

volume 6
ISSUE 7
2018 dicembre



QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Paola Gnerre

Supervisor Editor
Roberto Nardi

**Malattie croniche da ricercare attivamente e mettere in trattamento
nel paziente anziano multimorbido al momento della dimissione
da un reparto di Medicina Interna a seguito di un ricovero
per insufficienza respiratoria acuta attribuita a riacutizzazione di BPCO**

Guest Editors: L.M. Fabbri, C. Nozzoli

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

PAST PRESIDENT

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

SEGRETARIO

Micaela La Regina, *La Spezia, Italy*

SEGRETARIO VICARIO

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

Comunicazione Paola Gnerre, *Savona, Italy*
Ricerca Roberta Re, *Novara, Italy*
Formazione Maurizia Gambacorta, *Todi (PG), Italy*

TESORIERE

David Terracina, *Roma, Italy*

STAFF DI TESORERIA

Francesco D'Amore, *Roma, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA
"CENTRO STUDI FADOI"**

Direttore Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Supervisor per la Ricerca Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE
E AGGIORNAMENTO**

Direttore Mauro Silingardi, *Bologna, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-NORD**

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-SUD**

Generoso Uomo, *Napoli, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Flavio Tangianu, *Oristano, Italy*

**MEMBRO FISM E RESPONSABILE
PER L'INNOVAZIONE IN MEDICINA INTERNA**

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Editor in Chief Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE DEI
QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

**SUPERVISOR EDITOR DEI
QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

**DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION
E CONSULTA CARDIOVASCOLARE**

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

RAPPORTI CON EFIM

Antonio Luca Brucato, *Bergamo, Italy*
Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE SITO NAZIONALE
E COMUNICAZIONE**

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE CLINICAL COMPETENCE

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE AREA ECOGRAFIA

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*
Marcello Romano, *Catania, Italy*

RESPONSABILE MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi, *Isernia, Italy*

RESPONSABILE AREA NUTRIZIONE

Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Luciano Tramontano, *Praia a Mare (CS), Italy*

RESPONSABILE AREA DI CLINICAL GOVERNANCE

Giovanni Iosa, *Cesenatico (FC), Italy*
Stefano De Carli, *Udine, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



PRESIDENTE FONDAZIONE

Mauro Campanini, Novara, Italy

COORDINATORE

Giuseppe Augello, Canicatti (AG), Italy

DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA CENTRO STUDI FADOI

Direttore Francesco Dentali, Varese, Italy
Supervisor per la Ricerca Giancarlo Agnelli, Perugia, Italy

SEGRETERIA

Grazia Panigada, Pescia (PT), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Paolo Verdecchia, Assisi (PG), Italy

STAFF AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cecilia Becattini, Perugia, Italy
Pierpaolo Di Micco, Napoli, Italy
Fernando Gallucci, Napoli, Italy
Alessandro Squizzato, Varese, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE INFETTIVE

Ercole Concia, Verona, Italy

STAFF AREA MALATTIE INFETTIVE

Anna Maria Azzini, Verona, Italy
Gianluca Giuri, Castelnuovo ne' Monti (RE), Italy
Matteo Giorgi Pierfranceschi, Piacenza, Italy
Carlo Tascini, Pisa, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Leonardo Fabbri, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Bianca Beghè, Reggio Emilia, Italy
Piera Boschetto, Ferrara, Italy
Gaetano Cabibbo, Modica (RG), Italy
Francesco Corradi, Firenze, Italy
Francesco Ventrella, Cerignola (FG), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Carlo Salvarani, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Laura Morbidoni, Senigallia (AN), Italy
Nicolò Pipitone, Reggio Emilia, Italy
Tito D'Errico, Napoli, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE METABOLICHE

Roberto Vettor, Padova, Italy

STAFF AREA MALATTIE METABOLICHE

Tiziana Attardo, Agrigento, Italy
Giovanni Gulli, Savigliano (CN), Italy
Ada Maffettone, Napoli, Italy
Maurizio Nizzoli, Forlì, Italy

RESPONSABILE AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Antonio Greco, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

STAFF AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Marco Candela, Jesi (AN), Italy
Giovanni Mathieu, Pinerolo (TO), Italy
Valentino Moretti, San Daniele del Friuli (UD), Italy
Filomena Pietrantonio, Brescia, Italy
Elisa Romano, La Spezia, Italy

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, Bologna, Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, La Spezia, Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-SUD

Generoso Uomo, Napoli, Italy

STAFF DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Roberto Frediani, Chieri (TO), Italy
Marco Grandi, Sassuolo (MO), Italy

SEGRETERIA DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, Voghera (PV), Italy

BOARD SCIENTIFICO

Clelia Canale, Reggio Calabria, Italy
Fabrizio Colombo, Milano, Italy
Giuseppe De Matthaeis, Città Sant'Angelo (PE), Italy
Massimo Giusti, Torino, Italy
Luca Masotti, Cecina (LI), Italy
Nicola Mumoli, Livorno, Italy
Maurizio Ongari, Porretta Terme (BO), Italy
Ruggero Pastorelli, Collesferro (RM), Italy
Fulvio Pomeroy, Savigliano (CN), Italy
Roberto Risicato, Siracusa, Italy
Antonio Sacchetta, Treviso, Italy
Giancarlo Tintori, Pisa, Italy

COMMISSIONE TECNICHE E METODICHE INNOVATIVE DI FORMAZIONE E VERIFICA

Responsabile dell'Innovazione
in Medicina Interna Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy

STAFF

Francesco Dentali, Varese, Italy
Andrea Montagnani, Grosseto, Italy
Filippo Pieralli, Firenze, Italy

DIRETTORE SCIENTIFICO FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, Milano, Italy

REFERENTI SLOW MEDICINE

Roberto Frediani, Chieri (TO), Italy
Luigi Lusiani, Castelfranco Veneto (TV), Italy

RESPONSABILI AREA DOLORE

Domenico Panuccio, Bologna, Italy
Giuseppe Civardi, Piacenza, Italy

AREA CRITICA IN MEDICINA INTERNA

Carlo Nozzoli, Firenze, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

MALATTIE CRONICHE DA RICERCARE ATTIVAMENTE E METTERE IN TRATTAMENTO NEL PAZIENTE ANZIANO MULTIMORBIDO AL MOMENTO DELLA DIMISSIONE DA UN REPARTO DI MEDICINA INTERNA A SEGUITO DI UN RICOVERO PER INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA ATTRIBUITA A RIACUTIZZAZIONE DI BPCO

Guest Editors: L.M. Fabbri, C. Nozzoli

INTRODUZIONE

Introduzione	1
P. Gnerre, L.M. Fabbri, C. Nozzoli	

RASSEGNE

Criteria minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento dello scompenso cardiaco	3
P. Gnerre	
BPCO e cardiopatia ischemica	7
G. Vescovo	
Criteria minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento della fibrillazione atriale	11
D. Panuccio	
Criteria minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento dell'ipertensione arteriosa	19
M. D'Avino, G. Caruso	
Criteria minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento di malattie croniche respiratorie concomitanti	23
C. Nozzoli, L.M. Fabbri	
Criteria minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento delle dislipidemie	27
G. Imperiale	
Criteria minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento del diabete	31
F. Costanzo, L. Magnani	
Criteria minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento del rischio tromboembolico	35
F. Dentali	
BPCO e arteriopatia	39
E. Maduli, E. Zoppis	
Criteria minimi per la diagnosi della vasculopatia cerebrale e delle malattie neurologiche degenerative nel paziente con BPCO ...	43
I. Cova, S. Pomati, L. Pantoni	

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento delle tireopatie	47
M. Grandi, C. Sacchetti, S. Pederzoli	
Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento dell'osteoporosi	51
P. Leandri, A. Cenni, S. Fiorino, G. Belmonte, R. Nardi	
Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento di eventuali malattie croniche renali	57
D. Manfellotto	
Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento di eventuali epatopatie croniche	63
L. Fontanella	
Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento di eventuali malattie infiammatorie croniche dell'intestino	69
A. Lonardo, S. Lugari	
Criteri minimi per la diagnosi di fragilità, disabilità e multimorbilità ed interventi generali per tutti i pazienti anziani multimorbidi (vaccinazioni, attività fisica/intellettuale, dieta, ecc.)	75
R. Antonelli Incalzi, C. Pedone	
La politerapia del paziente anziano con comorbilità: problematiche in causa	79
F. Tangianu, R. Nardi, G. Pinna, A. Sacchetta, M. Campanini	
Esami di laboratorio essenziali per l'inquadramento del paziente anziano multimorbido	91
M. Pelloso, F. Tosato, M. Plebani	

SCHEMI RIASSUNTIVI

Schemi riassuntivi	95
--------------------------	----

Introduzione

Paola Gnerre,¹ Leonardo M. Fabbri,² Carlo Nozzoli³

¹Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ²Onco-Ematologia e Malattie Respiratorie, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ³UO Medicina Interna 1, Ospedale Careggi, Firenze, Italia

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia caratterizzata da sintomi respiratori persistenti e ostruzione bronchiale dovute a distruzione alveolare e/o infiammazione o rimodellamento delle vie aeree indotte dall'esposizione a particelle tossiche in particolare a fumo di sigaretta.

Nelle ultime decadi a livello mondiale vi è una crescente prevalenza di BPCO. Interessa circa il 5% della popolazione mondiale con incidenze > al 10% negli anziani. La *World Health Organisation* (WHO) riporta circa 384 milioni di casi di BPCO nel 2010 con una prevalenza di circa il 12%. I decessi dovuti a BPCO sono circa 3 milioni/anno e in Italia sono superiori a 20,000/anno (GOLD 2018). Con l'incremento del fumo di sigaretta e l'età della popolazione la prevalenza globale della BPCO si ritiene possa incrementare nei prossimi 14 anni con un aumento della mortalità superiore a 4,5 milioni nel 2030.

La comparsa e/o aggravamento dei sintomi respiratori acuti in particolare la dispnea, costituiscono una delle più importanti cause di uso di risorse sanitarie (visite mediche e farmaci), sia per trattare i sintomi quando cronici sia per trattare la riacutizzazione degli stessi, che in alcuni casi possono portare a ricovero ospedaliero e addirittura a morte.

I costi correlati ai ricoveri ospedalieri per BPCO sono stimati intorno al 25% dei costi totali correlati alla malattia, e fra questi la maggioranza è costituita non tanto e solo a riacutizzazioni della BPCO ma alla comparsa/aggravamento di sintomi respiratori da altre malattie che quasi sempre si accompagnano alla BPCO (comorbidità) che vanno dallo scompenso car-

diaco, alla ischemia miocardica, aritmie, embolie polmonare, *etc.* Le stesse cause di morte dei pazienti con BPCO sono prevalentemente dovute a malattie non respiratorie, in particolare cardiovascolari e neoplasie. Riacutizzazioni dei sintomi respiratori e i ricoveri ospedalieri ad esse correlati rappresentano quindi un importante costo per il sistema sanitario nazionale.

La riacutizzazione di BPCO è definita come un episodio acuto che si caratterizza per un peggioramento significativo dei sintomi respiratori in particolare, dispnea, tosse e catarro che può aumentare di volume e cambiare di colore divenendo purulento in un paziente già noto per essere portatore di BPCO. Le riacutizzazioni di BPCO sono tuttavia complesse, usualmente associate ad un incremento dell'infiammazione delle vie aeree, un incremento della produzione di muco e ostruzione delle vie aeree che contribuisce allo sviluppo di ostruzione bronchiale, dispnea, tosse ed espettorato.

Considerando che le comorbidità sono comuni nel paziente con BPCO in fase stabile, la dispnea che si sviluppa nel corso delle riacutizzazioni di in pazienti con BPCO dovrebbe essere attentamente studiata e distinta nelle sue componenti più strettamente legate alla BPCO, ma anche alle componenti dovute ad altre cause di dispnea, come quella in corso di scompenso cardiaco, malattia ischemica cardiaca e/o in corso di fibrillazione atriale, polmonite, anemia e embolia polmonare, che spesso si sviluppano in pazienti con BPCO.

La riacutizzazione di BPCO è una delle più comuni diagnosi cliniche dei pazienti ospedalizzati. In Italia questa tipologia di pazienti è codificata con il codice DRG (*diagnosis related group*) 087 (edema polmonare e insufficienza respiratoria). In Italia il DRG 087 è la quinta più comune causa di ricovero ospedaliero: nel 2014 139,000 pazienti sono stati classificati alla dimissione con il codice DRG 084 (Ministero Della Salute www.salute.gov.it).

I pazienti ricoverati per riacutizzazione di BPCO sono spesso ri-ricoverati o muoiono (fino al 20%) entro 30 giorni, fino al 30% entro 1 anno, e >50% entro 5 anni. I principali costi correlati alla BPCO sono ricoveri dovuti alle comorbidity e i principali fattori che causano il ri-ricovero o la morte sono pro-

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova n. I-17100 Savona, Italia.
Tel.: +39.019.8404358 - Fax: +39.019.8404583.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Gnerre et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):1-2

prio le comorbidità. La BPCO è infatti spesso associata a significative comorbidità incluse le malattie cardiovascolari, il diabete, l'ipertensione arteriosa, la depressione, l'ansietà e l'osteoporosi. Alcune possono svilupparsi indipendentemente dalla BPCO altre sono correlate a condivisi fattori di rischio quali il fumo e la ridotta attività fisica altre a interazioni sinergiche deleterie. Pertanto nel paziente nel quale viene sospettata e confermata la BPCO non deve essere considerata solo componente polmonare della malattia (sintomi respiratori cronici, ostruzione bronchiale non reversibile) ma anche e soprattutto tutte le malattie ad essa concomitanti (comorbidità).

Le linee guida GOLD raccomandano trattamenti farmacologici e non farmacologici per la componente polmonare della BPCO con lo scopo di ridurre i sintomi, le riacutizzazioni e i ricoveri, il tutto finalizzato a migliorare la qualità di vita del paziente. Il principale limite delle linee guida GOLD è che esse sono basate su trials clinici randomizzati condotti usualmente su soggetti più giovani con minor gravità dei sintomi e comorbidità rispetto alla maggioranza dei pazienti affetti da BPCO trattati nella vita comune. Altro limite fondamentale è che, a parte il trattamento con ossigeno long-term, l'astensione del fumo di sigaretta e la riduzione chirurgica dei volumi polmonari in pazienti selezionati, nessun trattamento farmacologico specifico

per la BPCO riduce la mortalità di questi pazienti. In contrasto, il trattamento delle più frequenti comorbidità presenti nel paziente anziano con BPCO (es. ipertensione, diabete, scompenso cardiaco, ischemia miocardica), può ridurre la mortalità del malato portatore di BPCO, sia attraverso una riduzione delle riacutizzazioni sia attraverso la riduzione di mortalità legata ad ognuna di esse (es. ipertensione, scompenso, ischemia miocardica, diabete, *etc.*). Uno specifico approccio per la gestione del rischio cardiovascolare e metabolico, per l'ottimizzazione della composizione corporea (inclusa l'osteoporosi) e il trattamento di ansietà e depressione è quindi perentorio nel paziente con BPCO.

Non esistono al momento evidenze sulla gestione delle comorbidità nel paziente affetto da BPCO. E' pertanto necessario sviluppare algoritmi che aiutino il clinico a diagnosticare e quindi trattare non solo la componente polmonare, ma soprattutto a riconoscere e trattare le comorbidità ad essa associate.

Scopo di questa monografia è quindi quella di declinare quei *criteri minimi* che aiutino l'internista e gli altri specialisti di area medica ad una precoce identificazione e trattamento delle comorbidità associate al paziente con BPCO, con l'obiettivo di migliorare il decorso della malattia e quindi la prognosi del paziente stesso.

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento dello scompenso cardiaco

Paola Gnerre

Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona, Italia

Introduzione

Un uomo di 75 anni giunge in Pronto Soccorso (PS) per una progressiva insorgenza di dispnea, tosse non produttiva e febbricola. In anamnesi il paziente riferisce ipertensione arteriosa in terapia con ace-inibitore e dislipidemia in terapia con statina. Fumatore di circa 10 sigarette al giorno da circa 40 anni. All'ingresso in PS il paziente presentava quadro di insufficienza respiratoria acuta (saturazione in aria 86%) era ipoteso (PA 95/55 mmhg), tachicardico (110 battiti/min) e febbrile (TA 37.9). Obiettivamente erano presenti ronchi e rantoli bilaterali. Gli esami ematochimici evidenziano leucocitosi neutrofila, incremento degli indici di flogosi. Il dosaggio della troponina era 0.15 ng/mL. Il pro-BNP era 180 pg/mL. L'RX torace dimostrava la presenza di infiltrati polmonari bilaterali e incremento dell'ombra cardiaca. In corso di terapia steroidea e diuretica per via endovenosa, aerosol terapia, antibiotico e ossigeno terapia si assiste a progressivo miglioramento del quadro clinico. Il paziente viene dimesso con diagnosi di *Riacutizzazione bronchitica in BPCO. Ipertensione arteriosa. Dislipidemia.*

La diagnosi di dimissione è corretta? Il paziente doveva essere indagato per la presenza di altre comorbidità?

Le comorbidità cardiache, quali infarto miocardico, scompenso cardiaco cronico e aritmie sono comuni nel

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova n. I-17100 Savona, Italia.
Tel.: +39.019.8404358 - Fax: +39.019.8404583.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Gnerre, 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):3-6

paziente con BPCO. Sebbene esistono notevoli varietà epidemiologiche i pazienti con BPCO rispetto ai soggetti senza BPCO presentano una maggior incidenza di comorbidità cardiache che incrementano la mortalità e i sintomi respiratori con riduzione dello stato funzionale e della capacità di esercizio.

La diagnosi di comorbidità cardiologiche nel paziente con stabile BPCO può essere difficile specialmente nel soggetto anziano e fumatore che presenta sintomi quali dispnea, astenia, senso di oppressione retrosternale e ridotta tolleranza all'esercizio. In una popolazione di pazienti con stabile BPCO si è evidenziato come il 21% aveva anche uno scompenso cardiaco precedentemente non diagnostico, circa il 15% presentava alterazioni ECG di tipo ischemico senza una precedente diagnosi di malattie cardiovascolari e almeno il 50% presentava anomalie ecocardiografiche non note. Pertanto l'*underdiagnosis* di eventuali comorbidità cardiologiche nel paziente con BPCO è frequente. Una corretta diagnosi con l'avvio di un adeguato trattamento delle comorbidità cardiache presenti riduce il carico della malattia e migliora la sopravvivenza.

Pertanto nel nostro paziente erano presenti criteri minimi per la diagnosi di scompenso cardiaco?

La valutazione iniziale deve includere in primis la storia anamnestica.

Valutazione anamnestica

L'anamnesi deve focalizzarsi sulla valutazione della familiarità e sulla presenza di fattori di rischio cardiovascolare e coesistenti comorbidità cardiache e polmonari (Tabella 1). L'anamnesi fisiologica deve includere la valutazione della presenza di attitudine al fumo, dell'uso di alcolici e/o di sostanze illecite. E' importante indagare la presenza di astenia descritta come stanchezza, debolezza, dolore alle gambe a riposo e durante lo sforzo. La storia deve determinare le caratteristiche, l'insorgenza, la durata, l'associazione, la severità, la relazione all'esercizio e i fattori esacerbanti la dispnea. Una storia di dispnea parossistica notturna o ortopnea

ad esempio deve suggerire la presenza di un sottostante scompenso cardiaco (Tabella 2).

Valutazione obiettiva

Deve essere posta attenzione alla ricerca di segni di congestione venosa quali turgore delle giugulari, epatomegalia e/o ascite e di edemi agli arti inferiori (Tabella 2). Un polso aritmico può suggerire la presenza di una concomitante aritmia. L'auscultazione cardiaca del terzo tono cardiaco è relativamente specifica (90-97%) di un'elevata pressione diastolica da rapido riempimento del ventricolo sinistro ma poco sensibile (9-50%) per la difficoltà di identificarlo in un paziente con BPCO in cui i rumori aggiunti respiratori possono interferire con l'auscultazione.

Test di laboratorio

La concentrazione plasmatica dei peptidi natriuretici può essere considerato il test diagnostico iniziale specie quando l'ecocardiogramma non è rapidamente disponibile (Tabella 1). I peptidi natriuretici, BNP, *peptide natriuretico B-type* e del NT-proBNP, *N-terminal pro-B-typenatriuretic peptide*, sono biomarker sierici che possono essere considerati il test diagnostico iniziale nel paziente con sospetto SC in quanto hanno un valore predittivo negativo del

94-98%. Normali valori plasmatici di peptidi natriuretici infatti rendono la diagnosi di SC poco probabile mentre valori incrementati identificano i pazienti che richiedono ulteriori accertamenti. I due peptidi natriuretici hanno lo stesso valore diagnostico ma il loro valore assoluto non può essere utilizzato in maniera intercambiabile pertanto il tipo di peptide natriuretico utilizzato deve essere considerato nell'interpretazione dei risultati. Le linee guida ESC indicano valori di BNP <100 pg/mL e di NTpro-BNP <350 pg/mL come valori soglia per escludere una diagnosi di scompenso cardiaco congestizio. Da sottolineare come nel paziente con scompenso cardiaco sintomatico devono essere considerati valori soglia inferiori (<35 pg/mL per BNP e <125 pg/mL per il NTpro-BNP). In Tabella 3 sono riportati altre cause cardiache e non cardiache di incremento dei peptidi natriuretici. Età, insufficienza renale e fibrillazione incrementano i peptidi natriuretici mentre l'obesità li riduce pertanto questi fattori vanno considerati per una corretta interpretazione del loro dosaggio nel work up diagnostico del paziente con sospetto SC.

I livelli di troponina possono essere incrementati sia nel paziente con scompenso cardiaco cronico che acuto similmente al paziente con sindrome coronarica acuta suggerendo un danno o una necrosi miocardica. Comunque un'elevazione della troponina può essere pre-

Tabella 1. Paziente con sospetto scompenso cardiaco (insorgenza non acuta).

STEP 1: Valutazione della probabilità di SC	
Storia clinica	Storia di cardiopatia ischemica (IMA, rivascolarizzazione) Storia di ipertensione arteriosa Esposizione a farmaci cardiotossici/radiazioni Uso di diuretici Ortopnea/dispnea parossistica notturna
Valutazione obiettiva	Rantoli Edemi bilaterali arti inferiori Terzo tono cardiaco Turgore delle giugulari Battito apicale spostato lateralmente
ECG	Ogni anormalità
Tutti assenti	—————> Diagnosi SC poco probabile considerare altre diagnosi
≥ 1 Presenti	—————> STEP 2
STEP 2: Dosaggio dei peptidi natriuretici	
NT-proBNP ≥125 pg/mL BNP ≥ 35 pg/mL	
No	—————> Diagnosi SC poco probabile considerare altre diagnosi
Si	—————> STEP 3
STEP 3: Esecuzione Ecocardiogramma	
Ecocardiogramma normale	—————> Diagnosi SC poco probabile considerare altre diagnosi
Ecocardiogramma alterato e avviare trattamento specifico	—————> se diagnosi di SC confermata determinare l'eziologia

sente anche in altre condizioni cliniche come una sepsi severa anche in assenza di sindrome coronarica acuta.

Indagini strumentali

Un ECG anormale incrementa la probabilità di porre diagnosi di SC con una sensibilità del 89% se pur

con una bassa specificità. L'uso routinario dell'ECG è quindi fortemente raccomandato nel paziente con sospetto SC. Alcune anomalie elettrocardiografiche possono fornire informazioni riguardo l'eziologia (esempio infarto miocardico) ed eventuali trattamenti (terapia anticoagulante nella fibrillazione atriale, posizionamento di pace-maker in bradicardia, ecc.).

Tabella 2. Sintomi tipici e segni più specifici di scompenso cardiaco.

Sintomi tipici di SC	Segni più specifici di SC
Mancanza di respiro Dispnea Ortopnea Dispnea parossistica notturna Ridotta tolleranza all'esercizio Astenia Aumentati tempi di recupero all'esercizio Edemi alle caviglie	Turgore delle giugulari Reflusso epatogiugulare Terzo tono di galoppo Battito apicale spostato lateralmente
Sintomi meno tipici di SC	Segni meno specifici
Tosse notturna Sibili respiratori Mancanza di appetito Confusione specie nel paziente anziano Palpitazione Vertigine Sincope	Incremento ponderale (>2 kg/settimana) Perdita di peso (tipica invece nello SC avanzato) Cachessia Edemi periferici (sacrali e scrotali) Crepitii polmonari Versamento pleurico Tachicardia Aritmia cardiaca Tachipnea Respiro di CheyneStokes Epatomeglia Estrmità fredde Oliguria

Tabella 3. Cause cardiache e non cardiache di incremento dei peptidi natriuretici.

Cause cardiache	Scompenso cardiaco Sindrome coronarica acuta Malattia del muscolo cardiaco Malattia valvolare cardiaca Malattie pericardiche Fibrillazione atriale Miocarditi Chirurgia cardiaca Cardioversione Insulto miocardico tossico-metabolico (tipo chemioterapia in corso di neoplasia)
Cause non cardiache	Età avanzata Anemia Insufficienza renale Polmonari: - OSAS - Polmonite Ipertensione polmonare Sepsi batterica Ustioni severe

L'ecocardiogramma è il test diagnostico più utile nel paziente con sospetto SC per stabilire la diagnosi. E' in grado di fornire immediate informazioni sul volume delle camere, sulla funzione ventricolare sistolica e diastolica, sulla funzione delle valvole, sull'ipertensione polmonare e sullo spessore delle pareti delle camere. Queste informazioni sono fondamentali per stabilire la diagnosi e avviare il trattamento adeguato.

Conclusioni

Le informazioni ottenute mediante un'attenta valutazione clinica e anamnestica e l'esecuzione di ECG e ecocardiogramma forniscono i criteri minimi per porre diagnosi di SC e quindi per avviare il trattamento corretto nella maggior parte dei pazienti.

Bibliografia

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 2017;8:136.
3. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease-beyond the lungs. *Lancet Respir Med* 2016;4:911-24.
4. Roca M, Verduri A, Corbetta L, et al. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2013;43:510-21.

BPCO e cardiopatia ischemica

Giorgio Vescovo

Medicina Interna, Azienda U.L.S.S. 6, Padova, Italia

Introduzione

L'associazione tra BPCO e malattie cardiovascolari non è stata particolarmente studiata dal punto di vista epidemiologico. Comunque l'associazione tra BPCO, ma più in generale delle ACCOS (*asthma BPCO overlap syndrome*) e cardiopatia ischemica (IHD) è molto frequente. Infatti anche uno studio recente su ACOS e la prevalenza di CVD (IHD, aritmie e scompenso) nella popolazione generale ha confermato che i pazienti con ACOS hanno un rischio più elevato di malattia cardiovascolare.

Queste due condizioni condividono molti fattori di rischio e molti risvolti fisiopatologici.

Innanzitutto è noto che ACCOS e IHD sono situazioni caratterizzate da uno stato infiammatorio.

Inoltre tra i fattori di rischio comuni ci sono l'età ed il fumo di sigaretta.

Per questo motivo spesso i pazienti con BPCO sono anche affetti da IHD e viceversa.

Dal punto di vista epidemiologico la prevalenza delle singole condizioni e soprattutto della loro coesistenza non è ancora del tutto chiarita.

La prevalenza di BPCO si aggira sul 10%, ma molti sono i casi che non sono diagnosticati. A sua volta la coronaropatia è, secondo i dati WHO, responsabile di quasi 7,5 milioni di decessi tra i 17,4 milioni di morti cardiovascolari complessive nell'anno 2012. Inoltre studi su popolazioni ospedalizzate hanno mostrato che IHD è molto comune tra i pazienti con BPCO e che c'è un aumento del rischio di morte dopo infarto miocardico nei pazienti con BPCO rispetto a quelli invece che non l'hanno. Quindi i pazienti con coronaropatia e BPCO

hanno una prognosi peggiore. Comunque il fatto che la diagnosi di BPCO nella popolazione sia sottostimata, fa sì che l'impatto della IHD sui soggetti con BPCO sia anche questo sottostimato.

Da questo punto di vista risulta estremamente importante la diagnosi differenziale tra le due condizioni, come pure la diagnosi di coesistenza delle due patologie e questo non è semplice come precedentemente detto per le similitudini fisiopatologiche e per i fattori di rischio comuni.

Comunque è da molto tempo assodato che la BPCO è accompagnata da comorbidità quali la coronaropatia, l'infarto miocardico, l'ipertensione arteriosa ed il diabete.

Fisiopatologia

Infiammazione

E' ormai da tempo riconosciuto che l'ACCOS è una patologia infiammatoria e che i biomarkers di infiammazione, sono elevati nei pazienti con questa patologia: molti studi hanno dimostrato, anche se in maniera diversa, talora anche non consistente, un aumento della PCR, del fibrinogeno, del TNF-alpha e dell'IL6.

Nelle fasi di riacutizzazione di BPCO la PCR è risultata aumentata. La sua sensibilità è elevata ma purtroppo la specificità è bassa. I livelli di PCR sono stati associati con mortalità, morbidity e peggioramento della funzione polmonare.

Analogamente nell'IHD è stato evidenziato il ruolo dell'infiammazione. Infatti l'aterosclerosi coronarica e gli eventi coronarici sono stati correlati alla presenza di aumento della PCR ad alta sensibilità, dell'IL6, e dell'IL1beta.

L'infiammazione è uno dei fattori riconosciuti di progressione della placca e di rottura della stessa. L'infiltrazione monocitaria, l'ossidazione delle LDL, la rottura del cappuccio fibroso con infiltrato macrofagico e di T linfociti è da tempo nota.

Molti studi epidemiologici hanno mostrato una associazione hsPCR e malattia aterosclerotica ed eventi coronarici. In individui con rischio coronarico intermedio la PCR sembra essere un fattore di rischio indipendente.

Corrispondente: Giorgio Vescovo, Internal Medicine, Azienda U.L.S.S. 6, Padova, Italia.
E-mail: giorgio.vescovo@aullss6.veneto.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Vescovo, 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):7-10

Fattori di rischio

Molti dei fattori di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi e coronaropatia sono condivisi con lo sviluppo di BPCO. Questi sono:

- *Fumo di sigaretta*: Molti studi epidemiologici hanno dimostrato che il fumo di sigaretta è il fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di BPCO. In uno studio di coorte si è visto che il fumo per un periodo ininterrotto di 25 anni mostra una chance di sviluppare BPCO del 36% contro l'8% nella popolazione di controllo. Egualmente il fumo è un fattore di rischio indipendente con un apparente effetto dose dipendente e le donne fumatrici hanno un 25% di eccesso di rischio di sviluppare CHD rispetto ai maschi.
- *Età*: Naturalmente la prevalenza di sia BPCO e di IHD aumenta esponenzialmente con l'età.

Importanza della diagnosi differenziale e della diagnosi di coesistenza delle patologie

Biomarkers

Non esistono biomarkers circolanti specifici per le due patologie. Il riscontro di aumentati livelli di hsPCR e di citochine pro-infiammatorie circolanti può essere segno di un maggior rischio per sviluppare un evento coronarico nei pazienti con IHD o di avere una riacutizzazione di BPCO. La loro specificità è pertanto non particolarmente elevata.

ECG

L'ECG non è specifico per discriminare BPCO da IHD, ma può avere significato prognostico o essere indicatore di severità clinica. In uno studio recente di coorte in cui venivano presi pazienti con BPCO e senza, la prevalenza di IHD era ugualmente comune nei due gruppi. Le alterazioni ischemiche dell'ECG (onde Q, ST sottoslivellato, T invertite e BBSx) si associavano alla severità della BPCO misurata con FEV₁.

Radiografia del torace

Spesso di aiuto nel differenziare le due situazioni ma specificità e sensibilità bassa.

Spirometria

E' il Gold standard per la diagnosi di BPCO.

Ecocardiografia

Lo studio del ventricolo destro in pazienti senza disfunzione del ventricolo sx (sia sistolica che diastolica) può rappresentare uno strumento importante di diagnosi differenziale tra pazienti con sola BPCO rispetto a quelli con cardiopatia coinvolgente il ventricolo sinistro.

Biomarcatori cardiaci

- *Peptidi natriuretici*: Importanti per il loro potere predittivo negativo nella diagnosi di dispnea cardiogena. I pazienti con BPCO e cuore polmonare cronico possono mostrare aumento del BNP.
- *Troponine*: possono essere positive sia in pazienti con IHD che in quelli con BPCO e cuore polmonare cronico (o acuto) quindi il loro aumento non permette la diagnosi differenziale tra le due situazioni. L'aumento di questo marcatore può significare la coesistenza delle due patologie.

Cardiopulmonary exercise testing

Può essere importante nella diagnosi differenziale di BPCO e IHD. La Ve/VCO₂, il raggiungimento della soglia anaerobica, assieme alle alterazioni dell'ECG possono aiutare a differenziare i pazienti con limitazione alla capacità di esercizio dovute a BPCO da quelli con scompenso cardiaco, mentre le alterazioni ischemiche dell'ECG, specie durante sforzo, aiutano ad identificare il paziente con IHD.

Conclusioni

- In conclusione:
- BPCO e IHD spesso coesistono;
- La loro diagnosi differenziale non è spesso agevole, specie quando le due condizioni sono associate;
- Le due condizioni condividono fattori di rischio e molti aspetti fisiopatologici;
- La mortalità è aumentata nei pazienti che presentano entrambe le condizioni associate;
- Non esistono test o biomarcatori specifici che permettano di confermare la loro contemporanea presenza.

Bibliografia

1. Yeh JJ, Wei YF, Lin CL, Hsu WH. Association of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e017657.
2. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with BPCO and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956-62.
3. Ahmadi-Abhari S, Kaptoge S, Luben RN, et al. Longitudinal association of C-reactive protein and Haemoglobin A1c over 13 years: the European Prospective Investigation into Cancer—Norfolk study. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:61.
4. Libby P, Hansson GK Adaptive immunity in acute coronary syndromes: chicken or egg? *Eur Heart J* 2018 [Epub ahead of print].

5. Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
7. Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing BPCO: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-9.
8. Nilsson U, Johansson B, Eriksson B, et al. Ischemic heart disease among subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease—ECG-findings in a population-based cohort study. *BMC Pulm Med* 2015; 15:156.
9. Brusasco V, Martinez F Chronic obstructive pulmonary disease. *Compr Physiol* 2014;4:1-31.
10. Reuter M, Wassermann K. Evaluation of the validity of spiroergometric parameters in the differentiation of circulatory and ventilatory physical limitation. *Pneumologie* 1997;51:353-8.

Non-commercial use only

Non-commercial use only

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento della fibrillazione atriale

Domenico Panuccio

Medicina Interna, Bologna, Italia

Premessa

L'associazione di fibrillazione atriale (FA) e pneumopatie, in particolare la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), genera alcuni interrogativi di ordine speculativo, ma soprattutto pone al clinico una serie di problemi di ordine gestionale. Nella Tabella 1 sono elencati alcuni quesiti ai quali si cercherà di dare risposta in questo capitolo.

Epidemiologia

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia ipercinetica più frequente con una prevalenza tra il 2,5% ed il 3,2% della popolazione generale, in continua crescita e con maggiore prevalenza negli anziani e nelle persone affette da patologie croniche come ipertensione, diabete, scompenso cardiaco, coronaropatie, insufficienza renale, malattie respiratorie come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la sindrome delle apnee notturne (OSA).

La prevalenza della FA nei pazienti con BPCO è correlata alla gravità della pneumopatia: 21,8% nelle forme lievi, 26% in quelle medie e 31,8% nella forme severe.

Nei pazienti in cui la FA è associata a BPCO o ad altre pneumopatie e si verifica un peggioramento della qualità di vita per il sommarsi dei sintomi dell'una e dell'altra patologia o, se i sintomi sono comuni ad entrambe (es. dispnea), essi sono di maggiore intensità. Spesso un'accentuazione della dispnea altrimenti non giustificata è indicativa dell'insorgenza di una FA.

Ma soprattutto, l'associazione di queste due pato-

logie aumenta il rischio di incidenza di stroke e di mortalità totale e per cause cardiovascolari.¹⁻³

Fisiopatologia

La fisiopatologia e l'elettrogenesi della FA sono molto complesse e vedono l'intervento di innumerevoli meccanismi, sia di tipo strutturale macroscopico che di ordine molecolare. Una visione d'insieme, seppur molto grossolana, dei principali meccanismi coinvolti è quella riportata nella Figura 1.⁴ I vari meccanismi coinvolti nella genesi e nel mantenimento della FA possono essere integrati in uno o più di quattro circoli viziosi (loop), ciascuno dei quali contribuisce al rimodellamento atriale funzionale e/o anatomico che rappresenta il substrato per la persistenza dell'aritmia. Un primo loop è quello del rimodellamento elettrico nel quale un'alterazione dei canali ionici trans-membrana espone i miociti all'effetto tossico del sovraccarico di calcio, che comporta accorciamento della durata del potenziale d'azione facilitando fenomeni di rientro che generano aritmie. Lo stesso sovraccarico di calcio è coinvolto, unitamente ad un'alterazione dell'equilibrio del sistema nervoso autonomo, nel loop *trigger* nel quale un battito ectopico può innescare l'aritmia. Il terzo loop è legato al rimodellamento strutturale di tipo fibrotico che subisce la parete atriale per effetto di vari processi (invecchiamento, patologie miocardiche, aritmie, ecc.). La fibrosi a sua volta favorisce i meccanismi elettrofisiologici di *rientro* che facilitano l'insorgenza ed il mantenimento della FA. Il quarto loop è quello del rimodellamento emodinamico innescato dalla ridotta contrattilità atriale che comporta dilatazione atriale, stiramento della parete, stimolazione dei processi di proliferazione fibrotica.

Questi quattro cortocircuiti, come evidenziato dalla Figura 1, sono strettamente interconnessi tra di loro in un processo dinamico nel quale, in momenti e per cause diversi, uno o l'altro giuoca un ruolo preminente e la sua attivazione innesca quella di uno o più degli altri e quando le alterazioni elettrofisiologiche superano un livello soglia la FA insorge. Quando le alterazioni strutturali diventano stabili ed irreversibili si crea il

Corrispondente: Domenico Panuccio, Medicina Interna, Bologna, Italia.
E-mail: d.panuccio@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright D. Panuccio, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):11-18

presupposto anatomico sia per una più facile insorgenza dell'aritmia, sia per il suo automantenimento.

Le pneumopatie, BPCO ed OSA in primis, possono agire in uno o più di questi loop con vari meccanismi.

Ipossia, acidosi, alterazione dell'equilibrio tra simpatico e parasimpatico, farmaci (in particolare i

β -stimolanti) possono fungere da trigger per l'innescò della FA.

Infiammazione sistemica cronica ed ipertensione polmonare contribuiscono al rimodellamento strutturale degli atri che supporta i fenomeni di rientro dell'impulso elettrico.

Tabella 1. Problematiche comportate dall'associazione della FA con la BPCO.

1.	Quanto è frequente l'associazione FA e BPCO e cosa comporta per il paziente?
2.	Quali meccanismi fisiopatologici sostengono l'associazione?
3.	Quando sospettare una FA in un paziente con BPCO?
4.	Quali esami diagnostici di minima vanno fatti?
5.	Quando e con quali esami ricercare una FA occulta?
6.	La BPCO condiziona la scelta della strategia di gestione della FA (rate vs rytm control)?
7.	La terapia farmacologica della FA deve essere diversa nel paziente pneumopatico?
8.	I farmaci per la BPCO possono innescare una FA?
9.	La BPCO controindica i trattamenti invasivi della FA?
10.	Che impatto hanno i farmaci cardiologici sulla BPCO?

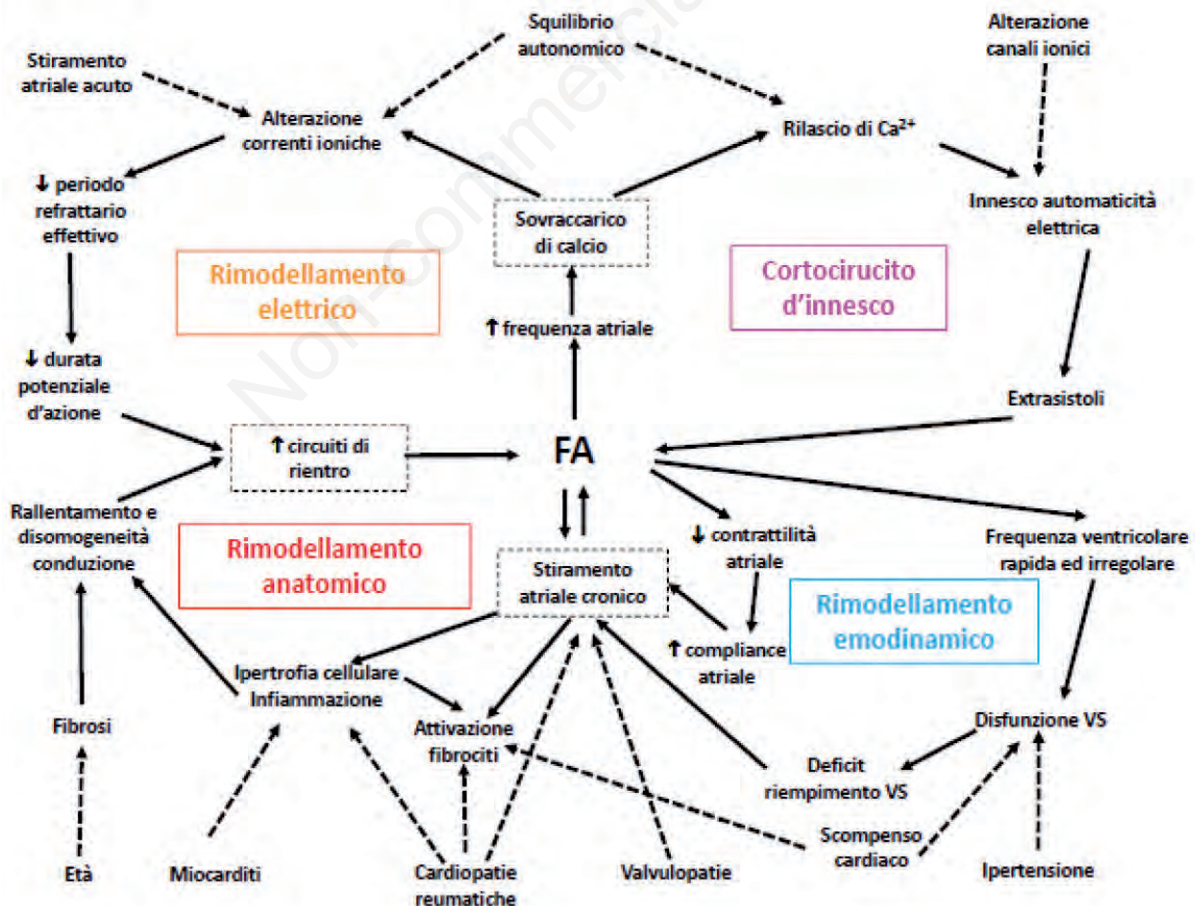


Figura 1. I quattro loop implicati nella genesi della fibrillazione atriale. Modificato da Schotten U, et al., 2011.⁴

Diagnosi e classificazione

La diagnosi dell'aritmia all'ECG di solito è piuttosto semplice nella sua forma più tipica, caratterizzata dall'assenza delle onde P (con linea isoelettrica occupata da numerose ed irregolari oscillazioni, le onde *f*) e dall'assoluta irregolarità degli intervalli RR, mentre la frequenza cardiaca può essere nei limiti della norma, elevata o bassa (Figura 2). In alcuni casi tuttavia possono insorgere problemi di diagnosi differenziale con il flutter atriale, quando le onde *f* della FA sono piuttosto ampie e/o quando gli intervalli RR del Flutter sono meno *regolari*.

Per la diagnosi di FA di per sé non sono necessari ulteriori accertamenti oltre all'indispensabile ECG. Tuttavia, un corretto approccio a questa come a qualunque altra patologia non può prescindere da una attenta anamnesi ed uno scrupoloso esame obiettivo, i quali daranno informazioni utili relativamente a: modalità di insorgenza, fattori precipitanti, malattie cardiache o extracardiache potenzialmente responsabili, durata, risposta ad eventuali farmaci. Tra gli esami strumentali di minima va incluso l'Ecocardiogramma

transtoracico per valutare l'eventuale presenza di patologia cardiaca e pochi esami di laboratorio per escludere cause extra-cardiache dell'aritmia (es. patologia tiroidea). Altre indagini strumentali cardiologiche non sono da eseguire routinariamente, ma vanno riservate a casi selezionati (Tabella 2).

