chen Y, Huang J, Qiang Y, Wang J, Han M. Investigations of stressful life events in patients with systemic sclerosis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9: 853-6.
- Ceccarelli G. Archeologia medica: scavando nei tofi di Papi, di Duchi e di Re. *Reulatismo* 2003; 55: 123-30.
- Punzi L, Scanu A, Galozzi P, et al. One year in review 2020: gout. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38: 807-21.
- Fornaciari A. L'esplorazione della tomba di Federico da Montefeltro (1422-1482). *Archeologia postmedievale* 2000; 4: 211-8.
- Park MP, Park RHR. Fear and humour in the art of cholera. *J R Soc Med* 2010; 103: 481-3.
- Lazzeri D, Lippi D, Castello MF, Weisz GM, F.R.A.C.S. (Ortho). The Mystery of Michelangelo Buonarroti's Goiter. *Rambam Maimonides Med J.* 2016; 7: e0010.
- Varotto E, Nizzo V, Galassi FM. Poliomyelitis in ancient Greece (5th century BC)? *Neurology* 2019; 92: 678-9.
- Varotto E, Cossarizza A, Galassi F M. The contribution of poliomyelitis to President Roosevelt's heart failure. A lesson on the importance of vaccinations for cardiovascular prevention. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018; 25: 425-6.
- Goldman AS, Schmalstieg EJ, Freeman DH Jr, Goldman DA, Schmalstieg FC Jr. What was the Cause of Franklin Delano Roosevelt's Paralytic Illness? *J Med Biogr* 2003; 11: 232-40.
- Cisternino M. Deficienze ed eccedenze staturali. In Burgio GR, Martini A, Nespoli L, Notarangelo LD. *Pediatria essenziale - trattato di clinica e terapia.* V edizione. Milano: Edi Ermes, 2012; 523-60.
- Caranzano S. Vulci e il ciclo della Tomba François. *StuDocu, Dispensa 3.* <https://www.studocu.com/it/document/universita-degli-studi-di-catania/archeologia-classica/dispensa-3-vulci-e-la-tomba-francois/2264633>.
- Grmek M, Gourevitch D. *Le malattie nell'arte antica.* Firenze: Giunti, 2000.
- Stoichita VI. *Breve storia dell'ombra.* Milano: Il Saggiatore, 2000.
- Maroteau P, Lamy M. Pycnodisostosis. *Presse Méd* 1962; 70: 999-1002.
- Maroteau P, Lamy M. The malady of Toulouse-Lautrec. *JAMA* 1965; 191: 715-7.
- Gregson CL, Duncan EL. The Genetic Architecture of High Bone Mass. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 595653.
- Aronson JK, Ramachandran M. The diagnosis of art: Valentin le désossé and Ehlers-Danlos syndrome. *J R Soc Med* 2007; 100: 193-4.
- Landré-Beauvais AJ. Doit on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la

