



### Attuali conoscenze su predizione, previsione e prevenzione della morte cardiaca improvvisa

La morte cardiaca improvvisa (MCI) è responsabile di oltre la metà delle morti cardiovascolari, consistendo in un collasso cardiovascolare da cause inaspettate. Essa rappresenta tuttora il più grave problema per il clinico, a motivo del fatto che la maggior parte degli episodi si verifica in soggetti senza precedenti episodi cardiovascolari.

Sebbene si sia recentemente verificato un declino dell'incidenza di MCI, che ha coinciso con la diminuzione della mortalità cardiovascolare, tuttavia il peso della MCI rimane ancora considerevole; soltanto l'8% di coloro che sono assistiti con i mezzi oggi disponibili è dimesso da vivo dall'ospedale. Eppure il clinico ha molte opportunità per migliorare la prognosi della MCI attraverso misure preventive e programmi di risuscitazione e post-risuscitazione (Adalag AS, Laepker RV, Roger VL, et al: Sudden cardiac death; epidemiologic and risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 216).

Un'ampia rassegna sui molti problemi che si presentano in queste circostanze è stata recentemente pubblicata per riassumere in particolare quelli relativi alla predizione e alla prevenzione (Esates NAM. Predicting and preventing sudden cardiac death. *Circulation* 2011; 124: 451). L'autore sottolinea che molti sono i criteri negli ultimi anni nel proposti come idonei a predire e prevenire la MCI. Uno di questi ha dato particolare importanza alla prevenzione delle malattie coronariche (Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. American's Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistic Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586).

Secondo questo sistema, la cosiddetta prevenzione primordiale che consiste nell'ottimizzazione dei valori di pressione arteriosa, peso corporeo, glicemia, colesterolemia e regolazione dell'alimentazione e dell'attività fisica rappresenta la base della prevenzione; tuttavia, al momento attuale, non vi sono nella letteratura medica dati di conferma.

Per quanto concerne la terapia farmacologica, l'autore ricorda che beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine riducono il rischio di MCI in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra da coronaropatia o cardiomiopatia.

La soppressione di aritmie spontanee ventricolari con farmaci antiaritmici ha dimostrato un effetto neutrale o negativo in studi prospettici randomizzati (Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2006; 114: e385). Al contrario, l'uso di un cardiovertitore defibrillatore impiantabile (ICD) ha dimostrato di ridurre la frequenza di MCI e migliorare la mortalità in popolazioni di pazienti selezionati, compresi quelli con insufficienza ventricolare e quelli con cardiomiopatia ischemica e non ischemica. Molti studi clinici randomizzati hanno confermato che l'ICD previene la MCI, riducendo in maniera significativa la mortalità nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dovuta a cardiopatia dilatativa non ischemica o a cardiopatia ischemica (Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association for Thoracic Surgery. NASPE 2008 Guidelines Update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *Circulation* 2008; 117: e350).

L'ICD è risultato superiore alla terapia antiaritmica anche nella prevenzione secondaria, cioè all'intervento clinico in pazienti sopravvissuti ad un precedente arresto cardiaco o a una tachicardia ventricola-

re prolungata. Si sottolinea che, in questa eventualità, l'ICD va applicato a pazienti che stanno ricevendo una terapia medica ottimale ed hanno una "ragionevole" aspettativa di sopravvivenza con buono stato funzionale per più di 1 anno.

L'autore si sofferma sulla MCI nell'immediato periodo che segue l'infarto, che rappresenta un particolare problema clinico. Il rischio di MCI è più elevato nei primi 30 giorni dopo l'infarto. Malgrado terapia ottimale, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra non si verifica miglioramento della mortalità con la precoce inserzione di un ICD dopo un infarto miocardico acuto (Steinbeck G, Andresen D, Seial K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 1427). Una recente indagine autoptica di soggetti che hanno avuto un arresto cardiaco improvviso nell'immediato periodo post-infarto miocardico ha indicato che vi è un'alta frequenza di rottura cardiaca o di infarto ricorrente e ciò spiegherebbe la scarsa utilità dell'ICD precoce (Pouleur C, Pouleur AC, Barkoudeh E, et al. VALIANT Investigators. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction heart failure or both. *Circulation* 2010; 122: 597). In conseguenza di queste osservazioni, le recenti linee guida consigliano l'impianto dell'ICD almeno 40 giorni dopo l'infarto quando vi è una compromissione continua della funzione ventricolare sinistra e durante terapia ottimale (Epstein et al, *loc cit*). Su questi problemi l'autore ritiene che occorreranno ulteriori studi clinici controllati per identificare la stratificazione del rischio e le strategie di intervento. Nel contempo i clinici devono ottimizzare e individualizzare la terapia nell'immediato post-infarto prendendo in considerazione anche il rischio di MCI da altre cause.

Viene sottolineata l'importanza dell'assistenza post-resuscitazione.