Gli esami di monitoraggio elettrocardiografico prolungato sono da riservare a quei pazienti, con o senza BPCO, nei quali è forte il sospetto della presenza di FA occulta, come in caso di pregresso stroke di origine non determinata, come raccomandato dalle più autorevoli linee guida internazionali. In assenza di questo dato anamnestico, nei pazienti con BPCO la ricerca di una FA occulta non va fatta di routine, ma solo in caso di forte sospetto in base alla sintomatologia, soprattutto in presenza di comorbidità come quelle incluse nel CHA₂DS₂-VASc score (scompenso cardiaco, ipertensione, diabete, malattie vascolari). Nei pazienti con BPCO, infatti, è stata dimostrata una chiara correlazione positiva tra l'incidenza di FA e valore del CHA₂DS₂-VASc score.

Dal punto di vista classificativo le linee guida più accreditate⁵⁻⁷ individuano cinque tipologie di FA

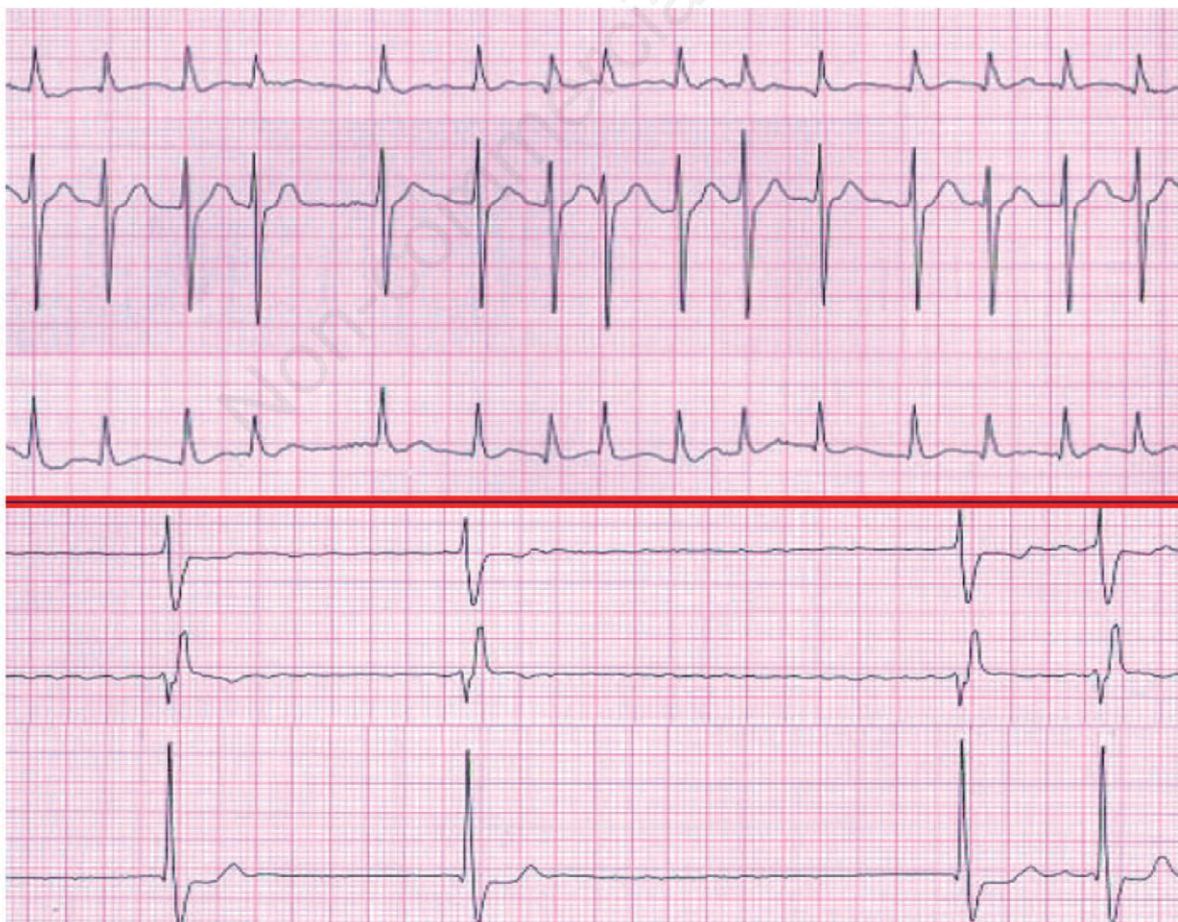


Figura 2. Esempi di fibrillazione atriale con elevata e con bassa frequenza cardiaca.

(Tabella 3), ma nella pratica clinica corrente ne vengono utilizzate prevalentemente tre: parossistica, persistente e permanente.

Sintomatologia

La sintomatologia della FA è quanto mai varia: in una percentuale tra il 15% ed il 25% l'aritmia è assolutamente asintomatica e viene scoperta casualmente nell'ECG standard eseguito per altri motivi; quando essa è percepita dal paziente i sintomi più frequenti sono palpitazioni (54%) e dispnea (44%). I sintomi possono variare molto in funzione del meccanismo fisiopatologico che li sottende. Una elevata frequenza di risposta ventricolare, determinando una bassa portata cardiaca, può essere causa di ipotensione (10%) o di angina pectoris (10%) in pazienti predisposti; la perdita del contributo atriale al riempimento cardiaco con conseguente bassa portata (anche in caso di normale frequenza cardiaca) può indurre facile stancabilità ed astenia (14%); se la frequenza cardiaca è estremamente bassa può portare a sincope; frequente è l'insorgenza di ansia legata ai sintomi suddetti. A questi sintomi, naturalmente, vanno aggiunti quelli dovuti alla malattia di base, cardiaca o extracardiaca, che provoca la fibrillazione atriale.

Oltre ai suddetti sintomi vanno considerati anche quelli delle complicanze della FA: eventi tromboembolici cerebrali e sistemici, scompenso cardiaco, ecc.

Storia naturale

La storia naturale della FA è ben illustrata nella Figura 3A.⁴ Essa generalmente progredisce nel tempo da una condizione in cui non è diagnosticata e quindi non è nota, ad una fase parossistica, nella quale il ritmo sinusale è interrotto da episodi di FA parossistica di durata variabile (da pochi a meno di sette giorni) che si interrompe spontaneamente o per effetto di cardioversione farmacologica od elettrica. Successivamente l'aritmia diventa persistente cioè dura per periodi sempre più lunghi (settimane, mesi); ma continua ad alternarsi con fasi di ritmo sinusale. Infine la FA diventa permanente. Il decorso appena descritto viene influenzato da varie condizioni cliniche concomitanti: età avanzata, ipertensione, scompenso cardiaco, diabete, obesità, cardiopatie, pneumopatie, nefropatie.

Quanto più numerose sono le condizioni cliniche concomitanti tanto minore è la prevalenza della forma parossistica e tanto maggiore quella della permanente, in quanto le condizioni cliniche associate favoriscono

Tabella 2. Esami di minima ed esami da valutare caso per caso.

Esami strumentali di minima	Elettrocardiogramma
	Ecocardiografia transtoracica
	Esami di laboratorio (TSH, FT4, emocromo, elettroliti sierici)
Esami da valutare caso per caso	Rx torace
	Test da sforzo
	Monitoraggio elettrocardiografico (Holter di durata variabile, event recorder, loop recorder esterno, telemetria ambulatoriale, trasmissione transtelefonica, loop recorder impiantabile)
	Analisi registrazioni PM impiantati
	Ecocardiografia transesofagea
	Studio elettrofisiologico
	Coronarografia
	Tomografia assiale computerizzata/Risonanza magnetica cardiaca

Tabella 3. Classificazione della FA.

FA di prima diagnosi	Tutte le forme di FA al momento della prima documentazione, indipendentemente dalla durata e dalla presenza di sintomi
FA parossistica	FA che termina spontaneamente o a seguito di cardioversione, nella maggior parte dei casi entro 48 ore, in alcuni casi può durare fino a 7 giorni
FA persistente	FA che dura per più di 7 giorni o che viene riconvertita oltre i 7 giorni
FA persistente di lunga durata	FA continua che dura più di un anno per la quale sia stata intrapresa una strategia di <i>controllo del ritmo</i>
FA permanente	FA accettata dal paziente e dal medico nella quale non si persegue il controllo del ritmo bensì quello della frequenza

lo sviluppo delle lesioni strutturali del miocardio atriale che, come descritto prima, rendono stabile l'aritmia (Figura 2B).⁴

Farmaci per la BPCO ed aritmie

I farmaci correntemente utilizzati nella terapia cronica della BPCO appartengono a tre classi: i β -stimolanti, gli anticolinergici ed i cortisonici, tutti solitamente utilizzati per via inalatoria.

Per i cortisonici non esistono prove, né sospetti di effetti pro-aritmici.

Alcune indagini sembrano indicare che i β_2 -agonisti, sia short- che long-acting, possono indurre aritmie, compresa la FA, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento. Le linee guida GOLD raccomandano pru-

denza nell'uso dei β_2 -agonisti short-acting e dei derivati teofillinici nei pazienti con BPCO e FA in quanto potrebbero rendere difficoltoso il controllo della frequenza cardiaca.

Meno chiaro è se esista un effetto aritmogeno dei farmaci anticolinergici. Dal punto di vista fisiopatologico, il blocco del parasimpatico operato da questi farmaci potrebbe comportare una ridotta variabilità della frequenza cardiaca ed una maggiore incidenza di aritmie sopraventricolari.

In effetti in alcuni studi è stata documentata una certa correlazione tra questi farmaci e le aritmie sopraventricolari, ma dal punto di vista statistico il dato era solo tendenziale, non statisticamente significativo. Pertanto rimane valido il concetto dell'assenza di rischio aritmogenico con gli anticolinergici utilizzati nella BPCO.

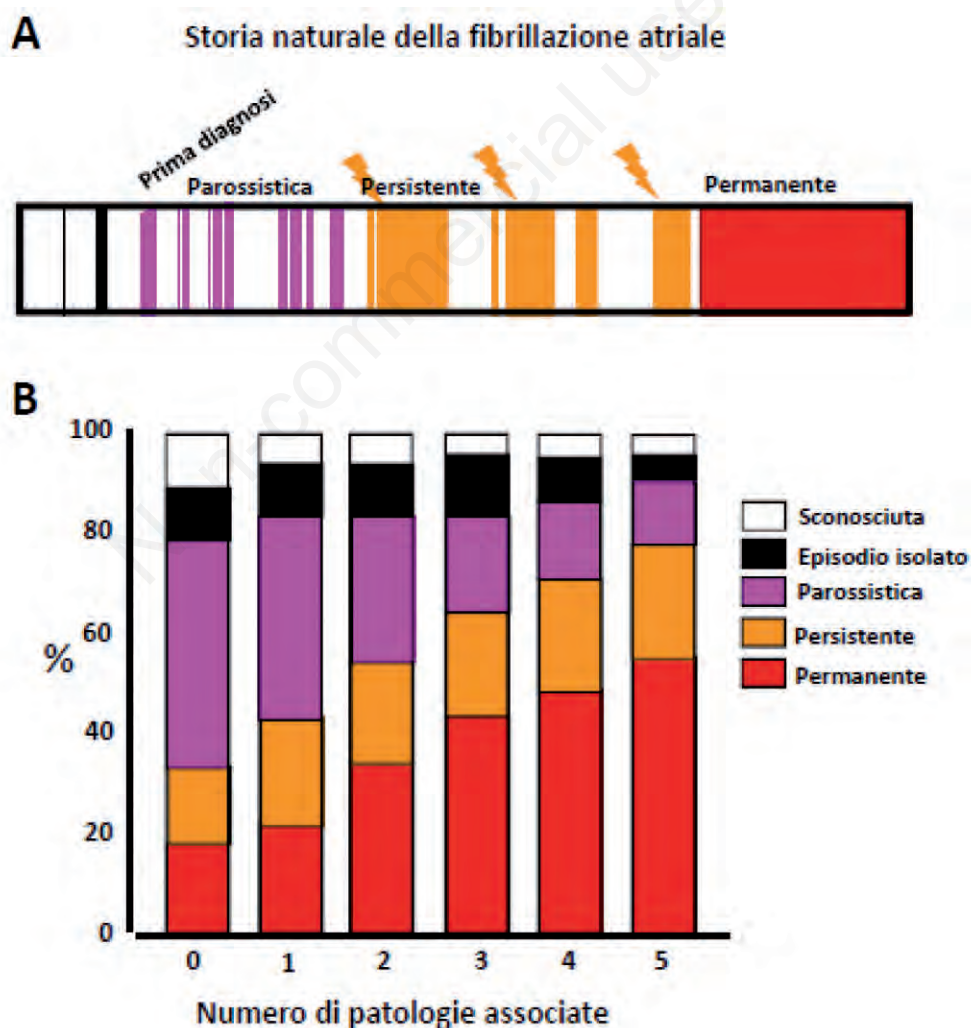


Figura 3. Evoluzione naturale della fibrillazione atriale (A) ed influenza delle condizioni cliniche associate (B). Modificata da Schotten U, et al., 2011.⁴

Trattamento della FA in pazienti con BPCO

La terapia della FA è certamente più complessa di quella della BPCO ed i farmaci e/o le procedure utilizzate sono differenti in relazione alla strategia che si adotta ed agli obiettivi che si perseguono. Fondamentalmente ci sono tre approcci di trattamento della FA: la strategia di controllo del ritmo; la strategia di controllo della frequenza e la terapia di prevenzione dell'aritmia (*upstream therapy*) e delle sue complicanze trombo-emboliche (terapia anticoagulante).

La strategia di *controllo del ritmo* si basa su procedure di cardioversione (farmacologica o elettrica) o di ablazione finalizzate al ripristino del ritmo sinusale, associate a farmaci che riducono il rischio di recidiva. La BPCO (in particolare le forme meno avanzate) non rappresenta una controindicazione a tali procedure. L'ablazione, che è quella più complessa, è ben tollerata da questi pazienti che ottengono un miglioramento della qualità della vita per la riduzione/risoluzione dei sintomi, anche se sembra esserci una maggior tendenza alla recidiva; tuttavia i dati di letteratura in merito sono molto scarsi e non consentono di trarre conclusioni definitive.

La strategia di *controllo della frequenza*, consiste nell'uso di farmaci per mantenere la frequenza cardiaca entro i limiti di normalità, senza praticare tentativi di cardioversione. I β -bloccanti, in assenza di controindicazioni assolute, sono i farmaci di prima scelta, seguiti da calcio-antagonisti non diidropiridinici ed amidodaron.

Fino a qualche anno fa si riteneva che la BPCO fosse una controindicazione ai β -bloccanti, opinione supportata dalla consapevolezza che il blocco dei β -recettori bronchiali esita in broncospasmo. Questo concetto rimane valido ed attuale in corso di asma allergico, che rappresenta una controindicazione ai β -bloccanti. Per quanto riguarda la BPCO invece, esistono numerosi studi, prevalentemente di tipo osservazionale, che dimostrano in maniera convincente che l'uso di questi farmaci, ed in particolare dei β -bloccanti *cardioselettivi*, non solo non è rischioso, ma anzi comporta un beneficio per i pazienti, sia in termini di riduzione delle riacutizzazioni che della mortalità per tutte le cause e ciò a prescindere dal regime di trattamento utilizzato per la cura della BPCO. I meccanismi attraverso i quali i β -bloccanti esplicano i suddetti effetti benefici non sono completamente conosciuti. Alcune ipotesi sono state avanzate ed appaiono plausibili: miglioramento della responsività bronchiale ai β -stimolanti per *up-regulation* dei β_2 -recettori polmonari conseguente al blocco dei β_1 -recettori; riduzione dell'infiammazione polmonare e della secrezione di muco, dimostrata nell'animale da esperimento e verosimilmente riscontrabile anche nell'uomo; miglioramento della capacità di esercizio

attraverso la riduzione della frequenza cardiaca; riduzione dell'ipertensione polmonare, quando presente (circa 30% dei casi di BPCO), con miglioramento dell'emodinamica polmonare e riduzione dell'ipossiemia.

L'Amiodarone, farmaco molto utilizzato nella FA sia per la cardioversione farmacologica che per la prevenzione delle recidive dopo ripristino del ritmo sinusale ed infine per il controllo della frequenza quando i β -bloccanti sono controindicati, annovera tra i propri effetti collaterali un danno parenchimale polmonare di tipo fibrotico che fortunatamente è piuttosto raro. Uno studio clinico controllato, lo studio CHF-STAT, ha valutato gli effetti polmonari dell'Amiodarone in pazienti con scompenso cardiaco e con BPCO. In questi ultimi, pur inducendo un peggioramento della diffusione polmonare, non ha comportato, nei quasi quattro anni di follow-up, alcun aumento della mortalità né una maggiore incidenza di fibrosi polmonare.

La cosiddetta *up-stream therapy* era nata dall'ipotesi di contrastare l'insorgenza della FA agendo sui meccanismi patogenetici (infiammazione, disfunzione endoteliale, stress ossidativo, azione del sistema renina/angiotensina) responsabili della fibrosi e del rimodellamento atriale. Su questi meccanismi agiscono vari farmaci quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (sartani), le statine e gli acidi grassi polinsaturi (n-3 PUFA). In effetti dati sperimentali nell'animale e studi clinici retrospettivi e piccoli studi randomizzati suggerivano un'efficacia del trattamento *upstream* della fibrillazione atriale (FA) con tali farmaci. Con alcuni di questi farmaci, in particolare con i sartani, sono stati fatti studi clinici randomizzati e controllati verso placebo in pazienti con precedenti episodi di FA parossistica; essi hanno fallito nel dimostrare capacità di ridurre l'insorgenza di altri episodi di FA, se non per benefici marginali nel solo sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco. Del resto anche recenti studi di coorte hanno confermato questi ultimi dati. Per le altre classi di farmaci mancano studi randomizzati e controllati.

Nei pazienti con BPCO molti studi retrospettivi o di coorte indicano che l'uso di ACE-inibitori o di sartani è associato a riduzione degli eventi cardiovascolari, della mortalità e delle riacutizzazioni. Tuttavia non esistono ancora studi clinici controllati e randomizzati di adeguate dimensioni tali da rendere questi dati assolutamente assodati.

Analoghi benefici effetti su eventi cardiovascolari, mortalità e riduzione del numero e della gravità delle riacutizzazioni della BPCO erano stati riportati in studi osservazionali con le statine i cui molteplici effetti pleiotropici (in particolare quello antinfiammatorio) ben potevano supportare quei riscontri. Tuttavia uno studio randomizzato e controllato disegnato *ad hoc* (studio STATCOPE) non ha confermato tali entusiastici dati.

Conclusioni

BPCO e FA sono frequentemente associate nello stesso paziente tanto da far supporre un possibile ruolo fisiopatologico della prima sulla seconda. Certo è che anche altre patologie cardiocircolatorie (cardiopatía ischemica, scompenso cardiaco, ecc.) sono spesso associate alla BPCO ed esse stesse possono essere causa di FA. A parte le considerazioni di ordine fisiopatologico, l'associazione di BPCO e FA peggiora la qualità di vita dei pazienti e soprattutto ne peggiora la prognosi per una maggiore incidenza di mortalità.

Dal punto di vista terapeutico non vi sono importanti interferenze tra i farmaci utilizzati sia per la BPCO che per la FA, né la BPCO è una controindicazione alle procedure interventistiche atte a cardiovertire l'aritmia. Anzi, alcuni dati sembrerebbero indicare un effetto benefico di alcuni farmaci cardiologici (ACE-inibitori, sartani, β -blocanti, statine) sulla prognosi dei pazienti con BPCO, ma essi necessitano conferma da parte di trial clinici controllati disegnati *ad hoc*.

Bibliografia

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
2. Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *GIAC* 2010;13:2.
3. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary disease; 2018 report.
4. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265-325.
5. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
6. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack.
7. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.

Non-commercial use only

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento dell'ipertensione arteriosa

Maria D'Avino,¹ Giuseppe Caruso²

¹UOSS Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Arteriosa, Dipartimento Medico Polispecialistico; ²UOSC Pronto Soccorso/OBI - AORN A. Cardarelli, Napoli, Italia

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa nel mondo occidentale colpisce circa il 25% della popolazione adulta e la sua elevata prevalenza facilita la frequente concomitanza di tale condizione con una patologia respiratoria.¹ Le malattie respiratorie costituiscono un'ampia gamma di condizioni cliniche spesso molto gravi e, dal punto di vista epidemiologico, comprendono: l'asma bronchiale allergica e non allergica, la BPCO, le malattie respiratorie professionali, le riniti allergiche e non allergiche, le rinosinusiti, la sindrome delle apnee notturne e l'ipertensione polmonare. Nei pazienti affetti da asma e BPCO, che costituiscono rispettivamente circa il 5-6% della popolazione, è stato riscontrato un aumento del rischio di ipertensione arteriosa rispetto alla popolazione generale.^{2,3} La BPCO in particolare, specie nelle forme più gravi, sembra costituire un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di ipertensione arteriosa. Non sembra invece che l'ipertensione in se comparti un aumentato rischio di patologie respiratorie, mentre in alcuni casi vi è una condivisione di fattori di rischio associati come il fumo di tabacco o l'età. Le apnee notturne rappresentano una frequente causa di ipertensione resistente e l'adeguato trattamento (CPAP) può migliorare notevolmente il livello pressorio.

La BPCO, affliggendo fino al 10% degli adulti al di sopra dei 40 anni, rappresenta una delle principali cause di morte e disabilità nel mondo. La limitazione al flusso aereo tipica di tale patologia è sostenuta da meccanismi infiammatori e di rimodellamento che la

rendono più di una semplice patologia delle vie aeree.

I pazienti con BPCO presentano infatti un rischio da due a cinque volte superiore di insorgenza di cardiopatia ischemica, aritmie, insufficienza cardiaca e arteriopatia.⁴ L'ipertensione arteriosa sistemica rappresenta la più comune comorbilità nei pazienti con BPCO, con un'incidenza superiore al 50%. Anche in questo caso, la persistenza di bassi livelli di infiammazione, comune base patogenetica delle due patologie, ne favorisce l'associazione e l'interazione, predisponendo ad un incremento esponenziale del rischio CV. La maggiore rigidità arteriosa, osservata nei soggetti con BPCO, promuove l'aumento dei valori pressori.

Un altro fattore etiopatogenetico comune ad entrambe le patologie è il fumo, che è presente come dato anamnestico nel 25-43% degli ipertesi ma, ancora una volta, il vero nesso tra le due patologie va ricercato nell'infiammazione sistemica dovuta ad entrambe. Un ruolo importante nell'infiammazione è svolto, oltre che dal fumo, dall'angiotensina II. L'attivazione del sistema nervoso simpatico ed in particolare del sistema renina-angiotensina (RAS), soprattutto quello tissutale, è presente sia nella BPCO, in cui l'attivazione è determinata dall'eritrocitosi e dall'ipossiemia, sia, com'è noto, nell'ipertensione arteriosa. Il ruolo chiave del RAS nella fisiopatologia cardiovascolare e nell'ipertensione arteriosa è ben documentato. L'azione dell'angiotensina II è mediata dai recettori AT1. Questi recettori esercitano attività non solo vasocostrittiva, ma anche proinfiammatoria e protrombotica e sono presenti a livello vascolare cardiaco, neuronale e polmonare.^{5,6} Un ruolo chiave è rappresentato dalla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), il cui aumento è mediato dall'angiotensina II. L'angiotensina II, mediante l'attivazione della NAPH-ossidasi, porta alla formazione dell'anione superossido e di radicali liberi dell'ossigeno con successiva iperespressione di ICAM, VCAM, MCP-1, metalloproteinasi e citochine proinfiammatorie (TNF-alfa, IL-1, IL-6). Anche l'aumentata resistenza all'insulina, condizione peraltro presente sia nella BPCO sia nell'ipertensione arteriosa, può attivare il RAS e di conseguenza scatenare una risposta proinfiammatoria e protrombotica.⁷ Alcuni trial clinici hanno dimostrato che soggetti ipertesi, esposti al fumo di sigaretta, hanno

Corrispondente: Maria D'Avino, UOSS Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Arteriosa, Dipartimento Medico Polispecialistico, Napoli, Italia.
E-mail: dott.mariadavino@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. D'Avino e G. Caruso, 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):19-22

una maggiore incidenza di BPCO, indipendentemente dalla presenza di sintomi respiratori.

La sindrome delle apnee notturne (OSAS) è annoverata anch'essa tra le patologie respiratorie quale responsabile di numerosi casi d'ipertensione arteriosa notturna e frequente causa di ipertensione resistente. In vari studi prospettici è dimostrato che un'OSAS grave aumenta il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, nonché di mortalità per tutte le cause, mentre un'OSAS di grado moderato o lieve sembra non comportare aumenti significativi del rischio cerebro e cardiovascolare.

Nel paziente affetto da BPCO potrebbe risultare semplice evidenziare l'aumento dei valori della pressione arteriosa (PA). È un paziente che, spesso è trattato con terapia corticosteroidica e questo ci deve mettere in allarme anche se il meccanismo dell'azione ipertensivante non è completamente chiarito. La frequenza del problema viene stimata intorno al 20% dei soggetti trattati con almeno 200 mg/die di idrocortisone (o dose equivalente di un altro steroide); a questi dosaggi l'aumento dei valori pressori (6-13 mmHg per la PA sistolica e 7-11 mmHg per la PA diastolica) può osservarsi già dopo pochi giorni di terapia; viceversa in uno studio retrospettivo, l'assunzione in cronico di basse dosi di prednisone/prednisolone (<20 mg) non comportava variazioni sistematiche della PA.⁸ Anche per questa categoria di farmaci esistono senza dubbio fattori individuali che condizionano la risposta e, se per gli steroidi con attività mineralcorticoidica si può ipotizzare una ritenzione di sodio con espansione del volume ematico, occorre anche considerare il fatto che un aumento pressorio può verificarsi anche in corso di dieta iposodica o con l'impiego di corticosteroidi sintetici con effetto glucocorticoidico selettivo. Sono stati pertanto ipotizzati effetti anche sul tono vascolare mediati dalle catecolamine (la risposta vasocostrittiva alle catecolamine è accentuata in presenza di steroidi) e da un accumulo di calcio e sodio intracellulare.⁸ Inoltre, in genere, il nostro paziente è fumatore, obeso e anche questo ci dovrebbe far ipotizzare la concomitante presenza di ipertensione arteriosa. Il fumo di sigaretta altera acutamente i valori di pressione arteriosa (dopo aver fumato, la pressione resta più alta per circa mezz'ora); a questo, si associano i danni cronici che il fumo induce sui vasi arteriosi (perdita di elasticità, danno alle pareti vascolari, predisposizione alla formazione di placche aterosclerotiche).

L'iter diagnostico dei soggetti con BPCO ed Ipertensione arteriosa prevede una buona anamnesi personale, familiare e farmacologica, l'eventuale presenza di familiarità per malattia cardiovascolare prematura (prima dei 55 per gli uomini e dei 65 per le donne) e soprattutto l'educazione ad una corretta ed adeguata misurazione della PA sia clinica che domiciliare alcune volte completata anche dal Monitoraggio Ambulatorio della PA delle 24 ore (MAPA). Sono momenti fondamentali e di estrema

utilità, che possono successivamente evitare indagini diagnostiche non appropriate e costose.

Le indagini diagnostiche prevedono l'esecuzione di indagini ematochimiche, Rx torace in AP e LL, Elettrocardiogramma, ecocolorDoppler cardiaco (che ci dà informazioni anche sulle cavità cardiache di destra) e come già accennato MAPA che consente di valutare alterazioni del ritmo sonno-veglia della PA. Sono inoltre previsti eventuali test aggiuntivi basati sull'anamnesi ed esame obiettivo del paziente e da riscontri delle indagini di routine quali Emoglobina glicata, ECG Holter, ecocolor Doppler Carotideo, ecografia addominale e arterie periferiche.⁹

La terapia deve essere di tipo *sartoriale*, cioè deve essere adattata al paziente comorbido, per raggiungere l'obiettivo fondamentale del controllo della PA.

La personalizzazione della terapia in questo tipo di malati non può prescindere dalla presenza dei sintomi respiratori, della reattività delle vie aeree, delle interazioni e degli effetti avversi dei farmaci. In considerazione di tali premesse, i β -bloccanti possono certamente aumentare la reattività bronchiale e indurre broncospasmo, facendo emergere un primo episodio di asma bronchiale o peggiorando una condizione già nota. Ma sono farmaci importanti per il trattamento di gravi patologie cardiovascolari. Essi hanno indicazione nell'iperteso, specialmente se questi associa una condizione di scompenso cardiaco o di cardiopatia ischemica. Tali farmaci possono oggi essere utilizzati, se necessario, nei pazienti con asma e BPCO, anche se anziani, al contrario di quanto ritenuto in passato. Si dovrà dare la preferenza ai β -bloccanti cardioselettivi (bisoprololo, nebivololo, metoprololo, carvedilolo) iniziando con dosi basse evitando di raggiungere i dosaggi più elevati. In alternativa all'uso di un β -bloccante selettivo e, se neanche esso viene tollerato, si può ricorrere all'uso di calcioantagonisti non diidropiridinici.

Inoltre spesso nei pazienti in terapia con Ace-I l'insorgenza di tosse non è rara e forse anche sottostimata, manifestandosi secondo alcuni autori nell'11% dei trattati.¹⁰ Tale effetto avverso è più raro con l'uso dei sartani ma, in ogni caso, se si interrompe la terapia con ACE-I a causa della tosse, è meglio evitare l'impiego successivo di un sartano. La tosse da ACE-I non si accompagna ad un aumento del broncospasmo e cessa in pochi giorni dalla sospensione, anche se in alcuni casi può richiedere un *wash-out* fino a quattro settimane.

Va ricordato che la terapia di fondo dell'asma bronchiale, a partire dal 2° stadio GINA di gravità è rappresentata dagli steroidi inalatori, farmaci che non comportano problemi in caso di concomitante ipertensione arteriosa. Inoltre i β 2-stimolanti e gli anticolinergici a breve e lunga durata d'azione, importanti presidi terapeutici sia per la BPCO che per la cura dell'asma, potrebbero avere potenziali eventi avversi cardiaci.¹¹

Bibliografia

1. Brilleman SL, Purdy S, Salisbury C, et al. Implications of comorbidity for primary care costs in the UK: a retrospective observational study. *Br J Gen Pract* 2013;63:e274-82.
2. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Cricelli C, Romeo F, Matera MG, Rogliani P. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med* 2012;106:249-56.
3. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J* 2011;38:42-9.
4. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631-9.
5. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890-6.
6. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens* 2007;21:20-7.
7. Colombo F. BPCO ed Ipertensione Arteriosa. *Italian Journal of Medicine* 2011;5S:S55-6.
8. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2000;16:505-11.
9. Linee Guida ESH/ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'Ipertensione Arteriosa. *Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare Suppl.* Aprile-Settembre 2013. Vol. 20, N.2-3.
10. Sripal Bangalore Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Associated Cough: Deceptive Information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med* 2010; 123:1016-30.
11. Gershon A, Croxford R. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2013;173:1175-85.

Non-commercial use only

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento di malattie croniche respiratorie concomitanti

Carlo Nozzoli,¹ Leonardo M. Fabbri²

¹UO Medicina Interna 1, Ospedale Careggi, Firenze; ²Onco-Ematologia e Malattie Respiratorie, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia

Episodi di riacutizzazione di sintomi respiratori in pazienti con BPCO

In circa il 30% dei pazienti con BPCO, con più frequenza in quelli con sintomi cronici di bronchite cronica, grave ostruzione bronchiale, o di alcune malattie croniche concomitanti broncopolmonari (e.g. asma, bronchiectasie) e/o extra-polmonari (scompenso cardiaco, sindrome metabolica) si sviluppano episodi di riacutizzazione della sintomatologia respiratoria, che viene definita in maniera pragmatica come un evento caratterizzato da una variazione dei sintomi di base del paziente (peggioramento di dispnea, tosse e/o espettorazione) di entità superiore alla normale variabilità giornaliera, con esordio acuto, che richiede un cambiamento nella terapia regolare, una valutazione medica o un ricovero ospedaliero.¹⁻³

Questi eventi acuti sono causati nella maggior parte dei casi da infezioni respiratorie, virali, batteriche o miste, o da esposizione acuta ad inquinanti. In una minoranza di pazienti, la BPCO sembra avere un esordio acuto, in occasione di una bronchite acuta anche grave al punto da portare al ricovero. Si tratta di pazienti in cui la BPCO viene diagnosticata in occasione di un episodio acuto, spesso associato a infezioni virali e/o batteriche. In molti altri casi, tuttavia, riacutizzazioni del tutto simili possono svilupparsi a causa di riacutizzazioni di malattie croniche concomitanti, quali scompenso cardiaco, ischemia miocardica, aritmie, asma, trombo-embolia polmonare, polmoniti, bronchiectasie. In ambito cli-

nico di degenza, ad esempio, è quanto mai difficile distinguere la natura cardiaca o respiratoria di una riacutizzazione di dispnea in un paziente affetto simultaneamente da BPCO e scompenso (circa il 30% dei pazienti). Analogamente, l'esordio di una fibrillazione atriale può manifestarsi con dispnea acuta. Vista l'alta prevalenza di malattie croniche concomitanti nei soggetti con BPCO, tali episodi acuti vanno accuratamente ricercati e trattati appropriatamente già in fase acuta.^{4,5}

Le riacutizzazioni gravi di BPCO sono caratterizzate da un progressivo aumento di dispnea, tosse, e/o volume o colorito dell'espettorato in un paziente affetto da BPCO o comunque anziano fumatore o ex fumatore, che lo portano al ricovero in pronto soccorso. Una minoranza di queste, quasi esclusivamente quelle associate ad insufficienza respiratoria acuta (ipossiemia e/o ipercapnia compensate o scompensate), comportano il ricovero ospedaliero, nel corso del quale viene condotto un iter diagnostico e terapeutico ben codificato dalle linee guida correnti.^{1,2}

Tali pazienti anziani, in particolare se fumatori o ex-fumatori, sono invariabilmente affetti da più malattie croniche concomitanti, sia respiratoria (es. asma, bronchiectasie, interstiziopatie) che non respiratorie (scompenso, ipertensione, ischemia miocardica, aritmie cardiache, insufficienza renale, *etc.*) ognuna delle quali può riacutizzare o contribuire alla riacutizzazione dei sintomi respiratori.

Malattie respiratorie concomitanti

Il ricovero per insufficienza respiratoria acuta in un paziente con BPCO costituisce un momento importante di caratterizzazione del paziente, in particolare per quanto riguarda.

I diversi fenotipi di broncopneumopatia cronica ostruttiva

La presenza o meno di insufficienza respiratoria cronica mediante ripetute emo-gasanalisi arteriose a riposo e se possibile sotto sforzo, studio della respi-

Corrispondente: Carlo Nozzoli, UO Medicina Interna 1, Ospedale Careggi, Firenze, Italia.
E-mail: nozzolicarlo@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright C. Nozzoli e L.M. Fabbri, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):23-26

razione durante il sonno, sono indispensabili ai fini della eventuale necessità di instaurare una ossigenoterapia a lungo termine e/o ventilazione non invasiva domiciliare. La presenza di insufficienza respiratoria cronica non comporta modifica della terapia di fondo della BPCO, ma è consigliabile l'affidamento del paziente ad un centro specialistico pneumologico per un accurato protocollo diagnostico terapeutico del trattamento della insufficienza respiratoria cronica (LTOT, ventilazione domiciliare, CPAP, riabilitazione respiratoria).

La presenza di aree di enfisema, in particolare ai lobi superiori, determinata sulla base di una TC ad alta risoluzione fatta sulla base del sospetto insorto alla radiografia del torace, indispensabili ai fini della eventuale necessità di una riduzione chirurgica dei volumi polmonari e/o trapianto polmonare. La presenza di enfisema non comporta modifica della terapia di fondo della BPCO, ma è consigliabile l'affidamento del paziente ad un centro specialistico pneumologico connesso ad un esperto centro di chirurgia toracica.

Asma bronchiale

Storia di asma, allergia, costante eosinofilia periferica ($>5\%$ e/o >300 eosinofili/ μL), o diagnosi concomitante di asma bronchiale sono frequenti nella BPCO, e costituiscono un quadro clinico molto rilevante dal punto di vista terapeutico. I criteri minimi diagnostici sono costituiti dall'anamnesi (essenziale) e dalla spirometria (non essenziale ma utile) presenza di reversibilità totale o parziale (aumento del VEMS $>12\%$ del basale dopo $400\ \mu\text{g}$ di salbutamolo $+80\ \mu\text{g}$ di ipratropio bromuro o dopo un ciclo mensile di terapia combinata LABA/ICS) della ostruzione bronchiale. In caso di conferma del sospetto diagnostico di asma, il paziente affetto da BPCO+Asma va comunque trattato come asmatico, in particolare sempre con broncodilatatori steroidi inalatori, mai con soli broncodilatatori.^{6,7} Analogamente, BPCO non va mai trattata con soli steroidi inalatori, con la sola eccezione (opinione degli Autori), di singoli pazienti con complicazioni cardiopolmonari (fibrillazione atriale, aritmie gravi, scompenso cardiaco, ischemia miocardica grave, intolleranza ai broncodilatatori) e frequenti riacutizzazioni.

Bronchite cronica

La bronchite cronica (tosse ed espettorato cronici $\times 3$ mesi all'anno da almeno 2 anni), è presente in circa il 20-30% di pazienti affetti da BPCO, e si associa a maggior rischio di riacutizzazione e morte.⁸ Tuttavia non esistono terapie specifiche codificate per la bronchite cronica, e la concomitanza di bronchite cronica e BPCO non comporta modifica della terapia di fondo della BPCO.²

Bronchiectasie

La presenza di bronchiectasie, determinata sulla base di una TC ad alta risoluzione fatta sulla base del sospetto insorto alla radiografia del torace, è indispensabile ai fini di una eventuale (rara) terapia chirurgica, rischio di ricorrenti infezioni broncopulmonari (terapie specifiche, quali fisioterapia, specifiche terapie antibiotiche, riferimento a centro specialistico pneumologico).⁹⁻¹¹ La presenza di bronchiectasie non comporta modifica della terapia di fondo della BPCO.

Polmonite

I pazienti con BPCO hanno un aumentato rischio di polmonite, in parte legato all'uso di steroidi inalatori. La presenza o storia di polmonite non comporta modifica della terapia di fondo della BPCO, e le polmoniti vanno trattate nel paziente con BPCO come nel paziente senza BPCO.^{2,12}

Malattie rare del polmone

Considerato il tipo di popolazione oggetto del presente quaderno, pazienti con BPCO dimessi dopo un episodio di ricovero per insufficienza respiratoria acuta, l'accurato inquadramento del paziente raccomandato nella introduzione, dovrebbe includere la ricerca pur solo anamnestica e/o basata sulla base degli strumenti diagnostici per immagini, di altre malattie polmonari rare, che tuttavia rendono consigliabile l'affidamento del paziente ad un centro specialistico:

- 1.1 *Tumori del polmone e/o della pleura*
- 1.2 *Ipertensione polmonare*
- 1.3 *Ipertensione polmonare cronica tromboembolica*
- 1.4 *Malattie infiltrative diffuse del polmone*
- 1.5 *Combinazione di enfisema e malattia interstiziale del polmone*
- 1.6 *Malattie infettive croniche (TB, micobatteriosi, HIV, etc.)*
- 1.7 *Micosi e parassitosi polmonari*
- 1.8 *Deficit di alfa-1 antitripsina*

Ognuna delle quali richiede un protocollo diagnostico terapeutico specialistico e multidisciplinare che esula dalle competenze dell'internista e va delegato prevalentemente allo specialista pneumologo o, in alcuni casi oncologo (tumore polmonare o localizzazioni polmonari di neoplasie sistemiche), cardiologo (ipertensione polmonare, tromboembolia polmonare) o infettivologo (micosi e parassitosi polmonari, HIV, etc.).

Bibliografia

1. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;50:3.
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global

- Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2017;49:pii: 1700214.
3. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med* 2016 ;4:911-24.
 4. Roca M, Verduri A, Corbetta L, et al. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2013; 43:510-21.
 5. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016;4:138-48.
 6. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241-9.
 7. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2017. Available from: www.ginasthma.org Last accessed: 6 February 2018.
 8. Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, et al. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2017;50:2.
 9. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015;45:1446-62.
 10. Ni Y, Shi G, Yu Y, et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:1465-75.
 11. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:3.
 12. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:E159.

Non-commercial use only

Non-commercial use only

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento delle dislipidemie

Gianlorenzo Imperiale

S.C. Medicina Interna per Intensità di Cura 3, Ospedale Martini; ASL Città di Torino, Torino, Italia

Dislipidemie

I parametri lipidici che utilizziamo nella pratica clinica sono la colesterolemia totale, la HDL-colesterolemia e la trigliceridemia. Questi tre parametri sono da intendersi, nei loro rapporti, in chiave dinamica ricordando che colesterolo e trigliceridi vengono veicolati non come molecole in sé, ma complessate con le apolipoproteine. La frazione che viene ad essere implicata nel danno vascolare è LDL-colesterolo che ricaviamo dalla formula di Friedwald [colesterolemia totale – HDL-colesterolemia – (trigliceridemia)/5] che, seppur teoricamente lecito impiegare per valori di trigliceridemia fino a 350-400, è opportuno limitare ai valori di trigliceridemia 200 mg/dL, massimo 250 mg/dL a causa delle distorsioni che si hanno nei rapporti fra colesterolo e trigliceridi oltre quei valori. Conseguendo da ciò che per i valori elevati della trigliceridemia, si faccia riferimento al nonHDL-colesterolo [colesterolo totale – HDL-colesterolo], parametro che di fatto corrisponde all'insieme di tutte le particelle che *montano* l'apolipoproteina B (VLDL, IDL, LDL) ovvero di tutte quelle aterogene, permettendo di fatto il miglior parametro di valutazione del beneficio terapeutico per il rischio cardiovascolare in questi pazienti. La nonHDL-colesterolemia, usata come target terapeutico, è in rapporto alla LDL-colesterolemia per un valore pari ad un incremento fisso di 30 mg/dL ovvero [nonHDL-colesterolemia (target terapeutico) = LDL-colesterolemia (target terapeutico) + 30 mg/dL]. Questo permette di tenere in giusto conto il valore della trigliceridemia.^{1,2}

Come ci conviene usare questi elementi? Le alterazioni lipidiche (LDL-colesterolemia) permettono il riconoscimento di soggetti/pazienti in cui il rischio cardiovascolare è incrementato così come, definendo la trigliceridemia superiore od eguale a 150 mg/dL ed i livelli di HDL-colesterolemia (minori a 40 mg/dL per i maschi e minori a 50 mg/dL per le femmine), si identificano, con anche la misurazione della pressione arteriosa (maggiore/eguale a 130 mmHg per la sistolica o maggiore/eguale a 85 mmHg per la diastolica, oppure paziente in terapia), la misurazione della glicemia (maggiore/eguale a 100 mg/dL, oppure paziente in terapia) e la misura della circonferenza addominale (parametrizzata per le popolazioni/paesi d'origine) le condizioni che permettono la diagnosi e la caratterizzazione della sindrome metabolica.³ Diagnosi e caratterizzazione della sindrome metabolica che, di per sé seppur non più efficacemente predittiva in rapporto ai singoli elementi, risulta essere uno straordinario strumento pragmatico di identificazione di soggetti a rischio cardiovascolare e, per esempio nel diabete mellito tipo 2, sottogruppi dove maggiormente incisivo deve essere l'approccio terapeutico.⁴

Nei pazienti affetti da BPCO, la sindrome metabolica è presente nel 21-53% dei casi con segnalazione di una sua maggior prevalenza negli stadi iniziali che non in quelli avanzati; inoltre risulta più comune di 1,3-1,5 volte nei pazienti con BPCO, rispetto a coloro che abbiano una funzione respiratoria normale, così come la BPCO è associata ad un aumento del rischio di diabete mellito tipo 2 di 1,4-2,0 volte, indipendentemente dall'uso dello steroide. Di per sé, tutti i componenti della sindrome metabolica causano disfunzione endoteliale, elemento iniziale del danno aterosclerotico. Pensando che circa il 20-22% dei pazienti con BPCO è colpito da malattia cardiovascolare con un incremento in cinque anni del rischio di morte, diventa particolarmente conveniente adottare elementi concreti di riconoscimento dei pattern di rischio.