- denomination de goutte asthénique primitive? Brosson J, Paris an VIII, 1800.
26. Kwiecinski JM, Rothschild M. No rheumatoid arthritis in ancient Egypt: a reappraisal. *Rheumatol Int* 2016; 36: 891-5.
 27. Sakr BR, Elfishawi MM, El Arousy MH, et al. Rheumatoid arthritis: A single-center Egyptian experience. *Immunol Invest* 2018; 47: 293-302.
 28. Halberg P. Is rheumatoid arthritis a new disease? Review of the literature. *Ugeskr Laeger* 1991; 153: 3386-8.
 29. Dequeker J. Arthritis in Flemish paintings (1400-1700). *Brit Med J* 1977; 1: 1203-5.
 30. Appelboom T. Hypothesis: Rubens--one of the first victims of an epidemic of rheumatoid arthritis that started in the 16th-17th century? *Rheumatology* 2005; 44: 681-3.
 31. Ceccarelli G. *Malattie di artisti*. Roma: Aracne ed., 2020.
 32. Boonen A, van der Rest J, Dequeker J, van der Linden S. How Renoir copied with rheumatoid arthritis. *Brit Med J* 1997; 315: 1704.
 33. Homburger F, Bonner CD. The treatment of Raoul Dufy arthritis. *New Engl J Med* 1979; 301: 669-73.
 34. Ceccarelli G. Il mistero di Ugone e dei suoi occhiali. *Atti Accademia Lancisiana*, 2009-2010; Vol LIV Nuova Serie; I: 262-7.
 35. Marmor MF. An eye chart for Edgar Degas. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 1353-5.
 36. Di Vito M. Selfie d'artista: il David di Michelangelo. https://www.treccani.it/magazine/atlanter/cultura/Selfie_d_artista_il_David_di_Michelangelo.html.
 37. Marmor MF, Ravin JG. *The artist's eye*. New York: Abrams, 2008; 20-4.
 38. Marmor MF. Vision, eye disease, and art: 2015 Keeler Lecture. *Eye (Lond)* 2016; 30: 287-303.
 39. Esquirol JE. *Des maladies mentales: considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal*. Vol. 2. Paris: Baillière JB, 1838.
 40. Stazi F. Quadri e salute. *Cuore e salute* 2021; XXXIV: 24-5.
 41. Carpentier Alting MP, Waterbok TW. New light on the dissecting errors in Rembrandt's Anatomy lesson of Dr. Nicolaas Tulp. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 1900-2.
 42. Bezerra AJ, DiDio LJ, Piva Júnior L. Dissection of Rembrandt's "Anatomy of Dr. Nicolaas Tulp". *Arch Ital Anat Embriol* 1991; 96: 153-64.
 43. Kemp M. Style and non-style in anatomical illustration: From Renaissance Humanism to Henry Gray. *J Anat* 2010; 216: 192-208.
 44. ECDC-European Centre Disease Control. Annual Epidemiological Report for 2015: diphtheria. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2015-diphtheria.pdf.
 45. Trancas B, Borja Santos N, Patricio LD. O uso do opio na sociedade romana e a dependência do Princeps Marco Aurélio. *Acta Med Port* 2008; 21: 581-90.
 46. Dequeker JV. Polymyalgia rheumatica with temporal arteritis, as painted by Jan van Eyck in 1436. *Can Med Assoc J* 1981; 124: 1597.
 47. Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 1932; 7: 700-1.
 48. Hamrin B, Jonsson N, Landberg T. Arteritis in "polymyalgia rheumatica". *Lancet* 1964; 1: 397-401.
- Prof. Giovanni Ceccarelli, Pediatra, L.D. in Pediatria, Accademico dell'Accademia Lancisiana
- Per la corrispondenza:
gianni.ceccarelli@alice.it

Aggiornamenti in tema di ischemia cerebro-vascolare in fase acuta: dalla Stroke Unit alla Chirurgia carotidea in urgenza

Moderatori: Francesco Speziale, Raoul Borioni, Danilo Toni

Ictus ischemico in fase acuta: novità nella diagnostica neuroradiologica

A. Guarnera

L'ictus ischemico rappresenta l'87% delle forme ictali acute, essendo la seconda causa di decesso a livello globale ed una frequente causa di disabilità. La diagnosi e il trattamento dell'ictus rivestono un'importanza cruciale in relazione alla frequenza e gravità della patologia, alla luce anche delle ripercussioni economiche e sociali documentate. La presentazione dell'ictus ischemico acuto è estremamente variabile in relazione alla sintomatologia ed all'epoca di insorgenza. In relazione alla sintomatologia, la presentazione ischemica spazia da sintomatologia più frequente e tipica sostenuta da deficit neurologico focale ed alterazione dello stato di coscienza a sintomatologia dubbia e non caratteristica¹⁻³.

La tempistica di presentazione permette di suddividere la patologia ictale ischemica in ictus con esordio clinico definibile nei casi di ictus testimoniato ed esordio clinico non definibile, apprezzabile soprattutto nei casi di "ictus al risveglio". L'ictus con esordio clinico definibile si suddivide a sua volta in relazione alla tempistica di presentazione ed alla possibilità di sottoporre il paziente a terapia trombolitica in tre categorie:

- pazienti con sintomatologia insorta entro le 4, 5 ore e candidabili alla trombolisi sistemica;
- pazienti con sintomatologia insorta entro

- le 6 ore oppure entro 4, 5 ore e non candidabili alla trombolisi sistemica;
- pazienti con sintomatologia insorta oltre le 6 ore e fino alle 24 ore⁴⁻⁷.