Infatti le percentuali di sopravvivenza variano ampiamente tra i pazienti resuscitati da un arresto cardiaco in un reparto di terapia d'emergenza: dal 10% a >50% (Nichol G, Aufderheide TP, Engel B, et al. **Regional system of care for out-of-hospital cardiac arrest: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 2010; 121: 709**). Molti pazienti inizialmente resuscitati da un arresto cardiaco e inviati in ospedale decessono o hanno complicazioni neurologiche. Sebbene l'immediata resuscitazione costituisca l'essenza della terapia intensiva, negli anni più recenti l'esperienza clinica ha dimostrato l'importanza di una assistenza post-arresto cardiaco. Vengono ricordati i punti fermi di questa fase della terapia: ipotermia terapeutica in pazienti comatosi selezionati, angiografia coronarica quando vi è il sospetto di un danno ischemico acuto, valutazione cardiaca elettrofisiologica, stabilizzazione emodinamica del paziente con la possibilità di trattare efficacemente il ri-arresto e di fare una prognosi attendibile.

Gli AA. ritengono che oggi abbiamo discrete possibilità di predire e prevenire una MCI. Una delle strategie operative è la prevenzione dei fattori di rischio coronarico. Un altro utile approccio consiste nell'identificazione e nell'appropriato trattamento del rischio individuale di MCI. Inoltre, interventi farmacologici e ICD consentono di ridurre la percentuale di morte improvvisa in molti soggetti ad alto rischio. Nonostante questi progressi, molto rimane da conoscere e sono necessari ulteriori studi per ridurre la frequenza della MCI.

### Sui rapporti tra apnea ostruttiva del sonno e ipertensione sistemica

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA: "obstructive apnea") è un disordine clinico che colpisce il 15-24% degli uomini di mezza età e il 9-26% delle donne di mezza età; il trattamento con pressione continua posi-

tiva sulle vie aeree (CPAP: "continuous positive airway positive") rappresenta, al momento attuale, la più efficace terapia. Si ritiene che oltre il 30% dei pazienti con ipertensione abbia l'OSA e che il 45-68% dei soggetti con OSA abbia l'ipertensione.

Negli anni più recenti è stata osservata una associazione tra OSA e ipertensione sistemica, indipendentemente da età, peso corporeo e altri fattori confondenti, sebbene l'esistenza di una associazione non implichi necessariamente un concetto di causalità, per il quale sono necessari dati controllati ad accertare se i soggetti con OSA abbiano aumentata incidenza di ipertensione.

Uno studio clinico recente ha avuto come obiettivo quello di valutare l'associazione tra OSA e ipertensione sistemica nella popolazione generale di mezza età e di valutare le differenze in questa associazione tra i sessi (Cano-Pumaregu I, Duran-Catolla J, Alzupura F et al. **Obstruction sleep apnea and systemic hypertension. Longitudinal study in the general population: the Victoria Sleep Cohort. Am J Resp and Crit Care Med 2011; 184: 1299**). Gli autori non hanno potuto confermare un'associazione tra OSA e incidenza di ipertensione nella popolazione generale di mezza età. Essi ricordano che solamente due studi osservazionali longitudinali hanno valutato l'OSA come un indipendente fattore di rischio per l'ipertensione sistemica: lo WSCS e lo SHHS. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. **Prospective study of the association between sleep-disorders breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342: 1378** e O'Connor GT, Caffo B, Neuman AB, et al. **Prospective study of sleep-disorders breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 1159**. Peppard et al hanno dimostrato che anche un basso indice di disturbi respiratori (RDI: "respiratory disturbance index") è un fattore di rischio indipendente di sviluppo di ipertensione. O'Connor et al hanno osservato un elevato rischio di sviluppare ipertensione in soggetti con RDI >30,

ma questa associazione non è stata più significativa dopo correzione per l'indice di massa corporea (BMI: "body mass index"). Gli autori ritengono che le differenze riportate tra WSCS, SHHS e il loro studio possano essere correlate alle differenze insite nelle popolazioni studiate, nelle tecniche di misura dell'OSA e nel valore di riferimento del RDI. L'associazione tra OSA e ipertensione può essere confusa da elementi variabili che potrebbero causare i due disordini; è per questo motivo che gli autori hanno rivolto l'attenzione a età, sesso, BMI, circonferenza del collo e consumo di alcool, tabacco e caffè. Nella valutazione degli autori, in contrasto con i risultati dello studio WSCS, l'età è risultata un fattore confondente ed ha rappresentato la variabile che ha più attenuato i rapporti tra OSA e ipertensione. Per quanto concerne le altre variabili (sesso, BMI, circonferenza del collo, alcool, tabacco, caffè) esse ulteriormente riducono la forza dell'associazione tra RDI e ipertensione, mentre l'obesità potrebbe rappresentare un importante fattore patogenetico degli effetti patologici cardiovascolari dell'OSA.