Tanto la malattia aterosclerotica che la BPCO hanno, quale elemento comune di genesi e mantenimento del danno, la condizione di malattia infiammatoria cronica a basso impatto con uno squilibrio fra citochine pro-infiammatorie e citochine anti-infiamma-

Corrispondente: Gianlorenzo Imperiale, S.C. Medicina Interna per Intensità di Cura 3 - Ospedale Martini; ASL Città di Torino, via Tofane 71, 10141 Torino, Italia.
E-mail: gianlorenzo.imperiale@aslcitytorino.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Imperiale, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):27-30

torie. In questa comune dimensione molecolare, si comprende come elementi connessi al peggioramento della funzione respiratoria, per esempio l'ipossia, possano incrementare quello sbilanciamento verso l'asse pro-infiammatorio con incremento del danno endoteliale e/o instabilità di lesioni vascolari a maggior rischio, nonché attivazione del sistema emoreologico con effetti procoagulanti.⁵⁻⁹

I lipidi che ruolo hanno? I dati di letteratura esclusivamente focalizzati sull'assetto lipidico ed il suo dettaglio di per sé sono molto scarni. Di fatto, l'assetto lipidico viene assunto come dislipidemia aterogenica nell'ambito del riscontro della sindrome metabolica. Nella coorte tedesca dello studio COSYCONET è riportata l'ipercolesterolemia nel 39,1% dei pazienti con BPCO e nei dati di valutazione risulta che l'iperlipemia è associata nel 42,9% ad una riduzione del volume gassoso intratoracico (ITGV) e ad un incremento del FEV₁, quando si provvede all'aggiustamento per i fattori di rischio e le comorbidità. In una coorte limitata asiatica, seguita per cinque anni, l'iperlipemia si mostra esser un elemento correlato a minor incidenza di mortalità e di presenza della complicanza polmonitica. Gli stessi ricercatori sottolineano i particolari limiti dello studio. Nel continente Sud Americano si riscontra un'associazione tra dislipidemia e BPCO del 40% con segnalazione di prevalenze anche minori, 26,5% e 28,0%, fino a 14%, evidenziando una maggior suscettibilità di eventi negli stati intermedi che non in quelli avanzati di malattia respiratoria. Di fatto, i dati sull'assetto lipidico portano a considerazioni non univoche se non per il fatto che maggiore è la correlazione con gli eventi cardiovascolari e, come vedremo fra poco, il trattamento anti-lipemico svolge un ruolo positivo nel gruppo in cui le stimate del rischio cardiovascolare sono presenti o che mostrano una maggior attivazione dello stato immunoflogistico denunciato da un livello di proteina C ad alta sensibilità superiore a 3 mg/dL.¹⁰⁻¹⁴

A questo punto, la domanda diventa: cosa avviene alla funzione respiratoria in corso di iperlipemia? Negli anni '70 comparvero studi in cui si analizzò se lo stato di ipercolesterolemia o meglio di ipertrigliceridemia indotta con apposita infusione (INTRALIPID® 10% e 20%) compromettesse la diffusione dei gas in soggetti sani con riduzione della DLCO e riduzione del gradiente alveolo-arterioso dell'ossigeno. Alcuni lavori ne sottolineavano, appunto, l'effetto negativo e conseguentemente il beneficio ottenuto con il controllo alimentare o con il plasma-exchange, ma lavori successivi dimostrarono che trigliceridemie variabili fra 1,5 e 30,3 mmol/L (fra 132 e 2667 mg/dL) e colesterolemie fra 3,7 e 9,9 mmol/L (fra 141 e 377 mg/dL) non influenzavano la diffusione (DLCO), espressa come media di tre misurazioni corrette per la concentrazione emoglobinica. L'elemento che aveva ed ha un peso maggiore è l'essere o meno fumatore.

A completezza, si ricordano i dati sull'endotelio ottenuti in soggetti sani, con l'infusione di soluzioni lipidiche, dove si dimostra che esiste uno stress del reticolo endoplasmatico che innesca inizialmente la produzione di sostanze a funzione protettiva per poi deragliare in effetto dannoso.^{5,6,15}

Proviamo adesso a ragionare partendo dal *fondo*, ovvero cosa capita se si impiega un antilipemico in un paziente con BPCO affetto da dislipidemia? Quale farmaco migliore se non una statina, sia per quanto riguarda l'effetto sui valori lipemici sia per quanto è possibile ottenere in termini di effetti ancillari/pleiotropici che sono stati posti in luce non solo per il sistema cardiovasale, ma anche per il rimodellamento dell'albero bronchiale. In effetti esiste una gran messe di studi osservazionali in cui i pazienti con BPCO ed iperlipemia hanno un beneficio in termini di mortalità, riduzione di riacutizzazioni, riduzione degli eventi cardiovascolari. L'analisi dei dati che emergono, però, fermo restando che si tratta di studi osservazionali con assetto retrospettivo, di fatto sottolineano che il beneficio maggiore è in quel gruppo in cui la malattia cardiovascolare è presente e nel gruppo in cui si identifica una condizione di maggior attivazione immunoflogistica, denunciata dai livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità. Quindi i pazienti con BPCO avrebbero di per sé un beneficio nell'esser trattati con una statina? A questa domanda ha risposto lo studio prospettico STATCOPE in cui è stata impiegata la simvastatina a 40 mg/die in pazienti con BPCO, escludendo coloro che già ne facevano uso o che fossero da trattare sulla base dei criteri del Adult Treatment Panel III. I dati, con notevole forza, hanno posto in evidenza che l'uso della simvastatina, oltre la terapia di fondo, nei pazienti moderato-severi non riduce i tassi di riacutizzazione né prolunga il tempo libero per la prima riacutizzazione né gli eventi gravi, non migliora la funzione polmonare né riduce la mortalità. Il dato è stato sostanzialmente confermato in studi successivi, che hanno evidenziato come il benefico effetto della statina sulla riacutizzazione fosse solo nel gruppo con coesistente malattia cardiovascolare, sottolineando così che di fatto molte riacutizzazioni siano da imputare maggiormente al versante cardiogeno che non respiratorio. Le conclusioni circa l'uso della simvastatina, unica statina di fatto considerata negli studi, han fatto sì che il suo uso sia da riservare ai pazienti con BPCO a rischio cardiovascolare.¹⁶⁻²¹

Da quanto fino ad ora discusso, emerge che, in una dimensione di medicina proattiva, i pazienti in genere, ma soprattutto quelli con BPCO, vanno valutati per i parametri della sindrome metabolica, intrinsecamente maggiormente prevalente, e sottoposti da una parte alla valutazione del calcolo del rischio cardiovascolare per il trattamento in prevenzione primaria e dall'altra al raggiungimento degli obiettivi per la terapia in pre-

venzione secondaria, secondo quanto indicato dalle linee guida. Indispensabile, però, prima di ogni *eti-chettatura* del paziente dislipidemico, provvedere alla checklist per escludere che non si sia di fronte ad una forma secondaria (Tabella 1). A monte di ogni scelta farmacologica in questo campo come in tutte i frangenti di patologia, diventa indispensabile l'indicazione al corretto stile di vita (alimentazione, attività fisica, fumo, riduzione dell'eccesso ponderale). I pazienti che abbiano già avuto un evento, sono necessariamente da sottoporre al trattamento farmacologico per la prevenzione secondaria, impostando la scelta sulle molecole che a priori consentano di raggiungere il target di LDL-colesterolo <70 mg/dL od almeno la riduzione del 50% del valore di partenza del LDL-colesterolo, quindi non necessariamente solo la simvastatina, nonché valori di nonHDL <100 mg/dL e trigliceridemia <150 mg/dL. I valori di LDL-colesterolo potranno avere un ulteriore decremento pari a circa il 15-20% con l'aggiunta di ezetimibe 10 mg alla statina in corso. Una riduzione del 15-22% si ha con l'uso di ezetimibe singolarmente, con valutazione del mantenimento dell'effetto nel tempo in tale specifico regime farmacologico. Ovviamente in questi pazienti, alla luce delle ultime novità in campo terapeutico, laddove il target non sia raggiunto adeguatamente, si potrà percorrere la strada degli anticorpi monoclonali, anti-PCSK9, con un beneficio della riduzione di circa il 60%, indipendentemente dalla presenza di terapia statinica. Più problematico potrebbe esser l'uso della terapia

farmacologica nei pazienti da avviare alla prevenzione primaria. Escludendo coloro che hanno una forma familiare geneticamente determinata (ipercolesterolemia familiare monogenica omo-/etero-zigote; iperlipemia combinata familiare, ipertrigliceridemia familiare, iperchilomicronemia, e le forme più rare) per i quali i target sono più restrittivi (alto rischio-molto alto rischio), gli altri saranno da sottoporre alla terapia in rapporto al proprio personale rischio cardiovascolare e quanta percentuale di riduzione di LDL-colesterolo debba esser ottenuta, conseguentemente inducendo la più corretta scelta della molecola come potrebbe peraltro esser introdotto l'uso fitosteroli, capaci di ridurre LDL-colesterolo di circa il 5-10%. Importante è ricordare che il raddoppio di dose di qualsiasi statina comporta una riduzione di LDL-colesterolemia del 6%.²²⁻²⁵

Si pone in generale, alla luce dei dati più recenti, se non sia opportuno ridurre i target di LDL-colesterolo e non HDL-colesterolo per coloro che sono identificati a basso rischio, in considerazioni che questi hanno comunque una maggior incidenza di eventi. Ancor di più il problema si pone con i pazienti con BPCO a basso rischio cardiovascolare: la BPCO di per sé modifica il rischio, come la presenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito, sindrome metabolica? Allo stato attuale non abbiamo una risposta, ma concretamente diventa premiante la ricerca attiva degli elementi noti di rischio e conseguentemente evitare l'inerzia clinico-terapeutica.

Paziente dislipidemico/iperlipemico.

Per un soggetto dislipidemico/iperlipemico che giunge all' attenzione clinica, vengono verificati:

- Presenza o meno di familiarità, precoce piuttosto che tardiva;
- Il tipo di alimentazione
- L' introito alcolico
- La presenza di fumo
- I fattori di rischio
- La presenza di eventuali farmaci con effetti metabolici

Accanto a questi parametri clinici deve esservi un profilo minimo di laboratorio che consenta l'orientamento diagnostico:

Hai la glicemia?	si	no	Permette di verificare le forme connesse a DM o all' IGT o all' IFG
Hai il TSH reflex?	si	no	Permette di verificare le forme connesse all'ipotiroidismo, anche subclinico ed a evitare l' uso di statina, con rischio rabdomiolitico intrinsecamente aumentato
Hai la funzione epatica?	si	no	Sia per verificare l' eventuale presenza di danno epatico, sia quale elemnto aggiuntivo per l' eventuale indirizzo alla steatoepatite
Hai una creatininemia?	si	no	Per escludere le forme da insufficienza renale
Per le marcate ipertrigliceridemie, hai il QPE?	si	no	Per escludere le forme correlate alla presenza di componente monoclonale

Tabella 1. Checklist di approccio al paziente dislipidemico/iperlipemico.

Conclusioni operative

- i) Tutti i pazienti con BPCO vanno sottoposti alla valutazione dell'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi, calcolo del LDL-colesterolo e/o nonHDL-colesterolo) e valutati per la presenza di sindrome metabolica;
- ii) Provvedere alla checklist per la valutazione del rischio e per escludere le forme secondarie;
- iii) Calcolo del rischio cardiovascolare secondo le linee guida (ricerca del danno subclinico, laddove indicato);
- iv) Sensibilizzazione allo stile di vita (no fumo, alimentazione, attività fisica, calo ponderale);
- v) Scelta terapeutica in rapporto al raggiungimento del target e considerando le possibili interferenze farmacologiche;
- vi) Verifica temporale periodica del raggiungimento del target e/o dei possibili eventi avversi correlati alla terapia, ai fini del suo miglior adattamento;
- vii) Evitare la valutazione di parametri tipo la proteina C ad alta sensibilità nella definizione basale del paziente/soggetto, riservando tale scelta solo in casi assai selezionati e demandati esclusivamente alle condizioni in cui i parametri *classici* siano assai dubbi per una variazione significativa clinico-terapeutica.

Bibliografia

1. Alberti KGMM, Eckel R, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of International Diabetes Federation Task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-8.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of metabolic syndrome: a statement for health care professionals: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
4. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006;29:1689-92.
5. Enzi G, Bevilacqua M, Crepaldi G. Disturbances in pulmonary gaseous exchange in primary hyperlipoproteinemias. *Bull Eur Pathol Res* 1976;12:433-42.
6. Partridge MR, Hughes JMB, Thompson GR. Effect of hyperlipidaemia on pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *Thorax* 1979;34:265-68.
7. Fabbri LM, Luppi F, Beghè B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
8. Waschki HW, Holz O, Magnussen H, et al. Plasminogen activator inhibitor - I is elevated in patients with COPD independent of metabolic and cardiovascular function. *Int J COPD* 2017;12:981-7.
9. Wells CE, Baker HE. Diabetes, metabolic syndrome and COPD. *Eur Respir Monogr* 2013;59:117-34.
10. Karch A, Vogelmeier C, Welte T, et al. The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med* 2016;114:27-7.
11. Kahnert K, Lucke T, Huber RM, et al. Relationship to comorbidities and lung function in COPD: results of the COSYCONET cohort. *PLoS One* 2017;12:e0177501.
12. Chan M-C, Lin C-H, Kou YR. Hyperlipidemia in COPD is associated with decreased incidence of pneumonia and mortality: a nationwide health insurance data-based retrospective cohort study. *Int J COPD* 2016;11:1053-9.
13. De Oliveira Caram LM, Ferrari R, Naves CR, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-very severe COPD. *J Br Pneumol* 2016;42:179-84.
14. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev* 2009;18:222-32.
15. Tampakakis E, Tabit CE, Holbrook M, et al. Intravenous lipid infusion induces endoplasmic reticulum stress in endothelial cells and blood mononuclear cells of healthy adults. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002574.
16. Criner GJ, Connet JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014;370:2201-10.
17. Young RP, Raewyn JH, Agusti A. Statins as adjunct therapy in COPD: how do we cope after STATCOPE?, *Thorax* 2014;69:891-4.
18. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG et al. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015;70:33-40.
19. Citgez E, van der Palen J, Huurde KK, et al. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ Open Res* 2016;3:e000142.
20. Howard ML, Vincent AH. Statin effects on exacerbation rates, mortality and inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review of prospective studies. *Pharmacotherapy* 2016;36:536-47.
21. 2018 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; pag. 54; www.goldcopd.org
22. 2016 ECS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
23. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines. *Circulation* 2013;129:S1-45.
24. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines. *Circulation* 2013;129:S49-73.
25. AIFA, nota 13, determina 19/06/2014. www.aifa.gov.it
26. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-term association of Low Density Lipoprotein Cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2018;138:00-00.

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento del diabete

Filippo Costanzo,¹ Luigi Magnani^{2,3}

¹UOC Medicina Generale 2, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Dipartimento Area Medica, ASST Pavia; ³UOC Medicina Interna, Ospedale di Voghera (PV), Italia

Caso clinico

Paziente di 75 anni giunto in Pronto Soccorso per dispnea ingravescente con tosse produttiva e febbri-cola. In anamnesi: ipertensione arteriosa, BPCO, cardiopatia ischemica cronica in esiti di IMA inferiore sottoposto a PTCA, fibrillazione atriale parossistica, vasculopatia cerebrale cronica. Terapia domiciliare abituale: apixaban, bisoprololo, lisinopril, salmetero-rol/fluticasone.

In Pronto Soccorso paziente vigile, emodinamicamente stabile, presenza di broncostenosi e rumori da secrezioni diffusi all'auscultazione del torace, PO₂/PCO₂ 48/38 mmHg in AA - 65/40 mmHg in O₂ 4 L/min. Rx torace negativo per focolaio. ECG non indicativo di ischemia in atto o altre alterazioni di rilievo. Agli esami ematochimici: WBC 14.000/mcl, Hb 14,5, funzione renale ed elettroliti nella norma, proteina C-reattiva 5 mg/dL, glicemia 150 mg/dL. Il paziente è stato trattato con terapia steroidea e.v. e broncodilatatrice per aerosol. Diagnosi di ricovero in reparto di Medicina Interna: *insufficienza respiratoria in BPCO riacutizzata*.

Al controllo degli esami in reparto il giorno successivo glicemia a digiuno 160 mg/dL per cui veniva richiesta HbA_{1c} che risultava pari a 7%.

Paziente trattato con terapia steroidea sistemica a scalare + broncodilatatrice topica ed antibiotica parenterale con progressiva risoluzione del quadro respiratorio e svezzamento da O₂. Durante la degenza controllo glicemico ottenuto mediante insulina basal-

bolus e, nei due giorni precedenti la dimissione, metformina + dieta ipoglicidica, ben tollerate dal paziente e con buon controllo dei valori glicemici.

Dimesso con diagnosi di *insufficienza respiratoria in verosimile BPCO riacutizzata - diabete mellito tipo 2 di nuovo riscontro - ipertensione arteriosa - cardiopatia ischemica cronica*.

La diagnosi di dimissione è corretta? Il paziente è stato gestito in modo adeguato in merito al riscontro di una nuova comorbidità?

Il riscontro di iperglicemia in corso di ricovero per altre patologie è un evento frequente. La prevalenza di diabete negli adulti ospedalizzati è infatti stimata tra il 12 e il 25% a livello internazionale. L'iperglicemia nei pazienti ricoverati si associa ad una degenza più lunga, con maggiori complicanze e gravata da una più alta mortalità.

Per tali motivi in qualunque paziente ricoverato che presenti un valore di glicemia digiuno >126 mg/dL o non a digiuno >= 200 mg/dL, è indicato eseguire la determinazione del valore dell'HbA_{1c}, che permetterà di differenziare un diabete non noto da una iperglicemia da stress (Figura 1). Quest'ultima deve essere trattata allo stesso modo del diabete in quanto gravata da mortalità ancora superiore rispetto al diabete noto.

Anche nel caso di un paziente diabetico noto è indicato eseguire la determinazione dell'HbA_{1c} (salvo il caso in cui sia disponibile un dosaggio della medesima entro i 2-3 mesi precedenti la data del ricovero) al fine di verificare il grado di compenso precedente il ricovero, l'eventuale necessità di apportare adeguate modifiche terapeutiche e pianificare il follow-up alla dimissione. Gli obiettivi glicemici nei pazienti anziani con comorbidità debbono essere individualizzati in base alla prognosi ed al rischio di ipoglicemia (Tabella 1).

Il cut-off di HbA_{1c} per distinguere una iperglicemia da stress dal diabete è di 6,5%. Il target glicemico raccomandato nelle principali linee guida per la gestione del diabete in ospedale nel paziente sia critico che non, è compreso tra 140 e 180 mg/dL. Target più stringenti possono essere perseguiti solo in pazienti a basso rischio

Corrispondente: Luigi Magnani, Dipartimento Area Medica, ASST Pavia; UOC Medicina Interna, Ospedale di Voghera, Via Volturmo 14, 27058 Voghera (PV), Italia.
Tel.: +39.0383.695670.
E-mail: Luigi_Magnani@asst-pavia.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Costanzo e L. Magnani, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):31-34

di ipoglicemia. E' infatti dimostrato che il tentativo di ottenere un controllo troppo stretto dei valori glicemici in pazienti ospedalizzati acuti/critici si associa ad un incremento della mortalità legata al rischio di ipoglicemia.

Nel caso di pazienti in condizioni generali molto scadenti, con prognosi verosimilmente infausta entro i successivi 3-6 mesi, il controllo dell'iperglicemia deve soprattutto essere focalizzato ad evitare complicanze acute direttamente attribuibili alla medesima (es. disidratazione, alterazioni del sensorio).

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016 propongono per pazienti con prognosi di poche settimane o mesi un target glicemico compreso tra 180 e 360 mg/dL. Nei pazienti con prognosi di pochi giorni, coscienti e sintomatici, è suggerita la somministrazione di insulina rapida per valori di glicemia ≥ 360 mg/dL. Nel caso invece di pazienti aventi prognosi di pochi giorni e non coscienti si considera opportuna la sospensione della terapia ipoglicemizzante e del monitoraggio glicemico, condividendo la scelta con i familiari.

Per la gestione del diabete in ospedale è raccomandata la terapia insulinica. L'uso degli ipoglicemizzanti orali presenta diverse limitazioni nel paziente ospedalizzato. Nel paziente acuto ricoverato la capacità di alimentarsi e lo stato di coscienza possono essere compromesse,

l'effetto ipoglicemizzante non è immediato, ma può essere prolungato (con elevato rischio di ipoglicemia) ed il dosaggio non è facilmente modificabile in base alle necessità cliniche (es. digiuno per necessità di eseguire esami strumentali e procedure invasive).

Nei pazienti non critici ed in grado di alimentarsi si raccomanda terapia con schema basal-bolus, mentre nei pazienti critici ricoverati in terapia intensiva o non in grado di alimentarsi è raccomandato l'utilizzo dell'insulina in infusione endovenosa.

Il criterio più semplice e comune per il calcolo dell'insulina da somministrare sottocute nell'arco delle 24 h è il seguente: *dose totale iniziale* = 0,2-0,5 Unità x Kg di peso corporeo ripartiti in 50% di analogo rapido ai pasti e 50% di analogo lento (partendo da un 30% in meno nei pazienti che non hanno mai fatto insulina) (Figura 2).

Il calcolo della dose di partenza deve essere adattato alle caratteristiche del paziente ed alla presenza o meno di fattori che incrementino (es. elevato BMI, stati infettivi, terapia steroidea...) o diminuiscano (sarcopenia, insufficienza renale...) il fabbisogno insulinico quotidiano. Per il corretto aggiustamento terapeutico nei giorni successivi è utile calcolare il fattore di correzione (Tabella 2). Nel caso di pazienti con

Tabella 1. Target di emoglobina glicata nei pazienti anziani.

Target HbA _{1c} in base a condizioni generali ed aspettativa di vita nei pazienti anziani
Pazienti autosufficienti, in condizioni generali buone ed aspettativa di vita di almeno 8-10 anni: HbA _{1c} < 7-7,5%
Pazienti fragili (demenza, pluripatologie...) con rischio di ipoglicemia elevato: HbA _{1c} < 8-8,5%
Pazienti in scadenti condizioni generali con gravi comorbidità e aspettativa di vita < 5 anni: HbA _{1c} < 8-9%

Tabella 2. Calcolo del fattore di correzione: indica quanti mg/dL vengono mediamente ridotti da 1 U di insulina.

Calcolo fattore di correzione
1700/dose totale di insulina giornaliera: es. 1700/50 = 34 mg/dL
3000/peso corporeo del paziente: es. 3000/80 = 37 mg/dL



Figura 1. Distinzione iperglicemia da stress - diabete di primo riscontro.

iperglicemia indotta da glucocorticoidi è maggiore il fabbisogno di insulina prandiale rispetto a quella basale (in genere con rapporto 70%-30%) ed il picco iperglicemico avviene solitamente tra le 4 e le 6 ore dalla somministrazione con durata d'effetto di circa 12 ore. Nel caso in cui, ad esempio, venga somministrato lo steroide al mattino è opportuno aspettarsi la massima attività nelle ore successive il pranzo e può pertanto rendersi necessaria una maggiore somministrazione di insulina rapida a quel pasto.

Per ciò che riguarda l'uso dell'insulina endovenosa sono disponibili diversi schemi in letteratura (es. protocollo di Yale modificato, protocollo secondo Markowitz, *etc.*), ma non vi è una specifica raccomandazione su quale protocollo applicare, mentre vi è consenso unanime sul fatto che qualora si renda necessaria la gestione di un paziente critico con insulina e.v. debba essere presente un protocollo predefinito e validato nell'ambito del contesto di applicazione, che preveda frequenti controlli glicemici e che sia condiviso tra personale medico ed infermieristico. Solo in questo modo si riesce a minimizzare il rischio di ipoglicemia.

È altrettanto importante sottolineare come, in ogni reparto di degenza, debba essere presente un protocollo per l'immediata gestione dell'ipoglicemia (Figura 3).

Una volta ottenuta la stabilizzazione clinica è possibile reimpostare o impostare de novo in caso di nuova diagnosi una terapia con ipoglicemizzanti orali. Nel caso di pazienti anziani con comorbidità si raccomanda l'utilizzo di farmaci a minore rischio di ipoglicemia (es. metformina se f. renale nella norma); sconsigliato l'utilizzo di glibenclamide e glinidi; gli scarsi dati disponibili in merito a GLP-1 agonisti, DPP-IV inibitori e SGLT-2 inibitori limitano l'impiego di tali farmaci in questa tipologia di pazienti.

Prima della dimissione si raccomanda di effettuare l'opportuna educazione sanitaria in caso di paziente con nuova diagnosi o di paziente noto con necessità

di modificare la terapia rispetto a quanto in atto prima del ricovero.

Andrebbe inoltre programmato un controllo diabetologico ambulatoriale con tempistica variabile a seconda della terapia ipoglicemizzante in corso, in particolare:

- entro 2 settimane in pazienti dimessi con sola terapia insulinica;
- entro 1 mese nei pazienti dimessi con analogo basale + ipoglicemizzante orale;
- entro 3 mesi nei pazienti stabili dimessi con sola terapia ipoglicemizzante orale.

Nel caso del nostro paziente erano presenti i criteri minimi per sospettare la presenza di diabete?

Agli esami effettuati in PS veniva riscontrata una glicemia pari a 150 mg/dL ed il valore poteva anche essere legato all'assenza di digiuno; non essendo superiore a 200 mg/dL il solo valore d'ingresso non risultava sufficiente per far sospettare la presenza di diabete. Al controllo successivo del mattino veniva però riscontrato un valore a digiuno ben superiore a 126 mg/dL. A questo punto risultavano indicati:

- monitoraggio glicemico ed introduzione di terapia insulinica basal-bolus se confermata la presenza di valori glicemici preprandiali ≥ 140 mg/dL;
- determinazione dell'HbA_{1c} per distinguere tra diabete mellito ed iperglicemia da stress.

Conclusioni

Il paziente ricoverato nelle UO di Medicina in seguito ad un evento acuto è quasi sempre affetto da multimorbidità ed il diabete rientra frequentemente tra queste. Numerosi studi dimostrano come una inadeguata gestione del paziente iperglicemico/diabetico

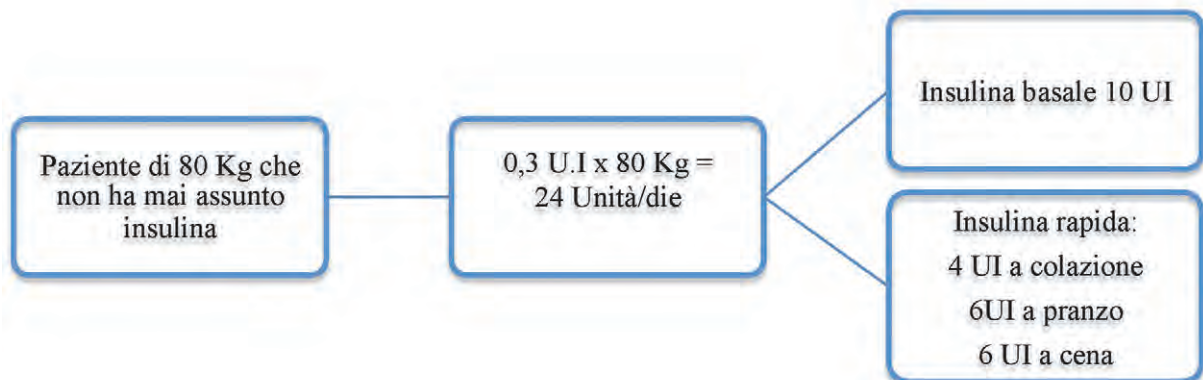


Figura 2. Esempio indicativo di schema iniziale di insulina basal-bolus.

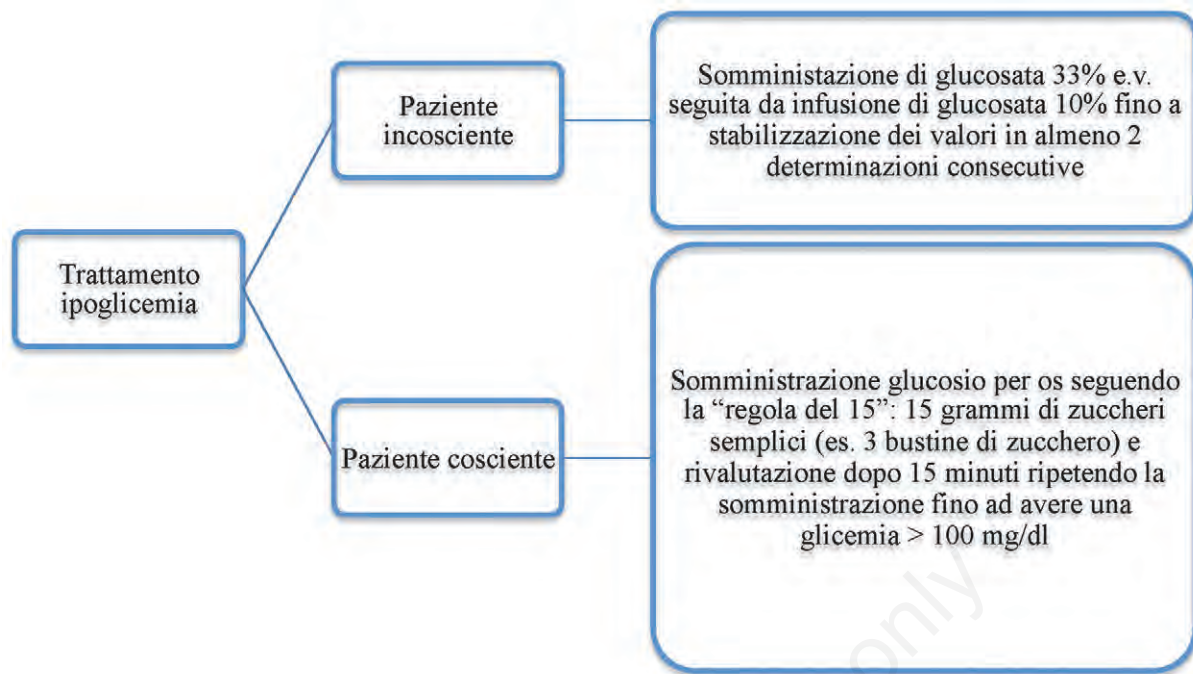


Figura 3. Trattamento dell'ipoglicemia.

durante la degenza ospedaliera porti ad un incremento del rischio di eventi avversi con conseguente aumento della durata e dei costi della degenza. E' pertanto fondamentale una corretta diagnosi e trattamento in tutti i pazienti ricoverati che presentino iperglicemia agli esami d'ingresso. Allo stesso modo, una volta riscontrata la presenza di diabete e verificato il grado di compenso, è necessario pianificare la miglior strategia terapeutica ed il follow-up in base alle caratteristiche individuali del paziente.

Bibliografia

1. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Am Diabet Assoc Diabetes Care 2018;41:S144-S151.
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito; 2016.
3. TRIALOGUE. La gestione dell'iperglicemia in area Medica. Istruzioni per l'uso; Il giornale di AMD 2012;15:93-100.
4. TRIALOGUE PLUS. Gestione del rischio cardiovascolare del paziente iperglicemico/diabetico alla dimissione da una struttura ospedaliera.

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento del rischio tromboembolico

Francesco Dentali

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Insubria, Varese, Italia

Introduzione

Il rapporto tra tromboembolismo venoso (TEV) e BPCO sembra essere molto stretto per almeno due aspetti. I pazienti con BPCO che vengono ricoverati per riacutizzazione presentano, nella stragrande maggioranza dei casi, un aumento del rischio di episodi tromboembolici venosi, rischio che in una non trascurabile percentuale di pazienti si mantiene anche nel periodo successivo alla dimissione. Inoltre, in accordo con dati recenti della letteratura, una percentuale variabile di pazienti con BPCO che vengono ricoverati per sospetta riacutizzazione bronchiale presentano in realtà un'embolia polmonare (EP)¹ che spesso viene diagnosticata in ritardo o non viene diagnosticata del tutto.

Rischio tromboembolico

Rischio tromboembolico durante il ricovero in ambiente internistico

Il rischio di eventi tromboembolici venosi nei pazienti ricoverati in medicina interna in assenza di un'adeguata profilassi antitrombotica appare tutt'altro che trascurabile.² In particolare i pazienti con riacutizzazione bronchiale presentano frequentemente numerosi fattori di rischio per TEV come per esempio uno stato infiammatorio, l'età avanzata e l'allettamento. Negli ultimi anni molte scale di rischio sono state sviluppate per valutare la probabilità di sviluppare un episodio di TEV nei pazienti ricoverati in Medicina Interna. Al momento però solo tre scale sono state validate.³⁻⁵ Benchè non esista una scala di rischio tromboembolico venoso va-

lidata specificamente nei pazienti con riacutizzazione bronchiale in queste scale vengono appunto prese in considerazione molte delle caratteristiche che si possono trovare in questi pazienti al momento dell'ospedalizzazione. Pertanto in tutti i pazienti con BPCO e riacutizzazione bronchiale dovrebbe essere valutato il rischio di complicazioni tromboemboliche venose utilizzando una scala di rischio validata (PADUA, IMPROVE o GINEVRA). Non esistono veri e propri confronti nell'accuratezza di queste scale nel predire l'insorgenza di questi eventi anche se al momento l'utilizzo dello score di PADUA viene raccomandato dalle più recenti linee guida sulla profilassi antitrombotica. Pertanto pur consigliando quest'ultimo, la scelta di utilizzarne una rispetto ad un'altra dovrebbe essere fatta dal clinico in base alla propria esperienza. Nei pazienti ad alto rischio di sviluppare eventi tromboembolici venosi la scelta della profilassi antitrombotica da utilizzare dovrebbe essere fatta in funzione del rischio emorragico del paziente. Anche in questo caso purtroppo non esistono score di rischio validati specificatamente su questa popolazione ma deve essere utilizzato uno score derivato sulla popolazione internistica in generale (IMPROVE-BLEEDING).⁶ Nei pazienti a basso rischio emorragico la profilassi antitrombotica dovrebbe essere eseguita con eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, o fondaparinux con preferenza per uno degli ultimi due prodotti. Nei pazienti invece ad alto rischio emorragico potrebbe essere utilizzata la compressione pneumatica intermittente, dove disponibile, pur in assenza di studi di alta qualità che ne dimostrino la sua efficacia e sicurezza in questo setting. Di converso, l'utilizzo di calze elastiche non sembra essere associato ad una riduzione di eventi tromboembolici e non è quindi consigliato.

Rischio tromboembolico durante il ricovero in ambiente internistico

Il rischio di complicanze tromboemboliche può rimanere elevato per alcune settimane dopo la dimissione di questi pazienti. In accordo con i risultati dello studio Exclaim i pazienti anziani (>75 anni), le donne e i pazienti con persistente limitata mobilità potrebbero beneficiare, se a basso rischio emorragico, di una

Corrispondente: Francesco Dentali, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Insubria, Varese, Italia.
E-mail: fdentali@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Dentali, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):35-38

profilassi antitrombotica prolungata.⁷ Molti dei pazienti con BPCO ricoverati per riacutizzazione bronchiale sono ultrasessantacinquenni e mantengono una mobilità limitata al momento della dimissione e sono quindi potenzialmente candidabili a questo trattamento.

Sfortunatamente non esistono score di rischio emorragico alla dimissione. In assenza di aggravamenti clinici o modifiche dei parametri di laboratorio, questo appare comunque ridotto nei pazienti che sono stati sottoposti a profilassi antitrombotica durante il ricovero senza complicanze.

Prevalenza di EP nei pazienti con BPCO ricoverati per sospetta riacutizzazione bronchiale

Come già detto in precedenza, la prevalenza di EP è tutt'altro che trascurabile nei pazienti con BPCO e sospetta riacutizzazione bronchiale. Questo appare assai variabile nei diversi studi arrivando fino al 24% in uno studio monocentrico francese di qualche anno fa.⁸ Tale variabilità appare ascrivibile alla diversa selezione dei pazienti nei diversi studi. In una meta-analisi recente il tasso medio di prevalenza di EP in questi pazienti si è attestato intorno al 16%.¹ Pur in mancanza di dati certi, la mancata diagnosi o il ritardo nella diagnosi di EP in questi pazienti sembra essere associato ad un aumento del tasso di mortalità e una maggiore durata della degenza in questi pazienti. Il d-dimero sembra avere una limitata sensibilità e specificità nella diagnosi di EP in questi pazienti. Anche se non esistono studi di confronto in questa popolazione specifica appare intuitivo come l'angio-TC possa essere generalmente preferibile alla scintigrafia perfusionale nel sospetto di EP, visto il potenziale alto numero di scintigrafia potenzialmente alterate nei pazienti con BPCO e riacutizzazione bronchiale. Purtroppo solo pochi studi hanno valu-

tato l'accuratezza diagnostica dei principali score di rischio per sospetta EP (Wells, Geneva) in questa specifica popolazione. Anche questi studi hanno dato risultati variabili anche se nessuno degli score sembra avere una buona accuratezza in questo ambito. Così, Tillie-Leblond *et al.* hanno proposto una versione lievemente modificata del Geneva score che ha dato risultati incoraggianti. Questo versione modificata dello score di Geneva dovrà comunque essere utilizzata con cautela in attesa di una validazione multicentrica prospettica.

Management del paziente con BPCO e sospetta EP

In accordo con quanto detto in precedenza i sintomi di questi pazienti possono essere del tutto aspecifici. Quindi potenzialmente l'EP andrebbe sospettata in tutti i pazienti con BPCO e dispnea in assenza di chiari segni di riacutizzazione bronchiale. Inoltre nelle riacutizzazioni bronchiali può esserci un aumentato rischio di andare incontro a complicanze tromboemboliche quindi anche in questi pazienti la presenza di EP non dovrebbe essere esclusa a priori e andrebbe ricercata in assenza di un miglioramento clinico dopo una terapia adeguata per la riacutizzazione bronchiale.

La probabilità clinica pre-test dovrebbe essere definita con la versione modificata del Geneva Score proposta da Tillie-Leblond *et al.* (Figura 1). Nei pazienti a rischio basso o intermedio potrebbe essere valutato il d-dimero anche se verosimilmente questa strategia potrà consentire di escludere una bassa percentuale di pazienti visto che il d-dimero risulterà aumentato in molti pazienti con riacutizzazione bronchiale. Nei pazienti ad alto rischio e nei pazienti a rischio intermedio basso con valori di d-dimero alterati la diagnosi di EP dovrà essere confermato o escluso attraverso l'utilizzo dell'angio-TC polmonare (Tabella 1).

Tabella 1. Criteri diagnostici in pazienti con BPCO e sospetta EP.

Età		
-	60-79 anni	1
-	>79 anni	2
Pregressa EP o TVP		
		2
Presenza di neoplasia		
		3
PaCO ₂		
-	<36 mm Hg	2
-	36-39 mm Hg	1
PaO ₂		
-	<50 mm Hg	4
-	50-60 mm Hg	3
-	61-72 mm Hg	2
-	73-83 mm Hg	1
Lastra del torace		
-	Atelettasia a piastra	
-	Elevazione dell'emidiaframma	

EP, embolia polmonare; TVP, trombosi venosa profonda.

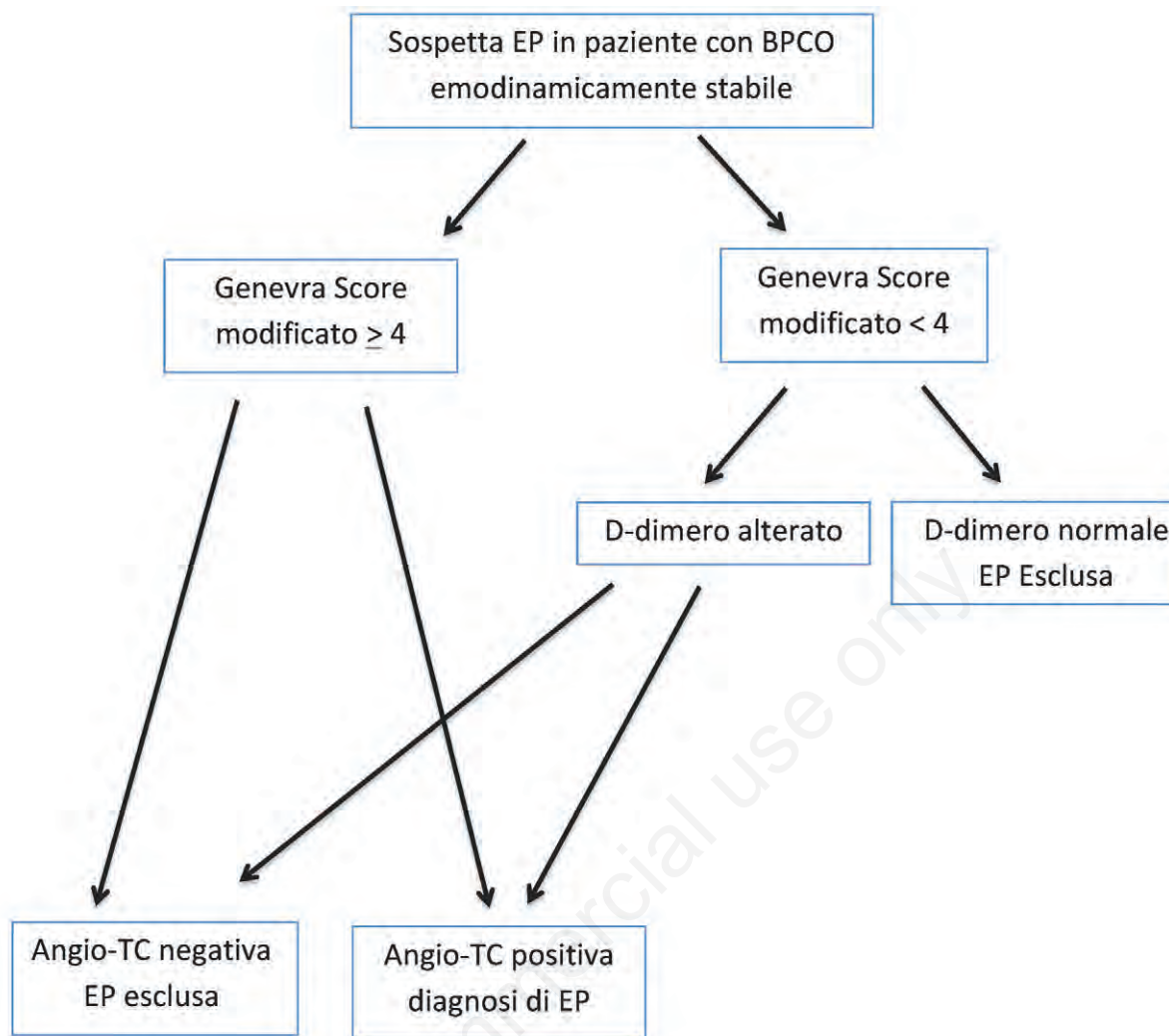


Figura 1. Algoritmo diagnostico in pazienti con BPCO e sospetta EP.

Bibliografia

1. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017;151:544-54.
2. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation* 2004;110:IV13-9.
3. Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2006;4:915-6.
4. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.
5. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706-14.
6. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139:69-79.
7. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
8. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6.

Non-commercial use only

BPCO e arteriopatia

Elisabetta Maduli, Elisabetta Zoppis

AOU Maggiore della Carità, Reparto di Medicina II, Novara, Italia

Epidemiologia

Nell'ambito delle vasculopatie sembrerebbe esserci un'associazione fra la presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e aumentata progressione della malattia aterosclerotica.