Nel primo sottogruppo rientrano i pazienti che si presentano entro le 4, 5 ore e sono candidabili alla trombolisi in relazione a criteri clinici, radiologici e chirurgici. L'esame da effettuare in prima istanza è la TC (tomografia computerizzata) senza mdc che permetta di identificare segni precoci di ictus ischemico acuto ed escludere diagnosi differenziali, i cosiddetti "stroke mimics" e/o controindicazioni alla trombolisi. La valutazione mediante AngioTC non deve ritardare l'esecuzione della terapia trombolitica e fornisce indicazioni su: sede, estensione e localizzazione della patologia tromboembolica vasale; presenza ed estensione dei circoli collaterali; una "mappa angiografica" dei vasi del collo e del circolo intracranico con particolare attenzione all'anatomia ed alla patologia dei vasi epiaortici e del circolo di Willis, utile qualora si decida di proseguire l'iter della terapia mediante radiologia interventistica. La RM (risonanza magnetica) presenta il ruolo di "problem solver" e di diagnosi differenziale nei casi dubbi⁴⁻⁸.

Nell'eventualità di pazienti con sintomatologia insorta entro le 6 ore oppure

entro 4, 5 ore e non candidabili alla trombolisi sistemica verranno eseguite la tomografia TC senza mdc e l'AngioTC in previsione della terapia endovascolare⁴⁻⁷.

L'esordio clinico tra le 6 e le 24 ore richiede necessariamente una valutazione avanzata mediante TC senza mezzo di contrasto, AngioTC e TC perfusionale oppure mediante RM senza mezzo di contrasto, AngioRM e PWI (*perfusion weighted image*) con calcolo del DWI (*mismatch diffusion weighted image*)/PWI. Infatti la DWI rappresenta la sequenza più precoce e sensibile per l'individuazione del tessuto ischemico, ovvero del tessuto non recuperabile, ma non permette una ottimale valutazione della penombra ischemica, ovvero di quella quota tissutale adiacente al core ischemico che presenta una ridotta perfusione ma appare ancora vitale. La presenza e l'estensione della penombra ischemica sono valutabili confrontando DWI e PWI (*mismatch*) e suggeriscono la necessità di terapia interventistica endovascolare atta a ripristinare una corretta perfusione della penombra stessa e dunque ad evitare che ulteriore quota di tessuto cerebrale vada incontro ad ischemia irreversibile. In particolare, i trial clinici studi DEFUSE (*Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution*) 3 e DAWN hanno individuato la tempistica, i criteri clinico-demografici ed i criteri radiologici necessari per l'effettuazione della terapia endovascolare nei pazienti con esordio clinico entro le 16 ore ed entro le 24 ore, rispettivamente. La corretta selezione dei candidati alla terapia mediante la Diagnostica per Immagini ed il tempo intercorrente tra l'evento ischemico e la terapia risultano elementi fondamentali per il paziente e dunque il principio "*time is brain*" viene integrato con "*Imaging is brain*"^{4-7, 9, 10}.

In particolare, i criteri di inclusione sono stati definiti in relazione alle seguenti modalità:

→ DEFUSE 3: tecnica MRI DWI/PWI o TCP, range temporale 6-16 ore, rapporto volume penombra/core ≥ 1.8 , volume core infartuale < 70 ml, volume penombra > 15 ml, età < 90 anni, NIHSS > 6 ;

→ DAWN: tecnica MRI DWI/PWI o TCP, range temporale 6-24 ore:

- età ≥ 80 anni, NIHSS ≥ 10 , volume core ischemico < 21 ml;
- età < 80 anni, NIHSS ≥ 10 , volume core ischemico < 31 ml;
- età < 80 anni, punteggio NIHSS ≥ 20 , volume core ischemico 31-51 ml.

Anche i pazienti con esordio clinico non definibile richiedono un protocollo esteso mediante TC senza mezzo di contrasto, AngioTC e TC perfusionale oppure mediante RM senza mezzo di contrasto, AngioRM e PWI. I suddetti protocolli infatti permettono di individuare la necessità di un intervento endovascolare e la RM permette inoltre una datazione dell'evento ischemico. Le sequenze di RM appaiono positive e diagnostiche per l'evento ischemico con tempistiche diverse ed il "*mismatch*" tra queste sequenze permette la definizione della tempistica di ictus ad esordio non definibile. In particolare, si apprezzano: restrizione alle sequenze DWI/ADC a circa 30 minuti dall'evento ictale ed iperintensità del segnale in FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) a circa 3 ore. Un mismatch DWI/FLAIR rappresenta un'indicazione all'effettuazione di terapia trombolitica in quanto permette di definire che l'evento ictale sia avvenuto entro 4, 5 ore dalla presentazione all'attenzione medica. Nei limiti individuati dagli studi ECASS (*European Cooperative Acute Stroke Study*) 4, EXTEND o EPITHET (*Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*). L'individuazione di penombra ischemica individuata mediante mismatch DWI/PWI oppure core/penombra alla TC perfusionale permette l'estensione della terapia trombolitica fino a 9 ore^{4-7, 9-13}.