Gli autori ritengono che i risultati da loro raggiunti consentano di non poter sostenere l'esistenza di un'associazione tra OSA e ipertensione sistemica nella popolazione generale di media età. Sottolineano che essi hanno svolto la loro ricerca nella popolazione generale e non nella popolazione clinica, dove altri studi hanno trovato una relazione tra OSA e ipertensione. Alla luce di questi reperti concludono suggerendo la necessità di ulteriori studi.

### Ostruzione delle piccole vie aeree ed enfisema nella broncopneumopatia cronica ostruttiva

Le piccole vie aeree (quelle con diametro interno inferiore a 2 mm) rappresentano il sito principale di ostruzione respiratoria nella broncopneumopatia cronica ostruttiva.

La resistenza al flusso è inversa-



mente proporzionale alla riduzione del raggio, elevata alla quarta-quinta potenza. Si ritiene, inoltre, che l'aumento della resistenza al flusso aereo caratteristico della BPCO sia dovuto prevalentemente al generale restringimento delle piccole vie aeree piuttosto che alla loro perdita.

Recentemente, avvalendosi della tomografia computerizzata ad alta risoluzione, è stato dimostrato un ridotto numero di piccole vie aeree in regioni di polmone con distruzione enfisematosa in pazienti con BPCO grave ([Diaz AA, Valim C, Yamashiro T, et al. Airway count and emphysema assessed by chest. CT imaging predicts clinical outcome in smokers. Chest 2010; 138: 880](#)). In un altro studio è stata esaminata la correlazione tra il numero e le dimensioni delle piccole vie aeree e l'enfisema distruttivo in pazienti con BPCO ([McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airways obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2011; 365: 1567](#)). Gli autori hanno adoperato una tecnica di tomografia con risoluzione spaziale di 0,6-1,0 mm per il conteggio del numero di piccole vie aeree di diametro da 2,0 a 2,5 mm e una tecnica di microtomografia con risoluzione spaziale di 16,24 µm per

misurare il numero e l'area dei bronchioli terminali più piccoli; inoltre è stata eseguita un'analisi istologica per contare il numero delle piccole vie aeree per cm<sup>2</sup> e per misurare lo spessore delle pareti delle vie aeree.

Sono stati studiati 78 pazienti con BPCO, partecipanti a una ricerca sulla prevenzione del carcinoma polmonare e inoltre sono stati raccolti i dati desunti da 4 pazienti deceduti che avevano donato un polmone per trapianto (con funzione di controllo); sono stati esaminati inoltre 4 pazienti con enfisema centrilobulare donatori di polmone e 8 pazienti con enfisema panlobulare, anche essi donatori di polmone.

Gli autori hanno osservato una riduzione del numero delle piccole vie aeree con diametro tra 2 mm e 2,5 mm nei pazienti con BPCO lieve (stadio GOLD 1) a confronto con i campioni di controllo; una maggiore riduzione di diametro è stata rilevata nei pazienti con BPCO grave o molto grave (stadi GOLD 3 o 4); il confronto tra i campioni di controllo e quelli dei polmoni con BPCO ha mostrato un minor numero di queste piccole vie aeree sia nei fenotipi centrilobulari che in quelli panlobulari di enfisema di BPCO. Tuttavia gli autori avvertono di non aver potuto determinare se tale riduzione di

numero sia consistita in una effettiva riduzione quantitativa o semplicemente in un restringimento di entità tale da rendere non più visibili le piccole vie aeree alla risoluzione spaziale di circa 1 mm. Richiamano l'attenzione sul fatto che la tecnica microtomografica eseguita sui 4 polmoni di controllo ha consentito di misurare il diametro medio bronchiale e inoltre, nel confronto con i risultati ottenuti nell'esame di 14 polmoni di pazienti con BPCO molto grave (stadio GOLD 4), di dimostrare che il numero totale dei bronchioli terminali era "sostanzialmente ridotto" nelle aree sia centrilobulari che panlobulari di enfisema. È stato anche rilevato che il restringimento e la perdita di bronchioli terminali precedono "chiaramente" la comparsa di distruzione microscopica enfisematosa nel fenotipo enfisematoso centrilobulare di BPCO; si è notato, che, sebbene un'analoga tendenza sia stata rilevata nel fenotipo enfisematoso panlobulare, questa tendenza ha mostrato una significativamente più lenta evoluzione. Secondo gli autori, l'insieme di questi risultati conferma precedenti osservazioni che hanno mostrato che i bronchioli terminali appaiono ristretti e distrutti prima della distruzione enfisematosa.

Queste sono le ultime note scritte da Giuliano Rossi: arrivate in Redazione pochi giorni prima della sua morte. Al di là del rimpianto per l'amicizia improvvisamente rapita – ed antico sodalizio di intenti – rimangono, nel cuore e nelle righe che verranno, la memoria riconoscente e l'impegno di fedeltà allo studio e all'alleanza col sofferente: lascito di coerenza, di generosità e saggezza. (F.D.F.)