Rispetto alla popolazione generale, infatti, nel paziente con BPCO, è documentabile una maggiore incidenza di disfunzione endoteliale, incremento di rigidità vascolare e quindi progressione delle lesioni aterosclerotiche.

Quindi l'associazione non sarebbe solo dovuta ai fattori di rischio *tradizionali* comuni alle due condizioni cliniche come ad esempio il fumo di sigaretta. Probabilmente un ruolo rilevante potrebbe essere svolto dallo stato infiammatorio sistemico che caratterizza questi due quadri patologici.¹

Un'ampia serie di dati epidemiologici raccolti negli ultimi anni ha dimostrato l'esistenza di un'importante associazione fra la presenza di BPCO e il rischio cardiovascolare. L'aterosclerosi rappresenta il principale substrato fisiopatologico alla base dell'insorgenza delle malattie vascolari.

Le lesioni aterosclerotiche iniziano a svilupparsi durante le prime decadi di vita, ma la sintomatologia clinica compare dopo molto tempo, quando esse determinano una compromissione significativa del flusso arterioso oppure vanno incontro a complicanze di tipo trombotico.

Le complicanze che conseguono alla malattia aterosclerotica sono per lo più determinati dalle complicanze della placca, ovvero la rottura del cappuccio fibroso,² fenomeni trombotici ed emorragie

all'interno della lesione.^{3,4} Importanti fattori di rischio per la progressione dell'aterosclerosi possono inoltre essere sia modificabili come il fumo, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il diabete sia non modificabili come l'età, il sesso maschile e la familiarità.

Le fasi iniziali dell'aterosclerosi si caratterizzano per la comparsa di fenomeni di disfunzione/attivazione delle cellule endoteliali, che può essere favorita da diversi tipi di *noxae* quali l'ipercolesterolemia, l'iperglicemia, l'ipertensione. La mancata rimozione di questi fattori nocivi porta allo sviluppo ed al mantenimento di una risposta infiammatoria/riparativa all'interno della parete arteriosa, che negli anni contribuisce alla formazione di lesioni aterosclerotiche complesse.

Nei pazienti con BPCO sono più spesso osservabili tali alterazioni funzionali dell'endotelio, che caratterizzano le fasi iniziali, nonché la progressione dell'aterosclerosi.

Ci sono studi che suggeriscono come nei pazienti con BPCO, il danno possa essere imputato principalmente a modifiche strutturali a carico del vaso arterioso, più che a modifiche nella funzionalità endoteliale e comunque, emergono dalla letteratura dati significativi riguardo a un legame fra riduzione della funzionalità ventilatoria e disfunzione endoteliale.

L'asse arterioso carotideo rappresenta una sede privilegiata per studiare il danno vascolare. È stato infatti ampiamente dimostrato che la presenza di IMT carotideo ha un importante valore predittivo riguardo al rischio di andare incontro a eventi cardio-cerebrovascolari⁵ e diversi autori hanno dimostrato come il peggioramento della funzione ventilatoria si associ a un'aumentata presenza di vasculopatia carotidea.⁶

Un numero ridotto di studi ha invece indagato l'associazione fra funzionalità ventilatoria e coronaropatia.⁷ Ancora più scarse sono anche le informazioni relative all'incidenza di vasculopatia agli arti inferiori nei pazienti con deficit ventilatorio, benchè il ruolo preponderante del fumo di sigaretta nella genesi dell'arteriopatia obliterante lasci presupporre una forte associazione fra BPCO e vasculopatia periferica. Questo dato è stato confermato tramite la misurazione dell'ABI dimostrando una maggiore incidenza di vasculopatia periferica nei pazienti con BPCO.

Nel complesso, studi sull'uomo dimostrano come

Corrispondente: Elisabetta Zoppis, AOU Maggiore della Carità, Reparto di Medicina II, Novara, Italia
E-mail: elisabetta.zoppis@maggoreosp.novara.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright E. Maduli e E. Zoppis, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):39-42

esista un legame significativo fra BPCO e progressione del danno aterosclerotico, anche se rimangono da chiarire i meccanismi che guidano questa associazione.⁸ Si potrebbero in tal senso ipotizzare due teorie fisiopatologiche.

Una prima ipotesi tiene in considerazione la situazione di *infiammazione* sistemica che accomuna tali condizioni cliniche. Si tratta della cosiddetta teoria secondo cui l'incremento nei livelli circolanti delle diverse citochine infiammatorie o altri mediatori, indipendentemente dalla sorgente primitiva (per esempio, il polmone del paziente con BPCO), può indurre fenomeni di danno in altri apparati/organi.⁹

Tuttavia, come detto sopra, la BPCO e l'aterosclerosi condividono alcuni fattori di rischio comuni, soprattutto il fumo di sigaretta. Recentemente altri fattori patogeni tipicamente presenti nella storia naturale del paziente con BPCO, quali agenti infettivi e inquinanti atmosferici, sono divenuti oggetto di studio per il loro possibile coinvolgimento nella progressione del danno aterosclerotico. In questo caso si tratterebbe di elementi patogeni per i quali, oltre a contribuire allo stato infiammatorio sistemico, è possibile individuare un'azione di danno diretta a carico sia del polmone sia delle strutture vascolari.

Diagnosi e valutazione dei pazienti con arteriopatia periferica e BPCO

Misurazioni della pressione alla caviglia (indice caviglia-braccio)

La misurazione della pressione alla caviglia è divenuta una parte standard della valutazione iniziale dei pazienti con sospetta arteriopatia obliterante periferica (AOP). Un metodo comune di misurazione utilizza uno sfigmomanometro a bracciale di 10-12 cm posto al di sopra della caviglia e uno strumento Doppler usato per misurare la pressione sistolica dell'arteria tibiale posteriore e dell'arteria pedidia dorsale di ciascuna gamba. Queste pressioni sono poi rapportate alle pressioni brachiali di ciascun braccio per formare l'ABI. La gamba-indice è considerata la gamba con ABI più basso.

L'ABI fornisce informazioni considerevoli. Un ABI ridotto in pazienti sintomatici conferma l'esistenza di malattia vascolare occlusiva emodinamicamente significativa nel distretto compreso tra cuore e caviglia, un più basso ABI indica una maggiore severità emodinamica della malattia occlusiva. Nei pazienti con AOP che non hanno claudicatio classica (sono asintomatici o hanno sintomi atipici) un ABI ridotto è associato fortemente a ridotta funzione dell'arto. Questo è definito da una ridotta velocità di cammino o una più breve distanza percorsa al test dei 6 min.

Da una prospettiva sistemica, un ABI ridotto è un potente predittore di rischio di eventi cardiovascolari futuri. Questo rischio è correlato al grado di riduzione dell'ABI (un ABI più basso predice un rischio più alto) ed è indipendente dagli altri fattori di rischio standard.

L'ABI dovrebbe diventare una misurazione di routine nella pratica della medicina di base. Usato in questo contesto come screening dei pazienti di 50-69 anni che sono anche diabetici o fumatori o come screening di tutte le persone di età >70 anni ha evidenziato una prevalenza di AOP del 29%. Il valore di un ABI ridotto è così riassunto: i) conferma la diagnosi di AOP; ii) rileva AOP significativa in soggetti asintomatici (sedentari); iii) è usato nella diagnosi differenziale di sintomi alla gamba per identificare un'etiologia vascolare; iv) identifica i pazienti con ridotta funzione dell'arto (incapacità a percorrere una determinata distanza o di camminare alla velocità usuale); v) fornisce informazioni chiave sulla prognosi a lungo termine, con un ABI $\leq 0,90$ associato ad un rischio 3-6 volte maggiore di mortalità cardiovascolare; vi) fornisce un'ulteriore stratificazione del rischio, indicando un ABI più basso una prognosi peggiore; vii) si associa fortemente a malattia coronarica e cerebrale.^{10,11}

Test ergometrico per stabilire la diagnosi di arteriopatia periferica

Come discusso prima, i pazienti con claudicatio che presentano una stenosi iliaca isolata possono non avere alcun calo della pressione al di là della stenosi a riposo e, quindi, un normale ABI a riposo. Tuttavia, l'aumentata velocità di flusso indotta dall'esercizio potrà rendere tali lesioni emodinamicamente significative. A queste condizioni l'esercizio indurrà una riduzione dell'ABI che può essere rilevato nell'immediato periodo di recupero e quindi far porre la diagnosi di AOP.

La procedura richiede una misurazione iniziale dell'ABI a riposo. Al paziente viene poi chiesto di camminare [tipicamente su un treadmill a 3,2 km/h (2 mph)], con una inclinazione del 10-12%, fino a quando si verifica dolore di claudicatio (o fino a un massimo di 5 min); successivamente, la pressione alla caviglia viene nuovamente misurata. Una riduzione dell'ABI del 15-20% è diagnostica di AOP. Se non è disponibile un treadmill l'esercizio può essere effettuato salendo i gradini o percorrendo il corridoio.¹⁰⁻¹²

Studi di correlazione arteriopatia periferica e BPCO

Lo studio tedesco del 2016 COSYCONET, ha coinvolto 31 centri di studio, una coorte di 2088

pazienti, con età media di 65,3 anni di cui 61,1% maschi, la prevalenza di AOP è dell'8,8% di cui il 55% sono asintomatici.

I pazienti dello studio hanno una diagnosi clinica di BPCO (GOLD stage 0 5,9%, GOLD I 5,1%, GOLD II 7,4%, GOLD III 11,1%, GOLD IV 9,5%) e sono stati studiati attraverso un vasto pannello di esami ematici e strumentali, atti ad indagare pluripatologie extrapolmonari coesistenti.

Sono stati inoltre indagati lo stile di vita quale il fumo, noto fattore di rischio sia per BPCO (34,8%) che per AOP (25,5%).

Dallo studio si estrapola come l'arteriopatia nei paziente con BPCO, correla in modo indipendente con età, tabagismo, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e diabete mellito.

La AOP è associata a peggior capacità funzionale respiratoria (6MWD).

Pertanto pare esserci una conferma circa le correlazioni fisiopatologiche delle due patologie, e proprio lo stato infiammatorio può essere il comune denominatore dell'origine delle due patologie, così come mantiene la sua importanza la presenza di fumo attivo.

L'infiammazione sistemica, come comune denominatore tra BPCO e AOP, potrebbe anche spiegare le correlazioni che mostrano come il 36,8% dei paziente affetti da BPCO abbiano un ABI positivo. Di tali pazienti, il 70,2% è asintomatico per ischemia critica degli arti inferiori, claudicatio, dolore a riposo. In tali pazienti, la patologia polmonare è espressa in forma grave: nei pazienti con BPCO risulta associata a AOP si evidenzia un minore FEV₁ (46,7% vs 52,3%, P=0,001). Inoltre risulterebbe confermata anche una maggiore evidenza di pluripatologie cardio-vascolari con una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa (69% vs 54,3%, P=0,03) e maggiori precedenti cardiovascolari (34,5% vs 21,3%, P=0,03).¹³

Bibliografia

1. Eickoff P, Vvalipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular dysfunction in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1211-8.
2. Libby P, Ridker PM, Hansson JK. Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38.
3. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005;352: 1685-95.
5. Lorenz MW, Marilus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
6. Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, Ducimetiere P. Association between peak expiratory flow and development of carotid atherosclerotic plaques. *Arch Intern Med* 2001;161:1669-76.
7. Topsakal R, Kalay N, Ozdogru I, et al. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. *Heart Vessels* 2009;24:164-8.
8. Karimi K, Sarir H, Mortaz E, et al. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages. *Respir Res* 2006;7:66.
9. Naura AS, Hans CP, Zerfaoui M, et al. Highfat diet induces lung remodeling in ApoE-deficient mice: an association with an increase in circulatory and lung inflammatory factors. *Lab Invest* 2009;89:1243-51.
10. Gerhard-Herman MD. 2016 AHA/ACC Guideline on Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: executive Summary. *Circulation* 2016 [Epub ahead of print].
11. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:S5-67
12. Houben-Wilke, Joeres, Bals, et al. Peripheral Artery Disease in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:189-97.
13. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med* 2016;114:27-371.

Non-commercial use only

Criteri minimi per la diagnosi della vasculopatia cerebrale e delle malattie neurologiche degenerative nel paziente con BPCO

Ilaria Cova, Simone Pomati, Leonardo Pantoni

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Italia

Introduzione

Con il progressivo invecchiamento della popolazione si assiste ad un parallelo incremento di prevalenza di malattie neurodegenerative, come la demenza, nonché di malattie cerebrovascolari. Anche la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), di cui ormai è largamente riconosciuto l'interessamento extrapolmonare, rappresenta una comune patologia respiratoria nella popolazione anziana. L'encefalo, ad esempio, è particolarmente vulnerabile all'insulto ipossico, il quale a sua volta è in grado di indurre una riduzione della perfusione cerebrale: tali fenomeni possono concorrere a determinare i deficit cognitivi osservati in circa il 40% dei pazienti con BPCO ipossiémica. Inoltre, le alterazioni età-correlate locali e sistemiche del sistema immunitario che predispongono l'organismo allo sviluppo di varie patologie correlate all'età (*inflammaging*) accomunano la BPCO con l'aterosclerosi, uno dei principali meccanismi patogenetici alla base dell'insorgenza di patologie cerebrovascolari.¹ Numerosi dati epidemiologici testimoniano l'esistenza di un'importante associazione tra la presenza di BPCO ed un incrementato rischio di incorrere in eventi cerebrovascolari rispetto alla popolazione generale: oltre all'aterosclerosi, gli altri meccanismi eziologici imputati nell'insorgenza di ictus, anch'essi età-correlati, sono la malattia dei piccoli vasi cerebrali e il cardioembolismo. Recenti evidenze hanno messo in relazione la BPCO con la malattia dei piccoli vasi cerebrali attraverso la dimostrazione di una

maggiore sofferenza della sostanza bianca cerebrale (leucoaraiosi) e di un'incrementata prevalenza di microsanguiamenti cerebrali nei soggetti affetti da BPCO rispetto a controlli non affetti da BPCO. Anche le malattie cardiache croniche sono frequenti nei pazienti con BPCO, probabilmente per la condivisione degli stessi fattori di rischio (età, fumo di sigaretta, inattività, infiammazione polmonare e locale) e tra queste le aritmie a partenza da foci venosi non polmonari come la fibrillazione atriale, patologia che, se non prontamente riconosciuta e trattata, espone ad un rischio di ictus 5 volte superiore rispetto alla popolazione generale. L'incidenza dei deficit cognitivi raddoppia dopo un ictus; circa il 40% dei pazienti con ictus presenta successivamente un disturbo cognitivo lieve e un quarto dei pazienti con ictus sviluppa una franca demenza.

Le disfunzioni cognitive riducono il livello di autonomia del paziente nelle attività di vita quotidiana, ad esempio peggiorando la compliance nell'utilizzo di farmaci e nella gestione dell'ossigenoterapia, fattori che incrementano a loro volta il rischio di una riacutizzazione di BPCO. A loro volta, le riasacerbazioni della BPCO sono state dimostrate essere un importante fattore di rischio indipendente di ictus e di maggiori complicanze post-ictali, inoltre predispongono allo stato confusionale acuto (o delirium) che molto spesso si scatena in soggetti anziani ospedalizzati che presentano un decadimento cognitivo noto o misconosciuto. Infine un deficit cognitivo può determinare un'incapacità all'esecuzione di esami di laboratorio, come ad esempio la spirometria, comportando potenzialmente errori nella stima dello stadio di gravità della BPCO.² Pertanto una visione olistica del paziente con BPCO che comprenda un precoce riconoscimento di un decadimento cognitivo e/o di una vasculopatia cerebrale concomitanti, nonché la ricerca e l'adeguato trattamento dei fattori di rischio vascolare potrebbe permettere una gestione più ottimale del paziente comorbido.

Nei paragrafi seguenti vengono proposte delle linee generali che possano sensibilizzare al riconoscimento di problematiche neurologiche di tipo cerebrovascolare e degenerativo nel paziente con BPCO riacutizzata.

Corrispondente: Leonardo Pantoni, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Ospedale Luigi Sacco, Via Giovanni Battista Grassi 74, 20157 Milano, Italia.
Tel.: +39.02.50319865 - Fax: +39.02.50319867.
E-mail: leonardo.pantoni@unimi.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright I. Cova et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):43-46

Diagnosi

Valutazione anamnestica

La valutazione iniziale deve includere in primo luogo una dettagliata raccolta anamnestica (Tabella 1) al fine di identificare ulteriori fattori di rischio, oltre alla BPCO, predisponenti a patologie cerebrovascolari e/o dementigene o per ricercare sintomi precoci che possano indirizzare a sospettare tali malattie. È utile integrare l'anamnesi derivante dai dati riferiti dal paziente, oltre che con la documentazione clinica disponibile, con le informazioni aggiuntive che possono essere fornite dai familiari o caregiver del paziente (mirate ad esempio a comprendere il livello di autonomia del paziente prima del ricovero, la compliance alla terapia farmacologica, la presenza di eventuali disturbi cognitivo-comportamentali, di incontinenza urinaria, di alterazioni del sonno come russamento, apnee, disturbi motori-comportamentali ecc.). Una corretta raccolta delle terapie in corso e pregresse permette di identificare, ad esempio, l'assunzione di farmaci che possono peggiorare le performance cognitive (es. farmaci anticolinergici), che predispongono il paziente ad ipercoagulabilità ecc. Il tipico profilo di un paziente con BPCO include numerose comorbidità, come ad esempio le patologie cardiovascolari o il diabete o una combinazione di più patologie ed una conseguente politerapia che può contribuire alla genesi del disturbo cognitivo.

Esame obiettivo neurologico e test di screening cognitivo

L'esame obiettivo neurologico è mirato soprattutto all'identificazione di segni neurologici centrali, anche se il rilevamento di segni periferici potrebbe essere di ausilio per identificare dei fattori di rischio vascolari (ad esempio l'identificazione clinica di una polineuropatia potrebbe permettere di sospettare una complicanza di un diabete, di una MGUS, ecc.). Va valutata inizialmente l'eventuale presenza di disturbi quantitativi dello stato di coscienza (prevalentemente una riduzione del livello di coscienza) nonché qualitativi (es. delirium), la capacità comunicativa (che comprende l'espressione orale o scritta, la comprensione, la denominazione, la ripetizione, la lettura) e le altre funzioni cognitive superiori (tra cui la memoria, l'orientamento, l'attenzione, le funzioni esecutive e visuospatiali). A tal fine si possono utilizzare al letto del malato dei test di screening cognitivi come ad esempio il *MiniMental State Examination* (MMSE) o il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), tenendo presente che il paziente che presenta una comorbidità respiratoria in fase acuta otterrà dei risultati più probabilmente alterati; l'ideale pertanto sarebbe effettuare tali esami in seguito alla stabilizzazione clinica del paziente e, nel caso di riscontro di punteggi patologici (<24/30 per entrambi i test), inviare il paziente ad una successiva valutazione neurologica o neuropsicologica

Tabella 1. Elementi per la valutazione anamnestica del paziente e per la ricerca di fattori di rischio e sintomi precoci di patologie cerebrovascolari* e/o neurodegenerative#.

Anamnesi familiare	Familiarità per fattori di rischio vascolari*# Familiarità per disturbi cerebro-cardiovascolari*# Familiarità per decadimento cognitivo# Familiarità per malattie neurologiche genetiche*#
Anamnesi fisiologica	Scolarità# Abitudini alimentari*# Abitudini voluttuarie (consumo di alcolici, tabagismo, uso di sostanze stupefacenti, comportamento sessuale a rischio)*# Peso e modificazioni ponderali*# Sonno*# Funzioni sfinteriche# Menopausa precoce, poliabortività* Autonomia nelle attività di vita quotidiana*# Attività fisica*#
Anamnesi patologica	Fattori di rischio vascolari*# (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, cardiopatie, iperomocisteinemia, stenosi carotidea, patologie onco-ematologiche) Traumi cranici# Disturbi cognitivi o psico-comportamentali#
Anamnesi farmacologica	Antiaggreganti/Anticoagulanti*# Farmaci con attività anticolinergica (inibitori della ricaptazione di serotonina, antidepressivi triciclici, neurolettici, anti-istaminici di I generazione, diuretici ecc.)# Neurolettici# Sedativi ipnotici # Analgesici# Terapia estro-progestinica, ormonale sostitutiva*

ambulatoriale più approfondita.³ Punteggi borderline (25-26) possono identificare pazienti in fase potenzialmente prodromica di demenza, ovvero con decadimento cognitivo lieve; da studi clinici è noto come tali soggetti abbiano un rischio di sviluppare demenza di circa l'80% entro i 6 anni di successivo follow-up. Alcuni pazienti con decadimento cognitivo lieve possono rimanere stabili anche per molti anni, altri ancora possono migliorare nel tempo fino a tornare ad uno stato di normale cognitivtà: dalla letteratura emerge come questi soggetti potrebbero presentare delle prestazioni cognitive alterate a causa di comorbidità, ad esempio respiratorie, il cui controllo risulta migliorato nel follow-up parallelamente allo stato cognitivo. I domini cognitivi prevalentemente alterati nei soggetti con BPCO sono quelli dell'attenzione e delle funzioni esecutive.⁴ Nell'inquadramento del paziente, è utile infine ricercare nell'obiettività neurologica la presenza di segni focali (piramidali, cerebellari e sensitivi) che possano far sospettare la presenza di lesioni cerebrovascolari, oltre alla presenza di segni di liberazione frontale e/o di Parkinsonismo nei soggetti di cui si sospetta un decadimento cognitivo.

Indagini strumentali

Alcuni esami possono aiutare ad approfondire le comorbidità neurologiche del paziente con BPCO. In primo luogo gli esami ematici aiutano ad evidenziare potenziali fattori di rischio vascolari misconosciuti (es. diabete mellito, ipercolesterolemia, iperomocisteinemia ecc.) e cause potenzialmente trattabili di deficit cognitivo (ad esempio un'ipofolatemia, un'ipovitaminosi B12, un distiroidismo ecc); in casi selezionati è possibile estendere la ricerca effettuando degli esami di II livello (Tabella 2). L'esecuzione di un ECG è fortemente raccomandata per indagare l'eventuale presenza di aritmie, che rappresentano potenziali fonti emboligene; l'esecuzione di un ecocolorDoppler dei tronchi sovraortici è consigliata per ricercare la presenza di placche ateromasiche nei soggetti a rischio (ipertesi, dislipidemic ecc). È indicato eseguire un ap-

profondimento con neuroimaging (TC/RM encefalo basali) solo in casi selezionati (soggetti con sintomi e/o segni neurologici); sarebbe pertanto opportuno un confronto con lo specialista neurologo per porre l'indicazione all'effettiva esecuzione di tali esami e per la scelta della metodica. In caso di disponibilità di tali immagini, una valutazione quantitativa mediante l'utilizzo di scale per la valutazione visiva della leucoaraiosi (es. scala di Van Swieten applicabile alla TC, scala di Fazekas applicabile alla RM, scala di Wahlund applicabile sia a TC che a RM) permette di fornire una misura oggettivabile del carico vascolare cronico dei pazienti. Per l'inquadramento del paziente con sospetto declino cognitivo il neuroimaging è necessario innanzitutto per escludere cause secondarie (cioè non degenerative e non vascolari) di demenza (ad esempio lesioni espansive cerebrali, ematoma sottodurale cronico ecc.); può essere utile inoltre l'utilizzo di altri scale per misurare l'atrofia corticale sulle immagini disponibili (es. scala di Pasquier per l'atrofia corticale e ventricolare applicabile sia a TC che a RM, scala di Scheltens per l'atrofia temporale mesiale applicabile alla RM). Se si sospetta una demenza nell'ambito dello spettro degenerativo, qualora l'anamnesi associata alla valutazione neuropsicologica completa, all'esame clinico e al neuroimaging di base non fossero sufficienti per porre una diagnosi precisa, lo specialista neurologo esperto di disturbi cognitivi potrebbe inoltre richiedere esami aggiuntivi di medicina nucleare (PET cerebrale, SPECT cerebrale con DAT-Scan) o effettuare una rachicentesi per il dosaggio di marcatori liquorali.

Indirizzi terapeutici

Nel caso di riscontro di patologie cerebrovascolari concomitanti nel paziente affetto da BPCO,⁵ il trattamento deve essere mirato al monitoraggio e, ove necessario, al controllo farmacologico dei fattori di rischio vascolari. In caso di ictus precedente, è raccomandata l'impostazione di una terapia antiaggregante; in alcuni casi è raccomandata una terapia anticoagu-

Tabella 2. Indagini strumentali per la valutazione e lo screening di patologie cerebrovascolari* o neurodegenerative#.

Esami ematici	I livello)*# emocromo, coagulazione, elettroliti, funzionalità epatica, funzionalità renale, profilo lipidico, glicemia, emoglobina glicata, vitamina B12*#, folato*#, TSH reflex*# II livello)*# elettroforesi proteica, omocisteina, HIV, VDRL, screening trombotico, pannello autoimmunitario, anticorpi antitiroide, vitamina D
Esami strumentali	ECG/ECG Holter*, ecocolorDoppler TSA*
Imaging	TC/RM encefalo basale*# (quantificazione leucoaraiosi e atrofia cerebrale)
Approfondimenti specialistici	AngioTC o angioRM encefalo* Ecocardiogramma transtoracico, transesofageo* Dosaggio marcatori liquorali# Esami di medicina nucleare (PET cerebrale, SPECT cerebrale con DATScan)#

lante orale (es. pazienti con fibrillazione atriale a moderato-alto rischio ischemico [punteggio CHADS₂ ≥2] che non presentino un elevato rischio emorragico [punteggio HAS-BLED <3]).

Nei soggetti con BPCO che presentano un decadimento cognitivo lieve è noto dalla letteratura come il miglioramento di alcuni fattori modificabili (attività fisica, dieta bilanciata, contatti sociali) apporti un beneficio sia in termini di funzionalità polmonare che cognitiva. L'ossigenoterapia e la riabilitazione respiratoria si sono dimostrate efficaci nel migliorare le prestazioni cognitive dei soggetti affetti da BPCO, oltre che nel ridurre significativamente i sintomi depressivi e di ansia. Per i soggetti affetti da demenza conclamata, esistono ad oggi solo terapie sintomatiche (Memantina per la malattia di Alzheimer e inibitori dell'acetilcolinesterasi per la malattia di Alzheimer e la demenza a Corpi di Lewy); per la demenza vascolare (VaD) le misure terapeutiche sono sovrapponibili a quelle utilizzate nel paziente colpito da ischemia cerebrale focale (anche perché in un quarto dei pazienti affetti da ischemia cerebrale la VaD rappresenta l'inevitabile evoluzione). Spesso nella gestione del paziente demente è necessaria la somministrazione di farmaci antidepressivi, ansiolitici e neurolettici per il trattamento dei disturbi comportamentali; è raccomandabile che l'impostazione e la gestione di tali terapie sia effettuata dal neurologo o geriatra specializzato nel trattamento dei disturbi cognitivi (uniche figure inoltre abilitate alla prescrizione di farmaci che necessitano di un piano terapeutico, come gli inibitori delle acetilcolinesterasi). Un regolare follow-up dei pazienti affetti da demenza presso centri specialistici dedicati infatti permette una maggiore presa in carico dei familiari/caregiver e una conseguente migliore gestione domiciliare del paziente, nonché un ridotto accesso al pronto soccorso per problematiche potenzialmente prevenibili, come ad esempio la gestione dei disturbi

comportamentali e le riacutizzazioni di BPCO dovute alla scarsa compliance terapeutica.

Conclusioni

Le informazioni ottenute mediante un'attenta anamnesi associata all'esecuzione di test di screening cognitivi forniscono i criteri minimi per ipotizzare nel paziente con BPCO la presenza di un decadimento cognitivo, il cui precoce riconoscimento permette di minimizzare i potenziali ostacoli nelle strategie terapeutiche e di indirizzare il paziente verso un programma di riabilitazione polmonare estensiva. Il riscontro di lesioni vascolari all'imaging cerebrale deve spingere alla ricerca e alla correzione di ulteriori fattori di rischio tramite modificazioni degli stili di vita e/o l'inserimento o l'adeguamento posologico di terapie farmacologiche.

Bibliografia

1. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir Med* 2015;109:1371-80.
2. Schou L, Østergaard B, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease-a systematic review. *Respir Med* 2012; 106:1071-81.
3. Andrianopoulos V, Gloeckl R, Vogiatzis I, Kenn K. Cognitive impairment in COPD: should cognitive evaluation be part of respiratory assessment? *Breathe Sheff Engl* 2017;13:e1-9.
4. Cleutjens FAHM, Janssen DJA, Ponds RWHM, et al. COgnitive-Pulmonary Disease. *BioMed Res Int* 2014; 2014:1-8.
5. Lin C-S. Risk of Stroke and Post-Stroke Adverse Events in Patients with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* 2017;12:e0169429.

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento delle tireopatie

Marco Grandi, Carla Sacchetti, Stefano Pederzoli

Area Medica, Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo (MO), Italia

Introduzione

In tema di premesse va ricordato che la *diagnostica delle tireopatie* può prevedere l'*esplorazione clinico - laboratoristica della funzione ghiandolare* (sintomi e oggettivazione dei medesimi attraverso la determinazione del TSH e delle quote libere degli ormoni tiroidei, fT3 ed fT4), delle *cause che le hanno provocate* (ricerca degli anticorpi anti tireoperossidasi, anti TPO, e antirecettore del TSH, TSH ab) e delle *eventuali alterazioni morfo-strutturali della ghiandola che le sostengono* (ecografia e scintigrafia tiroidea).

Pur se non abitualmente, nel percorso diagnostico di un Paziente ricoverato per una insufficienza respiratoria deve essere ricordata la possibilità che questa possa essere messa in diretta relazione: i) con una iperfunzione tiroidea: è il caso di quelle ipertensioni polmonari *inspiegate* che possono essere correlate con un ipertiroidismo basedowiano;¹ ii) con un espanso ghiandolare in sede prevalentemente mediastinica: gozzo *plongéant* di notevoli dimensioni oppure che sia sostenuta da alterazioni dell'interstizio polmonare inquadrabili nell'ambito di sindromi o associazioni di patologie autoimmuni organo e non organo specifiche nelle quali possono essere annoverate anche le tireopatie autoimmuni.

Per rimanere nel tema del capitolo occorre puntualizzare che nei *sogetti sani* i livelli circolanti di TSH e degli ormoni tiroidei risentono di numerosi fattori. I *range* di riferimento per il TSH possono infatti essere influenzati da età, sesso, epoca del prelievo, etnia, apporto iodico, indice di massa corporea e stato ripro-

duativo. Tuttavia nella corrente pratica di laboratorio e clinica non si utilizzano intervalli di riferimento che tengano conto di tutte queste variabili, con un conseguente inevitabile grado di approssimazione. Da questa puntualizzazione, cui si può aggiungere che studi di ottima fattura indicano che *ipertiroidismo e ipotiroidismo subclinico negli anziani non peggiorano la sopravvivenza a 9 anni rispetto alla condizione di eutiroidismo*, segnalando al contrario e sorprendentemente che livelli più alti di TSH sembrano predire un miglior andamento delle varie patologie di base,² deve ovviamente derivare la decisione dell'Internista di *non prescrivere di regola dei trattamenti opoterapici che nei soggetti anziani con alterazioni del TSH rientranti nell'ambito di quelle lievi o subcliniche che potrebbero risultare anche dannosi*.

Se invece si considerano i *Pazienti polipatologici e sempre polifarmacotrattati* non ci si può dimenticare delle modificazioni ormonali tiroidee che intercorrono nella fase acuta di una malattia che possono caratterizzare anche tutto il periodo di *criticità* della medesima o quello della sua cronicizzazione e che possono essere così sintetizzate: i) *durante la fase acuta* si riducono i livelli serici della T3 e dell'fT3 a favore di un aumento di quelli della reverse T3, ma si riducono anche quelli della T4 e della TBG. Il TSH invece, almeno nelle fasi inizialissime della malattia può anche aumentare. Tali alterazioni sono peraltro reversibili con la scomparsa dell'acuzie; ii) *durante la fase di cronicizzazione* si mantengono ridotti i livelli degli ormoni tiroidei e si associa una riduzione anche di quelli del TSH.

Alla base di queste modificazioni che sono meglio conosciute come *Sindrome da bassa T3*, vi sono le alterazioni indotte dalla *malattia* sulla omeostasi dell'asse ipotalamo-ipofiso-ghiandolare mediate da quelle sulle desiodasi e, a cascata, sul metabolismo tissutale degli ormoni tiroidei, sui loro recettori cellulari e sul loro uptake tissutale (Figura 1). Tali modificazioni del metabolismo periferico degli ormoni tiroidei devono tuttavia essere interpretate come un meccanismo adattativo di tipo benefico e come tali non devono essere trattate.³

Anche numerosi *Farmaci sono capaci di interferire sul funzionamento della tiroide* provocando veri

Corrispondente: Marco Grandi, Pensionato - Libero Professionista, Modena, Italia.
E-mail: m.grandi1948@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Grandi et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):47-50

e propri quadri disfunzionali, oppure determinando esclusivamente delle *alterazioni dei tests laboratoristici*, peraltro *senza nessun significato clinico*.

La conoscenza di questa differenza e dei meccanismi patogenetici (Figura 1) che ne stanno alla base può risultare di grande utilità nella pratica clinica quotidiana.

In estrema sintesi quindi, prima di prendere ogni ulteriore decisione sia diagnostica che terapeutica occorre ricordare che: i) *la malattia di per sé e numerosi farmaci possono condizionare alterazioni dei tests funzionali tiroidei che non essendo espressione di patologia tiroidea non devono essere trattate*; ii) *tanto l'ipotiroidismo, quanto l'ipertiroidismo subclinico nei Pazienti di età superiore ai 75 anni anche se non trattati non peggiorano la sopravvivenza e quindi, di regola non vanno messi in terapia. Fa eccezione l'ipertiroidismo subclinico emerso in un Paziente con una Fibrillazione Atriale che merita una precisazione diagnostico-etiological e un trattamento tireostatico inizialmente di minima*.

Da ricordare altresì che la necessaria *somministrazione di un mezzo di contrasto iodato* per una indagine radiografica può esitare in alterazioni funzionali tiroidee (Tabella 1) diverse a seconda della copresenza di

patologia tiroidea e del tenore iodico del Paese del Paziente.⁴ In Italia, paese generalmente a tenore iodico ridotto, prevale l'ipertiroidismo che può manifestarsi già nei giorni successivi all'indagine e che richiede la somministrazione combinata del tireostatico Metimazolo e del Perclorato di potassio, Pertiroid, utile a depletizzare la ghiandola dall'eccesso iodico.

Va segnalato che nei Pazienti a rischio di sviluppare una iperfunzione ghiandolare perché portatori di una patologia nodulare o di un pregresso ipertiroidismo è opportuno che la duplice terapia sopra ricordata venga attuata a partire dal giorno precedente l'indagine radiologica e per un periodo di almeno due settimane.⁴

A proposito delle indagini morfo-funzionali che però non rientrano usualmente nella cascata diagnostica di una insufficienza respiratoria, occorre avere presente che l'*Ecografia*, arricchita dalla metodica Doppler, ha di fatto *soppiantato la Scintigrafia* essendo in grado di identificare quadri patognomonici per il Morbo di Basedow, le Tireopatie autoimmuni e i Noduli funzionalmente *autonomi*, patologie tutte capaci di sostenere una *Sindrome Iperitiroidea* che può e di molto incidere sulla evoluzione clinica di una con-

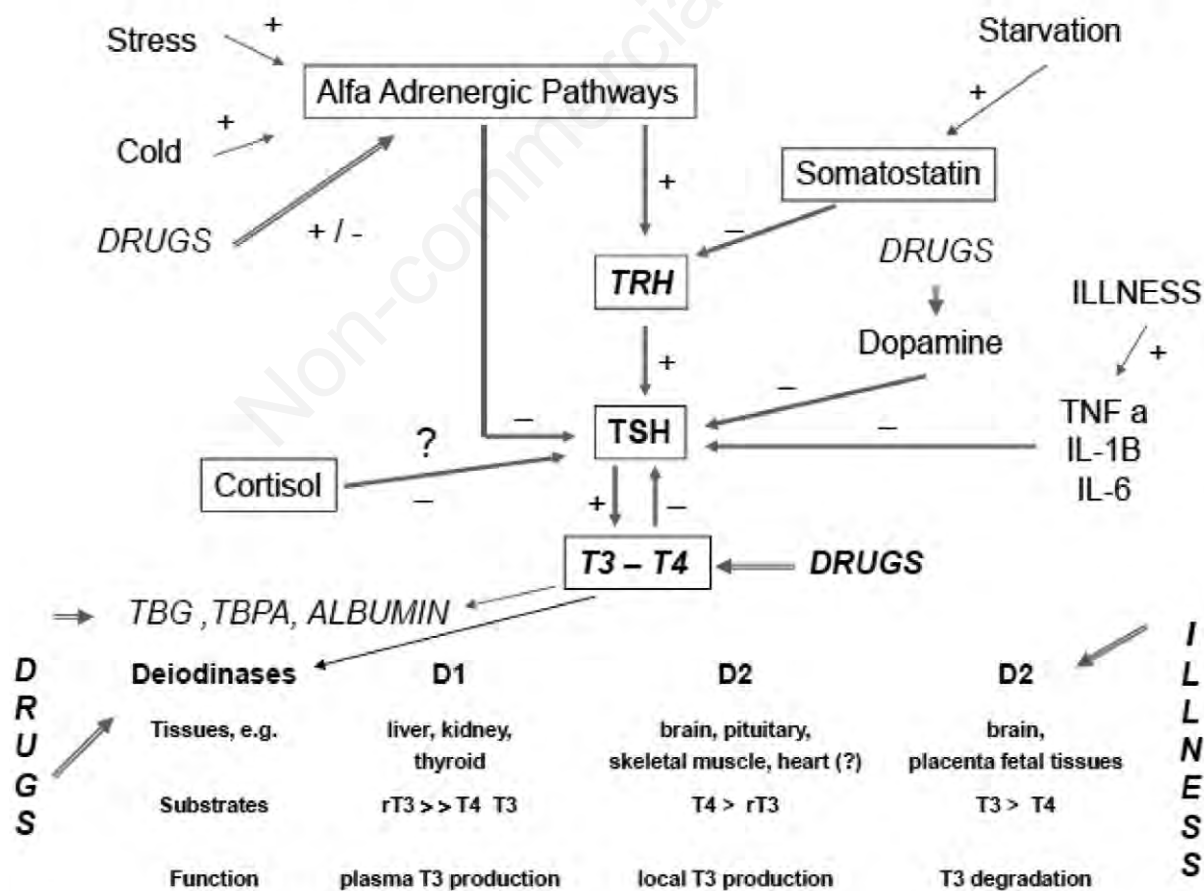


Figura 1. Meccanismi patogenetici con i quali la *Malattia* e i *Farmaci* interferiscono sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide-periferia.

dizione morbosa caratterizzata da una Insufficienza Respiratoria.

Molto più complessa invece la problematica che coinvolge l'autoimmunità.⁵ E' noto infatti che una positività della ricerca degli Ac anti Tireoperossidasi (TPO) può risultare presente in oltre il 10% della popolazione sana soprattutto se di età superiore ai 75 anni ed essere superiore al 50% nei Familiari di un soggetto con tireopatia autoimmune (Tabella 2).

Tuttavia, come si sottolineava in sede di premesse, alcune malattie autoimmuni possono avere anche manifestazioni polmonari quali la *fibrosi e/o l'ipertensione polmonare*. Sclerodermia e Artrite Reumatoide sono quelle che maggiormente le manifestano. Queste patologie possono assieme al diabete mellito tipo 1, la celiachia, la gastrite cronica autoimmune, la vitiligine che lo sono in misura maggiore di altre, essere *associate alla Tiroidite di Hashimoto* così come, seppure in misura minoritaria lo possono essere tanto la Sindrome di Sjögren quanto il Lupus eritematoso sistemico, patologie anch'esse con possibilità di

manifestazioni di malattia in sede polmonare.

Non deve quindi sorprendere che in Pazienti con tali espressività polmonari di una insufficienza respiratoria senza cause ancora definite, si vada alla ricerca anche di una eventuale copresenza di autoimmunità o di patologia autoimmune della tiroide. In assenza di una sintomatologia clinica di iperfunzione ghiandolare o nel fondato sospetto di una sua riduzione ci si potrà limitare alla ricerca dei soli Ac AntiTPO, se invece vi sono segni e sintomi compatibili con un ipertiroidismo si amplierà la diagnostica con la ricerca anche dei TSH Ab che sono presenti in oltre il 90% dei Pazienti con Morbo di Basedow.

Mentre la ricerca degli Anti TPO non andrà più ripetuta nel corso del follow up di questi Pazienti, quella degli TSH Ab merita un periodico controllo perché la loro riduzione fino alla scomparsa può considerarsi un indice prognostico favorevole per la assenza di una recidiva alla sospensione del trattamento tireostatico, *complicanza* possibile in oltre il 50% dei basedowiani anche se ottimamente trattati.

Tabella 1. Meccanismi patogenetici con i quali i Farmaci interferiscono con la funzione ghiandolare e/o solo con la determinazione del TSH e degli ormoni tiroidei.

<i>Inibizione della secrezione di T4/T3</i>	<i>Inibizione della secrezione di T4/T3</i>	<i>Tiroidite</i>
Amiodarone	Amiodarone	Amiodarone
Litio	Iodio e mezzi di contrasto iodati	Interferone
Iodio e mezzi di contrasto iodati		Interleuchine
Interleuchine		Immune Checkpoint Inhibitors
		Sunitinib e altri inibitori delle
		Tirosin Chinasi
<i>Spiazzamento dalla TBG (artefatto di laboratorio)</i>	<i>TSH soppressione</i>	<i>TSH elevazione</i>
Anticonvulsivanti	Glucocorticoidi	Metirapone
Furosemide	Agonisti della Dopamina	
Eparina	Analoghi della Somatostatina	
FANS	Carbamazepina	

Tabella 2. Frequenza della positività della ricerca degli autoanticorpi tiroidei.

Auto-anticorpi tiroidei	
Soggetti apparentemente sani:	7-15%
Femmine	12%
Maschi	2%
Familiari di soggetti con malattie autoimmuni della tiroide	40-60%
Malattie autoimmuni organo-specifiche	20-40%
Malattie autoimmuni non organo-specifiche	10-20%
Anomalie cromosomiche (XXY, X0)	16-50%
Orticaria cronica-angioedema	10-15%
Abortività	25-36%

Bibliografia

1. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, et al. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med* 2006;17:267-71.
2. Pearce SH, Razvi S, Yadegarfar ME, et al. Serum thyroid function, mortality and disability in advanced old age: the Newcastle 85+ study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4385-94.
3. Liese Mebis, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:745-57.
4. Lee SY. A review: radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:376-83.
5. Poupak F, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev* 2016; 15:1125-8.

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento dell'osteoporosi

Paolo Leandri,¹ Andrea Cenni,² Sirio Fiorino,¹ Gelorma Belmonte,¹ Roberto Nardi³

¹Medicina C ad Indirizzo Metabolico, Ospedale Maggiore, Ausl di Bologna; ²Medicina Interna A, Ospedale Maggiore, Ausl di Bologna; ³Medicina Interna, Bologna, Italia

Introduzione

La BPCO è una sindrome che comprende entità cliniche con caratteristiche polmonari ed extrapolmonari diverse, che condividono una persistente ostruzione al flusso espiratorio.¹ Plurime comorbidità e manifestazioni sistemiche esprimono fenotipi clinici diversi. Fumo, inattività fisica, infiammazione sistemica, cancro del polmone, malnutrizione, bassa massa corporea, ipovitaminosi D, frequente uso di corticosteroidi, diabete, sindrome metabolica, ansietà e depressione, sindrome delle apnee ostruttive notturne sono condizioni e comorbidità associate alla BPCO e costituiscono, compresa la BPCO stessa, fattori di rischio per l'osteoporosi che, a dispetto della scarsa attenzione che è sempre stata riservata al coinvolgimento muscolo-scheletrico,² ha una prevalenza elevata nella malattia polmonare cronica avanzata.³ La gestione della BPCO dovrebbe essere globale comprendendo la gestione delle comorbidità, frequenti causa di riacutizzazione, ospedalizzazione e aumento della mortalità. L'osteoporosi è una condizione caratterizzata da diminuzione della densità minerale ossea (BMD) e deterioramento della microarchitettura che determinano diminuzione della resistenza che predispone ad aumentato rischio di frattura.^{4,5} La diagnosi densitometrica di osteoporosi è definita convenzionalmente dal T-score $\leq -2,5$, condizione che rappresenta il life-time risk di una donna cinquantenne in menopausa di incorrere in una frattura, equivalente al 40% (Tabella 1).