In particolare, i criteri di inclusione sono stati definiti in relazione alle seguenti modalità:

→ EPITHET: penombra/core con mismatch DWI/PWI > 1.2; volume penombra ≥ 10 ml; tecnica MRI, lettura con software automatizzato;

→ ECASS 4: penombra/core con mismatch DWI/PWI > 1.2; volume penombra in PWI ≥ 20 ml; tecnica MRI, lettura da parte del Radiologo;

→ EXTEND: penombra/core con mismatch DWI/PWI o TCP > 1.2; differenza tra volume core e penombra ≥ 10 ml; tecnica MRI o TC, lettura con software automatizzato.

L'estensione dell'evento ischemico viene valutato mediante il punteggio ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) che valuta dieci aree in due sezioni TC passanti rispettivamente in corrispondenza dei nuclei della base e per il tetto dei ventricoli laterali. Lo score può essere ottenuto direttamente dal Radiologo oppure mediante software di intelligenza artificiale che individuano con ottima sensibilità e specificità le aree ischemiche. Software automatizzati permettono inoltre il calcolo dell'estensione del core ischemico e della penombra ischemica, generando il valore del "mismatch"^{6, 14}.

L'intelligenza artificiale dunque rappresenta uno strumento utile per ottimizzare la diagnosi di ictus ischemico acuto riducendo il tempo di refertazione e fornendo valori oggettivi e ripetibili, non rappresentando tuttavia una metodica che possa sostituire la figura del Radiologo e della collaborazione interdisciplinare, pilastri fondamentali per il benessere del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Yang Q, Tong X, Schieb L, et al. Vital Signs: Recent Trends in Stroke Death Rates - United States, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 933-9.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145: e153-639.
3. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52: e364-467.
4. Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2019; 50: 3331-2.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: 12.
6. https://www.iso-stroke.it/wp-content/uploads/2020/10/linee_guida_terapie_rivascolarizzazione.
7. Lanza G, Setacci C, Ricci S, et al. An update of the Italian Stroke Organization–Stroke Prevention Awareness Diffusion Group guidelines on carotid endarterectomy and stenting: A personalized medicine approach. *Int J Stroke* 2017; 12: 560-7.
8. Nambiar V, Sohn SI, Almekhlafi MA, et al. CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 884-90.
9. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21.
10. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3) [Internet]. *Int J Stroke* 2017; 12: 896-905.
11. Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: EXTEND. *Int J Stroke* 2016; 11: 260-7.

12. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.
13. Leira EC, Muir KW. EXTEND Trial. *Stroke* 2019; 50: 2637-9.
14. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-30.

Dott.ssa Alessia Guarnera, Neuroradiologia,
Dipartimento di Diagnostica per Immagini,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCSS
Roma; Neuroradiologia, Dipartimento
NEMOS, Ospedale Sant'Andrea, "Sapienza"
Università di Roma

Per la corrispondenza:
guarneraalessia@gmail.com

Indicazioni e timing nel trattamento della stenosi carotidea in acuto: le nuove Linee Guida SICVE*

P. Sirignano

In ottemperanza alle nuove normative ministeriali, la Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), in collaborazione con altre società scientifiche *Italian Stroke Association* – Associazione Italiana Ictus, Società Italiana di Cardiologia Interventistica, Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie, Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica, Sindacato Nazionale Autonomo Medici Italiani, Società Scientifica SNAMI per la Salute e con la partecipazione dell'associazione dei Pazienti ALICE ITALIA ODV, ha pubblicato nell'ottobre del 2021 le Linee Guida su *“Diagnosi e trattamento della patologia steno ostruttiva carotidea extracranica e prevenzione dell'ictus cerebrale”* (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/10/LG-261-SICVE_Patologia-Carotidea.pdf).