Osteoporosi: segni e criteri minimi diagnostici in pazienti ricoverati per insufficienza respiratoria acuta (IRA) da BPCO

I pazienti con BPCO hanno un rischio di osteoporosi quattro volte più elevato,⁶ indipendentemente dal grado di ostruzione respiratoria,¹ con prevalenza variabile (20-35%) nei vari studi, che va dal 16,9%⁷ al 35,1% e 42%⁸ con un'elevata percentuale di under-treatment (82%).

La VCF (frattura da compressione del corpo vertebrale) è frequente nei pazienti con BPCO; è causa di dolore toracico di per sé e per le frequenti fratture costali causate dalla tosse. Il dolore e la diminuita capacità di tossire influenzano negativamente la dinamica toracica compromettendo la funzione polmonare, la mobilità, l'attività fisica, la qualità della vita, causano ipoventilazione con riacutizzazione della malattia polmonare ed aumentano la necessità di ospedalizzazione.^{1,3} Ogni frattura vertebrale diminuisce la capacità vitale del 9%. I pazienti con VCFs hanno una mortalità superiore ai pazienti con BPCO senza fratture.²

Per quanto riguarda il rilievo di VCFs in pazienti ricoverati per insufficienza respiratoria acuta occorre considerare un importante bias di selezione. Se è noto che la VCF è sottodiagnosticata,⁹ è altrettanto vero che in regime di ricovero la diagnosi è più frequente, poiché la radiografia del torace nel paziente con BPCO è routinaria. Nelle casistiche ha una prevalenza variabile dal 49% al 63%. A dispetto delle considerazioni che indicano una prognosi severa, l'elevata percentuale di pazienti non trattati testimonia la scarsa consapevolezza dei professionisti riguardo l'importanza della pro-

Corrispondente: Roberto Nardi, Medicina Interna, Bologna, Italia.
E-mail: nardidoc48@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Leandri et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):51-56

Tabella 1. Classificazione BMD secondo WHO (World Health Organization).

Normalità	T-score > -1
Osteopenia	T-score < -1 > -2,5
Osteoporosi	T-score < -2,5
Osteoporosi severa	T-score < -2,5 + frattura

blematica ossea. La VFC rappresenta un rischio 5 volte superiore per un'ulteriore frattura vertebrale e tre volte superiore per ogni altro sito scheletrico.¹⁰

La localizzazione più tipica è a livello toraco-lombare (T12-L1) e medio-toracica (T7-T8).

E' fondamentale la valutazione del radiogramma del torace con morfometria vertebrale semiquantitativa di Genant,¹¹ importantissimo strumento in grado d'intercettare l'80-90% delle VCFs.¹²

La frattura di femore è la complicanza più severa dell'osteoporosi, gravata di elevata mortalità nel primo anno e di grande percentuale di postumi invalidanti: depressione, deterioramento cognitivo, perdita dell'autosufficienza. La prevalenza di frattura di femore nei pazienti con BPCO non è conosciuta ma la presenza di BPCO in pazienti fratturati di femore implica una prognosi sicuramente peggiore. In questi pazienti l'anestesia e il ritardo chirurgico aumentano le complicanze e la mortalità globale.

Nella BPCO il rischio di frattura è proporzionale allo stadio di gravità della malattia (GOLD).

L'anamnesi è lo strumento fondamentale per individuare i fattori di rischio per osteoporosi, che costituiscono anche i criteri minimi per indagare, in assenza delle VCFs, l'esistenza della comorbidità scheletrica.

Fumo

E' il principale fattore di rischio ambientale per la BPCO e parimenti per l'osteoporosi. Esercita il suo effetto negativo sull'osso soprattutto attraverso l'attivazione osteoclastica anche con comportamento anti-estrogenico, ma anche inducendo la sintesi di IL-17, che non solo è correlata allo sviluppo di enfisema ma induce perdita ossea con la stimolazione del sistema RANK-RANKL, principale e potente attivatore osteoclastico.

Corticosteroidi

L'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIOP) è la causa più frequente di osteoporosi secondaria. I corticosteroidi per via inalatoria (ICSs) sono indicati nella BPCO di grado moderato-severo e per via orale o parenterale nelle fasi di riacutizzazione, consentendo un precoce miglioramento clinico con riduzione dei tempi di degenza.

I corticosteroidi (CS) comportano un rischio di frattura indipendente dalla BMD,¹³ con effetto massimo durante i primi 3-6 mesi di terapia e successivo lento e progressivo decremento alla sospensione.

L'effetto negativo sull'osso è dose dipendente inteso come dose cumulativa per quantità e durata e si manifesta principalmente sull'osso trabecolare.

I CS hanno anche un effetto negativo sul trofismo e sulla forza muscolare.

Agiscono su tutte tre le cellule ossee, osteoclasto, osteoblasto ed osteocita sbilanciando il sistema RANK/RANKL/OPG in favore del RANKL, citochina attivatrice dell'osteoclastogenesi.

BMI e massa magra

Anche se attualmente le cose sono state riviste, il basso BMI è ritenuto un fattore di rischio per osteoporosi e per le fratture da fragilità. Molti pazienti BPCO, soprattutto negli stadi avanzati, hanno un basso BMI. Esiste una correlazione inversa tra BMI e fratture da fragilità, in particolare di femore.¹⁴

La massa magra (FFM), di cui il muscolo scheletrico costituisce gran parte, contiene gli organi metabolicamente attivi. Nella BPCO moderata-severa la FFM è diminuita, spesso sono presenti sarcopenia e diminuzione della forza muscolare. Sarcopenia ed osteoporosi sono associate nel 50% dei pazienti con BPCO avanzata, a causa della ridotta attività fisica, dello stato vitaminico D carente, delle citochine infiammatorie e dell'uso cronico di CS.

Il tessuto adiposo produce numerose citochine, che influenzano il metabolismo osseo: adiponectina, resistina, TNF-alfa ed in particolare la leptina la quale ha una duplice azione, una centrale orientata al riassorbimento ed una periferica, in genere predominante, stimolante l'osteof ormazione.¹⁵

Stato vitaminico D

Lo stato carenziale vitaminico D [25(OH)D₃<20 ng/mL]¹⁶ è comune nei pazienti con BPCO e correla con la severità della malattia aumentando in modo significativo dallo stadio II al IV GOLD. Uno studio recente¹⁷ ha analizzato i livelli di vitamina D 25OH e le mutazioni del gene del recettore della vitamina D, confermando una correlazione diretta tra gli stadi GOLD e la carenza vitaminica D in gruppo di pazienti omogenei per età e sesso, confrontati con un gruppo di controllo di fumatori sani (Tabella 2). Ha rilevato inoltre un rischio più elevato per BPCO nei portatori omozigoti della mutazione dell'allele rs7041 T.

Dieta insufficiente, scarsa esposizione solare, di-

Tabella 2. Correlazione stadi GOLD e carenza vitaminica D.

Stadio BPCO	Prevalenza/carenza 25(OH)D ₃
Fumatori sani	31%
GOLD 1	39%
GOLD 2	47%
GOLD 3	60%
GOLD 4	77%

minuita attività fisica, precoce invecchiamento cutaneo, disfunzione renale, depressione, uso di corticosteroidi sono responsabili della carenza vitaminica. In stato di carenza aumenta l'increzione di PTH che stimola la sintesi tubulare renale di calcitriolo con aumento conseguente dell'espressione di RANKL attivatore del riassorbimento osteoclastico, in particolare a livello dell'osso trabecolare vertebrale.

Riduzione dell'attività fisica

L'esercizio fisico è un importante fattore di rischio modificabile per osteoporosi; migliora la BMD attraverso la stimolazione osteoblastica, il trofismo muscolare, l'equilibrio riducendo il rischio di caduta. L'esercizio anaerobico e di resistenza migliora la BMD della colonna ed il cammino quello dell'anca. L'assenza di carico determina l'increzione di sclerostina, che inibendo il segnale canonico Wnt/ β -catenin rallenta l'osteoblastogenesi. Al contrario il carico dell'esercizio fisico riduce la produzione di sclerostina e incrementa l'attività osteoblastica.

Riacutizzazioni della malattia

Le fasi di riacutizzazione della malattia peggiorano il quadro osteoporotico per aumento di infiammazione, ipossia, stress ossidativo, inattività ed uso di steroidi. L'infiammazione sistemica dei pazienti con malattia polmonare costituisce un evidente fattore favorente e/o peggiorativo l'osteoporosi.

Ipossia ed ipercapnia causano decremento della BMD rispettivamente inibendo l'osteoblastogenesi e stimolando l'osteoclastogenesi.

L'*anemia* nella BPCO ha una prevalenza dal 7,5% al 34%. Bassi livelli di emoglobina sono associati a diminuzione della BMD indipendentemente dalla flogosi sistemica. Il meccanismo vero non è chiaro, è verosimile che l'ipossia giochi un ruolo importante.

L'*ipogonadismo* nella BPCO ha una prevalenza

variabile dal 22% al 69%. Gli steroidi sessuali sono cruciali per la salute ossea e muscolare.

Gran parte dei fattori di rischio per osteoporosi, sono anche fattori di rischio o condizioni associate alla BPCO ed alla carenza di vitamina D; l'osteoporosi e l'ipovitaminosi D a loro volta costituiscono fattori di rischio di aggravamento della malattia polmonare (Tabella 3).

Queste considerazioni sui fattori di rischio evidenziano come essi si intreccino e compenetrino ed in assenza di evidenti fratture da fragilità che di per se costituiscono criterio minimo diagnostico e terapeutico (Tabella 4), rappresentino criteri minimi di approfondimento diagnostico. E' interessante la proposta di Vanfleteren¹ di un algoritmo che prevede criteri minimi per sottoporre i pazienti con BPCO alla valutazione densitometrica, basato sulle linee guida tedesche della Società di Reumatologia riguardo osteoporosi e prevenzione delle fratture adattate al setting BPCO (Tabelle 5 e 6).

Dalla tabella si evince una proposta che si discosta dalla nota 79 AIFA per quanto riguarda la dose di steroidi come soglia di rischio, che non prevede condizioni di rischio ulteriori come il fumo, la severità della BPCO, l'abuso di alcool, la malnutrizione e la sarcopenia (che peraltro possono essere considerate nel basso BMI), ansia e depressione e consumo di farmaci osteopenizzanti, ma che tuttavì rappresenta un'utile ed interessante schematizzazione del problema.

Il dosaggio della vitamina D 25OH ed i markers del turnover osseo, assieme ad ulteriori esami suggeriti da una condizione di sospetta osteoporosi secondaria costituiscono esami di secondo livello.

Terapia

La diagnosi di BPCO deve costituire il primo criterio minimo per interventi volti a modificare lo stile di vita. Fin dalle fasi precoci dovrebbe essere incoraggiata la cessazione del fumo, un'attività fisica e dieta

Tabella 3. Fattori di rischio e/o condizioni associate.

	BPCO	Osteoporosi	Ipovitaminosi D
Fumo	X	X	
Inattività fisica	X	X	X
Flogosi sistemica	X	X	X
BMI e FFM bassi	X	X	X
Scarsa esposizione solare	X	X	X
Ipovitaminosi D	X	X	
Uso di steroidi	X	X	X
Ansietà e depressione	X	X	X
Cancro polmone	X		
OSAS	X		
BPCO		X	
S. Metabolica e diabete	X	X	X

adeguate con rafforzamento della muscolatura ed esercizi che migliorino l'equilibrio.

L'uso dei ICSs dovrebbe essere riservato ai pazienti con $FEV_1 < 50$ e quello delle formulazioni orali limitato alle riacutizzazioni, utilizzando sempre la dose minima efficace.

La terapia farmacologica (indicazioni in Tabella 7) deve sempre prevedere una corretta integrazione calcica e vitaminica D, maggiormente utile nei pazienti istituzionalizzati con un basso intake calcico e con livelli insufficienti di vitamina D 25OH.

Gli aminobisfosfonati sono i farmaci di prima scelta ed i più comunemente usati in prevenzione primaria e spesso secondaria, avendo anche l'indicazione dell'osteoporosi da glucocorticoidi.

Hanno più affinità per il tessuto osseo trabecolare e ciò spiega l'ottima efficacia nella riduzione del rischio di fratture vertebrali ricche di osso trabecolare.

1-34 Teriparatide (frammento biologicamente attivo del paratormone) ha indicazione nell'osteoporosi severa post-menopausale e maschile, in presenza di più fratture e/o rifratture o di una singola frattura quando il T-score densitometrico sia < -4 . Assieme a risedronato, alendronato e zolendronato ha l'indicazione per la GIOP.

Denosumab è un anticorpo pienamente umanizzato, ottenuto con la tecnica ricombinante, contro RANKL e questo ne fa un potente antiassorbitivo. È indicato per l'osteoporosi severa ed efficacissimo in terapia sequenziale con 1-34 teriparatide.

Tabella 4. Criteri minimi diagnostici e terapeutici per osteoporosi nella BPCO.

Anamnesi di frattura/e da fragilità (in assenza di trauma o per trauma a bassa energia)
Presenza di VFC all' <i>imaging</i> del torace e/o della colonna vertebrale
T-score $\leq 2,5$ nella donna e $\leq 2,8$ nell'uomo ¹

Tabella 5. Criteri minimi per sottoporre i pazienti con BPCO alla valutazione densitometrica.

Criteri per la valutazione densitometrica di pazienti con BPCO	
Tutti i pazienti con uso frequente di CS orali (Prednisone $\geq 7,5$ mg/die o dose equivalente)	Pazienti con BPCO e fattori di rischio addizionali necessari
Criteri addizionali	
- BMI < 20 kg/m ²	Età < 60 anni: 3 criteri
- Inattività fisica	Età 60-70 anni: 2 criteri
- Cadute nell'ultimo anno solare	Età > 70 anni: 1 criterio
- Comorbidità associate per osteoporosi	
- Precedenti fratture non vertebrali non femorali	

Tabella 6. Accertamenti minimi per l'inquadramento del paziente BPCO con osteoporosi.

Accertamenti minimi per valutazione del rischio globale di frattura
RX in 2 proiezioni della colonna lombo-sacrale in posizione supina
Esami di primo livello secondo le linee guida SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro): calcio, fosforo, calciuria, fosfatasi alcalina, emogramma, VES, protidemia con elettroforesi, es. urine.
RNM della colonna quando serve diagnosi del timing della frattura vertebrale

Tabella 7. Indicazioni alla terapia farmacologica.

BPCO con documentata frattura da fragilità vertebrale e/o femorale
T-score $< -2,5$ e rischio globale elevato
T-score $> -2,5$ e $< -1,0$ + terapia steroidea e/o fratture non vertebrali, non femorali

Conclusioni

In conclusione l'osteoporosi è una comorbidità importante nella BPCO e dovrebbe essere ricercata routinariamente e trattata in presenza di criteri minimi.

DXA è il gold standard per la diagnosi di osteoporosi e dovrebbe essere sempre eseguita, in assenza di fratture da fragilità, quando siano presenti criteri minimi suggestivi osteoporosi.¹⁸

Bibliografia

1. Vanfleteren Lowie EGW, Spruit Martijn A, Wouters Emiel FM, Franssen Frits ME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med* 2016;4:911-24.
2. Pascual-Guardia P, Badenes-Bonet D, Martin-Ontiyuelo C, et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *Int J COPD* 2017;12:1837-45.
3. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996;101:262-9.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis, and therapy. *osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA* 2001;285:785-95.
5. WHO. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. (Technical report series 843) Geneva: WHO; 1994.
6. Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Osteoporos Int* 2003;14:913-7.
7. Schnell K, Weiss CO, Lee T, et al. Prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med* 2012;12:26.
8. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:209-18.
9. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, et al. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000;11:577-82.
10. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-9.
11. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
12. Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:821-8.
13. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9.
14. De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteopor Int* 2005;16:1330-8.
15. Reid IR. Relationship between fat and bone. *Osteopor Int* 2008;19:595-606.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
17. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Orax* 2010;65:215-20.
18. Sarkar M, Bhardway R, Madabhavi I, Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med Insights* 2015;9:5-21.

Non-commercial use only

Criteria minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento di eventuali malattie croniche renali

Dario Manfellotto

Dipartimento Medico, Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma, Italia

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) e l'insufficienza renale cronica (IRC) rappresentano una co-morbilità in alcuni casi sottovalutata, ma che spesso si manifesta a latere di quella sindrome complessa rappresentata dalla bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).¹

Una delle ragioni che portano talora a non identificare in un paziente con BPCO la presenza di un problema renale è la valutazione di questo solo attraverso i livelli della creatinina sierica.

La creatinina è strettamente dipendente dalle masse muscolari e in presenza di malnutrizione è scarsamente rappresentativa del filtrato glomerulare. Il paziente affetto da BPCO presenta spesso un'alterazione dello stato nutrizionale causata da un aumento della spesa energetica a riposo dovuto all'aumento del lavoro dei muscoli respiratori e allo stato infiammatorio sistemico.

La malnutrizione del paziente con BPCO è strettamente correlata alla prognosi e il *body mass index* (BMI) è parte integrante della valutazione clinica di questi soggetti, tanto da essere inserito in score prognostici importanti come il BODE Index.

La conseguente riduzione della massa magra (legata anche all'invecchiamento dei pazienti) comporta una minore concentrazione di creatinina sierica a parità di velocità di filtrazione glomerulare. Questi pazienti spesso presentano, pertanto, creatinina sierica nella norma anche per valori di filtrato glomerulare <60 mL/min.

Il riconoscimento di una co-morbilità renale e re-

spiratoria è estremamente importante dal punto di vista sia terapeutico sia prognostico. L'IRC è un importante fattore di rischio cardiovascolare indipendente; nei pazienti con IRC sono presenti fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi ai fattori classici: l'iperparatiroidismo secondario, l'anemia precoce, l'infiammazione cronica, l'aumento dello stress ossidativo, l'iperattivazione del sistema simpatico.

Tutti questi fattori determinano, sin dalle prime fasi dell'insufficienza renale, un aumento sensibile del rischio cardiovascolare. L'associazione di BPCO e IRC comporta, pertanto, un rischio cardiovascolare e di mortalità aggiuntivo che si sovrappone al rischio di mortalità già elevato nei pazienti con BPCO.

Secondo la definizione della GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*), la BPCO è una malattia infiammatoria caratterizzata da manifestazione extra polmonari in molti pazienti. Fra queste manifestazioni sistemiche vi sono malattie associate, comorbidità che hanno una influenza significativa sulla qualità di vita e la prognosi. In Tabella 1 sono riportate la frequenza delle principali comorbidità associate a BPCO.

E' noto che nei pazienti con BPCO vi è una maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari, cancro, depressione rispetto alla popolazione generale, anche dopo l'aggiustamento rispetto ad altri fattori di rischio come fumo di tabacco e dislipidemia. Tali comorbidità sono correlate alla infiammazione sistemica che caratterizza la malattia.

In uno studio su un'ampia coorte di pazienti ricoverati per BPCO riacutizzata,^{2,3} e in altri rivolti all'analisi della comorbidità in questa malattia³ è stata confermata l'alta prevalenza di comorbidità e l'importanza di questo fattore sulla prognosi a breve termine e ad un nuovo ricovero o sulla mortalità a tre mesi dalla dimissione ospedaliera. Le più frequenti comorbidità osservate in questo studio sono state cardiopatia ischemica (20,8% dei pazienti), scompenso cardiaco (32,8%), diabete mellito (35,8%), ipertensione arteriosa (63,4%) e dislipidemia (33,8%). La presenza di comorbidità era anche legata alla sopravvivenza, ed alcune gravi comorbidità, in particolare cardiovascolari, la malattia renale cronica, la depressione e la de-

Corrispondente: Dario Manfellotto, Dipartimento Medico, Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma, Italia.
Fax: +39.06.6837360.
E-mail: dario.manfellotto@afar.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright D. Manfellotto, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):57-62

menza, erano di per se stesse associate ad un'aumentata mortalità entro tre mesi dalla dimissione. Nello studio di Almagro² si conclude che una valutazione accurata e il trattamento combinato delle malattie associate può far migliorare decisamente la prognosi.

Anche nello studio di Vanfleteren⁴ le alterazioni della funzione renale sono state riportate nel 22% dei casi di BPCO, in particolare nel cosiddetto gruppo della cachessia (*Cluster 3 cachectic cluster*) nel quale vi era un maggiore prevalenza di calo ponderale, sarcopenia, osteoporosi, mentre obesità ed aterosclerosi erano meno frequentemente riportate.

Nello studio di Divo, che ha proposto la rappresentazione grafica del *comorbidoma*⁵ l'insufficienza renale cronica risulta con una discreta prevalenza ma con una più bassa correlazione con la mortalità.

Alla luce di quanto detto finora, appare necessario che una corretta diagnosi di *malattia renale cronica (MRC) e/o di insufficienza renale cronica (IRC)* venga sempre ricercata nel paziente con BPCO.

Nel già citato lavoro di Salvati¹ viene suggerito che lo screening della MRC vada posto con il calcolo del FG con formula MDRD, e che venga ricercata la microalbuminuria (MA) almeno nei pazienti ipossiemici.

Effettivamente Celli e Casanova⁶ hanno documentato che la MA è frequente nei pazienti con BPCO ed è associata ad ipossiemia indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare. Nel loro studio la MA, misurata come rapporto albumina/creatinina urinaria, è risultata elevata nel 24% dei soggetti con BPCO rispetto al 6% dei casi di fumatori arruolati come controlli ($P=0,005$). La MA potrebbe quindi essere un semplice biomarcatore precoce di compromissione cardiovascolare nella BPCO.

La diagnosi di malattia renale cronica

Per una corretta diagnosi di MRC bisogna rifarsi alle raccomandazioni KDIGO,⁷ secondo le quali la MRC viene classificata in base alla causa, al livello di

filtrato glomerulare (FG) e al valore di albuminuria.

La causa della MRC è basata sulla presenza o meno di malattia sistemica.

La malattia renale cronica (MRC) viene definita come *una alterazione della struttura renale o della funzione, presente per almeno tre mesi, con implicazioni per la salute*.

L'aggiunta della locuzione *con implicazioni per la salute* intende riflettere il dato che una varietà di alterazioni della struttura o della funzione renale possono verificarsi, ma non tutte hanno implicazioni per la salute degli individui, e pertanto necessitano di essere contestualizzate clinicamente.

Criteri per la diagnosi di MRC

I criteri per la definizione di MRC sono obbiettivi, possono essere documentati mediante semplici test di laboratorio, e pertanto rendono possibile la diagnosi di MRC anche senza che venga identificata con certezza la causa che può essere legata alla presenza o meno di malattia sistemica.

La malattia renale può essere acuta o cronica.

Viene definita arbitrariamente cronica se la durata è superiore a tre mesi (90 gg), il che rende possibile distinguere una forma qualsiasi di insufficienza renale acuta, che di regola si risolve nell'arco di giorni o settimane.

Per quello che riguarda i pazienti con BPCO, è possibile che nel corso della malattia o nel corso di una riacutizzazione a causa di una infezione polmonare con o senza insufficienza respiratoria acuta, si possa verificare insufficienza renale acuta con successivo ritorno ai valori *quo ante*.

Riduzione del filtrato glomerulare

Il rene ha molte funzioni, come quella escretoria, quella endocrina e quelle metaboliche.

Il filtrato glomerulare è ampiamente accettato come il miglior indice di funzione renale perché ge-

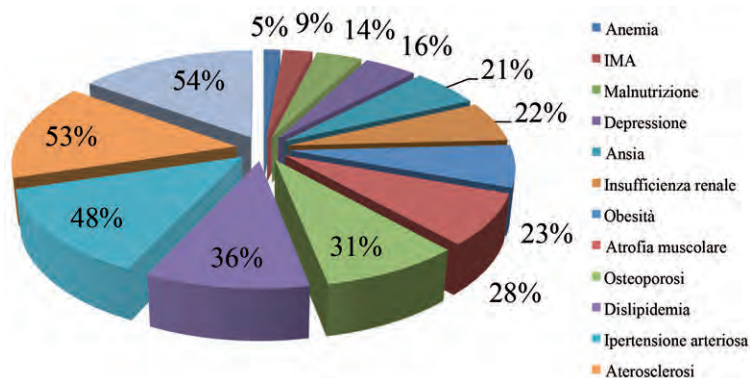


Tabella 1. Frequenza comorbidità associate a BPCO.

neralmente si riduce dopo un danno strutturale, come avviene sia in fase acuta sia nelle nefropatie croniche.

L'organizzazione KDIGO ha scelto una soglia di FG inferiore a 60 mL/min/1,73 per mq per almeno tre mesi per indicare una malattia renale cronica.

Un valore di FG inferiore a 60 mL/min/1,73 per mq è associato con un più alto rischio di complicazioni della malattia renale cronica rispetto a soggetti con nefropatia ma con FG conservato.

Pazienti con FG ridotto possono andare incontro a tossicità da farmaci per un'alterata farmacocinetica, il che richiede un aggiustamento nel dosaggio di molti medicinali.

Per la misura del FG si consiglia il dosaggio della creatinemia ed il ricorso alle formule che permettono una stima affidabile del FG (eGFR), come le MDRD e la CKD-Epi, ormai utilizzate su larga scala nella pratica clinica.

La storica formula di Cockcroft-Gault ha minore indicazione clinica, anche se in numerosi *trial*, come ad esempio quelli sugli anticoagulanti diretti, è stata utilizzata per la stima del FG.

Alcune Linee guida propongono il dosaggio della Cistatina-C al posto della Creatinemia, ma questo marker di funzione renale non è ancora ampiamente disponibile nei laboratori di analisi.⁸

In base al FG stimato (eGFR) sono state distinte sei categorie di FG, da G₁ (normale o elevato) a G₅ (insufficienza renale) (Tabella 2).

Oltre alla riduzione del FG al di sotto della soglia di 60 mL/min, l'altro criterio che consente di porre diagnosi di MRC è la presenza del cosiddetto *danno renale*.

Al contrario, una riduzione lieve del FG di categoria G₂, ossia fra 60 e 89 mL/min, in assenza di altri marcatori di danno renale, non costituisce una diagnosi di MRC.

Il *danno renale* è legato alla presenza di: i) proteiuria; ii) alterazioni del sedimento urinario; iii) alterazioni degli elettroliti ed altre alterazioni legate a disordini tubulari; iv) alterazioni dell'istologia renale; v) alterazioni strutturali rilevate con tecniche di immagine; vi) storia di trapianto di rene.

Proteinuria

L'albuminuria, la proteinuria tubulare e la presenza di cellule del tubulo renale sono patognomoniche di un danno renale.

Come è noto, albuminuria può essere presente in misura modesta anche nelle urine di soggetti normali e in più grosse quantità in pazienti con malattia renale.

Per varie ragioni, la terminologia clinica è cambiata, ponendo l'attenzione sull'albuminuria piuttosto

Categorie di GFR mL/min/1,73 m ²	Categorie di albuminuria in rapporto al filtrato glomerulare		
	A 1 Normale a lievemente aumentata <30 mg/g <3 mg/mmol	A 2 Moderatamente aumentata 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	A 3 Severamente aumentata >300 mg/g >30 mg/mmol
G1 normale o alto ≥90 mL/min			
G2 lievemente ridotto 60-89 mL/min			
G3a da lievemente a moderatamente ridotto 45-59 mL/min			
G3b da moderatamente a severamente ridotto 30-44 mL/min			
G4 severamente ridotto 15-29 mL/min			
G5 insufficienza renale <15 mL/min			

Tabella 2. Categorie di albuminuria in rapporto al FG.

che sulla proteinuria: i) l'albumina è il principale componente delle proteine urinarie nella gran parte delle malattie renali; ii) recenti dati epidemiologici dimostrano una forte relazione fra albumina urinaria e rischio renale e cardiovascolare; iii) le più recenti raccomandazioni delle linee guida classificano la malattia renale in base al livello di albuminuria.

In Tabella 2 sono indicate le categorie di albuminuria in rapporto al FG.

Viene indicata come A1 una proteinuria (albuminuria inferiore a 30 mL/gr) un valore leggermente superiore al valore considerato *fisiologico*. Si parla pertanto di albuminuria A1, *cioè normale o solo lievemente aumentata*.

Un'escrezione urinaria di albumina superiore a 30 mg/g ma inferiore a 300 mg/g è indicata come categoria A2, *ossia moderatamente aumentata*.

Questo livello di albuminuria può essere rilevabile come *tracce* usando un dipstick colorimetrico delle urine.

Tale valore è stato classicamente indicato con il termine, ampiamente usato, di *microalbuminuria*, riportato anche nei lavori citati in precedenza^{1,6} ma viene scoraggiato dai più recenti sistemi di classificazione come quello KDIGO.

Un valore di albumina urinaria superiore a 300 mg/g indica la categoria A3, *ossia un'albuminuria gravemente aumentata*.

Per la misura della proteinuria, si raccomanda di utilizzare il rapporto urinario *albumina/creatinina*, piuttosto che quello *proteine/creatinina*, per la maggiore sensibilità a bassi livelli di proteinuria.

Il dosaggio deve di regola essere effettuato su campione di urine prelevato al mattino.

Alterazioni del sedimento urinario

Elementi formati come cellule, cilindri, cristalli e microrganismi possono comparire nel sedimento urinario all'esame microscopico di un certo numero di malattie renali e delle vie urinarie, ma le cellule renali tubulari, i cilindri eritrocitari, i cilindri leucocitari, i cilindri ialino granulosi e un alto numero di emazie dismorfiche sono patognomonici di danno renale.

Alterazioni elettrolitiche ed altre anomalie legate a disordini tubulari

Alterazioni degli elettroliti e di altri soluti possono indicare malattie del riassorbimento e della secrezione renale tubulare.

Alterazioni patologiche direttamente osservate nel tessuto renale ottenuto con la biopsia

Il rilievo di alterazioni del parenchima in biopsie renali, *anche in assenza di riduzione del FG o di altri marcatori di danno* è chiaramente indicativo di una malattia renale.

La classificazione patologica della malattia renale riflette la localizzazione della malattia a glomeruli, vasi, tubuli, interstizio o alla presenza di cisti.

Alterazione agli esami di immagine

Le tecniche di immagine permettono la diagnosi di malattie della struttura renale dei vasi o del sistema collettore e pertanto pazienti con alterazioni strutturali significative sono considerati affetti da MRC se l'alterazione persiste per almeno tre mesi.

Storia di trapianto renale

I pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene vengono definiti come nefropatici cronici a prescindere dal livello di FG o presenza di marcatori del danno renale.

Nella Tabella 2 viene evidenziato il rapporto fra riduzione del FG e il livello di albuminuria. Il rischio di outcome sfavorevoli cresce nettamente quanto più basso è il FG e più alta la proteinuria.

Peraltro, in Tabella 3 viene riportato il numero dei controlli clinici per anno necessari a seconda della categoria di FG e albuminuria.

Criteri di MRC in rapporto all'invecchiamento

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato un'aumentata prevalenza di ridotto FG e aumento dell'albuminuria nei soggetti anziani. Vi è stata un'ampia discussione se la riduzione del FG o l'aumento dell'albuminuria nelle persone anziane possano rappresentare una malattia o un fenomeno di *normale invecchiamento*.

Vari studi hanno mostrato alterazioni patologiche associate con l'invecchiamento come la sclerosi glomerulare, l'atrofia tubulare e la sclerosi vascolare.

La causa di quest'associazione non è chiara, ma è stato ipotizzato che rifletta diversi processi, come una malattia vascolare o lo stesso fenomeno delle senescenza. Quale che ne sia la causa, sembra comunque esserci un aumentato rischio associato con la riduzione del FG o l'aumento dell'albuminuria nell'età anziana e per questa ragione le linee guida KDIGO considerano tutti gli individui con una riduzione persistente del FG o con aumentata albuminuria come affetti da malattia renale cronica.

Al contrario, una riduzione lieve del FG, di categoria G2, ossia fra 60 e 89 mL al minuto, in assenza di altri marcatori di danno renale, non costituisce una diagnosi di MRC.

Di tutto ciò bisogna tenere conto, perché vi è il rischio di una *sovrastima* e di una *sovradignosi* di MRC nell'anziano, e di una *sottodiagnosi* nel soggetto più giovane, come sottolineano Delanaye e Glasscock,^{9,10} de-

finendo chiaramente un enigma (*conundrum*) il rapporto fra funzione renale e invecchiamento.

Un gruppo di lavoro intitolato *The low birth weight and nephron number working group*, del quale chi scrive ha fatto parte, ha analizzato anche il rapporto fra malattia renale e vita intrauterina,^{11,12} considerando che una patologia della gravidanza, con basso peso alla nascita, provoca un'alterazione del programma di sviluppo intrauterino renale (*developmental programming*) con minor numero di nefroni alla nascita e rischio di nefropatia e di ipertensione nell'adulto.

Viene quindi suggerito di tenere conto anche del peso alla nascita per un migliore inquadramento della patologia renale nell'adulto.

In condizioni di comorbidità, vi sono numerose condizioni cliniche che si associano a segni di malattia renale cronica, con riduzione del FG al disotto di 60 mL/min anche in assenza di alterazioni strutturali note.

Condizioni cliniche che appartengono a questa categoria sono scompenso cardiaco, cirrosi epatica, ipotiroidismo. Anche la malnutrizione può accompagnarsi ad alterazioni del FG poiché il parametro è influenzato dall'assunzione proteica abituale.

Studi condotti in pazienti con malnutrizione proteico-calorica, e studi più recenti in soggetti con anoressia nervosa, hanno documentato una riduzione del

FG, che può migliorare in seguito al ripristino di un normale stato nutrizionale.

Appare quindi chiara la necessità di definire correttamente nel paziente con BPCO se vi sia effettivamente una malattia renale cronica preesistente alla riacutizzazione, destinata quindi a protrarsi nel tempo e ad influire sulla prognosi del paziente, ma anche sulle scelte terapeutiche; oppure se un eventuale deterioramento della funzione renale possa essere spiegato nell'ambito di un'insufficienza renale acuta in corso di malattia respiratoria in fase di riacutizzazione.

Vi è anche da considerare la comorbidità con altre malattie che possono accompagnarsi o provocare una malattia renale cronica, come diabete, rene policistico, reflusso vescico ureterale, ipertensione arteriosa.

In questi casi nella definizione diagnostica deve essere indicata, oltre alla BPCO, la presenza delle altre malattie concomitanti, che definiscono il quadro della comorbidità, e la presenza di eventuale malattia renale cronica con o senza riduzione significativa del FG.

A tale scopo, l'internista consulente deve utilizzare al meglio i criteri di diagnosi, classificazione e distinzione in categorie riportati nelle Linee guida e fare costantemente riferimento alle raccomandazioni in esse contenute, nell'ambito di una sapiente gestione, come al solito clinicamente ben orientata.

Categorie di GFR mL/min/1,73 m ²	Categorie di albuminuria in rapporto al filtrato glomerulare		
	A 1 Normale a lievemente aumentata <30 mg/g <3 mg/mmol	A 2 Moderatamente aumentata 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	A 3 Severamente aumentata >300 mg/g >30 mg/mmol
G1 normale o alto ≥90 mL/min	1 se insufficienza renale cronica	1	2
G2 lievemente ridotto 60-89 mL/min	1 se insufficienza renale cronica	1	2
G3a da lievemente a moderatamente ridotto 45-59 mL/min	1	2	3
G3b da moderatamente a severamente ridotto 30-44 mL/min	2	3	3
G4 severamente ridotto 15-29 mL/min	3	3	4+
G5 insufficienza renale <15 mL/min	4+	4+	4+

Tabella 3. Numero controlli clinici per anno necessari a seconda della categoria di FG e albuminuria.

Bibliografia

1. Salvati F, Santoro A, Pedone C. BPCO e nefropatie croniche. *Ital J Med* 2011;5S:S67-74.
2. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, et al. Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD The EPOC en Servicios de Medicina Interna (ESMI) Study. *Chest* 2012;142:1126-33.
3. Barnett K, Mercer SW, Narbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012 [Epub ahead of print].
4. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:728-35.
5. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:155-61.
6. Casanova C, de Torres JP, Navarro J, et al. Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1004-10.
7. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3:1.
8. Cartabellotta A, Quintaliani G. Linee guida per la diagnosi precoce e il trattamento della malattia renale cronica negli adulti. *Evidence* 2014;6:e1000090.
9. Delanaye P, Glassock RJ, De Broe ME. Epidemiology of chronic kidney disease: think (at least) twice! *Clin Kidney J* 2017;10:370-4.
10. Glassock RJ, Denic A, Rule AD. The conundrums of chronic kidney disease and aging. *J Nephrol* 2017; 30:477-83.
11. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron* 2017;136:3-49.
12. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet* 2017; 390:424-28.

Criteri minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento di eventuali epatopatie croniche

Luca Fontanella

Centro per le Malattie del Fegato, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli, Italia

Introduzione

Come trattato nei precedenti capitoli, il paziente affetto da bronchite cronica ostruttiva (BPCO) è un paziente complesso che frequentemente presenta diverse comorbidità, le quali possono coinvolgere apparato cardiocircolatorio, renale, neurologico e gastro-intestinale. La corretta valutazione delle comorbidità è fondamentale nei pazienti affetti da BPCO, alcuni studi ritengono che oltre il 50% della mortalità di tali pazienti, non sia correlata a patologie respiratorie e che la presenza di BPCO possa incrementare il rischio di morte per altre condizioni morbose.¹

Le comorbidità, inoltre, non solo aumentano il rischio di morte in tali soggetti, ma possono fungere da fattori confondenti nella corretta diagnosi e gestione di questi pazienti. È noto che le malattie cardiovascolari ischemiche, l'ipertensione arteriosa ed il cancro sono le comorbidità maggiormente associate alla BPCO, mentre non sono molti gli studi che hanno indagato la prevalenza delle malattie epatiche nel paziente affetto da BPCO; alcuni autori hanno dimostrato che circa il 13% di questi pazienti presentano una malattia epatica di diversa eziologia.²

Quando sospettare la presenza di malattia epatica?

Purtroppo non è sempre facile capire se un paziente sia affetto da malattia epatica, ciò ovviamente

dipende dallo stato del danno epatico. Infatti un paziente con cirrosi epatica presenta inequivocabili segni clinici e laboratoristici, mentre in caso di danno epatico lieve o moderato la presentazione del quadro clinico e degli esami di laboratorio può essere del tutto muta. In soggetti con BPCO è di fondamentale importanza valutare anche la presenza dei marker virali (HCV ed HBV), soprattutto se tali individui dovranno essere sottoposti a terapie steroidee per lungo tempo per il rischio di riattivazioni virali.

Cirrosi epatica e BPCO

Il paziente che giunge in pronto soccorso con episodio di insufficienza respiratoria acuta sarà di certo sottoposto ad una serie di accertamenti che in primo luogo mireranno alla valutazione ed al ripristino della funzione respiratoria. Come già fa ogni buon medico internista, non dovranno essere esclusi segni clinici che possano darci indicazione su altri quadri morbosi; ovviamente tali valutazioni sono valide anche per il paziente affetto da BPCO che si rivolge per visita ambulatoriale internistica.

Nella Tabella 1 si illustrano in breve le norme per sospettare la presenza di malattia epatica cronica in base ad anamnesi, esame obiettivo ed indagini di laboratorio e strumentali.^{3,4}

NAFLD e BPCO

Come si evince dai precedenti paragrafi, grazie ad un'attenta anamnesi ed esame obiettivo è possibile individuare i paziente affetti da BPCO e con una sottostante cirrosi epatica; una sfida più complessa per l'internista è quella di riuscire ad evidenziare la presenza di malattia epatica anche nelle sue fasi iniziali. Nel seguente paragrafo, infatti, vorrei sottolineare l'importanza di un'altra patologia epatica di grande rilievo, ma spesso silente nonché sottostimata e sotto diagnosticata, ma che con tutta probabilità può essere considerata una patologia internistica: la NAFLD (*non-alcoholic-fatty liver disease*).

La NAFLD è definita come un eccessivo accumulo di grasso epatico associato ad insulino-resi-

Corrispondente: Luca Fontanella, Centro per le Malattie del Fegato, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli, Italia.
E-mail: lucafontanella1@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright L. Fontanella, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):63-68

stenza. La NAFLD include due distinte condizioni patologiche: non-alcoholic fatty liver (NAFL) e non-alcoholic steatohepatitis (NASH), quest'ultima associata ad un maggior rischio di sviluppo di fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma. Per la diagnosi di NAFLD è necessario escludere altre cause di danno epatico e un'assunzione giornaliera di alcol che non superi i 30 g per l'uomo ed i 20 g per la donna.⁵

La NAFLD è associata a diverse patologie sistemiche nonché coinvolta nella sindrome metabolica. Diversi studi hanno indagato un'associazione diretta tra NAFLD e rischio cardio-vascolare. Invece non sono presenti in letteratura molti studi che valutino l'associazione tra BPCO e NAFLD e i risultati sono spesso controversi. Uno studio recente condotto da un gruppo francese⁶ effettuato su 111 pazienti affetti da BPCO ha evidenziato non solo un'alta prevalenza della NAFLD in tali soggetti, ma anche che le comorbidità legate alla BPCO abbiano una importante influenza sullo sviluppo e progressione della NAFLD.

Alla luce degli ultimi dati la domanda da porci è: quando dobbiamo sospettare la presenza di NAFLD e come indagarla prima di inviare il paziente a consulenza specialistica epatologica?

Uno dei criteri principali che ci deve indurre ad indagare la NAFLD è la presenza di insulino-resistenza e/o di ulteriori fattori di rischio metabolici (obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia ecc.). È chiaro che molti dei pazienti che afferiscono alle nostre strutture presentano uno dei suddetti rischi. Tali individui dovranno quindi effettuare ecografia epatica, prelievo per enzimi epatici (ALT, AST, gamma-GT) ed analisi dei biomarkers di steatosi

(*Fatty liver index*, Steato Test, NAFLD Fat score). In caso di presenza di NAFLD, si dovrà procedere ad una stadiazione e l'esclusione di altri fattori di danno epatico (Figura 1).^{5,6} Un maggiore approfondimento diagnostico va poi effettuato dallo specialista.

Fattori confondenti e diagnosi differenziale

Come è noto, la dispnea non è sempre un sintomo correlato ad una malattia polmonare. Diverse malattie e squilibri metabolici possono indurre dispnea e nel seguente capitolo indagheremo quali siano le *dispnee* indotte da patologie di origine epatiche. Un paziente cirrotico infatti può presentare senso di fame d'aria per diversi motivi, i tre principali quadri patologici sono: i) idrotorace epatico; ii) sindrome epato-polmonare; iii) ipertensione porto-polmonare.

Nella Tabella 2 sono riassunte le caratteristiche principali per una diagnosi differenziale tra BPCO con insufficienza respiratoria acuta e le complicanze respiratorie epatiche sopra elencate.

Idrotorace epatico

Il versamento pleurico complica circa il 5% dei pazienti affetti da malattia epatica in stadio avanzato.^{7,8} Il versamento (definito come la presenza di almeno 500 mL o più di fluido all'interno dello spazio pleurico) è tipicamente localizzato in emitorace destro, poiché la porzione superiore della superficie epatica è in diretto contatto con il diaframma destro.^{9,10} L'ascite può spesso essere presente nei pazienti affetti da idrotorace, ma non è una condizione strettamente neces-

Tabella 1. Criteri diagnostici.

Anamnesi	Segni clinici*	Esami di laboratorio ^o	Indagini strumentali
<ul style="list-style-type: none"> Familiarità per infezioni (HCV ed HBV) o malattie epatiche di altra natura Rischio di infezioni (interventi chirurgici/odontoiatrici), trasfusioni con componenti ematici. Storia di ipertransaminasemia (anche minima) 	<ul style="list-style-type: none"> Fegato di consistenza aumentata e margini irregolari Splenomegalia Presenza di ascite Spider Naevi Circoli collaterali addominali Eritema palmare Ginecomastia Subittero o Ittero Flapping tremor Foetor Hepaticus 	<ul style="list-style-type: none"> Presenza di aumento delle transaminasi Piastrinopenia Aumento della bilirubina Aumento dell'INR Aumento delle gamma-globuline Riduzione dell'albumina Presenza di anemia e neutropenia 	<ul style="list-style-type: none"> Ecografia addome Fibroscan[#] Esofagogastroduodenoscopia[§]

*I segni clinici elencati sono presenti nella cirrosi epatica in stadio avanzato e con insufficienza funzionale;

^oLe alterazioni ematochimiche sono spesso variabili e, a parte le transaminasi, solo nella cirrosi avanzata si possono avere modifiche dei parametri elencati;

[#]Test che permette di valutare la stiffness epatica. Il risultato di tale esame è espresso in kiloPascal e valori che superano i 12 kiloPascal sono alquanto significativi per presenza di fibrosi avanzata;³

[§]Secondo la Baveno VI Consensus Workshop⁴ l'endoscopia per la ricerca di varici esofagee è fortemente indicata nei pazienti con Fibroscan ≥ 20 kiloPascal e piastrine $< 150,000$ u/L.

saria. Il versamento pleurico si presenta in emitorace sinistro in circa il 10-15% dei casi¹¹ e bilateralmente nel 2% dei pazienti.¹⁰ Il meccanismo di formazione del versamento pleurico sembra originare da un difetto

della parete diaframmatica da cui ne consegue un passaggio di ascite dalla superficie epatica direttamente nella pleura.¹² Il liquido pleurico presenta le stesse caratteristiche chimico-fisiche dell'ascite, è importante

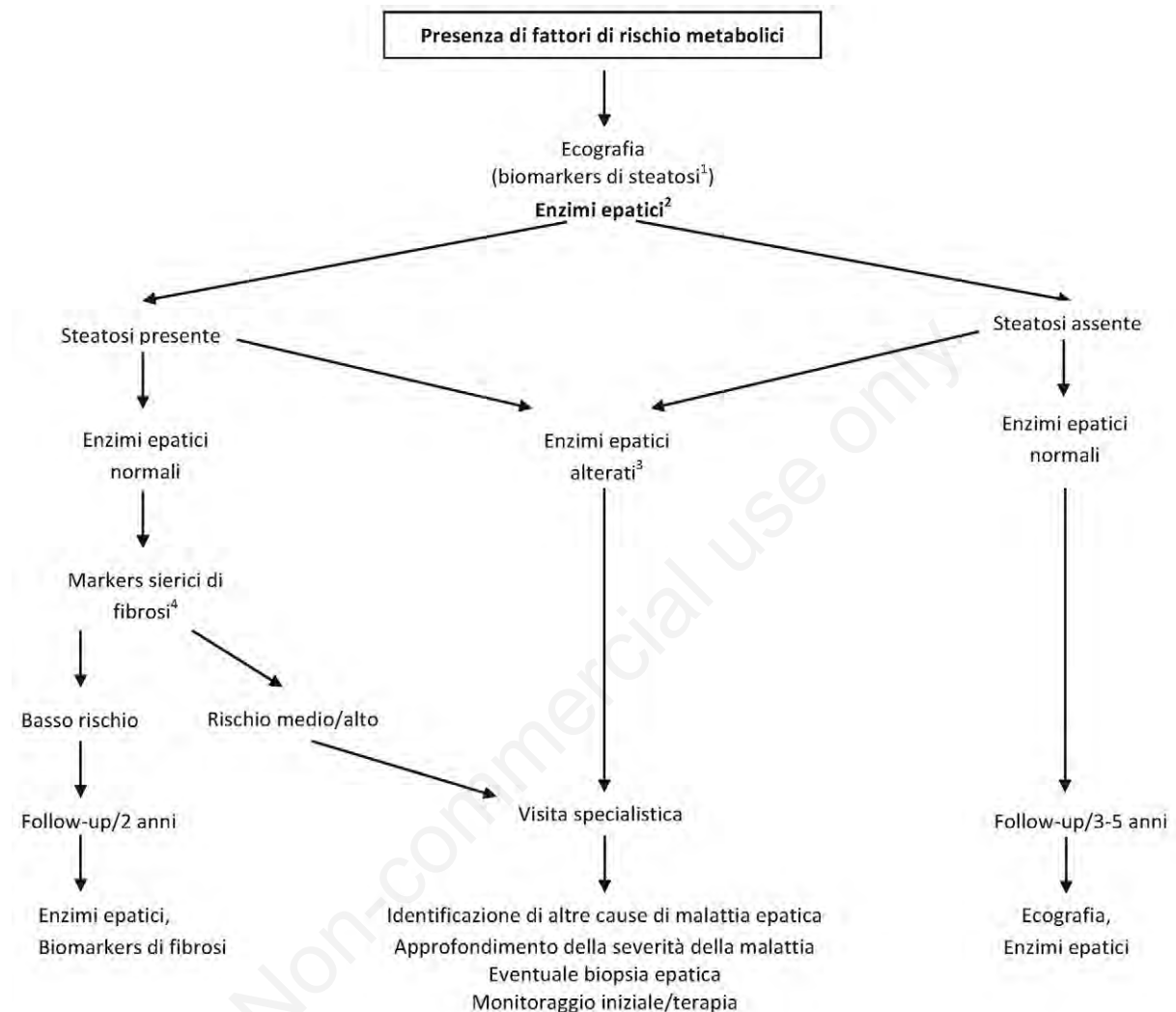


Figura 1. Flow-chart diagnosi e monitoraggio della severità della malattia in sospetta NAFLD. ¹Biomarkers di steatosi: Fatty liver Index, Steato Test, NAFLD Fat score. ²Enzimi epatici: ALT, AST, gamma-GT. ³Qualsiasi aumento delle ALT, AST e gamma-GT. ⁴Markers sierici di fibrosi: NAFLD fibrosis score, FIB-4, FibroTest, FibroMeter, ALF.⁶

Tabella 2. Criteri diagnostici differenziali (BPCO-HPS-POPH).

BPCO riacutizzata con insufficienza respiratoria	Sindrome epato-polmonare	Ipertensione porto-polmonare
<ul style="list-style-type: none"> • PaO₂ <60 mmHg o PAO₂/FiO₂ <300 e/o • pH >7,35 senza acidosi respiratoria 	<ul style="list-style-type: none"> • PaO₂ < 80 mmHg o PAaO₂* > 15 mmHg • Ecocardiografia con contrasto (opacizzazione dell'atrio sinistro 3-6 cicli dopo l'opacizzazione dell'atrio destro) • Presenza di ipertensione portale 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione portale • PAP^o > 25 mmHg • PCP[#] < 15 mmHg • PVR[§] > 240 dynes/s per cm²

*PAaO₂: gradiente alveolo capillare; ^oPAP: pressione arteriosa polmonare; [#]PCP: pressione capillare polmonare; [§]PVR: resistenze vascolari polmonari.

effettuare sempre un'analisi del liquido pleurico per escludere soprattutto altre cause di idrotorace, in particolare modo nei pazienti con cirrosi avanzata ed in valutazione per inserimento in lista trapianto epatico. Un'infezione batterica spontanea si presenta in circa il 10-15% dei pazienti.¹³ Anche i criteri diagnostici di infezione sono comparabili a quelli della peritonite batterica spontanea e quindi una positività alla coltura o la presenza di leucociti >250 cellule/mm³.

Il trattamento dell'idrotorace è molto simile a quello dell'ascite e consiste in dieta a basso contenuto di sodio, restrizione idrica e utilizzo di diuretici (dell'ansa e risparmiatori di potassio). Se coesiste la presenza di ascite severa, una paracentesi può risultare utile nel trattamento del versamento pleurico; toracentesi ripetute aiutano il paziente clinicamente, ma aumenta inevitabilmente il rischio di pneumotorace. La pleurodesi può essere praticata in questi pazienti tramite toracosopia video-assistita, ma tale metodica potrebbe essere limitata da un rapido accumulo di liquido pleurico.¹⁴

Nei pazienti non responsivi a terapia diuretica massimale, si può considerare l'applicazione di uno shunt portosistemico intraepatico transvenoso (TIPS); la TIPS è utile soprattutto come ponte al trapianto. I pazienti che presentano un idrotorace refrattario ai trattamenti indicati dovrebbero essere presi in considerazione per inserimento in lista trapianto così come i pazienti con ascite refrattaria.

Sindrome epato-polmonare

La sindrome epato-polmonare (HPS) è un'alterazione del circolo polmonare caratterizzata da un'ipossiemia arteriosa che insorge in corso di una malattia epatica cronica, spesso con ipertensione portale in presenza di dilatazioni vascolari capillari polmonari e/o comunicazioni artero-venose a livello pleurico e polmonare.¹⁵

I criteri diagnostici per l'HPS sono:¹⁶ i) pressione parziale di ossigeno $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg o un gradiente alveolo capillare di O_2 (PAaO_2) ≥ 15 mmHg in paziente in aria ambiente; ii) riscontro positivo all'ecocardiografia con contrasto (opacizzazione dell'atrio sinistro 3-6 cicli dopo l'opacizzazione dell'atrio destro) o tramite scintigrafia polmonare con macroaggregati di albumina; iii) presenza di ipertensione portale in presenza o meno di cirrosi.

La terapia medica corrente risulta nell'utilizzo di supplemento di ossigeno. Diversi studi effettuati su beta-bloccanti, inibitori della ciclo-ossigenasi, corticosteroidi, inibitori dell'ossido nitrico, non hanno dimostrato un miglioramento significativo nell'ossigenazione o del circolo polmonare.¹⁷

Il trapianto di fegato rimane al momento l'unico trattamento in grado di risolvere tale sindrome in più dell'85% dei casi.¹⁸

In caso di HPS di grado severo (PaO_2 50-60 mmHg) la priorità del paziente in lista di attesa dovrebbe essere aumentata.

Ipertensione porto-polmonare

L'ipertensione porto-polmonare (POPH) è una rara sindrome anatomico-funzionale caratterizzata dall'ostruzione del flusso arterioso polmonare come conseguenza dell'ipertensione portale. La presentazione clinica nelle forme iniziali è aspecifica, i pazienti possono essere asintomatici oppure mostrare facile affaticabilità e dispnea da sforzo.^{19,20}

I criteri diagnostici per la POPH sono:^{21,22} i) ipertensione portale clinicamente rilevabile con o senza malattia epatica; ii) pressione arteriosa polmonare media (PAP) >25 mmHg a riposo; iii) pressione capillare polmonare (PCP) <15 mmHg; iv) resistenze vascolari polmonari (PVR) >240 dynes/s per cm².

I pazienti in lista di attesa dovrebbero essere sottoposti ad ecocardiografia transtoracica annuale per la valutazione di segni di ipertensione polmonare. Nei pazienti in lista già con evidenza di ipertensione polmonare, l'esame ecocardiografico dovrebbe essere eseguito almeno semestralmente.^{23,24}

Il cateterismo cardiaco destro è un'indagine fondamentale per la corretta valutazione della POPH, secondo le ultime indicazioni sarebbe utile sottoporre il paziente a tale metodica strumentale quando la pressione arteriosa polmonare (PAPS) stimata con ecocardiografia è superiore ai 35 mmHg, i pazienti con valore inferiore a tale cutt-off possono essere trapiantati senza essere sottoposti a cateterismo cardiaco destro.

In letteratura sono pochi gli studi sul trattamento della POPH, tra i farmaci utilizzati segnaliamo: l'*epoprostenolo*,^{25,26} il *bosentan*,²⁷ il *sildenafil*.^{28,29}

Trattamento del paziente affetto da BPCO e cirrosi

Le indicazioni terapeutiche nel paziente affetto da epatopatia sono variabili in base all'eziologia; possiamo distinguere due fasi terapeutiche, una atta alla prevenzione dello sviluppo della fibrosi ed una al compenso della cirrosi avanzata.

Nel primo caso è importante distinguere l'agente eziologico causa di danno epatico e quindi eradicarlo che sia esso alcol o virus. L'eradicazione virale è fondamentale nel caso di infezione da HCV le attuali terapie con i nuovi agenti antivirali diretti (DAAs), hanno dimostrato un'efficacia di circa il 98-100% nel debellare il virus. L'eradicazione dell'HCV non solo riduce il rischio di evoluzione a cirrosi ed epatocarcinoma, ma è importante sottolineare che alcuni studi dimostrano che in pazienti affetti da BPCO vi sia una maggiore prevalenza di HCV e che la presenza di in-

fezione sia correlata ad un patologia respiratoria più avanzata.³⁰ Come per l'HCV anche il trattamento dell'infezione da HBV è fondamentale, non solo per il rischio di evoluzione a cirrosi, ma anche per il rischio di riattivazione dell'infezione. I pazienti affetti da BPCO e che dovranno essere sottoposti a terapie steroidee sistemiche, devono praticare uno screening per una valutazione di infezione da HBV, poiché diversi studi dimostrano che tali individui presentano un alto rischio di riattivazione HBV e quindi, in caso di necessità, dovranno effettuare terapia di profilassi antivirale.³¹

Per quanto riguarda il trattamento della cirrosi epatica scompensata non illustrerò quali siano le indicazioni in caso di presenza di ascite o della prevenzione e cura dell'encefalopatia poiché sono pratiche che ogni internista già applica nella propria quotidiana attività. Solo un breve accenno sulla prevenzione della rottura di varici esofagee nella popolazione affetta anche da BPCO. Il farmaco che ha dimostrato maggiore efficacia nella prevenzione primaria della rottura delle varici esofagee è il propranololo (beta bloccante non selettivo), ma come è riportato in scheda tecnica, tale molecola è *controindicata nei pazienti con una storia di asma bronchiale o broncospasmo, broncopneumopatia cronica ostruttiva*. È presente in letteratura un attivo dibattito sull'utilizzo di tale farmaco in questi pazienti; alcuni studi sembrano propendere ad un suo utilizzo anche perché vi è un miglioramento delle comorbidità,³² altri invece sottolineano la possibilità di una riacutizzazione respiratoria in corso di terapia.³³ È ovvio che in caso di applicazione di beta bloccante non selettivo occorre un attento monitoraggio della funzione respiratoria.

Bibliografia

- Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease in the United States from 1979 to 1993: an analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:814-8.
- Minakata Y, Ueda H, Akamatsu K, et al. High COPD prevalence in patients with liver disease. *Intern Med* 2010;49:2687-91.
- Bonino F, Arena U, Brunetto MR, et al. Liver stiffness, a non-invasive marker of liver disease: a core study group report. *Antivir Ther* 2010;15:69-78.
- de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
- Vigliano D, Jullian-Desayes I, Minoves M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2017;49:pil:1601923.
- Krok KL, Cardenas A. Hepatic hydrothorax. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:3-10.
- Cardenas A, Kelleher T, Chopra S. Review article: hepatic hydrothorax. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:271-9.
- Garcia N, Mihas AA. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:52-8.
- Lazardis KN, Frank JW, Krowka MJ, Kamath PS. Hepatic hydrothorax: pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Med* 1999;107:262-7.
- Alagiakrishnan K, Patel PJ. Left-sided hepatic hydrothorax with ascites. *Int J Clin Pract* 1999;53:225-6.
- Chen A, Ho YS, Tu YC, Tang HS, Cheng TC. Diaphragmatic defect as a cause of massive hydrothorax in cirrhosis of liver. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:663-6.
- Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719-23.
- Falchuk KR, Jacoby I, Colucci WS, Rybak ME. Tetracycline induces pleural symphysis for recurrent hydrothorax complicating cirrhosis. *Gastroenterology* 1977;72:319-21.
- Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve Ph, et al. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol* 2005;42:924-7.
- Roberto Rodriguez-Roisin, M.D., and Michael J. Krowka, M.D. Hepatopulmonary Syndrome. A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
- Spagnolo P, Zeuzem S, Richeldi L, du Bois RM. The Complex Interrelationships Between Chronic Lung and Liver Disease: A Review. *J Viral Hepat* 2010;17: 381-90.
- Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome: effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996;17:115-23.
- Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997;25:1282-4.
- Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Pulmonary hepatic vascular disorders: a task force report. *Eur Respir J* 2004;24:861-80.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
- Porres-Aguilar M. Emphasizing the importance of the clinical classification for pulmonary hypertension. *Ann Hepatol* 2009;8:267-8.
- Ramsay MA. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006;44:69-82.
- Herve P, Le Pavec J, Sztymf B, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:141-59.
- Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous prostacyclin (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-8.
- McLaughlin VV, Genthner RN, Panella MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the

- management of secondary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1999;130:740-3.
27. Rubin LJ, Roux S. Bosantan: a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:991-1002.
 28. Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:498-500.
 29. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563-7.
 30. Silva DR, Stiff J, Cheinquer H, Knorst MM. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with COPD. *Epidemiol Infect* 2010;138:167-73.
 31. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010;15:1092-7.
 32. Arboe B, Ulrik CS. Beta-blockers: friend or foe in asthma? *Int J Gen Med* 2013;6:549-55.
 33. Huang YL, Lai CC, Wang YH, et al. Impact of selective and nonselective beta-blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2987-96.

Non-commercial use only

Criteria minimi per la diagnosi, valutazione di gravità e trattamento di eventuali malattie infiammatorie croniche dell'intestino

Amedeo Lonardo,¹ Simonetta Lugari²

¹Vice-Direttore UOC di Medicina Metabolica, Ospedale Civile Sant'Agostino Estense di Baggiovara, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena; ²Medico in Formazione Specialistica, Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Italia

Definizioni

Si definiscono malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) la rettocolite ulcerosa (RCU) ed il Morbo di Crohn (MdC), le cui principali caratteristiche differenziali sono elencate in Tabella 1.^{1,2} In una frazione dei casi non è possibile discriminare tra l'una e l'altra di queste due patologie ed allora si parla di *IBD, unclassified*: (IBDU).³

Le MICI hanno eziologia sconosciuta, in cui una disreattività immunologica contro batteri commensali condiziona una cronica flogosi della mucosa intestinale in ospiti geneticamente suscettibili.⁴ Benchè colpiscano primitivamente l'apparato gastrointestinale, esse possono interessare, nel 25-40% dei casi, anche sedi extraintestinali con manifestazioni muscoloscheletriche, dermatologiche, oppure del distretto testa-collo (occhio, orecchio, bocca e vie aero-digestive superiori).⁴

Epidemiologia

La prevalenza di MICI è in incremento. Incidenza e prevalenza delle MICI sono massime nei Paesi Occidentali: Canada, Nord Europa, ed Australia. Entrambi i sessi sono colpiti ugualmente. In tutto il mondo l'età più colpita dalle MICI è quella di massima produttività (II-IV decade di vita) il che si traduce in un elevato costo per il paziente, il sistema sanitario e la società.⁵

Corrispondente: Amedeo Lonardo, Ospedale Civile di Baggiovara, via Giardini 1135, Modena 41100, Italia.
E-mail: a.lonardo@libero.it; a.lonardo@ausl.mo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Lonardo e S. Lugari, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):69-74

La più elevata prevalenza di malattia si ha in soggetti Caucasiche e negli Ebrei ma etnie in cui l'incidenza delle MICI è in aumento sono l'Ispanica e l'Asiatica. La migrazione da aree a bassa prevalenza in paesi ad alta prevalenza si associa ad un aumento del rischio di MICI, specialmente nella prima generazione di migranti.

Diagnosi

La RCU è caratterizzata da un'idiopatica infiammazione diffusa della mucosa del colon.^{6,7} Sulla base della macroscopica estensione di tale flogosi (osservata in colonscopia), che a sua volta condiziona il rischio di complicanze (quali il megacolon tossico ed il cancro), si individuano tre forme di diversa gravità: proctite, colite sinistra e pancolite.⁶ Per contro, restano meno chiare le implicazioni cliniche di quadri in cui una limitata estensione macroscopica sia associata ad estesa flogosi microscopica.

Il MdC è invece caratterizzato da una flogosi segmentaria e transmurale che può colpire ogni parte del tratto digerente. Il MdC può essere classificato tenendo conto di età di insorgenza, sede della malattia e suo comportamento biologico.⁶

L'endoscopia digestiva gioca un ruolo chiave nel definire tipo, sede ed estensione delle lesioni nonché nel contribuire a caratterizzare istologicamente il danno mucosale. Ci sono, tuttavia, altre indagini non endoscopiche che possono essere utilizzate nella diagnosi e follow-up delle MICI.⁸

Diagnosi differenziale

Talora anche un'attenta anamnesi e ripetuti esami endoscopico-istologici possono non essere sufficienti a distinguere *coliti infettive* da *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter* da una RCU o *enterocoliti* da *Yersinia* o *Cytomegalovirus* (CMV) dal MdC. Alcuni casi sono ulteriormente complicati da una sovrainfezione (da *Cl. difficile* o da CMV) su una MICI. Oltre allo spettro di

lesioni endoscopiche suggestive di eziologia infettiva è importante la conferma istologica di tipiche inclusioni da CMV. In aree di endemia tubercolare non è facile differenziare un MdC dalla *tuberculosis intestinale* (dell'area ileo-ciecale) anche dopo esami istologici. L'esame di scelta è la colonscopia con ileoscopia retrograda. Lesioni anorettali, ulcere aftose o longitudinali e l'aspetto ad acciottolato favoriscono la diagnosi di MdC; interessamento localizzato, la valvola ileo-ciecale beante, ulcere trasversali e cicatrici, nodularità di mucosa o pseudopolipi orientano maggiormente per tubercolosi intestinale. Valutazioni di carattere epidemiologico, presentazione clinica, aspetto radiologico, istologico e dati immunologici contribuiscono a dirimere la diagnosi differenziale.^{7,8}

Un'altra diagnosi differenziale col MdC è la

sigmoidite diverticolare localizzata (segmental colitis associated with diverticulosis, SCAD) che, di regola, è descritta in anziani che esordiscono con rettorragia e presenta un decorso clinico autolimitato, che si risolve senza recidive nè necessità di trattamento. Endoscopicamente la SCAD mostra flogosi della mucosa inter-diverticolare con risparmio degli orifizi dei diverticoli; retto e colon prossimale pure hanno mucosa normale.

La *colite ischemica* (CI) può mimare sia RCU che MdC ad esordio acuto. Depongono per la CI i seguenti reperti endoscopici: retto normale, brusca demarcazione dei segmenti colpiti con territorio spartiacque dal sigma alla flessura splenica, emorragie petecchiali, ulcere longitudinali e la rapida risoluzione ad osservazioni seriali. La pancolonscopia è la procedura di scelta nella diagnosi di CI ma può essere

Tabella 1. Differenze tra Morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa.^{1,2,3,6,7}

	Morbo di Crohn	Rettocolite ulcerosa
Fumo di sigaretta	Fattore di rischio	Fattore protettivo
Sintomi d'esordio	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito, calo ponderale; raramente sintomi ostruttivi, perforativi o sistemici (es.: febbre di origine sconosciuta)	Dolore addominale, rettorragia, diarrea ematica
Sede	<ul style="list-style-type: none"> - Può colpire l'intero tratto gastrointestinale - L'ileo è spesso interessato - Colon destro più colpito del colon sinistro - Raro l'interessamento del retto - Frequente la malattia perianale 	<ul style="list-style-type: none"> - Limitata al colon - L'ileo non è interessato tranne che nella backwash colitis - Colon sinistro più colpito del colon destro - Molto frequente l'interessamento rettale - La malattia perianale è rara
Pattern macroscopico	<ul style="list-style-type: none"> - Discontinuo con skip lesions primariamente nel piccolo intestino e colon; più frequentemente in ileo terminale e cieco - Presenza del pattern ad acciottolato - Minima atrofia della mucosa - Aumentato spessore della parete intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> - Continuo; origina nel retto e progredisce prossimalmente - Assenza del pattern ad acciottolato - Marcata atrofia della mucosa - Normale spessore della parete intestinale
Pattern microscopico	<ul style="list-style-type: none"> - Profondità dell'infiammazione trasmurale; l'infiltrato infiammatorio della lamina propria è focale - Focale distorsione delle cripte - Granulomi - L'ileo è interessato 	<ul style="list-style-type: none"> - Profondità dell'infiammazione mucosale con plasmocitosi basale e ascessi criptici - Severa distorsione dell'architettura delle cripte - Deplezione mucinica - L'ileo è risparmiato
ASCA	Presenti nel 35-50% dei casi Specifici per MdC	Rilevabili in meno dell'1% dei casi
pANCA	-	Sensibili (55%) e specifici (89%) per RCU
Aumento indici di flogosi	Comune nel MdC	Può mancare nelle RCU sinistre
Stearorrea	Da malassorbimento per interessamento ileale	-

ASCA, Anticorpi anti *Saccharomyces cerevisiae*; pANCA, Anticorpi anti citoplasma a pattern perinucleare; MdC, Morbo di Crohn; RCU, Rettocolite ulcerosa.

rischiosa in acuzie. In tale ambito si possono preferire la sigmoidoscopia + TC addominale.

Infine, la normalità dei reperti macroscopici alla colonscopia consente di distinguere la sindrome del *colon irritabile* e *coliti microscopiche* dalle MICI. Il primo è distinto dalle seconde grazie al quadro istologico.

Valutazione di gravità

Clinica

Il più semplice criterio di *attività della RCU* è quello di Truelove & Witts, che è applicabile anche nelle forme in cui la severità di malattia rende poco prudente l'esecuzione di indagini endoscopiche in acuto a causa del rischio di perforazione e megacolon tossico; classifica l'attività della malattia in lieve; moderata; e severa sulla base di parametri clinico-laboratoristici di routine: numero di evacuazioni, febbre, tachicardia, anemia e VES.⁸

Il *Disease Activity Index* (DAI), più indicato nelle coliti sinistre, è basato sulla frequenza delle evacuazioni, ematochezia, aspetto endoscopico della mucosa intestinale e valutazione globale.

Il più diffuso criterio di valutazione dell'*attività del MdC* è il Crohn's disease activity index (CDAI). Il CDAI si calcola (<http://igibdscores.com/it/info-cdai.html>) mediante l'uso di fattori matematici correttivi, sulla base dei seguenti parametri: numero di evacuazioni/die, dolore addominale, condizioni generali, manifestazioni extraintestinali e complicanze, uso di farmaci antidiarroici, presenza di massa addominale obiettivamente, ematocrito, peso corporeo.

Nella prassi clinica il MdC si classifica come quiescente nel paziente asintomatico; lieve-moderato nel paziente ambulatoriale; moderato-severo in caso di febbre, calo ponderale >10%, anemia moderata, distensione addominale, nausea o vomito; severo-fulminante in presenza di malattia steroide-dipendente, febbre elevata, anemia grave, vomito persistente, ostruzione intestinale, cachessia, ascesso.

Endoscopica

Sono poco usati nella prassi clinica indici per valutare l'attività endoscopica⁷ di malattia nella RCU quali l'*ulcerative colitis endoscopic index of severity* (UCEIS) e l'*ulcerative colitis colonoscopic index of severity* (UCCIS) che, a differenza di altri indici, hanno ricevuto formale validazione. È importante ricordare che la guarigione di mucosa accertata endoscopicamente si associa ad un minor rischio di recidive, ricovero, colectomia, cancerizzazione.

Per il MdC sono disponibili il CDEIS (*Crohn's disease endoscopic index of severity*) ed il SES-CD

(*Simple endoscopic score for Crohn's disease*). Il raggiungimento di una guarigione di mucosa (CDEIS=0 e SES-CD=0) si associa ad una riduzione delle recidive di malattia a breve termine, dei ricoveri e degli interventi chirurgici.

Stima del rischio di cancro nella RCU

Tiene conto di molteplici parametri quali: giovane età all'esordio della malattia, durata ed estensione della patologia, comorbidità (colangite sclerosante primitiva), anamnesi familiare di cancro coloretale sporadico, severità istologica della flogosi, presenza di ileite da reflusso (*backwash ileitis*).⁸

Trattamento

Il trattamento delle MICI in fase attiva si prefigge di indurre e mantenere la remissione nonché di gestire le complicanze.⁸

Nel MdC l'induzione della *remissione* deve essere perseguita con strategie terapeutiche differenziate a seconda di sede e natura della malattia (es.: malattia ileo-ciecale, colite di Crohn, malattia fistolizzante). L'armamentario disponibile a tale fine include: budesonide, 5-ASA, antibiotici (ciprofloxacina e metronidazolo), corticosteroidi, infliximab, adalimumab, chirurgia, il cui utilizzo prevede una progressiva gradualità d'impiego. Al fine di ottenere il *mantenimento* sono disponibili (nel paziente non operato): azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexate, infliximab, adalimumab. Nel paziente già sottoposto ad interventi chirurgici possono essere presi in considerazione 5-ASA, ornidazolo ed infliximab, pur con delle riserve relative alla loro efficacia.

Anche nella RCU l'induzione della *remissione* sarà perseguita con strategie differenziate in base all'estensione della malattia (es.: pancolite vs. colite sinistra o proctite isolata) utilizzando 5-ASA, sulfasalazina, beclometasone, corticosteroidi, infliximab, ciclosporina A, tacrolimus, riservando la chirurgia a casi selezionati. Il *mantenimento* si effettua con 5-ASA, sulfasalazina. L'impiego di azatioprina, 6MP ed Infliximab è riservato a soggetti che recidivano in 5-ASA orale o che sono catalogabili come steroide-dipendenti

MICI nell'anziano

Circa il 10-15% dei casi di MICI vengono diagnosticati in pazienti ultrasessantenni, con RCU>MdC. Nell'anziano una MICI è facilmente confusa con altre malattie più frequenti quali malattia diverticolare, colite ischemica o infettiva.⁹

Le caratteristiche cliniche delle MICI nell'anziano

sono generalmente simili a quelle di soggetti più giovani. Tuttavia i soggetti anziani con RCU tendono a manifestare più spesso sanguinamento rettale, mentre la frequenza di presentazione di dolore addominale, diarrea e manifestazioni extra-intestinali è inversamente proporzionale all'età. Il MdC nell'anziano mostra preferenziale localizzazione colica e decorso prevalentemente infiammatorio, scevro da complicanze. La RCU nell'ultrasessantenne tende ad avere estensione più limitata (proctite/colite sinistra). All'età si associano le infezioni che rendono conto di una significativa mortalità delle IBD nell'anziano.

Il trattamento delle MICI nell'anziano ricalca quello del giovane ma l'approccio terapeutico deve essere più prudente (*start low-go slow*). Il beneficio delle tiopurine negli anziani col MdC rimane discutibile. Le indicazioni per gli anti-TNF nell'anziano sono generalmente simili a quelle di pazienti più giovani, ma i pazienti anziani presentano minori tassi di risposta e più eventi avversi. Indicazioni e tecniche chirurgiche non differiscono e l'anastomosi ileale con pouch anale può essere efficace a condizione che il paziente abbia una buona funzione dello sfintere anale.

In conclusione le forme di MICI ad esordio precoce e tardivo, differendo tra loro per epidemiologia, clinica e storia naturale, sembrano rappresentare due entità distinte con un maggior ruolo della componente genetica in età pediatrica e della componente ambientale nell'anziano.

Take home messages

Restano da disegnare e condurre studi che rispondano al quesito *Qual è la frequenza delle MICI nei pazienti anziani ricoverati con insufficienza respiratoria acuta?*. Tuttavia alcuni dati di letteratura possono indirettamente suggerire una parziale risposta a tale domanda:

- *Frequenza delle MICI in anziani su popolazione generale* - In un recente lavoro, il Millennium Cohort Study, un ampio studio prospettico di oltre 200.000 militari americani ha mostrato che l'età più giovane (cioè essere nati nel 1980 o dopo) si associa ad un aumentato rischio di MdC ma ad un ridotto rischio di RCU (HR 2,07; HR 0,20, rispettivamente).¹⁰
- *Malattie respiratorie croniche e MICI sono associate* - Uno studio di popolazione condotto in Svezia su oltre 180.000 individui ha mostrato che pazienti con BPCO avevano un aumentato rischio sia per RCU (HR 1,83; 95% CI 1,61- 2,09) sia MdC (HR 2,72; 95% CI 2,33-3,18). Questi risultati suggeriscono che BPCO e MICI possano avere delle vie infiammatorie in comune, compresi alcuni polimorfismi dei geni che predispongono ad entrambe le patologie.¹¹ Non sono noti i meccanismi patogenetici sottesi a tale associazione anche

se può essere ipotizzato un aumento della permeabilità intestinale.¹²

Sulla base di quanto finora detto i *criteri minimi per sospettare la presenza di MICI nel paziente ospedalizzato* sono illustrati nei seguenti paragrafi (Figura 1).

Criteri anamnestici

- Familiarità per MICI;
- Pregressa diagnosi di MICI;
- Paziente in trattamento con farmaci impiegati nelle MICI: i) budesonide/altri corticosteroidi; ii) 5-ASA/sulfasalazina; iii) ciprofloxacina/metronidazolo; iv) infliximab/adalimumab;
- Uso cronico di farmaci antidiarroici.

Criteri clinici

- Dolore addominale;
- Alterazioni dell'alvo con/senza rettorragia;
- Sintomi sistemici altrimenti inspiegati (FUO);
- Massa addominale obiettivamente/evidenziata all'imaging;
- Patologia anrettale/perineale (fistole, ascessi);
- Complicanze extraintestinali: i) muscoloscheletriche; ii) dermatologiche; iii) del distretto testa-collo; iv) occhio; v) orecchio; vi) bocca; vii) vie aero-digestive superiori.

Coerentemente con quanto esposto finora i criteri minimi per confermare la presenza di MICI nel paziente ospedalizzato è necessaria la compatibilità dei criteri laboratoristici, endoscopici ed istologici di seguito elencati in un soggetto previa l'esclusione delle più frequenti diagnosi differenziali.

Criteri laboratoristici

- Elevati indici di flogosi;
- Piastrinosi;
- Anemia: i) carenziale microcitica sideropenica; ii) macrocitica da malassorbimento e/o; iii) normocitica da *chronic disorder*;
- Ipoalbuminemia;
- Alterati test epatici altrimenti inspiegati;
- Aumentata calprotectina fecale;
- Coproculture negative;
- Positività ASCA;
- Positività ANCA.^{3,7}

Criteri endoscopici

Distribuzione della flogosi mucosale: i) colica; ii) ileo-colica; iii) ileale.⁷

Criteri istologici

- RCU: i) severa distorsione dell'architettura delle cripte; ii) infiltrato infiammatorio diffuso transmu-

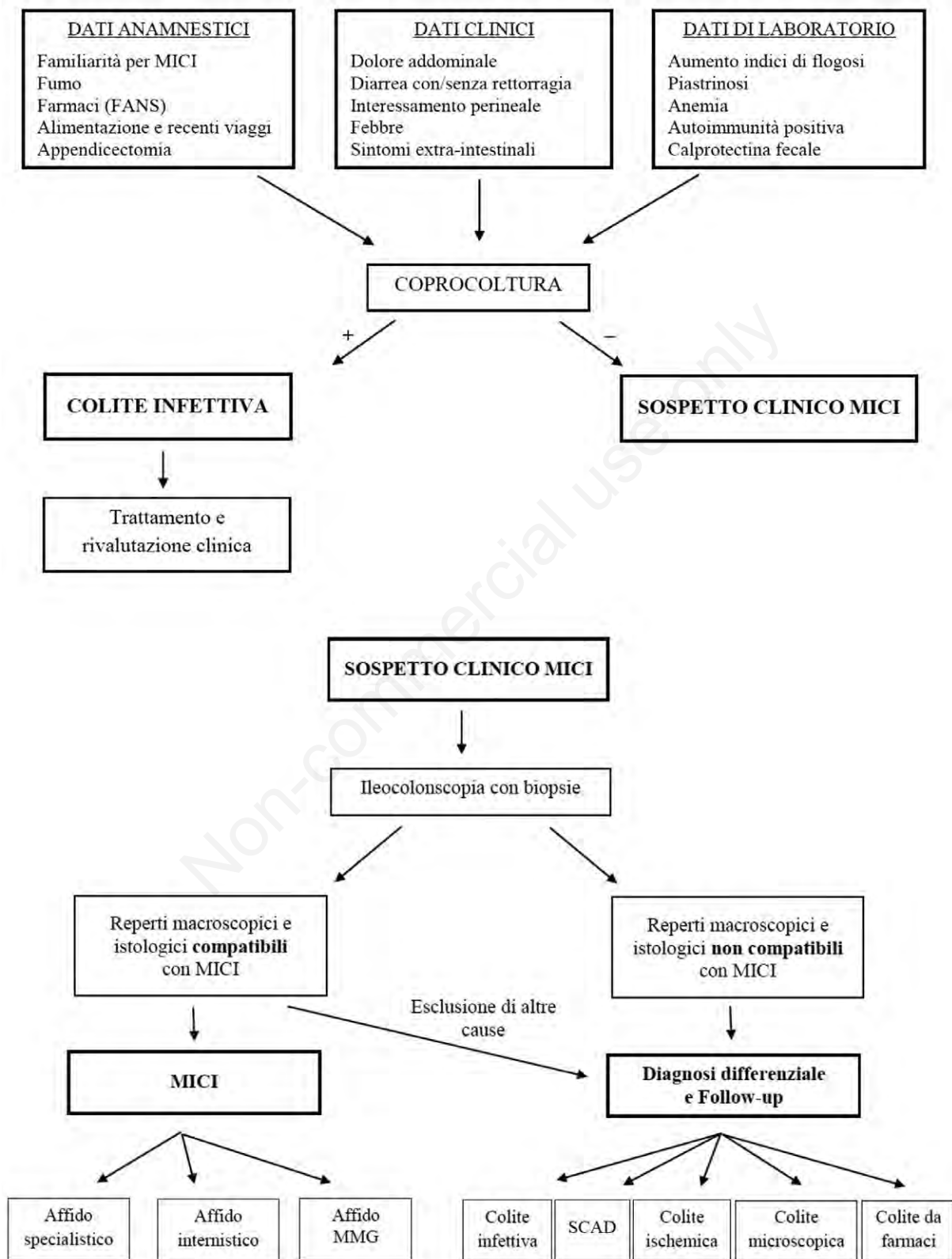


Figura 1. Algoritmo diagnostico.

cosale con plasmocitosi basale e ascessi criptici; iii) deplezione mucinica; iv) interessamento ileale assente.

- MdC: i) distorsione focale delle cripte; ii) infiltrato infiammatorio focale o *patchy* della lamina propria; iii) granuloma; iv) interessamento ileale frequente.^{2,3}

Gestione clinica

Infine, per quanto attiene alla gestione clinica:

- Necessitano di ospedalizzazione e il consulto multidisciplinare *IBD team* (endoscopista/gastroenterologo/radiologo/chirurgo):
 - i) una pancolite in fase acuta, clinicamente severa (generalmente una RCU) è un'emergenza medica che richiede un trattamento immediato con copertura antibiotica ad ampio spettro per via sistemica, cortisonica, supplementazioni nutrizionali (es. ferro, albumina, vitamine ecc.) allo scopo di stabilizzare il paziente;
 - ii) una malattia complicata (es. ostruzioni, perforazione, fistole ed ascessi).
- Sono gestibili ambulatoriamente: quadri di minor gravità clinica possono essere affrontati ambulatorialmente, possibilmente con l'ausilio dell'*IBD team*.
- Quando riaffidare il paziente al medico di medicina generale:
 - i) MICI, clinicamente stabili e di gravità lieve-moderata, che hanno un programma diagnostico-terapeutico ben definito nei tempi e nei metodi;
 - ii) MICI ben diagnosticate necessitano di una terapia ben definita e di un follow-up ben codificato, con parametri non-invasivi che il MMG può valutare autonomamente, riaffidando il paziente allo specialista in caso di steroido-dipendenza.

Bibliografia

1. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA* 2013;309:2150-8.
2. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2013;7:827-51.
3. Feakins RM; British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013;66:1005-26.
4. Fine S, Nee J, Thakuria P, et al. Ocular, auricular, and oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:3269-79.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
6. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571e607.
7. Annesse V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2013;7:982-1018.
8. Di Sabatino, Di Stefano, Corazza. Malattie del colon. In: Rugarli C, et al. *Medicina Interna Sistemica*. VII Edizione. Masson; 2015. pp 713-746.
9. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:459-77.
10. Porter CK, Welsh M, Riddle MS, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among participants of the Millennium Cohort: incidence, deployment-related risk factors, and antecedent episodes of infectious gastroenteritis *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1115-27.
11. Ekblom A, Brandt L, Granath F, et al. Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD. *Lung* 2008;186:167-72.
12. Sprooten RTM, Lenaerts K, Braeken DCW, et al. Increased small intestinal permeability during severe acute exacerbations of COPD. *Respiration* 2018;95:334-42.

Criteri minimi per la diagnosi di fragilità, disabilità e multimorbilità ed interventi generali per tutti i pazienti anziani multimorbidi (vaccinazioni, attività fisica/intellettuale, dieta, ecc.)

Raffaele Antonelli Incalzi, Claudio Pedone

Area di Geriatria, Università Campus Bio-Medico di Roma, Italia

Introduzione

Negli ultimi anni, la valutazione basata su presenza di fragilità, disabilità e multimorbilità è stata proposta come alternativa al semplice criterio anagrafico per individuare i pazienti geriatrici. Questa esigenza nasce dal fatto che l'invecchiamento è un processo con una estrema variabilità inter-individuale, e molto frequentemente persone con la stessa età anagrafica possono essere molto differenti per quanto attiene a stato funzionale e carico cumulativo delle patologie, e possono quindi richiedere un approccio totalmente diverso. Pur essendo correlati tra di loro, i concetti di fragilità, disabilità e multimorbilità sono condizioni non interdipendenti, nel senso che un soggetto può essere fragile senza essere disabile o senza avere multimorbilità, così un soggetto disabile può non essere anche fragile (es. in buone condizioni ma con amputazione traumatica di arto).

Definizioni e strumenti di misura

Per *fragilità* si intende una sindrome con diverse cause e fattori contribuenti caratterizzata da riduzione della forza e resistenza fisica e delle funzioni fisiologiche che aumenta il rischio di sviluppare dipendenza da altri o di morire.¹ Concettualmente, la si può considerare una riduzione della capacità omeostatica, che rende il soggetto meno capace di recuperare lo stato funzionale *quo ante* dopo perturbazioni dello stato di

salute fisica o psicologica, anche di lieve entità. A fronte di questa definizione teorica, non esiste una definizione operativa condivisa di fragilità. Gli strumenti a disposizione si possono dividere in tre tipologie:

- 1) *Strumenti basati sulla perdita di riserva fisiologica*. Lo strumento più comunemente usato in questo gruppo è il *frailty phenotype*, proposto originariamente da Fried *et al.*,² che prende in considerazione i seguenti fattori: i) perdita di peso non intenzionale ≥ 5 kg negli ultimi 6 mesi; ii) velocità del passo $< 20^{\circ}$ percentile della distribuzione sesso-specifica; iii) forza di prensione $< 20^{\circ}$ percentile della distribuzione sesso-specifica; iv) ridotta attività fisica; v) facile esauribilità. La presenza di 1 o 2 di questi fattori identifica una situazione di pre-fragilità, mentre la presenza di 3 o più fattori identifica i soggetti fragili.
- 2) *Strumenti basati sull'accumulo di deficit*. Lo strumento più comunemente usato in questo gruppo è il *frailty index*, originariamente proposto dal gruppo di Rockwood³ che si basa su una valutazione di 10 domini (stato cognitivo, umore, comunicazione, mobilità, equilibrio, problemi intestinali, problemi urologici, nutrizione, funzione fisica, problemi sociali) unita alla valutazione delle comorbilità. Il frailty index è espresso in una scala che va da 0 a 1, e permette di identificare 7 categorie con rischio crescente.
- 3) *Strumenti multidimensionali*. Questi strumenti prendono in considerazione non solo le funzioni fisiche compromesse o le patologie ma danno spazio anche a fattori contestuali, come ad esempio lo stato sociale o il reddito. Un esempio è il *Tilburg Frailty Indicator*, in cui vengono identificati fattori considerati *determinanti* della fragilità (età, sesso, educazione, reddito, stato di salute autovalutato dal paziente, presenza di > 1 patologia cronica, eventi traumatici recenti, soddisfazione con la collocazione abitativa) e fattori considerati come *componenti* della fragilità, suddivisi per la sfera fisica (es. disturbi dell'equilibrio, deficit sensoriali), psicologica (es. ansia/depressione) e sociale (es. solitudine, mancanza di caregiver).