Scopo di questo lavoro è presentare le raccomandazioni elaborate dal panel per quanto riguarda Indicazioni e Timing nel trattamento delle stenosi carotidee in acuto.

Di seguito le Raccomandazioni elaborate dal Panel.

Stenosi carotidea in emergenza/urgenza – Indicazioni alla rivascolarizzazione carotidea

1. Nel paziente con singolo episodio di TIA e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea entro 7 giorni, ove possibile preferibilmente entro 48 ore, in quanto rispetto alla rivascolarizzazione carotidea dopo 7 giorni o rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1 ++).
2. Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea tra 3 e 7 giorni in quanto rispetto alla rivascolarizzazione carotidea entro 48 ore o dopo 7 giorni o rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).
3. Nel paziente con ictus ischemico acuto severo e vasta lesione cerebrale (maggiore di 4000 mm³ o di 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media) o con trasformazione emorragica, e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico non è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale peggiora il decorso clinico (Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1++).
4. Nel paziente con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandata

- l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto allo stenting carotideo migliora il decorso clinico (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).
5. Nel paziente con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è indicata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-).
 6. Nel paziente ad alto rischio chirurgico con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato o con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico il Panel degli esperti suggerisce di considerare come alternativa all'endoarterectomia lo stenting carotideo o la sola terapia medica ottimale (Raccomandazione GPP).
 7. Nel paziente con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato o con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato effettuare ulteriori studi di confronto tra endoarterectomia e stenting carotideo (Raccomandazione per la ricerca).
 8. Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea tra 50% e 99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea entro 48 ore ed endoarterectomia carotidea tra 3 e 7 giorni (Raccomandazione per la ricerca).
 9. Nel paziente con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea entro 48 ore ed endoarterectomia carotidea tra 3 e 7 giorni (Raccomandazione per la ricerca).
 10. Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo anteriore intracranico, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neuromagine, l'endoarterectomia carotidea è indicata entro 14 giorni dal trattamento trombolitico in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).
 11. Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo anteriore intracranico, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neuroimmagine, si raccomanda di effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea, stenting carotideo e sola terapia medica ottimale ed inoltre tra endoarterectomia carotidea entro 72 ore e dopo 72 ore dalla trombolisi (Raccomandazione per la ricerca).

12. Il Panel degli esperti suggerisce che l'indicazione al trattamento di rivascularizzazione carotidea extracranica per stenosi residua correlata all'evento ischemico dopo trombolisi intravenosa venga definita in stretta collaborazione tra il chirurgo vascolare ed il neurologo vascolare e poi condivisa con il paziente e inoltre che il monitoraggio continuo post-operatorio sia effettuato in Stroke Unit e/o da personale dedicato (Raccomandazione GPP).
13. Nel paziente con ictus ischemico acuto severo sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo cerebrale anteriore, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neuroimmagine, si raccomanda di effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea, stenting carotideo e sola terapia medica ottimale (Raccomandazione per la ricerca).

14. È raccomandato effettuare studi sull'affidabilità delle metodiche avanzate di neuroimmagine, quali la TC cerebrale perfusionale o la Risonanza Magnetica Encefalica con sequenze in diffusione e perfusione, per la selezione del paziente da sottoporre dopo trombolisi intravenosa a intervento di rivascularizzazione precoce per una stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico con pervietà del circolo anteriore intracranico (Raccomandazione per la ricerca).

**A nome di tutto il Panel delle Linee Guida SICVE "Diagnosi e trattamento della patologia steno ostruttiva carotidea extracranica e prevenzione dell'ictus cerebrale"*

Prof. Pasqualino Sirignano, UOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:
pasqualino.sirignano@uniroma1.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 (Word) 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 dovranno impegnarsi a garantire la consegna dei testi da parte dei singoli Relatori inderogabilmente entro il termine sopra indicato, nonché il rispetto delle presenti norme redazionali.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche nel rispetto delle norme redazionali.

I testi dovranno essere accompagnati dalla firma da parte dei singoli Autori della "Dichiarazione di responsabilità/Autorizzazione a pubblicare" allegata alle presenti norme, da consegnare tassativamente prima della Seduta.

Tale "liberatoria" esime la Rivista da eventuale correzione di bozze da parte dell'Autore.

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 senza parentesi*. 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 da *New England Journal Medicine* alla pagina <https://www.nejm.org/author-center/new-manuscripts>