Corrispondente: Raffaele Antonelli Incalzi, Area di Geriatria, Università Campus Bio-Medico di Roma, Via Alvaro del Portillo 21, 00128 Roma, Italia.
E-mail: r.antonelli@unicampus.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright R. Antonelli Incalzi e C. Pedone, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):75-78

Tutti gli strumenti presentati sopra sono associati con il rischio di declino funzionale o di morte. Nonostante ciò, la loro capacità discriminativa non è buona, in quanto, pur avendo un buon potere predittivo negativo, il loro potere predittivo positivo è in genere molto basso.⁴

La *disabilità* è definita come una limitazione nello svolgimento di compiti o ruoli socialmente definiti, all'interno di un ambiente socio-culturale e fisico.⁵ La disabilità è quindi una condizione eminentemente relazionale, ed una sua completa definizione richiede una valutazione della presenza di menomazioni (es. riduzione della funzione respiratoria, riduzione della performance cardiaca), dell'estrinsecarsi di queste menomazioni in limitazioni funzionali (es. incapacità a camminare 400 metri), ma anche dell'interazione di queste limitazioni funzionali con l'ambiente. Ad esempio, un paziente con scompenso cardiaco (menomazione) che ha difficoltà a percorrere 400 metri (limitazione funzionale), può essere o no disabile a seconda che l'ambiente in cui vive richieda o meno spostamenti di questa entità.

Menomazione e limitazione funzionale sono tra loro in una relazione non lineare, e da un punto di vista di approccio centrato sul paziente, è spesso più vantaggioso valutare la limitazione funzionale. Un'importanza centrale da questo punto di vista ha la velocità del passo, che può essere misurata su diverse distanze (più comunemente su 4 metri). In genere i normativi per la velocità del passo sono relativi ai quantili della popolazione di riferimento, in generale è comunemente usato un cut-off di 0,8 m/s. Un'altra scala comunemente utilizzata è la *Short Physical Performance Battery*, che oltre alla velocità del passo prende in considerazione il tempo necessario per alzarsi e sedersi 5 volte e l'equilibrio. Questa scala fornisce un punteggio massimo di 12 punti, un punteggio <9 è considerato fattore di rischio per progressione verso la disabilità. Gli strumenti più comunemente usati per la valutazione della disabilità sono:

- Attività basilari del vivere quotidiano (*basic activities of daily living*, BADL). È comunemente utilizzato, esplora 6 domini: vestirsi, usare il WC, effettuare spostamenti, curare l'igiene personale, mantenere la continenza, mangiare. Un limite è rappresentato dall'eterogeneità nella definizione di alcuni item (es. *spostamenti*) e nella assegnazione di punteggi a pazienti con svolgono le attività con aiuto; hanno inoltre una tendenza al *ceiling effect*;
- Indice di Barthel. Esplora 10 domini: mangiare, fare il bagno o la doccia, igiene personale, vestirsi, continenza urinaria e fecale, capacità di usare il WC, trasferimenti letto-poltrona, mobilità in piano, capacità di salire le scale. È meno soggetta al *ceiling effect* rispetto alle ADL ed è più

esplicita nel definire la parziale capacità nel dominio considerato;

- Attività strumenti del vivere quotidiano (*instrumental activities of daily living*, IADL). Questa scala ha una struttura simile a quella delle ADL e soffre delle stesse limitazioni. Esplora funzioni più complesse (es. cucinare);
- *Physical performance test* (PPT). Al contrario dei test riportati sopra, che si basano in larga parte su dati anamnestici, il PPT è un test obiettivo, in cui il paziente viene invitato a svolgere 9 attività comuni come mettersi e togliersi una giacca, raccogliere una moneta dal pavimento etc. Le prove sono cronometrate e ricevono un punteggio da 0 a 4 a seconda del tempo impiegato.

Per *multimorbilità* si intende, in generale, la coesistenza di più patologie croniche. Il concetto di *multimorbilità* si differenzia da quello di *comorbilità* perché quest'ultimo prevede che sia identificabile una patologia principale, a cui si associano malattie concomitanti alle quali implicitamente si dà un rilievo inferiore. Il più ovvio approccio alla quantificazione del peso globale delle patologie è la semplice conta delle diagnosi. Questo metodo, tuttavia, non rende conto del diverso peso che alcune diagnosi possono avere ai fini della sopravvivenza, per cui sono stati sviluppati diversi indici che pesano in qualche modo le patologie sulla base della loro prognosi o della loro gravità (si rimanda alla revisione di Huntley⁶ per una trattazione analitica degli strumenti). Un esempio di scala basata sulla prognosi associata alle patologie è l'indice di Charlson, che prende in considerazione diverse patologie (diabete, epatopatia, insufficienza renale, tumori solidi ecc.), assegnando a ciascuna un punteggio proporzionale al grado di associazione con la mortalità. Versioni successive all'originale hanno anche aggiunto un punteggio per l'età. Questo indice, tuttavia, è focalizzato su un singolo outcome (mortalità) e non sempre rispecchia la complessità clinica di un paziente con diverse patologie. Ad esempio, un paziente di 75 anni con bronchite cronica ostruttiva, scompenso cardiaco, deterioramento cognitivo, deficit della deambulazione e deficit sensoriali avrà lo stesso punteggio di un paziente di 60 anni con diabete mellito complicato da riduzione moderata della funzione renale. In ambito geriatrico, più comunemente usata è la *Cumulative Illness Rating Scale*, che indaga la presenza di patologie a livello di 14 differenti organi e sistemi (incluse le patologie psichiatriche), assegnando per ciascuno un punteggio da 0 (malattia assente) a 4 (patologia molto grave). Da questa scala si possono derivare 2 indici: l'indice di comorbilità (numero di sistemi con punteggio >2, escludendo le patologie psichiatriche) e l'indice di severità (punteggio medio nelle prime 13 categorie) (Tabella 1).

Approccio al paziente anziano con fragilità, multimorbilità, disabilità

La corretta gestione del paziente anziano con condizioni tipicamente geriatriche richiede una valutazione multidimensionale che indaghi non solo la dimensione fisica, ma anche quella psicologica, sociale, e relazionale. Questo approccio è evidentemente giustificato nella valutazione della disabilità, che abbiamo visto essere un concetto contestuale, ma anche e soprattutto nella gestione della multimorbilità. Basare la gestione del paziente con diverse patologie croniche semplicemente sul trattamento delle singole patologie, infatti, quasi inevitabilmente porta a regimi terapeutici ed interventi spesso futili, quando non dannosi.⁷ Un approccio razionale al paziente multimorbido richiede innanzitutto un cambiamento di paradigma che passi dalla cura orientata alle patologie alla cura orientata agli obiettivi. In questo secondo paradigma, le decisioni cliniche sono focalizzate primariamente sulle priorità e preferenze del paziente, che determinano la definizione degli esiti clinici rilevanti. Il trattamento è mirato ai fattori di rischio modificabili che contribuiscono alle condizioni cliniche che ostacolano il raggiungimento degli obiettivi del paziente, e obiettivo della cura sono i sintomi e le menomazioni, anche se non possono essere ascritti ad alcuna patologia.⁸

Le strategie di prevenzione - quasi invariabilmente secondaria o terziaria - si basano su interventi che rallentino il declino funzionale ed evitino eventi intercorrenti che solo raramente si risolvono con una restituzione allo stato quo ante. La prevenzione del declino fisico si basa essenzialmente su 3 pilastri: abolizione del fumo nei pazienti tabagisti, regolare attività fisica e dieta adeguata. Per quanto riguarda l'attività fisica, le evidenze suggeriscono che l'esercizio aero-

bico, tarato sulle capacità del singolo paziente, ed unito ad esercizi contro resistenza ed esercizi per la flessibilità muscolare, sia efficace nel ridurre il rischio di declino funzionale. Per quanto riguarda l'esercizio aerobico, sono raccomandati 30' al giorno per 5 giorni/settimana di esercizio di moderata intensità, oppure 20' al giorno per 3 giorni/settimana di esercizio vigoroso. L'intensità dell'esercizio è graduata su una scala da 0 (paziente a riposo) a 10 (massimo esercizio sostenibile dal paziente), in cui *moderato* è un punteggio di 5/6 con incremento della frequenza cardiaca a respiratoria. Gli esercizi contro resistenza dovrebbero essere svolti almeno 2 volte/settimana. Il peso da utilizzare dovrebbe consentire 10-15 ripetizioni dell'esercizio, e l'intensità dovrebbe essere da moderata ad alta (con punteggio 10 assegnato al massimo esercizio sostenibile dal gruppo muscolare in questione). Nei pazienti ad elevato rischio di caduta, sono efficaci anche esercizi sull'equilibrio.^{9,10} Per quanto attiene al declino cognitivo, le evidenze disponibili mostrano che esercizi mentali (generalmente con l'ausilio di un personal computer ed eseguiti in gruppo) sono efficaci nel migliorare lo stato cognitivo in pazienti anziani non deteriorati al baseline. Tuttavia, i dati sulla prevenzione di deterioramento cognitivo o demenza non sono sufficienti.¹¹

Le indicazioni dietetiche nel paziente anziano, salvo indicazioni specifiche derivanti da eventuali patologie concomitanti, non differiscono da quelle nel paziente giovane. È da notare che frequentemente pazienti anziani seguono diete volte alla riduzione del rischio cardiovascolare, la cui indicazione è però da valutare caso per caso, in quanto nelle fasce di età più avanzate fattori di rischio come gli elevati livelli di colesterolo o il sovrappeso non hanno la stessa importanza che rivestono nel paziente adulto. In generale,

Tabella 1. Definizioni e strumenti di misura.

	Definizione	Strumenti di misura più comuni
Fragilità	Sindrome multifattoriale caratterizzata da riduzione della forza e resistenza fisica e delle funzioni fisiologiche con aumento del rischio di dipendenza o di morte	<i>Frailty Phenotype</i> <i>Frailty Index</i> <i>Tilburg frailty indicator</i> Altri
Multimorbilità	Compresenza di più patologie croniche che contribuiscono a determinare le condizioni cliniche del paziente in maniera non gerarchica	Numero di patologie <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> Indice di Charlson
Disabilità	Limitazione nello svolgimento di compiti o ruoli socialmente definiti, all'interno di uno specifico ambiente socio-culturale e fisico, conseguente a menomazioni o limitazioni funzionali	Attività basilari del vivere quotidiano Attività strumentali del vivere quotidiano Indice di Barthel <i>Physical performance test</i>

Tabella 2. Interventi di prevenzione.

Fragilità	Dieta, esercizio fisico, prevenzione secondaria della complicità delle patologie croniche, riabilitazione
Multimorbilità	Prevenzione primaria delle patologie croniche, da iniziare in età giovane-adulta, prevenzione di eventi intercorrenti (es. vaccinazioni)
Disabilità	Esercizio fisico, prevenzione secondaria delle complicità delle patologie croniche, riabilitazione, utilizzo di ausili, prevenzione di eventi intercorrenti (es. vaccinazioni)

si consiglia un apporto calorico di circa 25-30 kcal per chilogrammo di peso corporeo ideale, con un apporto di proteine di circa 1 grammo/kg. Particolarmente importante la valutazione dell'apporto idrico, che deve essere almeno di 1 mL/kcal, ricordando però che nel paziente anziano è frequente una riduzione della capacità di concentrazione delle urine che porta a perdita di acqua libera, con conseguente aumento del fabbisogno idrico soprattutto nei mesi più caldi. Il fabbisogno di micronutrienti è generalmente considerato soddisfatto in pazienti che seguano una dieta adeguata in termini di macronutrienti. Tuttavia, nel paziente anziano sono frequenti deficit di vitamina D, acido folico e - meno spesso - vitamina B12, derivanti da vari fattori: scarso assorbimento, ridotto consumo di carne per difficoltà di masticazione, riduzione dell'esposizione ai raggi solari, ecc. Allo stato, le evidenze non consentono di consigliare integrazioni dietetiche a pazienti che abbiano una dieta adeguata.

La prevenzione di eventi intercorrenti si basa sulla prevenzione di eventi cerebrovascolari (es. terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale, terapia antiaggregante in prevenzione secondaria) e sulla prevenzione di eventi infettivi, in primis grazie alla vaccinazione. Nei pazienti anziani è raccomandata la vaccinazione anti-influenzale, da eseguirsi annualmente, e la vaccinazione anti-pneumococcica. Pur non essendoci evidenze univoche sulla periodicità con cui effettuare quest'ultima vaccinazione, nei pazienti anziani è generalmente raccomandato un richiamo ogni 5 anni. Infine, è da prendere in considerazione anche la vaccinazione contro l'*Herpes zoster*, che è stata anche inserita nel piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019 (Tabella 2).

Bibliografia

1. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392-7.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
3. Jones D, Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:465-71.
4. Costanzo L, Pedone C, Cesari M, et al. Clusters of functional domains to identify older persons at risk of disability. *Geriatr Gerontol Int* 2017 [Epub ahead of print].
5. Guralnik JM, Ferrucci L. Assessing the building blocks of function: utilizing measures of functional limitation. *Am J Prev Med* 2003;25:112-21.
6. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med* 2012;10:134-41.
7. Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-24.
8. Tinetti ME, Fried T. The end of the disease era. *Am J Med* 2004;116:179-85.
9. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1094-105.
10. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2387-96.
11. Butler M, McCreedy E, Nelson VA, et al. Does cognitive training prevent cognitive decline?: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018;168:63-8.

La politerapia del paziente anziano con comorbidità: problematiche in causa

Flavio Tangianu,¹ Roberto Nardi,² Giuliano Pinna,³ Antonio Sacchetta,⁴ Mauro Campanini⁵

¹Medicina Interna, Oristano; ²Medicina Interna, Bologna; ³già Primario di Medicina Interna, Asti; ⁴ORAS Cortina d'Ampezzo (BL); ⁵Medicina Interna 2, Dipartimento Medico, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italia

*Selezionare le priorità,
ritagliando la terapia sul singolo paziente,
tenendo conto delle co-morbidità,
è il dovere principale del medico internista.*

Introduzione

Per *co-morbidità* s'intende l'esistenza di qualsiasi evento patologico durante il decorso clinico di una determinata malattia *indice* (ad esempio, BPCO): tale concetto implica un ordine gerarchico tra patologia iniziale e condizioni contingenti. La *multi-morbidità*, invece, implica la presenza contemporanea, nello stesso individuo, di due o più condizioni morbose acute o croniche. Da uno studio finalizzato a misurare la qualità delle prescrizioni nella popolazione anziana del nostro paese, risulta che più di 1.300.000 individui (11,3%) ricevono una prescrizione contemporanea di 10 o più farmaci. Il gruppo di età più esposto a tale alto carico farmacologico è quello tra i 75 e gli 84 anni, con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci.¹ Il trattamento di molte malattie d'organo (cardiopatía ischemica, scompenso cardiaco, BPCO, ecc.) richiede di intervenire su più meccanismi fisiopatologici con dimostrati effetti sulla sopravvivenza, ma con aumentato rischio di reazioni avverse da e fra farmaci (dal 13% per 2 farmaci all'84% per 7 o più medicinali), nonché di ridotta aderenza alle terapie.² In effetti il tema della comorbidità multipla e della poli-terapia costituisce una vera e propria sfida per i medici nel terzo millennio.³ Da

tale *ridondanza prescrittiva* può derivare una prescrizione inappropriata dei farmaci, potenzialmente riferibile a errata, esagerata o insufficiente/mancata prescrizione (rispettivamente: *misprescribing*, *overprescribing* e *underprescribing*) (Tabella 1).⁴

L'impiego dei farmaci risulta qualitativamente corretto se corrisponde ad alcuni principi fondanti, ben descritti dall'*Australian National Medicines Policy* (NPS Medicine Wise, <http://www.nps.org.au/about-us/our-history>):⁵ i) *uso giudizioso*, selezionando saggiamente le opzioni a disposizione: i farmaci prescritti dovrebbero essere utilizzati solo se appropriati, considerando anche alternative non farmacologiche; ii) *uso appropriato*, scegliendo il farmaco più appropriato, tenendo conto della malattia in causa da trattare, i potenziali rischi, i benefici del trattamento, il dosaggio, la durata del trattamento e dei costi; iii) *uso sicuro*, utilizzando i farmaci di comprovata efficacia e sicurezza per ottenere i migliori risultati possibili: l'abuso, l'uso eccessivo o il sottoutilizzo dei farmaci dovrebbero essere ridotti al minimo; iv) *uso efficace*: i medicinali devono raggiungere gli obiettivi terapeutici realizzando espliciti risultati positivi.

La prescrizione *giudiziosa* della terapia è un pre-requisito per l'uso sicuro, appropriato e conveniente dei farmaci. Prima di decidere se un farmaco prescritto è appropriato, in particolare per un paziente anziano, devono essere considerati alcuni principi fondamentali (Tabella 2).

I *criteri di Beers* sono stati il primo set di indicatori espliciti di inappropriata prescrizione nel paziente anziano. Inizialmente elaborati nel 1991 negli USA,⁶ sono stati successivamente aggiornati.⁷ Comprendono 5 liste di farmaci a potenziale rischio di effetti indesiderati: i) farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive per la maggior parte degli anziani indipendentemente dalle loro condizioni cliniche; ii) farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche; iii) farmaci che devono essere utilizzati solo con estrema cautela; iv) combinazioni di farmaci associate a interazioni potenzialmente gravi negli anziani; v) farmaci che dovrebbero essere evitati o di cui sarebbe opportuno aggiustarne il dosaggio in

Corrispondente: Roberto Nardi, Medicina Interna, Bologna, Italia.

E-mail: nardidoc48@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Tangianu et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):79-90

caso di insufficienza renale. Per un approfondimento si rimanda al sito: <http://geriatricscareonline.org/ProductAbstract/americangeriatrics-society-updated-beers-criteria-for-potentially-inappropriate-medication-use-in-older-adults/CL001>.

Alcuni fattori correlati alle terapie farmacologiche condizionano fortemente i costi dell'assistenza:

- *Adesione a cambiamenti nello stile di vita:* Convincere i nostri pazienti a cambiare i comportamenti nello stile di vita è il modo migliore per ottenere maggiori benefici in termini di salute con una spesa sociale minima, come, ad esempio, nella riduzione dell'incidenza del diabete e dei danni del fumo.
- *Compliance e non aderenza alle prescrizioni di farmaci:* i) regimi farmacologici complessi possono essere fonte di confusione e determinare una scarsa aderenza alla terapia prescritta: in alcuni casi fino al 50% dei pazienti anziani può non assumere la terapia prevista; ii) la non aderenza alle cure, con i costi conseguenti, può comportare risultati negativi, quali riacutizzazioni di malattia e ricoveri ospedalieri indesiderati; iii) prescrizioni diverse dal solito o confezioni diverse da quelle abitualmente assunte dal paziente possono contribuire ad una scarsa aderenza ed errori, con possibili problemi di sicurezza e di efficacia; iv) ulteriori elementi importanti per la popolazione anziana sono dati dall'opportunità di dover ridurre le dosi di alcuni farmaci, per le modificate condizioni farmacocinetiche/farmacodinamiche, nonché di tener conto della possibile presenza di compromissione visiva e motoria (ad esempio, nella prescrizione di soluzioni in gocce) e di interazioni fra farmaci per la poli-terapia.
- *Sottoutilizzo dei farmaci equivalenti:* i) i farmaci generici sono ancora sottoutilizzati in Italia, con una conseguente mancata opportunità di ridurre ul-

teriormente i costi dell'assistenza sanitaria e per una *crescita sostenibile*; ii) è stato calcolato che se nel 2007 tutti i potenziali utenti avessero utilizzato farmaci equivalenti piuttosto che quelli *branded*, ne sarebbero conseguiti risparmi di circa 115 dollari (95% CI: 127-124 dollari) per persona all'anno, con un risparmio totale della società di 5,78 miliardi di dollari; iii) in Italia, in base alle stime di Nomisma, il risparmio pubblico ottenibile dall'implementazione d'impiego dei farmaci equivalenti potrebbe raggiungere oltre 1,1 miliardi di euro tra il 2015 e il 2020.

- *Compliance e aderenza ai farmaci equivalenti: un problema da gestire nella comunicazione con il paziente:* i) i farmaci equivalenti possono differire in alcune caratteristiche, quali colore o la forma della pillola, eccipienti, processi di fabbricazione. Le regole per definire la bio-equivalenza tra farmaci non considerano questi aspetti; ii) questi fattori possono influenzare negativamente l'aderenza alla terapia, soprattutto nei pazienti anziani che già assumono molti farmaci.
- *Sospensione intempestiva e impropria del trattamento:* l'aggiunta di nuovi farmaci non strettamente necessari può comportare il rischio di eliminazione da parte di un paziente non informato di altri medicinali essenziali (ad esempio diuretici o anticoagulanti), con possibili effetti negativi.
- *Reazioni avverse ai farmaci (adverse drug reactions-ADRs):* i) le ADR causano un ricovero ospedaliero per circa il 6,5% delle ammissioni in ospedale, con una durata di degenza media 8 giorni ed un costo annuo calcolato in 706 milioni di euro; ii) il fattore più importante di rischio di ricovero in ospedale dovuto ad ADR è dato dal numero di farmaci che sono stati assunti
- *Le prescrizioni 'a cascata':* la poli-terapia aumenta

Tabella 1. *Misprescribing, overprescribing e underprescribing.*

<i>Misprescribing</i>	Prescrizione di un farmaco che aumenta significativamente il rischio di una reazione avversa. Esso comprende: <ul style="list-style-type: none"> - La prescrizione di dosi, intervalli, modalità e via di somministrazione o durata del trattamento errati; - L'uso di farmaci che possono causare effetti clinicamente significativi indesiderati o interazioni tra diversi farmaci o tra il farmaco impiegato e lo stato patologico del paziente, per cui dovrebbero essere considerate alternative più sicure, ma ugualmente efficaci.
<i>Overprescribing</i>	Prescrizione di farmaci per i quali non esiste alcuna chiara indicazione clinica.
<i>Underprescribing</i>	Sottoutilizzo o omissione di farmaci potenzialmente benefici che sono clinicamente indicati per il trattamento o la prevenzione di una malattia.

Fonte:⁴

la possibilità di *prescrivere a cascata*, quando una ADR viene interpretata erroneamente come una nuova condizione medica intercorrente, per la quale viene impropriamente prescritta un'ulteriore terapia farmacologica.

- *Troppi medici prescrittori*: i) se vengono fatte molteplici prescrizioni da parte dei diversi medici che seguono in diverse occasioni il paziente è possibile che vengano prescritti farmaci tra loro incompatibili, se non ripetuti; ii) l'introduzione di nuovi farmaci da parte di altri sub-specialisti, senza la supervisione del medico di medicina generale o senza esercitare la riconciliazione terapeutica può

portare a pericolose sovrapposizioni; iii) lo spreco che deriva da questa incongruenza è stato stimato pari al 6-10% sul totale costi di prescrizione

- *Riconciliazione terapeutica*: la riconciliazione terapeutica è il processo che confronta la lista dei farmaci assunti dal paziente (ricognizione) con quella che dovrebbe essere somministrata in quella particolare circostanza. Questo comportamento permette di decidere la terapia giusta da prescrivere.
- *I farmaci conservati in casa*: soprattutto a seguito di recenti cambiamenti della terapia, è comune per le persone anziane e le loro famiglie conservare in casa una scorta di farmaci e continuare a prendere

Tabella 2. Decidere se un farmaco prescritto è appropriato: considerazioni e quesiti generali.

Considerazioni	Quesiti
<ul style="list-style-type: none"> • Ragionare oltre i farmaci, considerando la terapia non farmacologica, le cause sottese potenzialmente trattabili e la prevenzione • Rinviare ogni trattamento farmacologico non immediatamente necessario • Fare attenzione all'impiego di farmaci di non comprovata efficacia e dei nuovi farmaci • Essere scettici sui farmaci che hanno evidenziato risultati surrogati • Considerare i possibili <i>bias</i> di pubblicazione sugli esiti dei <i>trials</i> clinici • Iniziare il trattamento con un solo nuovo farmaco alla volta • Bilanciare i rischi potenziali di un farmaco rispetto ai suoi benefici • Negli anziani: cominciare la terapia lentamente, andare piano, controllare molto attentamente • Mantenere una vigilanza attiva sugli effetti indesiderati della terapia farmacologica • Essere consapevoli delle sindromi da sospensione della terapia • Educare i pazienti a riconoscere le reazioni avverse • Evitare le terapie in assenza di indicazioni provate • Concordare il trattamento con i pazienti secondo un programma condiviso • Considerare la non aderenza prima di aggiungere farmaci nuovi • Sospendere la terapia risultata non necessaria dopo la riconciliazione terapeutica • Ascoltare e rispettare le opinioni del paziente circa l'uso di farmaci • Interrompere il trattamento se questo è di limitata utilità: ad esempio, alcuni farmaci per la prevenzione non dovrebbero essere impiegati nei pazienti molto fragili e nel fine della loro vita 	<ul style="list-style-type: none"> • Il farmaco è realmente necessario? • Sono disponibili farmaci equivalenti? • Ci sono sovrapposizioni inutili nella terapia in corso? • Le dosi giornaliere, la frequenza e l'intervallo delle somministrazioni sono compatibili con le caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche del farmaco? • Le dosi giornaliere, la frequenza e l'intervallo delle somministrazioni sono compatibili con le caratteristiche del paziente, le comorbidità e potenziali interazioni tra farmaci? • La terapia prescritta è <i>on/off label</i>? • La terapia prescritta è congruente con le linee guida più aggiornate sul problema da trattare? • La terapia prescritta è compatibile con le politiche locali finalizzate ad una buona pratica clinica? • Il farmaco prescritto è quello più vantaggioso dal punto di vista economico? • Nel trattamento sono stati omessi o tralasciati farmaci effettivamente necessari per una malattia ancora attiva? • Nel trattamento dei pazienti siamo sicuri che la terapia prescritta (a volte molto costosa) sia adeguata alle caratteristiche del paziente, in base ad un giudizio multidimensionale di <i>robustezza (fitness)</i> o <i>fragilità (frailty)</i> dell'ammalato, nonché ad un'adeguata stratificazione prognostica? • Quale valore aggiunto, clinicamente significativo, può offrire il farmaco prescritto? - gli <i>end points</i> dei trattamenti dovrebbero essere basati non solamente sulla valutazione della significatività statistica dei trial clinici, ma anche sulla minima differenza clinicamente significativa che rende ragionevole e clinicamente accettabile l'implementazione e l'impiego nella pratica clinica dei farmaci proposti, soprattutto quando questi sono molto costosi

vecchi farmaci insieme a quelli nuovi, con rischio di confusione e di assumere medicinali scaduti in assenza di supervisione.

- *Farmaci 'me too'*: i) i farmaci 'me too' possono essere definiti come medicinali chimicamente correlati al prototipo o con identico meccanismo di azione; ii) questi farmaci (chiamati anche *follow-on*) in gran parte duplicano l'azione di farmaci già esistenti. Essi mostrano, tuttavia, alcune limitazioni: non presentano nessun vantaggio rispetto ai farmaci già disponibili, riducono l'incentivazione alla ricerca di vere innovazioni, mostrano un inaccettabile rapporto rischio/beneficio e, in quanto più costosi, utilizzano più risorse aumentando la spesa sanitaria; iii) i farmaci 'me too', dovrebbero sempre essere prescritti in ragione di un esplicito valore aggiunto rispetto ai farmaci di riferimento già consolidati.

Co-morbilità, poli-terapia ed interazioni fra farmaci: il caso della BPCO

Al momento della dimissione dal reparto di Medicina Interna, nella fase della prescrizione terapeutica, è necessario prestare molta attenzione alle co-morbilità esistenti e alle possibili interazioni fra farmaci correlate alle molteplici malattie coesistenti e alla poli-terapia, allo scopo di evitare eventi avversi indesiderabili.⁸⁻¹¹ In molte linee guida il problema delle interazioni tra farmaci risulta ampiamente sottovalutato.^{12,13} Le co-morbilità più frequenti da considerare nella bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono quelle cardiovascolari, quali scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, aritmie, arteriopatia periferica, ipertensione arteriosa, quelle metaboliche, quali sindrome metabolica, diabete mellito ed osteoporosi, quelle respiratorie, quali bronchiectasie, sindrome delle apnee notturne e la fibrosi polmonare. Rilevanti inoltre sono ansia e depressione e reflusso gastro-esofageo, nonché il cancro del polmone, per il comune fattore di rischio fumo e di grande rilevanza prognostica la sarcopenia, che accomuna la cronicità respiratoria a quella cardiaca.¹⁴⁻¹⁶ Un tema ancora oggetto di dibattito è se il nuovo impiego di broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (*LAMA-Long-acting muscarinic antagonists*-anticolinergici a lunga durata d'azione e *LABA-long-acting β_2 -agonists*-beta₂ antagonisti a lunga durata d'azione) possa, nel breve termine di 1 mese, essere associato ad un aumentato rischio di eventi CV maggiori in pazienti con BPCO.¹⁷

Alcune delle possibili reciproche interazioni fra farmaci e malattie concomitanti nella BPCO sono riportate nella Tabella 3.¹⁸

Diversi farmaci, anche se non direttamente in grado di agire sulla BPCO, possono comunque influenzarne la traiettoria di malattia agendo su un sub-

strato polmonare più suscettibile rispetto al polmone sano, concorrendo a peggiorare il quadro di insufficienza respiratoria sia a breve (sintomatologia acuta) che a lungo termine (ulteriore alterazione della struttura anatomica) attraverso meccanismi fisiopatologici che per la maggior parte rimangono ancora parzialmente conosciuti. Questi trattamenti si rendono necessari in patologie che spesso sono correlate alla BPCO sia quando questa è la patologia *indice* sia quando fa parte del corollario di altre patologie *indice* come ad esempio quelle neoplastiche, cardiovascolari e renali. I farmaci elencati nella Tabella 4 causano danni anatomico-funzionali attraverso diversi meccanismi: danno ossidativo (ad esempio, nitrofurantoina), effetto citotossico diretto sulle cellule endoteliali dei capillari alveolari da parte di farmaci citotossici (aggravato da insulti da ossidanti), alterato turnover dei fosfolipidi intracellulare con deposito all'interno delle cellule da parte di farmaci anfifilici (amiodarone), danno immuno-mediato, mediatori di tossicità polmonare, reattività delle vie aeree, edema polmonare non cardiogeno, emorragia parenchimale, depressione dei centri respiratori e aumento della rigidità della muscolatura toracica.¹⁹⁻²¹ Nella Tabella 5²²⁻⁵³ sono indicati alcuni dei farmaci che possono aggravare la BPCO fino ad indurre un'insufficienza respiratoria acuta con i meccanismi precedentemente indicati. Per un approfondimento di merito ed una ricerca mirata dei possibili farmaci che possono essere coinvolti nella tossicità polmonare si rimanda all'interessante sito *The Drug-Induced Respiratory Disease Website* di Philippe Camus (<http://www.pneumotox.com/>).

Le associazioni precostituite tra farmaci sono utili nei pazienti con co-morbilità multiple?

Se è ormai ben consolidata l'utilità delle associazioni terapeutiche precostituite nel trattamento delle BPCO, rimane sempre qualche incertezza se il loro uso sia raccomandabile *ab initio* in tutti i pazienti o se sia preferibile, in pazienti con co-morbilità, ritagliare la terapia nel singolo paziente, allo scopo di meglio controllare le interferenze con le altre patologie e terapie, per poi procedere all'associazione precostituita in un secondo momento. In alcuni Paesi le associazioni predefinite di farmaci sono utilizzate per garantire l'equità delle cure alla popolazione, con costi ridotti. Nella terapia antiretrovirale dell'HIV le combinazioni a dose fisse di diversi principi attivi sembrano preferibili soprattutto in soggetti a rischio di tossicità renale e ossea. Un dato evidente è quello che le combinazioni di farmaci a dosi fisse migliorano l'aderenza alla terapia prescritta, con riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere.⁵⁴ In alcuni casi, ad esempio nell'iperten-

Tabella 3. Politerapia e comorbidità nella BPCO: alcune possibili reciproche interazioni tra farmaci e malattie concomitanti.

Farmaco	Malattia coesistente alla BPCO	Possibili interazioni con	Conseguenze indesiderate	Raccomandazioni*
<p>Beta2 agonisti <i>Beta2agonisti a breve durata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenoterolo - Levalbuterolo • Salbutamolo (albuterolo) • Terbutalina <p><i>Beta2agonisti a lunga durata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Formoterolo • Salmeterolo • Vilanterolo • Indacaterolo • Olodaterolo 	<p>Scompenso cardiaco fibrillazione atriale, aritmie ipercinetiche, ipopotassiemia, iperaldosteronismo</p>	<p>Xantine, corticosteroidi, diuretici, digossina, amiodarone</p>	<p>Effetti cardio-vascolari: aritmie, palpitazioni, tachicardia (meno frequenti con le preparazioni inalatorie)</p>	<p>C Monitoraggio clinico, dell'ECG e della potassiemia</p>
<p><i>Beta2 agonisti a breve ed a lunga durata di azione</i></p>		<p>Beta-bloccanti</p>	<p>Un'interazione negativa è stata (non sempre appropriatamente) molto enfatizzata, tanto da scoraggiare l'impiego di beta-bloccanti in paziente trattati con beta-agonisti.</p>	<p>C Impiego di beta-bloccanti cardio-selettivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acebutololo • atenololo • bisoprololo • nebivololo • metoprololo <p>con monitoraggio del paziente</p> <p>C</p>
<p>Anticolinergici <i>Anticolinergici a breve durata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o Ipratropio o Oxitropio <p><i>Anticolinergici a lunga durata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiotropio - Glicopirronio - Aclidinio - Umeclidinium 	<p>Ipertrofia prostatica benigna, stipsi cronica, demenza, glaucoma ad angolo acuto, m. di Parkinson</p>	<p>Aloperidolo, amantadina, amitriptilina, baclofen, biperiden, carbamazepina, clorpromazina, colchicina, furosemide, loperamide, olanzepina, paroxetina, prometazina, quetiapina</p>	<p>Aumentati effetti anticolinergici, secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, alterata accomodazione visiva, cicloplegia, ipertensione oculare fino al glaucoma acuto o aggravamento del glaucoma, accentuazione della stitichezza, confusione mentale, vertigini, sincope, sonnolenza, letargia e, specie nel paziente anziano, irritabilità, discinesie precoci e tardive, insonnia</p>	<p>C</p>
<p><i>Metilxantine</i></p>	<p>Insufficienza epatica, scompenso cardiaco</p>		<p>Possibile aumento dell'emivita, con effetti tossici</p>	<p>C</p>
<p><i>Teofillina</i></p>	<p>*</p>	<p>Cimetidina, chinolonici, eritromicina, lincosamidi, fluvoxamina e contraccettivi, barbiturici, imidazolici, allopurinolo, fenitoina</p>	<p>Aumentata emivita con possibile anoressia, nausea, vomito, insonnia, agitazione, palpitazioni, ipotensione, aritmie, convulsioni</p> <p>Aumenta la clearance della teofillina</p>	<p>C Monitoraggio terapeutico; usare particolare cautela nell'impiego della teofillina nei pazienti più anziani per le differenze della farmacocinetica, l'eventualità di altre patologie, l'uso di altri farmaci</p>
<p><i>Diprofillina (difillina)</i></p>		<p>Carvedilolo, metoprololo Salmeterolo</p>	<p>Ridotti effetti dei beta-bloccanti Accentuazione degli effetti cardio-vascolari (tachicardia, cardiopalmo, ipertensione arteriosa); aumentata propensione all'ipotassiemia</p>	<p>Diminuzione dell'effetto</p>

Continua nella pagina seguente

Tabella 3. Segue dalla pagina precedente

Farmaco	Malattia coesistente alla BPCO	Possibili interazioni con	Conseguenze indesiderate	Raccomandazioni*
<i>Doxifillina</i>	Ulcera peptica Convulsioni Aritmie Ipertiroidismo	Allopurinolo, fenitoina e anticonvulsivanti, propranololo, cimetidina, ciprofloxacina, salbutamolo	Fenitoina diminuzione emivita Allopurinolo propranololo Cimetidina aumento emivita	C Aumento del dosaggio C Diminuzione del dosaggio
<i>Corticosteroidi inalatori</i> • Budesonide • Beclometasone • Flunisolide • Fluticasone propionato • Fluticasone furato	Polmonite Osteoporosi	Antibioticoterapia Bifosfonati, calcio, vitamina D	Peggioramento dell'infezione polmonare effetti locali: candidosi oro-faringea, disfonia, tosse	C C Essere consapevoli del rischio potenziale di sviluppare osteoporosi e altri effetti collaterali in pazienti trattati con dosi massicce di corticosteroidi inalatori (soprattutto in presenza di altri fattori di rischio) Si dovrebbero valutare i rischi insieme ai pazienti
<i>Corticosteroidi per os</i>	Diabete mellito Scompenso cardiaco Ulcera peptica, dispepsia, reflusso gastro-esofageo Malnutrizione, sarcopenia, osteoporosi Obesità Infezioni	Terapia antidiabetica Terapia in corso per scompenso di cuore Antiacidi, antagonisti dei recettori H2, inibitori della pompa protonica (PPI) Bifosfonati, calcio, vitamina D	Resistenza insulinica, scompenso glicometabolico Slatentizzazione o aggravamento di una condizione d'insufficienza cardiaca Aggravamento dei sintomi, complicanze legate all'ulcera Ulteriore riduzione della forza muscolare, aggravamento della steroid-induced osteoporosis (SIOP), fratture Aumento del peso corporeo Facilitazione/riacutizzazione di infezioni (anche latenti, ad esempio: TBC)	C-D
<i>Inibitori della PDE4</i> Roflumilast		Fenobarbital, carbamezapina, fenitoina, induttori enzimatici del citocromo P450), teofillina meccanismo simile	Riduzione dell'efficacia terapeutica	X Associazione non raccomandata Insufficienza epatica moderata grave Depressione grave
<i>Mucolitici-antiossidanti</i> Acetilcisteina Ambroxolo Sobrelolo Carbocisteina Bromexina	Bronchiti riacutizzate	Acetilcisteina, betalattamici Ambroxolo, sobrelolo, betalattamici	Inattivazione dell'antibiotico Aumenta la concentrazione dell'antibiotico	X Se asma: acetilcisteina controindicata Tutti controindicati in gravidanza, allattamento ed ulcera duodenale

Continua nella pagina seguente

Tabella 3. Segue dalla pagina precedente

Farmaco	Malattia coesistente alla BPCO	Possibili interazioni con	Conseguenze indesiderate	Raccomandazioni*
Antibiotici Eritromicina Claritromicina Amoxicillina Cefalosporine Fluorochinolonici Doxiciclina Aminoglicosidi	Infezioni	Statine Warfarin Metotrexate Antidiabetici orali	Danni renali da rabdomiolisi Rischi di sanguinamento Aumento delle concentrazioni ematiche di M Incompatibilità, fluorochinolonici, iperipoglicemia	X Controindicati macrolidi + statine; se necessari, eventualmente utilizzare azitromicina C Cautela e monitoraggio X Controindicato C Cautela
Leucotrieni montelukast	Asma	Fenobarbital, carbamezapina, fenitoina, induttori enzimatici del citocromo P450, teofillina meccanismo simile	Il fenobarbitale riduce del 40% il valore di AUC del montelukast	X Associazione non raccomandata

*Legenda:¹⁸

C: monitoraggio del paziente. I farmaci possono interagire tra loro in modo clinicamente significativo, ma i benefici dell'uso concomitante dei medicamenti indicati superano di solito i rischi. In alcuni casi è necessario intervenire sulle dosi dei farmaci.

D: Considerare un cambiamento della terapia. I farmaci possono interagire tra loro in modo clinicamente significativo e tale da indurre a verificare se i benefici della terapia concomitante superino i rischi. E' necessario ridurre al minimo la tossicità risultante dall'uso concomitante dei medicamenti prescritti, con un monitoraggio intensivo, fino alla scelta di agenti alternativi.

X: Evitare la combinazione di tali farmaci. Gli agenti specificati possono interagire tra loro fino a determinare rischi prevalenti sui benefici. L'associazione di questi farmaci è generalmente considerata controindicata.

sione arteriosa, le *fixed combinations* di ACE-inibitori e calcio-antagonisti e/o diuretici appaiono dotate di una più rapida ed efficace utilità terapeutica.^{55,56} D'altro canto le associazioni precostituite di farmaci possono aumentare il rischio di effetti indesiderati. Nella BPCO la tendenza, anche delle linee guida GOLD,⁵⁷ è di iniziare con le associazioni precostituite, soprattutto per ottenere un miglioramento più rapido e una migliore compliance da parte di pazienti spesso in politerapia. Purtroppo gli studi tendono a confrontare le varie associazioni (duplice terapia con o senza corticosteroidi vs mono triplice terapia),^{58,59} ma gli *end point* si basano sulla gravità della BPCO, sul numero di esacerbazioni, sull'effetto sulla FEV₁, senza mettere a confronto pazienti con pluripatologie. Nello studio

TRIBUTE la pressione arteriosa viene misurata prima della dose e 10 minuti dopo la dose ad ogni visita e con dati elettrocardiografici catturati pre-dose al *baseline* e 25-52 settimane; il tasso di complicazioni cardiache è rassicurante nei pazienti in duplice o triplice terapia, ma nella selezione dei pazienti non si pone mai l'accento sulle pluripatologie e le comorbidità (limite comune a tutti i trial, che tendono a selezionare i pazienti escludendo quelli del *mondo reale*). In sostanza il medico internista può decidere di utilizzare, quando possibile e in situazioni clinicamente stabili, combinazioni a dosi fisse di farmaci, allo scopo di semplificare ed ottimizzare il trattamento. Senza rinunciare mai però, alla possibilità di adattare individualmente la terapia.

Tabella 4. Farmaci e sostanze con possibili effetti tossici polmonari.^{26,27}

Condizione	Farmaco o agente
Asma	Aspirina, β -bloccanti (p. es., timololo), cocaina, dipiridamolo, idrocortisone EV (raramente in pazienti con asma sensibili all'aspirina), IL-2, metilfenidato, nitrofurantoina, protamina, sulfasalazina, alcaloidi della vinca (con mitomicina-C)
Polmonite organizzante	Amiodarone, bleomicina, cocaina, ciclofosfamide, metotrexato, minociclina, mitomicina-C, penicillamina, sulfasalazina, tetraciclina
Polmonite da ipersensibilità	Azatioprina e 6-mercaptopurina, busulfano, fluoxetina, irradiazione
Polmonite interstiziale o fibrosi	Amfotericina B, bleomicina, busulfano, carbamazepina, clorambucile, cocaina, ciclofosfamide, difenilidantoina, flecainide, eroina, melfalano, metadone, metotrexato, metilfenidato, metisergide, olio minerale (attraverso la microaspirazione cronica) nitrofurantoina, nitrosuree, procarbazine, silicone (iniezione SC), tocinide, alcaloidi della vinca (con mitomicina-C)
Edema polmonare non cardiogeno	β -mimetici (p. es., terbutalina, ritodrina), clordiazepossido, cocaina, citarabina, olio etiodizzato (EV, e per microaspirazioni cronica), gemcitabina, eroina, idroclorotiazide, metadone, mitomicina-C, fenotiazine, protamina, sulfasalazina, tocolitici, antidepressivi triciclici, anti-tumor necrosis factor (TNF), alcaloidi della vinca (con mitomicina-C)
Emorragia parenchimale	Anticoagulanti, azatioprina più 6-mercaptopurina, cocaina, olio minerale (per microaspirazione cronica), nitrofurantoina, radiazioni
Versamento pleurico	Amiodarone, anticoagulanti, bleomicina, bromocriptina, busulfano, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, IL-2, metotrexato, metilsergide, mitomicina C, nitrofurantoina, acido para-aminosalicilico, procarbazine, irradiazioni, agenti tocolitici
Infiltrato polmonare con eosinofilia	Amiodarone, amfotericina B, bleomicina, carbamazepina, difenilidantoina, etambutolo, etoposide, fattore stimolante le colonie granulocito-macrofagiche, isoniazide, metotrexato, minociclina, mitomicina-C, nitrofurantoina, acido para-aminosalicilico, procarbazine, radiazione, sulfasalazina, sulfamidici, tetraciclina, trazodone
Malattia polmonare interstiziale farmaco-indotta (<i>drug-induced interstitial lung disease</i> , DILD)	Chemioterapici (metotrexate, ciclofosfamide, bleomicina), antibiotici (amfotericina B, isoniazide, nitrofurantoina, sulfasalazina), antinfiammatori (ASA, FANS, Sali d'oro, penicillamina) biologici (etanercept, infliximab, adalimumab, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, rituximab, trastuzumab, antagonisti del TNF- α), antiaritmici (amiodarone, beta-bloccanti, flecainide, procainamide, tocinide), cardio-vascolari (ACE-inibitori, anticoagulanti, idroclorotiazide, statine), agenti vari (bromocriptina, metisergide, carbamazepina, fenitoina, sirolimus)
Malattia vascolare polmonare	Sostanze anoressizzanti (p. es., dexfenfuramina, fenfluramina, fentermina), busulfano, cocaina, eroina, metadone, metilfenidato, nitrosuree, irradiazioni

Conclusioni

Le linee guida di riferimento cui i medici oggi sono chiamati a corrispondere riguardano di solito la gestione di una singola patologia, in base a studi clinici che escludono di fatto pazienti *reali* con malattie croniche multiple, senza considerare le co-morbilità.⁶⁰ E' invece necessario un approccio integrato e multidimensionale,⁶¹ che, tenendo conto delle varie indicazioni di più linee guida riguardo a singole patologie, possa farsi carico in maniera personalizzata dei pazienti complessi, individuando gli accertamenti e le terapie realmente necessari.⁶² La complessità non può essere affrontata semplicemente facendo lievitare il numero dei farmaci da assumere.⁶³ In un'epoca molto attenta all'impiego appropriato delle risorse, la *pre-*

venzione quaternaria considera tutte le misure adottate per prevenire, ridurre e/o alleviare gli eventi indesiderati causati da attività sanitarie, in grado, di fatto, di produrre non solamente benefici, ma anche danni, ad esempio per attività mediche inutili o con l'impiego inappropriato di misure di prevenzione di non comprovata efficacia. In sostanza un'efficace *protezione di cura* rivolta ai nostri assistiti in Medicina Interna dovrebbe considerare anche i pazienti a rischio di danno iatrogeno farmaco-dipendente, allo scopo di proporre trattamenti non ridondanti, evitando interazioni indesiderate fra diversi medicinali, non contrastanti con il contesto clinico e le co-morbilità coesistenti.⁶⁴ Selezionare le priorità, ritagliando la terapia sul singolo paziente è il dovere principale del medico internista.

Tabella 5. Farmaci che possono aggravare la BPCO fino ad indurre un'insufficienza respiratoria acuta.²²⁻⁵³

Farmaco	Classe farmacologica	Patologie correlate alla BPCO	Effetti a livello polmonare
Bicalutamide, flutamide, nilutamide	Anti-androgeni	Carcinoma prostatico	Pneumopatia interstiziale
Clorambucile, busulfano, bleomicina, ciclofosfamide, carmustina, melfalan, procarbazine, gemcitabina	Chemioterapici alchilanti, antimetaboliti, antibiotici, nitrosuree	Neoplasie	Danno interstiziale con evoluzione fino a fibrosi polmonare
N-acetil-cisteina	Mucolitico	Affezioni delle prime vie aeree, otiti, sinusiti	Broncospasmo
Imatinib, inibitori tirosin-kinasi	Chemioterapici	Leucemia mieloide cronica	Versamento pleurico
Methotrexate, azatioprina, citosina arabinoside	Antinfiammatorio, immunosoppressore	Psoriasi, artrite reumatoide, spondilite anchilosante	Danno polmonare acuto da infiltrazione eosinofila con edema polmonare, tosse secca, febbre elevata e suscettibilità ad infezioni virali e batteriche del polmone
Nitrofurantoina	Antibiotico	Infezione delle vie urinarie	Pneumopatia acuta (reazione acuta), pneumopatia interstiziale con eosinofilia periferica che può evolvere in fibrosi polmonare, tosse e suscettibilità alle infezioni
Sulfasalazina	Antibiotico	Retto-colite ulcerosa	Tosse e dispnea con infiltrati ai lobi superiori e/o quadri interstiziali diffusi
Polimixina	Antibiotico	Infezioni	Iperreattività delle vie aeree
Eroina	-	Abuso	Edema polmonare non cardiogeno, con atelettasia ed emorragia alveolare
Metadone	-	Abuso Disintossicazione da eroina	Edema polmonare non cardiogeno con emorragia alveolare
Amiodarone	Antiarritmico	Fibrillazione atriale, prevenzione tachiaritmie ventricolari	Polmonite interstiziale con evoluzione a fibrosi polmonare
Protamina	Antagonista eparina	Sovra-dosaggio di eparina, emorragie da eparina	Edema polmonare non cardiogeno e broncospasmo
Propranololo, timololo, nadololo, carvedilolo, labetalolo, tocinide	Betabloccanti non selettivi	Ipertensione arteriosa, varici esofagee, ipertiroidismo, crisi ipertensive, fibrillazione atriale, glaucoma, antiarritmici	Broncospasmo (nella BPCO a genesi asmatica)
Salicilati E acido, acetilsalicilico	Antinfiammatori, antiaggreganti	Arteriopatia periferica, ictus trombotico, cardiopatia ischemica	Broncospasmo ed edema polmonare non cardiogeno
Penicillamina	Chelante, antinfiammatorio	Malattia di Wilson, artrite reumatoide giovanile, fibrosi epatiche multifattoriali	Sindrome di Goodpasture LES Bronchiolite obliterante
Corticosteroidi	Immunosoppressore	Patologie autoimmuni	Polmoniti
Ossigeno ad alti flussi			Distress respiratorio
Idroclorotiazide	Tiazidico	Ipertensione arteriosa	Infiltrati alveolo-interstiziali bilaterali

Continua nella pagina seguente

Tabella 5. Segue dalla pagina precedente

Farmaco	Classe farmacologica	Patologie correlate alla BPCO	Effetti a livello polmonare
FANS	Antinfiammatori, antipiretici, antidolorifici	Artrosi, artriti, ipertensione	Broncospasmo
Betalattamine	Antibiotici	Infezioni polmonari	Broncospasmo
ACE inibitori	Antipertensivi	Iperensione arteriosa, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica	Pneumopatia interstiziale ed iper-reattività bronchiale
Statine	Ipolipemizzanti	Ictus, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica	Pneumopatia interstiziale ed iper-reattività bronchiale
Citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, sertralina	Ssri	Sindrome depressiva	Pneumopatia interstiziale, iper-reattività bronchiale
Cimetidina Famotidina	H2 inibitori	Antiacidi	Broncospasmo
Codeina, morfina, ossicodone, idromorfone, fentanyl, brupenorfina	Oppioidi	Analgesici in sindromi dolorose croniche e acute (dolore neoplastico, fratture e artrosi)	Depressione dei centri respiratori del tronco dell'encefalo (soprattutto se presenti patologie polmonari) e aumento della rigidità muscolare della parete toracica
Lorazepam, diazepam, clorazepam, gardenale, pentobarbital, flunitrazepam	Benzodiazepine, barbiturici	Ansiolitici, ipnoinducenti, epilessia	Depressione dei centri del respiro del tronco dell'encefalo
Clorimipramina, amitriptilina, imipramina, nortriptilina	Antidepressivi triciclici	Sindrome depressiva	Depressione dei centri del respiro del tronco dell'encefalo
Aloperidolo, quetiapina, olanzapina, risperidone	Neurolettici	Demenza, psicosi	Depressione dei centri del respiro del tronco dell'encefalo

Bibliografia

- Marengoni A, Onder G. Steering Group Geriatrico AIFA. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/pazienti-con-multimorbilit%C3%A0-la-gestione-della-politerapia-e-i-rischi-delle-interazioni-farmacologiche>
- Gray SL, Hart LA. Meta-analysis of interventions to reduce adverse drug reactions in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:282-8.
- Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorbidity* 2011;1:28-44.
- Simon C. Prescribing in the elderly. *InnovAiT* 2008;1:813-9.
- Australian National Medicines Policy. NPS Medicine Wise. Disponibile su: <http://www.nps.org.au/about-us/our-history>
- Beers MH. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *American Geriatrics Society 2015 Up-*
- dated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:2227-46.
- Lindblad CI, Artz MB, Pieper CF, et al. Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. *Ann Pharmacother* 2005;39:412-17.
- Weng MC, Tsai CF, Sheu KL, et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *QJM* 2013;106:1009.
- Morrison D, Agur K, Mercer S, et al. Managing multimorbidity in primary care in patients with chronic respiratory conditions. *Primary Care Respir Med* 2016; 26:16043.
- Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. *BMJ Open* 2018;8:e018404.
- Boyd C, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-24.

13. 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.
14. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-61.
15. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:575-91.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Pocket Guide 2017 - Strategia globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO. Disponibile su: http://goldcopd.it/wp-content/uploads/materiali/2017/GOLD_Pocket_2017.pdf
17. Wang M, Liou J, Lin CW, et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2018;178:229-38.
18. Roblek T, Trobec K, Mrhar A, Lainscak M. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci* 2014;10:920-32.
19. Murray JF, Nadel JA. Trattato di medicina respiratoria, Vol II, Cap. 74. In: Fabbri L (a cura di). Patologia polmonare da farmaci. Ed Piccin; 1992.
20. Collard HR. Malattia polmonare indotta da farmaci. Disponibile su: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/pneumopatie-interstiziali-diffuse/malattia-polmonare-indotta-da-farmaci>
21. Schwaiblmair M. Drug Induced Interstitial Lung Disease. *Open Respir Med J* 2012;6:63-74.
22. King TE. Interstitial lung diseases. In: Kasper DL (ed.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. pp 1554-60.
23. Huchon G. Pneumopathies interstitielles. In: Godeau P (ed.). *Traité de médecine*, 4th edition. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion; 2004. pp 1035-9.
24. Camus P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004;71:301-26.
25. Prescrire Editorial Staff. Amiodarone: adverse effects even after the end of treatment. *Prescrire Int* 2006;15:62.
26. Prescrire Editorial Staff. Amiodarone-induced pneumonia. *Prescrire Int* 1996;5:22.
27. Amiodarone hydrochloride. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com Accessed: 19 Feb 2007.
28. Antineoplastics. Effects on the lungs. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com Accessed: 19 Feb 2007.
29. Methotrexate. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com Accessed: 19 Feb 2007.
30. Prescrire Editorial Staff. Pneumopathies dues au méthotrexate. *Rev Prescrire* 1993;13:265.
31. Prescrire Editorial Staff. Methotrexate: pneumonitis. *Prescrire Int* 2004;13:105.
32. Bleomycin sulfate. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com Accessed: 19 Feb 2007.
33. Cyclophosphamide. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com Accessed: 19 Feb 2007.
34. Irinotecan hydrochloride. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com Accessed: 19 Feb 2007.
35. Mitomycin. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com Accessed: 19 Feb 2007.
36. Prescrire Editorial Staff. Gefitinib: fatal pneumopathy. *Prescrire Int* 2003;12:142.
37. Prescrire Rédaction. Géfitinib: retrait d'une demande d'AMM. *Rev Prescrire* 2005;25:103.
38. Prescrire Editorial Staff. Erlotinib. *Prescrire Int* 2006;15:86-9.
39. Prescrire Editorial Staff. Non steroidal antiandrogens: pneumonitis. *Prescrire Int* 2003;12:141.
40. Flutamide. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com
41. Merivouri T, Kalliokoski A. Nitrofurantoin and pulmonary adverse reactions. *TABU* 2005;5:59-61.
42. Prescrire Editorial Staff. Nitrofurantoin: pulmonary adverse effects. *Prescrire Int* 2003;12:23.
43. Nitrofurantoin. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com Accessed: 19 Feb 2007.
44. Interferon alfa. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com
45. Penicillamine. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com
46. Infliximab. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com
47. Prescrire Rédaction. Léflunomide: atteintes respiratoires. *Rev Prescrire* 2003;23:269.
48. Prescrire Rédaction. Huile de paraffine par voie nasale: restrictions. *Rev Prescrire* 1998;18:195.
49. Prescrire Editorial Staff. Flecainide: interstitial pneumonia. *Prescrire Int* 2002;11:22-3.
50. Filgrastim. In: Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press. Disponibile su: www.medicinescomplete.com
51. Prescrire Rédaction. Statines: pneumopathie interstitielle, dermatoses et peut-être troubles de l'érection. *Rev Prescrire* 2005;25:672.
52. Gutstein HB, Akil H. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed. London: McGraw Hill Ed. Disponibile su: <http://files.books.elebd3.net/download-pdf-ebooks.org-kupd-306.pdf>
53. Schneider LS, Dagerma KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43.

54. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
55. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
56. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017 [Epub ahead of print].
57. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD; 2018. Disponibile su: <http://goldcopd.org/gold-reports/> Accessed: Jan 15, 2018.
58. D'Urzo A, Singh D, Garcia Gil E. Use of concomitant inhaled corticosteroids: pooled data from two phase III studies of aclidinium plus formoterol in COPD. *Primary Care Respir Med* 2017;27:13.
59. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial [published online, February 8, 2018]. *Lancet* 2018 [Epub ahead of print].
60. Guthrie B, Thompson A, Dumbreck S, et al. Better guidelines for better care: accounting for multimorbidity in clinical guidelines - structured examination of exemplar guidelines and health economic modeling. *Health Serv Deliv Res* 2017;5:1-152.
61. Antonelli Incalzi R, Pedone C, Pahor M. Multidimensional assessment and treatment of the elderly with COPD. In: V. Bellia and R. Antonelli Incalzi (eds.), *Respiratory Diseases in the Elderly*. European Respiratory Society Monographs; 2009.
62. Bierman MS, Tinetti ME. Precision medicine to precision care: managing multimorbidity. *Lancet* 2016; 388:2721-3.
63. Potena A. Comorbilità e malattie respiratorie: riflessioni personali. *Pneumorama-Riv Ital Med Respir* XIX 2012;72:6.
64. Campanini M, Nardi R. Ruolo del medico internista nell'appropriatezza: il punto di vista della FADOI. *Giorn Ital Farmacoecon Farmacoutil* 2016;8:12-24.

Esami di laboratorio essenziali per l'inquadramento del paziente anziano multimorbido

Michela Pelloso, Francesca Tosato, Mario Plebani

Dipartimento Strutturale Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedale Università di Padova, Italia

Introduzione

La multimorbilità, ossia l'associazione nello stesso paziente di più patologie croniche, rappresenta sempre più un evento comune dovuto all'invecchiamento della popolazione, alla maggior sopravvivenza di pazienti portatori di patologie croniche ed alle migliori possibilità diagnostiche e terapeutiche.¹ La gestione del paziente con multimorbilità rappresenta una sfida sia per il singolo professionista che per la didattica e la formazione continua del medico, ed infine per la sostenibilità del sistema sanitario. In effetti, la letteratura e l'esperienza della pratica corrente dimostrano lo scarso coordinamento, la carente integrazione di competenze, la duplicazione di richieste di esami diagnostici e di visite specialistiche con costi ingiustificati e percorsi diagnostico-terapeutici scarsamente centrati sui bisogni del paziente.

Uno dei problemi aperti, in realtà, è la difficoltà di definire se un quadro clinico sia da ritenere una *multimorbilità* o una complicanza di una precisa malattia: ad esempio, la retinopatia rappresenta una delle complicanze più frequenti del diabete mellito, ma in altri casi si assiste all'associazione di diverse patologie croniche, anche se esiste un nesso causale che evidenzia la natura sistemica dei sintomi e dei segni clinici.

In generale, per identificare gli esami di laboratorio essenziali per l'inquadramento del paziente anziano multimorbido, si ritiene necessario risalire alle principali patologie croniche che si associano e determinano questa condizione clinica e descrivere sulla

base delle-linee guida la tipologia di esami appropriati ed i criteri interpretativi. Le patologie più frequentemente in causa nella multimorbilità del paziente anziano sono il diabete, le dislipidemie, le patologie cardiovascolari, le malattie croniche respiratorie, le malattie del sistema nervoso, in particolare quelle di tipo degenerativo, le malattie croniche del rene, e le patologie muscolo-scheletriche.

Diagnosi e monitoraggio del diabete

Gli esami di laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio del diabete, sia nel caso di diabete di tipo 1 che di tipo 2, sono essenzialmente la glicemia a digiuno (FGP), a 2 ore dal carico orale (2-h PG) e l'emoglobina glicata (HbA1C).

La Tabella 1 riporta i criteri diagnostici raccomandati.

E' peraltro necessario aggiungere importanti considerazioni di tipo metodologico: i) nel caso della glicemia, sia a digiuno che dopo 2 ore dal carico orale di glucosio, è essenziale una corretta fase pre-analitica. E' perciò necessario che il campione venga centrifugato ed il plasma separato entro 30 minuti, oppure venga raccolto in una provetta contenente un inibitore della glicolisi (sodio fluoruro o tampone citrato); ii) l'HbA1C presenta vantaggi dal punto di vista della fase pre-analitica: non è necessario il digiuno per il paziente e la stabilità nel campione è migliore. Però nella fase analitica è raccomandata l'esecuzione del test con un metodo standardizzato. Per questo parametro, è bene ricordare possibili interferenze nel caso di presenza di varianti emoglobiniche (emoglobinopatie). Inoltre, nel caso di discordanza fra i risultati dell'HbA1C e la glicemia vanno considerate possibili situazioni fisiopatologiche quali gravidanza, trasfusioni, emodialisi e altre patologie che alterano il turnover degli eritrociti. In queste situazioni, vanno utilizzati solamente i criteri diagnostici basati sulla determinazione della glicemia.²

Monitoraggio

Nel monitoraggio del paziente diabetico, è raccomandato l'autocontrollo della glicemia da parte del pa-

Corrispondente: Mario Plebani, Dipartimento Strutturale Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedale Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italia.
Tel.: +39.049.8212792 - Fax: +39.049.663240.
E-mail: mario.plebani@unipd.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Pelloso et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(7):91-94

ziente. L'HbA1C va controllata e sono raccomandate tre determinazioni/anno; ulteriori determinazioni non aggiungono valore dato che la vita media dell'eritrocita è 120 giorni circa.

Diagnosi e monitoraggio dello scompenso cardiaco

Peptidi natriuretici

La scoperta, che risale a circa 30 anni orsono della presenza in estratti atriali di peptidi biologicamente attivi capaci di promuovere una rapida e massiva diuresi e natriuresi, oltre a vasodilatazione, ha portato successivamente allo sviluppo di metodi di determinazione dell'ormone attivo, il peptide natriuretico-B (BNP) e del peptide N-terminale proBNP (NT-proBNP). Per entrambi questi biomarcatori sono state raccolte prove a supporto del loro utilizzo per assistere nella diagnosi ed esclusione dello scompenso cardiaco (HF), particolarmente in pazienti che si presentino in pronto Soccorso con dispnea (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A), e per stabilire la prognosi e la gravità della malattia (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A) sia nei pazienti con HF cronico che acuto scompensato. Dati più recenti suggeriscono il valore della determinazione di questi biomarcatori nei pazienti a rischio di sviluppare HF e nel corso dell'ospedalizzazione per stabilire la prognosi al momento della dimissione (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B-R). Le linee-guida attuali prevedono pertanto la determinazione dei peptidi natriuretici per questi obiettivi clinici.³

Nella letteratura non vi sono prove a favore di uno dei due peptidi natriuretici, anche se dal punto di vista della stabilità pre-analitica e della capacità di discriminazione fra le varie fasi dello scompenso cardiaco, l'NT-proBNP presenta migliori prestazioni. Nel caso del BNP, si ritiene che in pazienti con dispnea acuta, valori inferiori a 100 ng/L abbiano un valore predittivo negativo (diagnosi di esclusione) superiore al 90%, mentre valori >500 ng/L sono altamente suggestivi di HF. Nel caso dell'NT-proBNP, la concentrazione che permette di escludere HF è <300 ng/L, mentre esi-

stono valori età-dipendenti per suggerire la diagnosi, come da Tabella 2.

Valori di NT-proBNP superiori a 5180 ng/L al momento del ricovero sono fortemente predittivi di mortalità a 76 giorni, e valori >986 ng/L sono predittivi di mortalità ad 1 anno, così come valori >4137 ng/L al momento della dimissione sono predittivi di prognosi infausta.

Troponina

La recente introduzione di metodi ad alta sensibilità per la determinazione della troponina, ha consentito l'utilizzo di questi marcatori (cTnI e cTnT) per il monitoraggio della maggior parte dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF). In questo gruppo di pazienti, infatti, particolarmente sopra i 70 anni, i livelli dei marcatori risultano spesso al di sopra del limite decisionale (99th percentile della distribuzione di una popolazione di soggetti sani).

Da un punto di vista clinico, è importante sottolineare come i livelli circolanti di cTnT possano essere aumentati anche nei pazienti con patologie neuromuscolari, nei quali per escludere un danno miocardico è quindi appropriata la determinazione della concentrazione di cTnI. Il coinvolgimento cardiaco deve essere comunque valutato integrando le valutazioni di ECG ed ecocardiogramma e dei livelli di BNP/NT-proBNP.

Livelli elevati di troponina in pazienti con HF cronica o acuta scompensata si associano a prognosi peggiore, così come una loro riduzione significativa e persistente in seguito a terapia farmacologica si associa ad un migliore outcome clinico. Per questi motivi le linee guida 2013 AACF/AHA per il management della HF raccomandano il dosaggio routinario della troponina, in aggiunta a quello dei peptidi natriuretici, per una migliore stratificazione del rischio (evidenza classe I livello A). Il valore prognostico delle tropoine cardiache è indipendente e aggiuntivo a quello degli altri fattori di rischio e marcatori cardiovascolari. Parallelamente è necessario tenere conto del fatto che un aumento della troponina in pazienti con HF non è univocamente correlato alla diagnosi di IMA.

Tabella 1. Criteri diagnostici del diabete.

- a) FGP (glicemia a digiuno) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Il digiuno dev'essere di 8 ore*
 - b) 2-h PG ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante prova da carico orale di glucosio (75 g) - OGTT*
 - c) HbA1C $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)*
- Oppure, nel caso di paziente con chiari sintomi di iperglicemia o crisi iperglicemica
- d) Glicemia ≥ 200 mg/dL (7,0 mmol/L)

*Nel caso l'iperglicemia non sia chiaramente evidente, il risultato dell'esame va confermato con un secondo prelievo a distanza di poco tempo.

Dislipidemie: colesterolo e rischio cardiovascolare

Studi epidemiologici osservazionali su larga scala hanno evidenziato una forte e lineare correlazione tra colesterolemia, mortalità e incidenza di cardiomiopatia ischemica, con particolare associazione tra livelli di LDL e rischio cardiovascolare.

Il sistema SCORE europeo è stato elaborato per stimare il rischio a 10 anni del primo evento fatale su base aterosclerotica (IMA, ACS, stroke, arteriopatia periferica, morte improvvisa). Sulla base della condizione clinica i soggetti vengono classificati a rischio basso, medio, alto o molto alto, e di conseguenza alle diverse categorie viene assegnato un diverso livello target di LDL:⁴ i) rischio basso (target LDL <115 mg/dL); ii) rischio medio (target LDL <115 mg/dL); iii) rischio alto (target LDL <100 mg/dL); iv) rischio molto alto (target LDL <70 mg/dL).

In particolare, nel paziente comorbido affetto da diabete mellito e dislipidemia: i) diabete senza danno d'organo e senza altri fattori di rischio cardiovascolari (fumo, ipertensione): rischio alto, target LDL <100 mg/dL; ii) diabete con danno d'organo e/o con altri fattori di rischio cardiovascolare (fumo, ipertensione): rischio molto alto, target LDL <70 mg/dL o riduzione > del 50%.

Nel paziente comorbido affetto da insufficienza renale cronica e dislipidemia: i) stadio III (clearance della creatinina 30-59 mL/min): rischio alto, target LDL <100 mg/dL; ii) stadio IV (clearance della crea-

tinina 15-29 mL/min): rischio molto alto, target LDL <70 mg/dL.

Insufficienza renale cronica

Le linee guida internazionali (KDIGO) suggeriscono la determinazione della creatinina sierica e dell'eGFR (secondo la formula CKD-EPI) come test di primo livello per la valutazione della funzionalità renale. L'evidenza di patologia renale si ha con eGFR_{cr} <60 mL/min per 1,73 m² o di fronte ad un aumento della creatinina di più del 50% in 7 giorni o di 0,3 mg/dL in 2 gg.

In presenza di condizioni cliniche o fisiologiche che limitino l'accuratezza diagnostica di questi test, è possibile utilizzare come test alternativi e di conferma la clearance della creatinina e/o la cistatina C per la stima dell'eGFR_{cys}. In particolare, è noto come sia appropriato richiedere la clearance della creatinina nelle seguenti condizioni riportate in Tabella 3.

Altro esame di importanza clinica riconosciuta e che è ritenuto essenziale nello studio di funzionalità renale è la determinazione dell'albumina urinaria e l'espressione del rapporto albumina/creatinina urinaria (ACR).

Patologie ematologiche: emocromo

Nel paziente comorbido le condizioni ematologiche di più frequente riscontro sono le anemie e le sin-

Tabella 2. Peptidi natriuretici e cut-off raccomandati.

Peptide natriuretico	HF improbabile	HF probabile	
BNP	<100 ng/L	>500 ng/L	
NT-proBNP	<300 ng/L	<50 anni	>450 ng/L
		50-75 anni	>900 ng/L
		>75 anni	>1800 ng/L

Tabella 3. Condizioni nelle quali non è possibile utilizzare eGFR.

Età estreme (bambini e anziani):	
1.	Peso corporeo eccessivo (obesità) o scarso (BMI <18,5 kg/m ²)
2.	Malnutrizione (cirrosi e insufficienza renale terminale)
3.	Grandi anomalie della massa muscolare
4.	Dieta con introito elevato o ridotto di creatina
5.	Gravidanza
6.	Variazioni rapide della funzionalità renale
7.	Individualizzazione del dosaggio di farmaci con elevata tossicità

Tabella 4. Dati di laboratorio ed elementi clinici caratteristici delle MDS.

1.	Citopenie nel sangue periferico
2.	Displasia morfologica
3.	Blasti <20%
4.	Alterazioni citogenetiche molecolari
5.	Rischio di evoluzione in leucemia acuta

dromi mielodisplastiche (MDS). Entrambe possono essere secondarie a diverse cause (es. carenze nutrizionali, malattie croniche, terapie) e il loro inquadramento diagnostico richiede in prima istanza l'esame emocromocitometrico con osservazione dello striscio di sangue periferico.

L'anemia può essere definita come la condizione in cui la concentrazione dell'emoglobina misurata con metodo automatico ed espressa in g/dL o g/L è diminuita al di sotto del valore di riferimento specifico per età e genere (secondo il WHO, adulti sopra i 15 anni di età inferiore a 130 g/L nei maschi e inferiore 120 g/L nelle femmine).

Le mielodisplasie (MDS) sono un gruppo eterogeneo e complesso di patologie ematologiche clonali dell'adulto anziano che coinvolgono la cellula staminale ematopoietica e che producono un'emopoiesi alterata ed inefficace per difetti irreversibili della differenziazione cellulare e aumentata apoptosi. Sono caratterizzate da dati di laboratorio e clinici riassunti nella Tabella 4.

Infiammazione e sepsi: VES, PCR e procalcitonina

La velocità di eritrosedimentazione (VES) si alza dopo 24-48 h dall'inizio del fenomeno infiammatorio e scende lentamente dopo la risoluzione dello stesso. Valori molto elevati (>100 mm/h) sono inoltre molto specifici per la presenza infezione, tumori e arteriti.

Il rialzo della proteina C reattiva (PCR) comincia dopo 12-24 ore dall'inizio dell'infiammazione e raggiunge il picco entro 2-3 giorni. I metodi ad alta sensibilità consentono poi di identificare valori tra 2 e 10 mg/dL caratteristici della cosiddetta *infiammazione metabolica*, associata a condizioni non infettive come ad esempio cardiopatia ischemica, uremia e fumo.

La procalcitonina (PCT) è un marcatore più sensibile e specifico rispetto alla PCR per distinguere tra infezioni batteriche e infiammazione di origine non infettiva. E' provata la sua utilità clinica nella decisione di iniziare a sospendere la terapia antibiotica (*antibiotic stewardship*). Livelli sierici misurabili si riscontrano entro 3-6 h dall'inizio del processo infettivo e il picco viene raggiunto entro le 24 h. E' importante tenere presente che il ruolo della procalcitonina e degli altri biomarcatori nella sepsi è principalmente quello di supportare l'iter decisionale clinico ma che le decisioni terapeutiche (inizio, modifiche e sospensioni della terapia antibiotica) non dovrebbero essere prese sulla base dei risultati dei soli biomarcatori.⁵

Bibliografia

1. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care* 2018;41:S13-S27.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
4. Gulizia MM, Colivicchi F, Ricciardi G, et al. ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/GICR-IACPR/SICI-GISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA Joint consensus document on cholesterol and cardiovascular risk: diagnostic-therapeutic pathway in Italy. *Eur Heart J Suppl* 2017;19:D3-D54.
5. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv098.

Schemi riassuntivi

Paziente affetto da BPCO		Azioni da intraprendere
Riscontro delle seguenti alterazioni	Sospetto clinico	
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare positiva per malattie epatiche - Anamnesi personale positiva per HCV ed HBV o malattie epatiche di altra natura, per rischio di infezioni (intervento chirurgici/odontoiatrici) e trasfusioni con componenti ematici o storia di ipertransaminasemia - Riscontro laboratoristico di aumento delle transaminasi +/- piastrinopenia +/- anemia e neutropenia +/- riduzione dell'albumina +/- aumento delle gammaglobuline +/- aumento dell'INR - Riscontro obiettivo di fegato di consistenza aumentata e margini irregolari +/- splenomegalia +/- ascite +/- spider naevi +/- circoli collaterali addominali +/- eritema palmare +/- ginecomastia +/- subittero o ittero o aumento della bilirubina +/- flappingtremor +/- foetorhepaticus +/- - Anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari e patologia diabetica - Sovrappeso - Obesità - Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL o glicemia non a digiuno ≥ 200 mg/dL - Segni obiettivi di neuropatia 	<ul style="list-style-type: none"> - Malattia epatica cronica 	<ul style="list-style-type: none"> - Sierologia per Ab anti- HCV e HbsAg - Esami di citofisi epatica e di indici di colestasi - Valutazione assetto coagulativo, dosaggio albumina - Ecografia dell'addome - Fibroscan - EGD-scopia (per ricerca di varici esofagee)
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari - Anamnesi positiva per angina, dispnea da sforzo, ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, diabete mellito, nefropatia e fumo - Alterazioni ischemiche ECG (onde Q, ST sottoslivellato, T invertite e BBsx) - Incremento ombra cardiaca al RX torace - Incremento BNP - Incremento troponina - Obesità o sovrappeso 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabete mellito 	<ul style="list-style-type: none"> - Esecuzione emoglobina glicata - Ricerca se confermata la patologia diabetica di danno d'organo (neuropatia/cardiopatia/nefropatia/vasculopatia) o di fattori di rischio per malattie cardiovascolari (fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, nefropatia)
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari - Anamnesi positiva per cardiopatia ischemica (IMA, rivascularizzazione) ipertensione arteriosa, diabete mellito, fumo, dislipidemia e nefropatia - Esposizione a farmaci cardiotossici/radiazioni - Uso di diuretici - Ortopnea/dispnea parossistica notturna - Incremento ombra cardiaca al RX torace - Rantoli, edemi bilaterali arti inferiori terzo tono cardiaco, turgore delle giugulari - NT- proBNP ≥ 125 pg/mL e BNP ≥ 35 pg/mL 	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatia ischemica 	<ul style="list-style-type: none"> - Esecuzione ecocardiogramma - Esecuzione prova da sforzo se riscontro di alterazioni ecocardiografiche e/o sintomi suggestivi - Ricerca di fattori di rischio per malattie cardiovascolari (abitudine al fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, nefropatia) con successivo trattamento
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, per decadimento cognitivo e malattie neurologiche genetiche - Anamnesi personale positiva per fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, cardiopatie, stenosi carotidea, patologie onco-ematologiche, stenosi carotidea e fumo) - Anamnesi personale positiva per traumi cranici progressi - Anamnesi personale positiva per assunzione di farmaci antiaggreganti, anticoagulanti, farmaci con attività anticolinergica, neurolettici e sedativi ipnotici - Peso e modificazioni ponderali - Alterazioni dell'autonomia dell'attività di vita quotidiana - Disturbi cognitivi o psico-comportamentali - Alterazioni sfinteriche - Alterazioni del sonno - Alterazioni della capacità comunicativa, della memoria e dell'orientamento - Segni obiettivi neurologici focali (piramidali, cerebellari e sensitivi) 	<ul style="list-style-type: none"> - Scompenso cardiaco 	<ul style="list-style-type: none"> - Esecuzione ecocardiogramma - Ricerca di fattori di rischio per malattie cardiovascolari (abitudine al fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, nefropatia) con successivo trattamento
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare positiva per fattori di rischio cardiovascolari e cerebrovascolari, per decadimento cognitivo e malattie neurologiche genetiche - Anamnesi personale positiva per fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, cardiopatie, stenosi carotidea, patologie onco-ematologiche, stenosi carotidea e fumo) - Anamnesi personale positiva per traumi cranici progressi - Anamnesi personale positiva per assunzione di farmaci antiaggreganti, anticoagulanti, farmaci con attività anticolinergica, neurolettici e sedativi ipnotici - Peso e modificazioni ponderali - Alterazioni dell'autonomia dell'attività di vita quotidiana - Disturbi cognitivi o psico-comportamentali - Alterazioni sfinteriche - Alterazioni del sonno - Alterazioni della capacità comunicativa, della memoria e dell'orientamento - Segni obiettivi neurologici focali (piramidali, cerebellari e sensitivi) 	<ul style="list-style-type: none"> - Patologie cerebrovascolari e/o neurodegenerative 	<ul style="list-style-type: none"> - Esami laboratoristici di I livello (emocromo, coagulazione, elettroliti, funzionalità epatica e renale, profilo lipidico, glicemia, vitamina B 12, folati, TSH) - Esami laboratoristici di II livello (elettroforesi proteina, omocisteina, HIV, VDRL) - Esecuzione mini- mental test - ECG (escludere aritmia) - Doppler TSA (escludere aterosclerosi) - TC-RMN encefalo per quantificazioni atrofia cerebrale e leucoaratosi - Approfondimenti specialistici: <ul style="list-style-type: none"> - Angio TC o angio- RMN - Ecocardiogramma transtoracico - Dosaggio marcatori liquorali - Esami di medicina nucleare (PET cerebrale, SPECT cerebrale)

Paziente affetto da BPCO	
<p>Riscontro delle seguenti alterazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi personale positiva per fattori di rischio (fumo, assunzione di corticosteroidi, ipogonadismo, anemia, ridotta attività fisica, ridotta esposizione solare e depressione) - Basso BMI - Anamnesi personale positiva per fratture in assenza di trauma o per trauma a bassa energia - Riscontro RX torace o RX colonna di frattura da compressione di uno o più somi vertebrali - Riscontro alla MOC di un T-score $\leq -2,5$ nella donna e $\leq -2,8$ nell'uomo <p>Anamnesi personale positiva per politerapia farmacologica</p>	<p>Sospetto clinico</p> <p>Sospetta osteoporosi</p> <p>Azioni da intraprendere</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esami laboratoristici di 1 livello: calcio, fosforo, calcitria, fosfatasi alcalina, VES, protidemia con elettroforisi, esame urine - RX in due proiezioni della colonna lombo-sacrale in posizione supina - Esecuzione MOC - RMN della colonna (in caso di necessità di stabilire il timing della frattura vertebrale) - Avvio di terapia farmacologica se: - BPCO con documentata frattura da fragilità vertebrale e/o femorale - T-score $\leq -2,5$ e rischio globale elevato - T-score $> -2,5$ e $< -1,0$ + terapia steroidea e/o fratture non vertebrali non femorali <p>Rischio di reazione avversa ai farmaci</p> <p>Rischio di sospensione impropria del trattamento</p>
<p>Riscontro delle seguenti alterazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare positiva per MICI - Anamnesi fisiologica positiva per fumo, assunzione di FANS, appendicectomia, pregressa diagnosi di MICI, uso cronico di farmaci antidiarroidici - Assunzione di farmaci quali: budesonide/altri corticosteroidi, ASA/sulfasalazina, ciprofloxacina/metronidazolo, infliximab/adalimumab - Presenza di dolore addominale, diarrea con/senza rettorragia, interessamento perineale, febbre, sintomi extraintestinali (sintomi muscolo-scheletrici, manifestazioni dermatologiche oppure interessamento del distretto testa-collo: occhio, orecchio, bocca e vie aeree digestive superiori) - Patologia anorettale/perineale (fistole/assessi) - Massa addominale obiettivamente o evidenziata all'imaging - Aumento laboratoristico di incremento degli indici di flogosi - Riscontro laboratoristico di piastrinosi, anemia sideropenica o macrocitica o normocitica da disordine cronico, ipoalbuminemia, alterazione degli indici di citolisi epatica, positività ASCA, positività ANCA 	<p>Eseguire sempre la riconciliazione terapeutica</p> <p>Evitare l'introduzione di nuovi farmaci se non strettamente necessario per evitare pericolose sovrapposizioni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Attenzione alle possibili interazioni tra beta 2 agonisti a breve e lunga durata con xantine, corticosteroidi, diuretici, digossina e amiodarone e beta bloccanti - Attenzione alle possibili interazioni tra anticolinergici e aloperidolo, amitriptilina, amantadina, baclofen, carbamazepina, clorpromazina, colchicina, furosemide, loperamide, olanzapina, paroxetina, prometazina, quetiapina - Attenzione alle possibili interazioni tra teofilina e chinolonici, cimetidina, eritromicina, lincosamidi, fluvoxamina, contraccettivi, allopurinolo, barbiturici e fenitoina - Attenzione alle possibili interazioni tra Diprofilina (difillina) e carvedilolo, metoprololo e salmeterolo - Attenzione alle possibili interazioni tra doxifillina e allopurinolo, fenitoina e anticonvulsivanti, propranololo, cimetidina - Ciprofloxacina e salbutamolo - Attenzione alle possibili interazioni tra corticosteroidi inalatori e induzione polmonite e osteoporosi - Attenzione alle possibili interazioni tra corticosteroidi per os e sviluppo diabete mellito, scompenso cardiaco, ulcera peptica, reflusso gastro-esofageo, sarcopenia, osteoporosi e malnutrizione - Attenzione alle possibili interazioni tra inibitori della PDE4 e fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, induttori enzimatici del citocromo P450 e teofilina - Attenzione alle possibili interazioni tra mucolitici, antifosfidanti e acetilcisterina, betalattamici, ambroxolo, sobrelolo e betalattamici - Attenzione alle possibili interazioni tra leucotrieni e fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, induttori enzimatici del citocromo P450 e teofilina - Attenzione alle possibili interazioni tra antibiotici (eritromicina, claritromicina, amoxicillina, cefalosporine, fluorochinoloni, doxiciclina, aminoglicosidi) e statine, warfarin, metotrexate e antidiabetici orali <p>Sospetta MICI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esecuzione coprocultura - Esecuzione autoimmunità (ASCA e ANCA) - Esecuzione calproteina fecale - Esecuzione ileocolonscopia con biopsie

Paziente affetto da BPCO		Azioni da intraprendere
Riscontro delle seguenti alterazioni	Sospetta ipertensione arteriosa	
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari e ipertensione arteriosa - Anamnesi familiare e personale di dislipidemia - Anamnesi familiare e personale di diabete mellito (assunzione di farmaci ipoglicemizzanti, elevate livelli di glicemia, poliuria) - Abitudine al fumo o progressiva abitudine al fumo - Sovrappeso, obesità - Apnee notturne e russamento notturno - Basso peso alla nascita - Abitudini alimentari scorrette - Storia di cefalea, vertigine, alterata visione, IIA, deficit sensitivi e motori - Ictus, rivascolarizzazione carotidea - Dolore toracico, dispnea da sforzo, edemi declivi, infarto miocardico, rivascolarizzazione - Storia di sincopi - Disfunzioni cognitive - Arteriotopia periferica - Storia di apnee ostruttive notturne o malattia polmonare cronica 	<ul style="list-style-type: none"> - Indagini di laboratorio: emoglobina e/o ematocrito, glicemia a digiuno, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi, potassiemia e sodiemia, acido urico, esame urino-microscopico, microalbuminuria - ECG 	
Riscontro delle seguenti alterazioni	Sospetta embolia polmonare	
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare e personale per TEV - Dispnea in assenza di chiari segni di riacutizzazione - Sintomi e segni suggestivi di riacutizzazione bronchitica - Neoplasia attiva o storia di neoplasia - Geneva score semplificato >3 - Aumento del d-dimero - Aumento delle pressioni polmonari o disfunzione ventricolare all'ecocardiogramma 	<ul style="list-style-type: none"> - Esecuzione angio-TC arterie polmonari per conferma diagnostica. In caso di controindicazioni esecuzione scintigrafia polmonare - Esecuzione pro-BNP e troponina per la stratificazione del rischio 	
Riscontro delle seguenti alterazioni	Sospetta insufficienza renale cronica	
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare e personale per malattie renali (esempio rene policistico) e/o storia di trapianto renale - Anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete mellito - Creatinemia nel range superiore di normalità - Proteinuria nell'esame delle urine microscopico - Alterazioni del sedimento urinario - Alterazioni degli elettroliti ed altre alterazioni legate a disordini tubulari - Alterazioni strutturali rilevate con tecniche di immagine 	<ul style="list-style-type: none"> - Calcolo del filtrato glomerulare (FG) secondo la formula MDRD e la CKD-Epi - E' possibile porre diagnosi di insufficienza renale cronica in presenza di: <ul style="list-style-type: none"> - riduzione del FG <60 ml/min - presenza di danno renale legato a proteinuria, alterazioni del sedimento urinario, alterazioni degli elettroliti ed altre alterazioni legate a disordini tubulari, alterazioni dell'istologia renale, alterazioni strutturali rilevate con tecniche di immagine e storia di trapianto di rene 	
Riscontro delle seguenti alterazioni	Sospetta fragilità	
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare e personale per malattie cerebrovascolari - Cadute ricorrenti - Instabilità della marcia - Ridotta mobilità - Facile esauribilità fisica - Decadimento cognitivo - Perdita di peso non intenzionale 	<ul style="list-style-type: none"> - Valutazione del <i>frailty phenotype</i> secondo i seguenti items: <ol style="list-style-type: none"> Perdita di peso non intenzionale \geq 5 kg negli ultimi 6 mesi Velocità del passo <20° percentile della distribuzione sesso-specifica Forza di prensione <20° percentile della distribuzione sesso-specifica Ridotta attività fisica Facile esauribilità - La presenza di 1 o 2 di questi fattori identifica una situazione di pre-fragilità, mentre la presenza di 3 o più fattori identifica i soggetti fragili 	
Riscontro delle seguenti alterazioni	Sospetta arteriopatia arti inferiori	
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi familiare e personale positiva per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari - Anamnesi familiare e personale di dislipidemia - Anamnesi familiare e personale di diabete mellito (assunzione di farmaci ipoglicemizzanti, elevate livelli di glicemia, poliuria) - Abitudine al fumo o progressiva abitudine al fumo - Sovrappeso, obesità - Sintomi di claudicatio - Età >70 anni 	<ul style="list-style-type: none"> - Calcolo ABI - Se ABI <0,90 esecuzione Doppler arterioso per conferma arteriopatia 	

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F. +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5,
27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Pubblicato: dicembre 2018.

Non-commercial use only